

Untersuchungen zur Totalsynthese von Cripowellin

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Marcel Sperner
geboren in München

Mainz, August 2018

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2014 bis Juli 2018 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Betreuung von [REDACTED] [REDACTED] angefertigt.

Kurzzusammenfassung

Als Schlüsselschritt einer stereoselektiven Synthese von *Cripowellin* wurde die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung untersucht. Diese stellt eine Auxiliar-kontrollierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung dar, die nach Acylierung eines substituierten *N*-Allylpyrrolidins durch ein Keten bei Temperaturen um 0 °C abläuft. Sie soll zum gezielten Aufbau des entscheidenden Stereozentrums des Zielmoleküls dienen. Hierbei wurden die Einflüsse des verwendeten Pyrrolidin-Auxiliars, der Struktur des Acylierungsreagenzes (Carbonsäurefluorid) und des Substrats untersucht. Bei den Umlagerungsreaktionen wurden relativ große Anteile an *syn*-konfigurierten Produkten isoliert, die auf das unerwartete Durchlaufen wannenförmiger Übergangszustände hinweisen. Es konnte gezeigt werden, dass die Entstehung der *syn*-Produkte maßgeblich von der Struktur des Substrats anhängig ist. Auf Grundlage der Kristallstruktur eines Umlagerungsproduktes und durch Derivatisierungen konnten die absoluten Konfigurationen der Mehrzahl der Umlagerungsprodukte bestimmt werden. Die erhaltenen 4-Pentensäureamide konnten unter milden Bedingungen in 4-Iodmethyl- γ -lactone überführt werden. Ausgehend von diesen gelang eine für die *Cripowellin*-Synthese hoch wertvolle Oxiranyl- ϵ -lactamsynthese durch eine Reaktionskaskade aus nukleophiler Substitution durch ein primäres Amin, intramolekulare Lactambildung und Epoxidbildung durch Substitution von Iodid durch das frei werdende Alkoholat. Die im Rahmen dieser Arbeit erarbeitete Synthese ermöglicht somit die Darstellung wichtiger Vorstufen, die in Vorarbeiten durch die Epoxidierung von Vinyl- ϵ -Lactamen nur mit sehr niedrigen Ausbeuten erhalten werden konnten.

Abstract

The zwitterionic Aza-Claisen rearrangement was investigated as the key step within a stereoselective synthesis towards *cripowellin*. This reaction represents an auxiliary controlled [3,3]-sigmatropic rearrangement which occurs in consequence of the acylation of a substituted *N*-allylpyrrolidine via a ketene at temperatures around 0 °C. The reaction is applied to generate the crucial stereogenic center of the target molecule. The influences of the pyrrolidine auxiliary, the structure of the acylating reagent (acid fluoride), and the substrate were investigated. These rearrangement reactions yielded relatively high percentages of unexpected *syn*-configured products, which show that boat-like transition-states are populated during the reaction. It could be demonstrated that the occurrence of *syn*-products mainly depends on the structure of the substrate. The absolute configurations of most rearrangement products could be determined with relation to an x-ray crystal structure and via the comparison of derivatives. 4-pentenic acid amides, obtained via Aza-Claisen reaction, were transformed into 4-iodomethyl- γ -lactones, which could be used as starting material for a highly interesting oxiranyl- ϵ -lactam synthesis. This transformation proceeds as a cascade involving nucleophilic substitution by a primary amine, intramolecular lactam formation, and epoxidation via substitution of iodide by the released alkoxide. This synthesis gains access to important precursors, which could not be obtained by epoxidation of vinyl- ϵ -lactams in previous studies.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	2
1 Allgemeiner Teil.....	4
1.1 Alkaloide	4
1.2 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen.....	13
1.3 Versuche zur Synthese des Cripowellin-Aglycons.....	22
2 Spezieller Teil.....	35
2.1 Aufgabenstellung	35
2.2 Retrosynthese	36
2.3 Syntheseplan	38
2.4 Auxiliar-Synthesen	48
2.5 Carbonsäurefluoride	52
2.6 Allylamin-Synthesen	54
2.7 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.....	63
2.8 Strukturaufklärung.....	80
2.9 Identifizierung von Rotameren	103
2.10 Versuche zur Azepin-Synthese.....	110
3 Zusammenfassung & Ausblick	126
4 Experimenteller Teil	136
4.1 Materialien und Methoden	136
4.2 Auxiliarsynthesen.....	141
4.3 Piperonyl-Derivate	156
4.4 Carbonsäurefluoride	168
4.5 Stannane.....	171
4.6 Stille-Kupplung	175
4.7 Substitution unter Allylinversion.....	175
4.8 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.....	183
4.9 Derivatisierung von Umlagerungsprodukten	223
4.10 Iodlactonisierung	238
4.11 Derivatisierung von Iodlactonen	254
Literatur.....	274
Spektrenanhang.....	280

Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
aq.	wässrig
Äq.	Aquivalente
Ar	Aryl
Aux	Auxiliar
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
BuLi	<i>normal</i> -Butyllithium
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	engl.: correlation spectroscopy
d.r.	Diastereomerenverhältnis
dba	Dibenzylidenaceton
DCM	Dichlormethan
DHP	Dihydropyran
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin, Hünig-Base
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DQF-COSY	engl.: double-quantum filtered COSY
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
EE	Ethylacetat, Essigsäureethylester
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
<i>ent</i>	enantiomer
EtOH	Ethanol
FEP	2-Fluor-1-ethylpyridiniumtetrafluorborat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HP	Hauptprodukt
HPLC	engl.: high performance liquid chromatography
HSQC	engl.: heteronuclear single quantum coherence
iPr	<i>iso</i> -Propanol, 2-Propanol
<i>iPr</i>	<i>iso</i> -Propyl
<i>k</i>	Kapazitätsfaktor
<i>l/r</i>	<i>lyxo/ribo</i> -Verhältnis
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
MOM	Methoxymethyl
Ms	Mesyl, Methansulfonyl

NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NOESY	engl.: nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
NP	Nebenprodukt
nuk.	nukleophil
o.	oder
<i>p</i> -ClPh	<i>para</i> -Chlorphenyl
Pd/C	Palladium(0) auf Aktivkohle
PE	Petrolether (Sdp.: 40-60 °C)
PG	Schutzgruppe (engl.: <i>protecting group</i>)
Ph	Phenyl
PIFA	(Bis(trifluoracetoxy)-iod)-benzol
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
r.t.	Raumtemperatur
<i>rac</i>	racemisch
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
R ⁿ	organischer Rest
Rot.	Rotamer
s.o.	siehe oben
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin
T	Temperatur
t'	netto-Retentionszeit
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
t-Bu, <i>tert</i> -Bu	tertiär-Butyl, 1,1-Dimethylethyl
TDA-1	Tris(2-(2-methoxyethoxy)-ethyl)-amin
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMEDA	Tetramethylenethyldiamin
Ts	Tosyl, <i>para</i> -Toluolsulfonyl
Uml.	Umlagerung
vergl.	vergleiche
X ^c	chirales Auxiliar
<i>x/a</i>	<i>xylo/arabino</i> -Verhältnis
z.B.	zum Beispiel

1 Allgemeiner Teil

1.1 Alkaloide

Unter dem Begriff *Alkaloide* versteht man eine große und vielfältige Gruppe stickstoffhaltiger, organischer Verbindungen, die als Sekundärmetaboliten in Organismen auftreten und sich durch vielfältige Wirkungen auf den menschlichen und tierischen Organismus auszeichnen. Als der Terminus *Alkaloid* 1818 von Meißner geprägt wurde, bezeichnete er pflanzliche Inhaltsstoffe mit stark basischen Eigenschaften und starker biologischer Wirkung. Seither hat die Definition signifikante Veränderungen erfahren und umfasst eine weitaus größere Gruppe an Verbindungen.¹ Zu ihnen werden sowohl sekundäre und tertiäre Amine, quartäre Ammonium-Verbindungen sowie neutrale Stickstoffverbindungen wie Amide und *N*-Oxide gezählt. Zwar wurden sie traditionell aus Pflanzen isoliert, treten aber auch in Tieren, wie Insekten, wirbellosen Meerestieren und in Mikroorganismen auf.² S. W. Pelletier versuchte 1983 eine allgemein gültige Definition zu finden: „Ein Alkaloid ist eine zyklische Verbindung, die einen in einem negativen Oxidationszustand befindlichen Stickstoff enthält und begrenzte Verbreitung in lebenden Organismen hat.“³ Aufgrund ihrer hohen strukturellen Vielfalt ist jedoch keine einheitliche Definition des Begriffs anerkannt. Es ist üblich, Alkaloide entweder nach ihrer Struktur, Herkunft, Biogenese oder ihrer pharmakologischen Wirkung zu klassifizieren.¹

Es gibt Hinweise darauf, dass bereits im alten Ägypten vor 4000 Jahren Pflanzen für medizinische Anwendungen genutzt wurden, darunter Opium, schwarzes Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*) sowie Zeitlose (*Colchium*), die allesamt Alkaloide als Wirkstoffe enthalten.¹ Dass Alkaloide bzw. Alkaloide beinhaltende Präparate wie Opium, Kaffee oder Tee aufgrund ihrer biologischen Aktivität zumindest seit mehreren hundert Jahren medizinische Verwendung erfahren, ist hingegen gewiss.²

Als erstes Alkaloid wurde Morphin (**1**) im Jahre 1805 von Sertürner aus Opium, für dessen schmerzlindernde Eigenschaft es als Wirkstoff maßgeblich verantwortlich ist, isoliert und charakterisiert. Zwischen 1817 und 1820 isolierten die Labore von P.-J. Pelletier und Caventou eine Vielzahl an Alkaloiden mit pharmakologischer Relevanz aus pflanzlichen Rohstoffen. Unter diesen ist neben Strychnin, Brucin, Piperidin, Koffein und vielen mehr auch das Chinin (**2**), welches eine große Bedeutung bei der Behandlung von Malaria besitzt. Es wurde aus Chinarinde isoliert, deren Verwendung für diesen Zweck schon lange bekannt war.⁴ Bereits kurz nach dessen Entdeckung begannen Koch (1823) und Pelletier (1826) unabhängig voneinander die industrielle Chininproduktion.^{4,5}

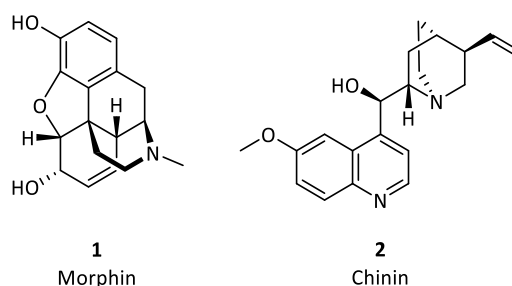


Abbildung 1: Die früh entdeckten Alkaloide Morphin und Chinin.

Aufgrund ihrer Bedeutung als Wirkstoffe blieb die Alkaloid-Forschung seither ein sehr lebhaftes Forschungsgebiet. Während 1939 bereits etwa 200 Alkaloide isoliert und ihnen mit den Mitteln jener Zeit eine Struktur zugewiesen worden war, stieg diese Zahl, begünstigt durch Fortschritte bei spektroskopischen und chromatographischen Verfahren, bis 2008 auf 12000.^{2,6}

1.1.1 Alkaloidsynthese

Ihrer hohen pharmakologischen Bedeutung steht die begrenzte Verfügbarkeit von Alkaloiden in natürlichen Quellen entgegen. Aufgrund der geringen Effizienz oder des niedrigen Anteils im Rohmaterial ist eine Isolierung in industriellem Maßstab oft nicht rentabel. Deshalb gewann neben der Produktion in Zellkulturen, wie es beispielsweise für das Zytostatikum Taxol (**39**, Abbildung 15) praktiziert wird, die chemische Synthese von Alkaloiden sowie von Naturstoffen im Allgemeinen im Laufe des 20. Jahrhunderts zunehmend an Bedeutung. Bereits im Jahre 1886 gelang Albert Ladenburg mit der Darstellung von racemischen Coniin (**6**), dessen Struktur ein Jahr zuvor von Hofmann korrekt bestimmt worden war,⁷ die erste Alkaloid-Synthese.⁸

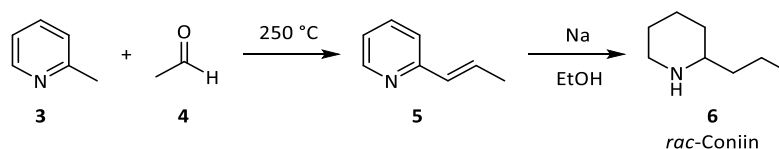


Abbildung 2: Die Ladenburg-Synthese von *rac*-Coniin.

Ab den 1940er Jahren begann Woodward, die Naturstoff-Synthese zur Kunstform zu erheben, indem er sich des wachsenden Fundus an organisch-chemischen Transformationen bediente, um systematisch gezielte Synthesen komplizierter Strukturen zu entwickeln. Meilensteine sind unter anderen seine Synthesen der Alkaloide Chinin⁹ (**2**, 1944), Strychnin¹⁰ (**7**, 1954) sowie Reserpin¹¹ (**8**, 1956) (Abbildung 3).

Heute stellen die chemischen Partial- und Totalsynthesen von Alkaloiden einen wichtigen Zweig sowohl in der organisch-chemischen Forschung als auch in der pharmazeutischen Industrie dar. Sie ermöglichen es, Verbindungen wie beispielsweise das Purinalkaloid Theophyllin (Atemnot, Abbildung 3) oder synthetische Derivate der Indolalkaloide, die als Ergoline (Morbus Parkinson, Abbildung 4) bezeichnet werden, im industriellen Maßstab zugänglich zu machen.

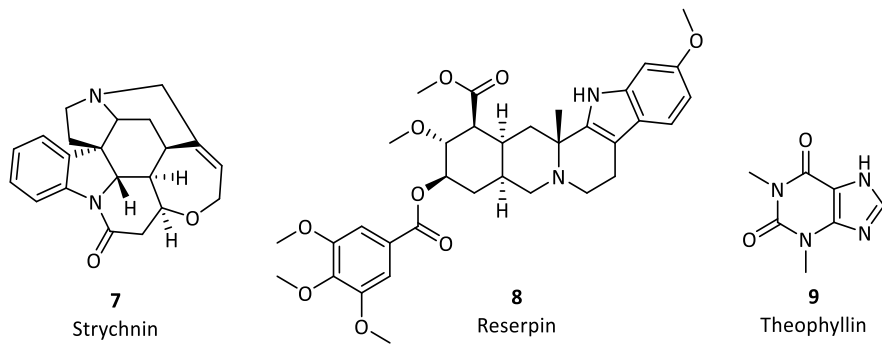


Abbildung 3: Die von Woodward synthetisierten Alkaloide Strychnin und Reserpin sowie Theophyllin, welches industriell vollsynthetisch erzeugt wird.

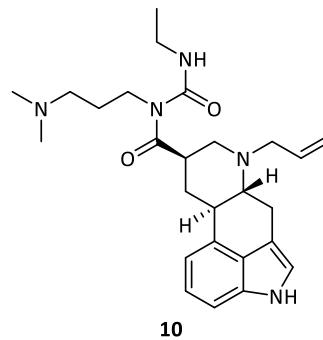


Abbildung 4: Ergoline: Cabergolin als Beispiel für ein pharmakologisch relevantes, synthetisches Derivat, welches aus dem Naturstoff Lysergol erzeugt werden kann.

Synthetische Derivate, die nicht in der Natur vorkommen, sind zudem wertvoll für die Erforschung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Sie können gezielt so entworfen werden, dass gewünschte pharmakologische Wirkungen verstärkt und unerwünschte unterdrückt werden. So werden Verbindungen entwickelt, deren Struktur sich an Naturstoffen orientiert, die aber vereinfacht und leichter zugänglich oder aber strukturell zugunsten der gewünschten Wirkung verändert sind. Ein Beispiel sind Phenyltropane, die strukturell mit Kokain (**11**) verwandt sind und als Dopamin-Wiederaufnahmehemmer zur Behandlung von Kokainabhängigkeit eingesetzt werden sollen (Abbildung 5).¹²

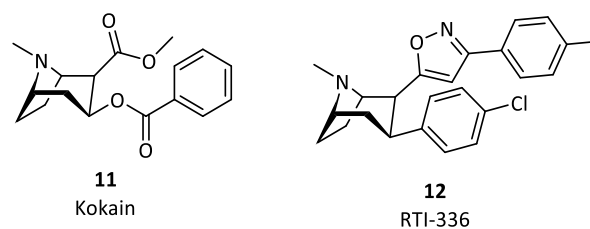


Abbildung 5: Das Phenyltropan RTI-336 als Beispiel für ein synthetisches Analogon eines Alkaloids (Kokain).

1.1.2 Amaryllidaceae-Alkaloide

Amaryllisgewächse (*Amaryllidaceae*), die vor allem im tropischen als auch in subtropischen Regionen beheimatet sind, bilden eine Familie von Pflanzen mit 73 Gattungen und etwa 1600 Arten. Sie finden dort seit Jahrhunderten als Heilmittel in der traditionellen Medizin Anwendung.^{13,14} Die Hakenlilienart

Crinum asiaticum beispielsweise ist in gesamt Südostasien als brechreizerzeugendes und schweißtreibendes Mittel bekannt. Die Galanthamin enthaltende Spinnenlilie (*Lycoris radiata*) ist in der traditionellen chinesischen Medizin Mittel zur Behandlung kognitiver Störungen bekannt,¹⁵ während *Crinum bulbispermum* in Südafrika ein gängiges Mittel gegen Erkältungen, Husten und Rheuma ist. In jüngerer Zeit wurde die medizinische Wissenschaft auf die Amaryllisgewächse, insbesondere der Gattung *Crinum* (Hakenlilien) aufmerksam.¹³ Als Ursache für ihre weit verbreiteten Anwendungen in der traditionellen Medizin in verschiedensten Teilen der Erde gilt ihr hoher Gehalt an Alkaloiden, die nach ihrer Herkunft klassifiziert als Amaryllidaceae-Alkaloide bezeichnet werden und bei denen man ein sehr weites Spektrum an biologischen Aktivitäten findet.

Die Erforschung der Amaryllidaceae-Alkaloide begann 1877 mit der Isolierung von Lycorin aus der gelben Narzisse (*Narcissus pseudonarcissus*). 1947 wurde Galanthamin aus dem kleinen Schneeglöckchen (*Galanthus nivalis*) isoliert,¹⁶ welches in Teilen Europas seit langem der traditionellen Medizin bekannt ist.¹⁷ Dieses Alkaloid hat als Acetylcholinesterase-Hemmer eine Sonderstellung unter den Amaryllidaceae-Alkaloiden erlangt, da es Eingang in die Schulmedizin für die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung gefunden hat.¹⁸ Die seither gefundenen Verbindungen zeigen eine Vielfalt von biologischen Wirkungen von antitumoral, antiviral, antibakteriell, über antifungal antimalarial, analgetisch bis zytotoxisch. Aus der oben erwähnten Rosa Hakenlinie (*Crinum bulbispermum*) beispielsweise wurde Bulbispermin (**13**, Abbildung 6) isoliert, welches sowohl entzündungshemmend als auch zytotoxisch wirkt.¹⁸

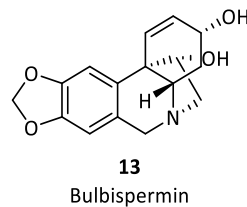


Abbildung 6: Das Amaryllidaceae-Alkaloid Bulbispermin aus der Gruppe des Crinin-Typs.

Insbesondere aufgrund ihres Potentials als Chemotherapeutikum in der Krebsbehandlung bekamen Amaryllidaceae-Alkaloide in jünster Zeit viel Aufmerksamkeit, darunter sind Lycorin, Haemanthamin, Tazettin oder Narciclasin hervorzuheben.¹⁹

Diese Alkaloide konnten ausschließlich aus Amaryllisgewächsen isoliert werden. Zudem wurden mit Ausnahme des Hordenins auch Alkaloide anderer Pflanzenfamilien nicht in Amaryllisgewächsen gefunden.²⁰ Die Gesamtheit der Amaryllidaceae-Alkaloide lässt sich anhand struktureller Merkmale in bis zu 18 Untergruppen einteilen (Abbildung 7),^{21,22} wobei über die genaue Anzahl dieser Gruppen und ihre Benennung in der Literatur Uneinigkeit herrscht.²³

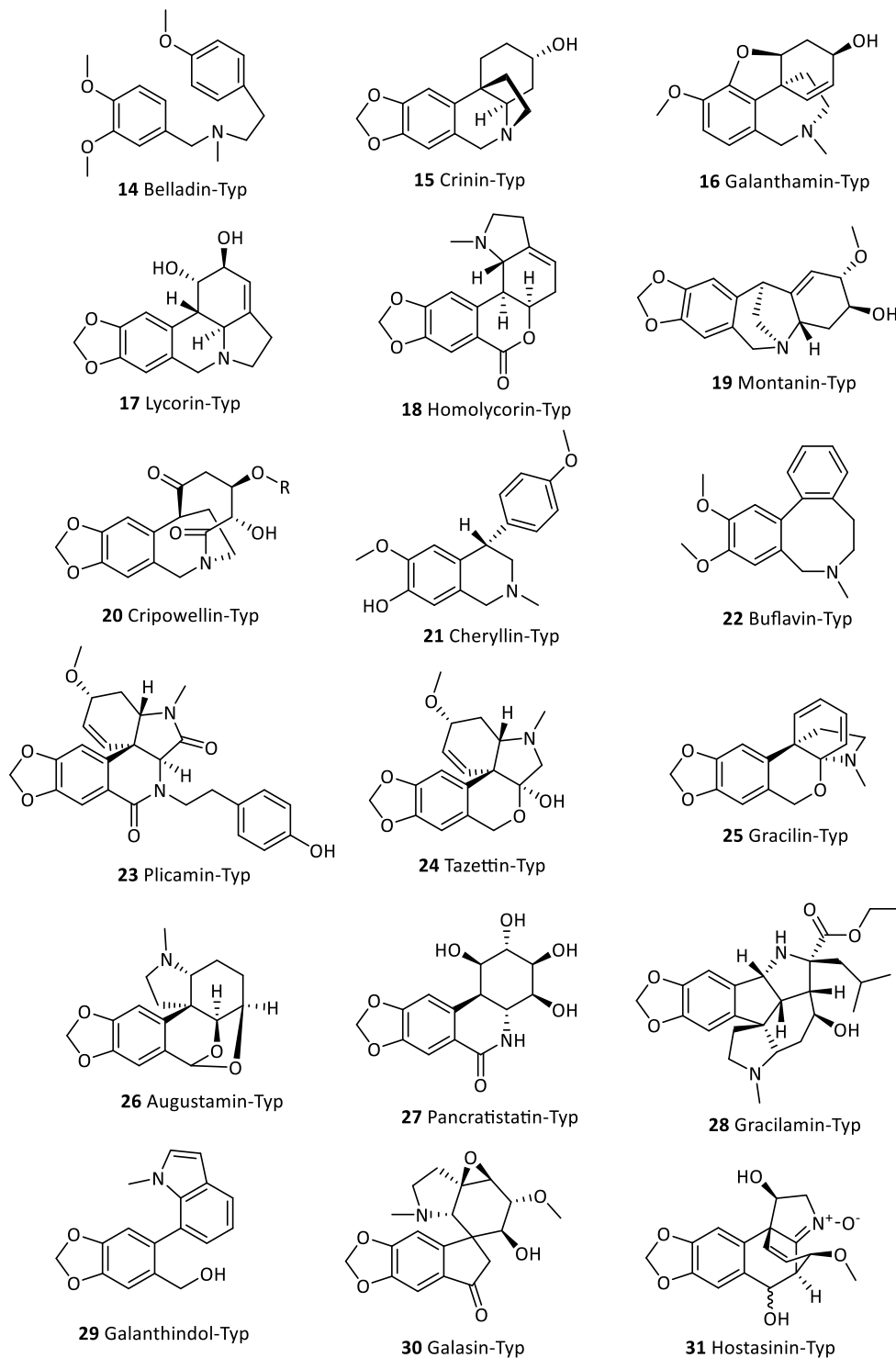


Abbildung 7: Die 18 Strukturtypen der Amaryllidaceae-Alkaloide und ihre Namensgeber.

1.1.2.1 Biosynthese

Die Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden ist bisher nur teilweise charakterisiert und es wurden bisher keine der beteiligten Gene identifiziert.²³

Trotz ihrer hohen strukturellen Vielfalt, lassen sich die Amaryllidaceae-Alkaloide auf Norbelladin und dessen Derivate zurückführen. Diese werden in der Pflanze aus Tyramin (**33**) und aromatischen Aldehyden wie Protocatechualdehyd (**32**) erzeugt (Abbildung 8).^{21,23}

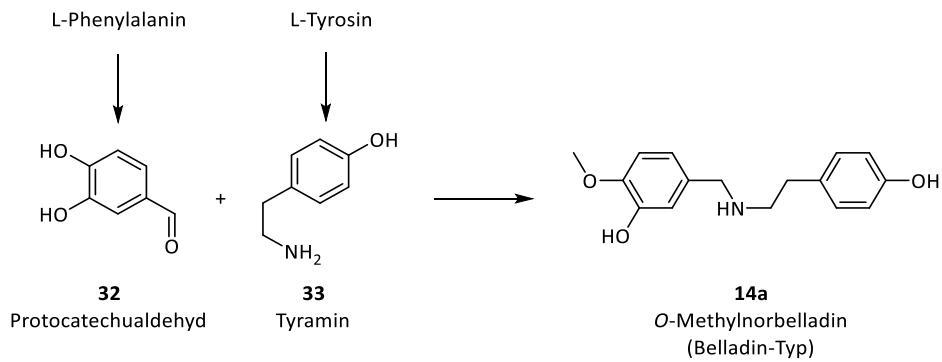


Abbildung 8: Schematische Darstellung erster Schritte der Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloide: Die Bildung von Belladin-Derivaten.

Vier Hauptstrukturtypen, die die Grundlage für die weitere strukturelle Vielfalt legen, entstehen durch oxidative, intramolekulare Phenol-Kupplung. Je nach dem, zwischen welchen Positionen der beiden Aromaten diese erfolgt, entstehen verschiedene Strukturen (Abbildung 9).

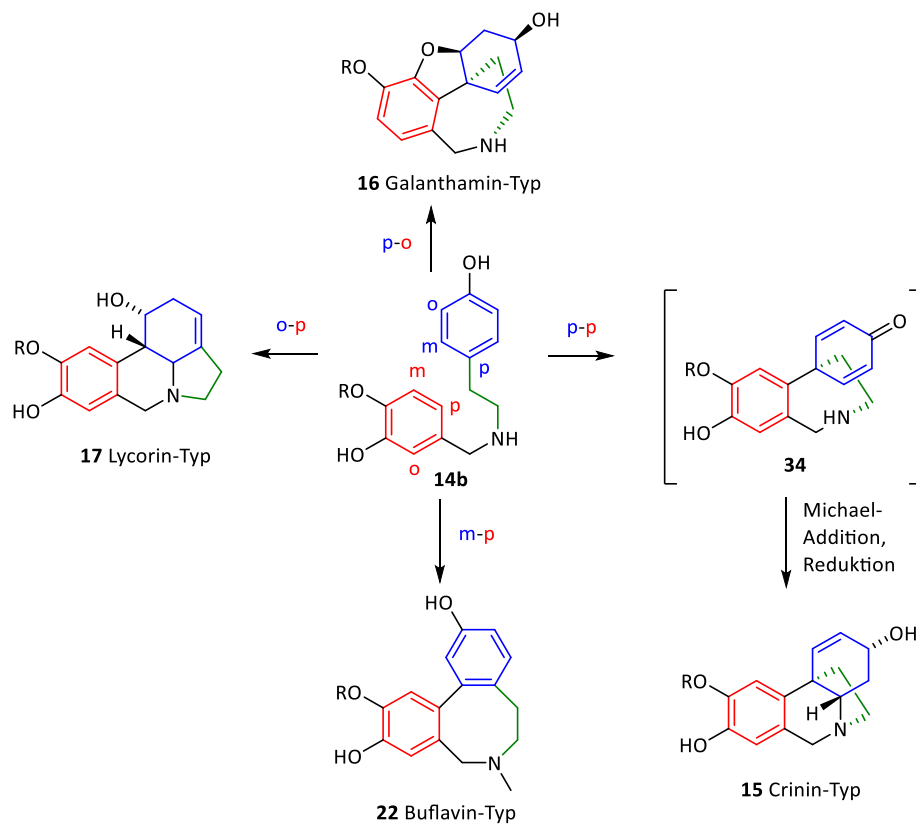


Abbildung 9: Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden: Die Entstehung vierer grundlegender Strukturtypen durch oxidative Phenolkupplung.

Beim Cheryllin-Typ (**21**) erfolgt die Kupplung vinylog außerhalb des aromatischen Systems aus der Vorstufe **35**, aus der auch der Bufavin-Typ (**22**) entsteht (Abbildung 10).

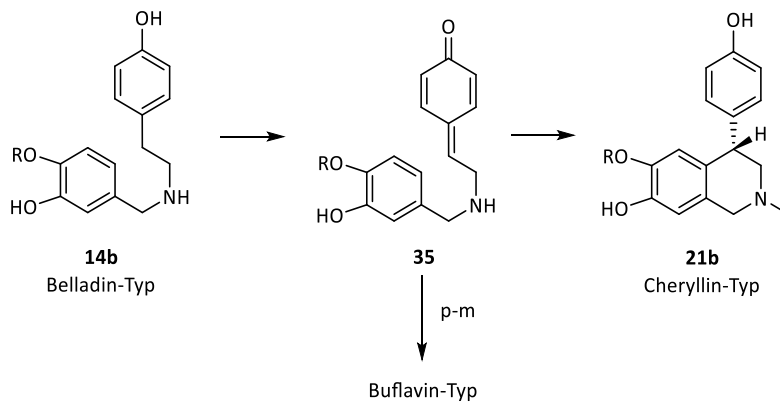


Abbildung 10: Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden: Die Entstehung des Cheryllin- und des Buflavin-Typs aus einer gemeinsamen Vorstufe.

Alle Amaryllidaceae-Alkaloide entstehen direkt oder aus Vorstufen dieser fünf Strukturtypen. Verbindungen des Augustin- (**26**), Gracilin- (**25**), Tazettin- (**24**), Plicamin- (**23**) und des Gracilamin-Typs (**28**) gehen allesamt aus dem Crinin-Typ hervor, der selbst die größte Gruppe darstellt (Abbildung 11).

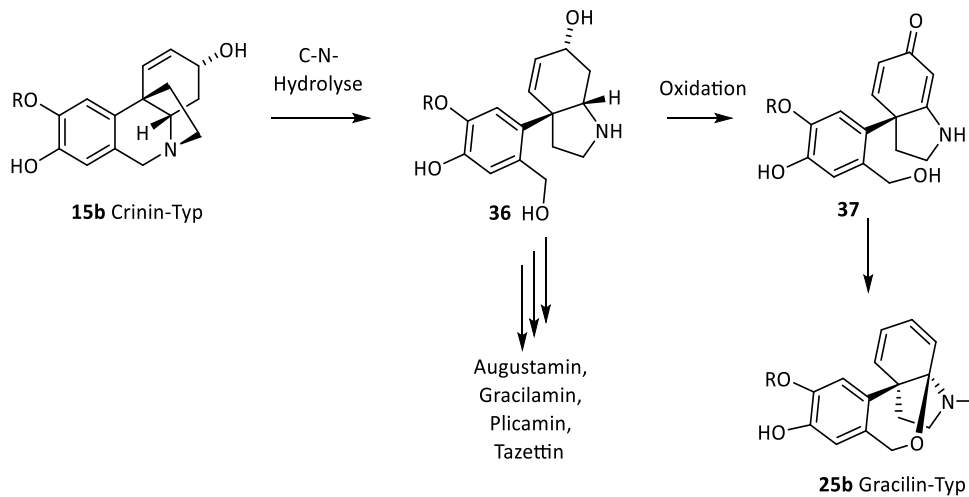


Abbildung 11: Biosynthese von Amaryllidaceae-Alkaloiden: Bildung von verschiedenen Struktur-Typen aus dem Crinin-Typ.

Die Verbindungen des Cripowellin-Typs (**20**) besitzen als einzige eine von den anderen Amaryllidaceae-Alkaloiden abweichende, einzigartige [5.3.2]-bicyklische Molekülstruktur. Es wird vermutet, dass sie aus einer oxidativen C-C-Bindungsspaltung im Crinin-Typ (*ent*-**15**) hervorgehen (Abbildung 12).^{21,24}

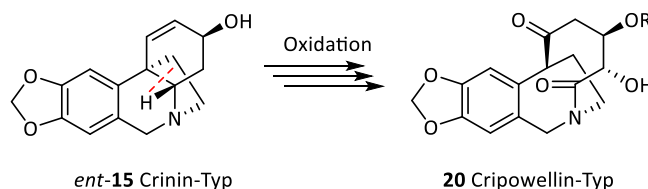


Abbildung 12: Entstehung des Cripowellin-Typs durch oxidative C-C-Bindungsspaltung aus dem Crinin-Typ (Hypothese).

1.1.2.2 Cripowelline

Die Gruppe des Cripowellin-Typs umfasst vier Verbindungen (Cripowellin A-D), die sich lediglich in ihrem Kohlenhydratanteil unterscheiden und sich demnach ein gemeinsames Aglycon teilen. Die Bayer AG berichtete 1997 von Cripowellin A (**20a**) und B (**20b**), welche sie aus der Hakenlilienart *crinum powellii*, einer Kreuzung der Arten *Crinum bulbisperum* und *Crinum móorei*, isolierten. Da es sich um eine gegen tierische Schädlinge sehr widerstandsfähige Art handelt, bestand die Motivation, eine Ursache für diese Resistenz zu finden. Die Extrakte der Zwiebeln wurden auf neue Verbindungen mit Potential für den Einsatz bei der Schädlingsbekämpfung untersucht.²⁵ Dabei erhielten sie, ausgehend von 450 kg Pflanzenmaterial, nach mehreren Extraktions- und Chromatographievorgängen 1.75 g Cripowellin A und 0.85 g Cripowellin B.²⁶ Ihnen gelang die Kristallisation des Diacetats von Cripowellin A, wodurch mit Bezug auf das β -D-Glucose-Segment die absolute Konfiguration der Naturstoffe aufgeklärt werden konnte.²⁶ Beide Verbindungen weisen sehr starke insektizide Wirkung auf, deren prophylaktische als auch therapeutische Nutzung in der Veterinärmedizin 1997 in einer Offenlegungsschrift von Bayer beschrieben wurde.²⁵ Der Wirkmechanismus ist ungeklärt, allerdings schließt Bayer aus, dass es sich um Acetylcholinesterase- oder PP1-Hemmer handelt.²⁰ Da auch das Aglycon diese Wirkung aufweist, wird davon ausgegangen, dass es dafür hauptverantwortlich ist. 1997 wurde Cripowellin A auf der Irseer Naturstoff-Konferenz zum „zweitinteressantesten neuen Naturstoff“ ernannt.²⁰

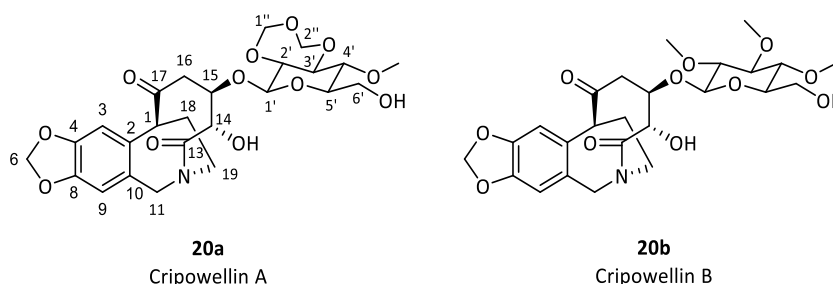


Abbildung 13: Strukturformeln von Cripowellin A (mit Atomnumerierung nach Velten et al.) und Cripowellin B.

2005 ließ sich die Bayer AG Cripowelline und ihre synthetischen Derivate für die Anwendung als Humanarzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Krebs, in einer Patentschrift schützen. Hierin beschreiben sie die antiproliferative, d.h. zellwachstumshemmende Wirkung der Cripowelline A und B sowie des Aglycons, die auf der Stabilisierung von Mikrotubuli beruht.²⁷

2006 folgte ein Patent der InterMed Discovery GmbH, in dem konkret die Wirkungen gegen Zelllinien des Lungenkrebses (H460) und des Darmkrebses (HCT116) genannt werden.²⁸

Kingston berichtete 2016 von der Isolierung zweier weiterer Cripowelline C (**20c**) und D (**20d**) aus *Crinum erubescens*, die neben den bereits bekannten Strukturen A und B vorlagen (Abbildung 14).

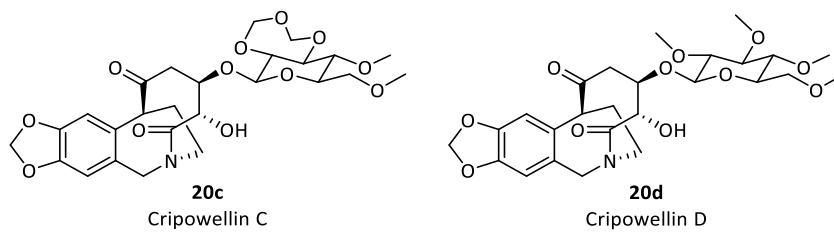


Abbildung 14: Strukturformeln von Cripowellin C und D.

Aufgrund des Forschungsschwerpunktes der Gruppe im Bereich der Malariatherapie wurde die Isolierung in Begleitung eines Antimalaria-Bioassays (*Plasmodium falciparum*) durchgeführt und bei allen vier Cripowellinen antiplasmodiale Aktivität, d.h. Wirksamkeit gegen Malaria-Erreger, festgestellt. Die Kingston-Gruppe testete auch die antiproliferative Aktivität der Verbindungen gegen A2780-Zelllinien des humanen Eierstockkrebses und fanden bei allen vier Cripowellinen Aktivitäten mit IC_{50} -Werten zwischen 11 und 30 nm. Cripowellin B zeigte darüber hinaus antiproliferative Aktivität gegen Zelllinien des schwarzen Hautkrebses (A375), Darmkrebses (SW620) sowie des Gebärmutterhalskrebses (HeLa) im nanomolaren Bereich.²⁹

Cripowelline zählen zu den Mitosehemmern. Der im Prozess der Zellteilung gebildete Spindelapparat besteht aus Spindelfasern, die für die Trennung der die DNA-beinhaltenden Chromatiden des Chromosoms und somit für die Verdoppelung der Erbsubstanz verantwortlich sind. Die Spindelfasern sind aus röhrenförmigen Mikrotubuli aufgebaut, die einen nicht-kovalenten Zusammenschluss kugelförmiger Proteine, α - und β -Tubulin, darstellen. Mikrotubuli ihrerseits sind dynamische, ständig veränderliche Strukturen, bei denen Polymerisation und Depolymerisation ein Gleichgewicht bilden. Diese „dynamische Instabilität“ ist essentiell für die Entstehung und das Funktionieren des Spindelapparates.³⁰ Hier setzen Mitosehemmer an, indem sie das dynamische Gleichgewicht des Mikrotubuliumauf- und -abbaus stören. Wichtige Beispiele für Mitosehemmer, die in der Chemotherapie angewendet werden, sind sowohl solche, die die Polymerisation von Mikrotubuli hemmen, wie z.B. Vinblastin (**38**), als auch Verbindungen wie Taxol (**39**), das wie die Cripowelline die Depolymerisation von Mikrotubuli verhindern und fehlstrukturierte Aggregate verursachen (Abbildung 15).

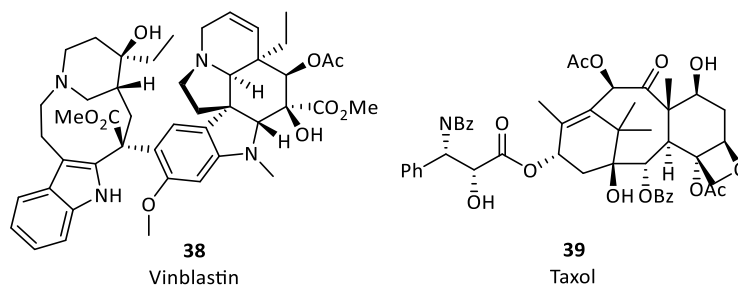


Abbildung 15: Strukturformeln von Vinblastin und Taxol als Beispiele für bekannte Mitosehemmer, die als Zytostatika Anwendung finden.

Die Entwicklung von Malaria-Medikamenten auf Grundlage von Cripowellinen wäre wegen ihrer stark antiproliferativen Wirkung sehr schwierig. Ihre hohe Wirksamkeit gegen eine Reihe von Krebszellen

macht sie jedoch für die Krebsforschung hoch interessant. Sie stellen völlig neue Strukturen dar mit einem großen Potential zur Behandlung einer der häufigsten und am schwersten zu behandelnden Erkrankungen, an der jährlich allein in Deutschland etwa eine halbe Million Menschen neu erkranken und 200000 sterben.³¹ Ihre weitere Erforschung und die Ausschöpfung neuer Behandlungsmöglichkeiten stellt auch aufgrund dieser Zahlen eine Priorität der medizinischen Forschung dar.

1.2 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen

Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung als Variante [3,3]-sigmatroper Umlagerungen steht im Mittelpunkt der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen und hat zudem für die Vorarbeiten zum Thema Cripowellin (Abschnitt 1.3.3) eine besondere Relevanz. Es soll deshalb im Folgenden zunächst näher auf Reaktionen vom Typ der Claisen-Umlagerung und im Speziellen auf die Auxiliar-kontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung (Abschnitt 1.2.3) eingegangen werden.

Im Jahre 1912 berichtete Claisen erstmals von der Umlagerungsreaktion von Vinylallylethern,³² die heute als Claisen-Umlagerung bekannt ist und begrifflich auf Vinylallylether ausgeweitet wurde. Es handelt sich um eine [3,3]-sigmatrope-Umlagerung, die γ,δ -ungesättigte Carbonylverbindungen liefert und die Oxa-Variante der erst 1940 entdeckten Cope-Umlagerung darstellt (Abbildung 16).³³ Die Ausbildung der Carbonylfunktion ist die treibende Kraft der Reaktion.

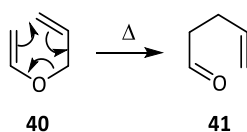


Abbildung 16: [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Vinylallylether; die prototypische Claisen-Umlagerung.

Die Claisen-Umlagerung erwies sich für die organische Synthesechemie als sehr nützlich, nicht zuletzt deshalb, weil sie, ausgehend von einer leicht zugänglichen C-O-Bindung, eine C-C-Bindungsknüpfung ermöglicht und dabei einem definierten stereochemischen Ablauf folgt. Sie eignet sich aufgrund ihres chemo-, regio- und stereospezifischen Reaktionsmechanismus für den gezielten Aufbau hochfunktionalisierter räumlicher Molekülstrukturen. Da aber die klassische thermische Umlagerung von Vinylallylethern hohe Temperaturen von 150 bis 220 °C erfordert, ist ihr synthetischer Nutzen beschränkt. Es wurden deshalb insbesondere in den 1970er Jahren Varianten entwickelt, die den Ablauf unter milderen Bedingungen ermöglichen und den Zugang zu Edukten erleichtern sollten.

Eine Reihe von Varianten beruht auf dem Austausch des Heteroatoms durch ein anderes Element, so etwa Stickstoff, Schwefel oder Kohlenstoff. Andere Abwandlungen betreffen die Erzeugung der vinylischen Doppelbindung als Bestandteil einer reaktiven Gruppierung wie Enolate oder Silylenolether. Eine Auswahl der wichtigsten Varianten der Claisen-Umlagerung ist in Tabelle 1 zusammengestellt.^{34,35}

Tabelle 1: Wichtige Varianten der Claisen-Umlagerung.
 Bezeichnung, schematischer Mechanismus, Entdeckungsjahr und Temperaturbereich.

Carroll-Uml.	<p>42 → 43</p>	1940	130 bis 220 °C
Eschenmoser-Uml.	<p>44 → 45</p>	1964	150 bis 190 °C
Johnson Uml.	<p>46 → 47</p>	1970	140 bis 180 °C
Ireland-Claisen	<p>48 → 49</p>	1972	-78 bis 25 °C
Reformatsky-Claisen-Uml.	<p>50 → 51</p>	1973	100 bis 110 °C
Keten-Claisen-Uml.	<p>52 → 53</p>	1978	20 bis 40 °C
Thia-Claisen	<p>54 → 55</p>		90 °C
Aza-Claisen	<p>56 → 57</p>		200 bis 350 °C

1.2.1 Mechanistische Betrachtungen

Für [3,3]-sigmatrope Umlagerungen sind zwei mögliche Konformationen der Übergangszustände denkbar: Eine sessel- und eine wannenförmige. Beide repräsentieren supra-supra-faciale Vorgänge und sind im Sinne der Woodward-Hoffmann-Regeln thermisch erlaubt (Abbildung 17).³⁵ Da die Übergangszustände in beiden Fällen hoch geordnet sind, ist es möglich, auf Grundlage theoretischer Überlegungen den stereochemischen Verlauf der Reaktion vorherzusagen. Dieser ist von der Konformation des Übergangszustandes, der Konfiguration der Doppelbindungen und bereits vorhandenen Stereozentren abhängig.

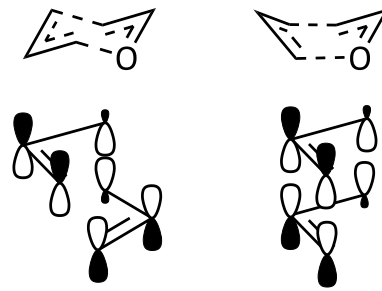


Abbildung 17: Orbitalbetrachtungen der Claisen-Umlagerung.
Links: Sesselförmiger Übergangszustand, rechts: Wannenförmiger ÜZ.

Bei 3,3'-Substitution eines achiralen, umlagerungsfähigen Vinylallylsystems entstehen zwei Stereozentren, deren relative Konfiguration von der Geometrie beider Doppelbindungen abhängig ist (simple Diastereoselektivität). So entstehen bei (*E,E*)- oder (*Z,Z*)-Konfiguration über einen sesselförmigen Übergangszustand stereospezifisch *syn*- (*threo*-) konfigurierte und über einen wannenförmigen Übergangszustand *anti*- (*erythro*-) konfigurierte Produkte. Bei (*Z,E*)- und (*E,Z*)-Konfiguration verhält es sich genau umgekehrt. Die in Abbildung 18 dargestellten stellen dabei jeweils nur eine von zwei möglichen, enantiomorphen Konformationen dar, die Übergangszustände gleicher Energie durchlaufen und zu racemischen Produkten führen.

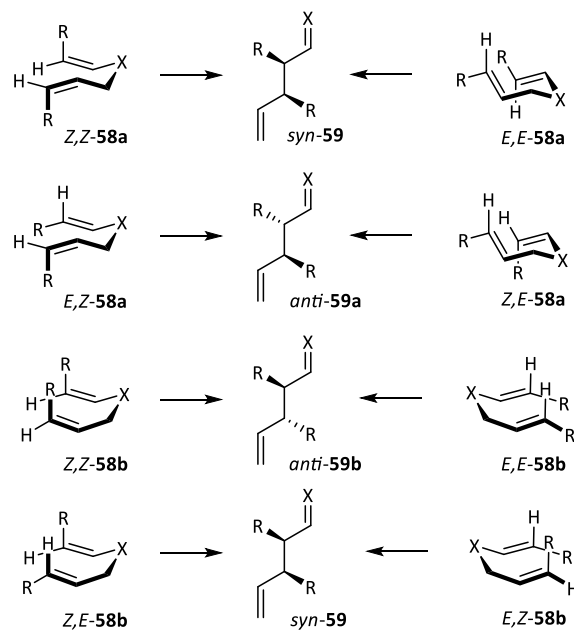


Abbildung 18: Beispiele für die simple Diastereoselektivität der Claisen-Umlagerung in Abhängigkeit von Substrat und Konformation des ÜZ.

Ist zusätzlich zu einer 3- oder 3'-Substitution ein Substituent in 1'-Position und damit ein stereogenes Zentrum im Substrat vorhanden, kommt es zu einem 1,3-Chiralitätstransfer. Dabei entsteht unter Verlust des vorhandenen Stereozentrums stereospezifisch ein neues. Die Ausbildung der Vorzugskonformation wird dabei durch die Vermeidung 1,3-diaxialer Wechselwirkungen bestimmt (Abbildung 19).

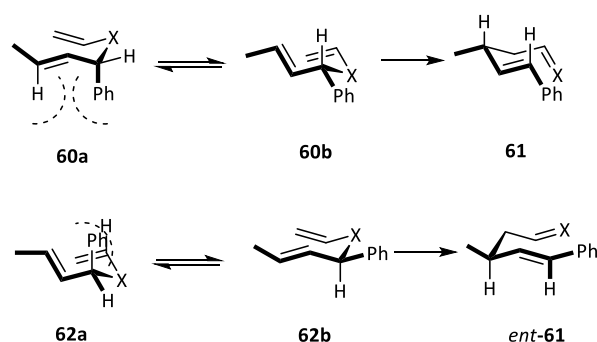


Abbildung 19: Beispiele für den 1,3-Chiralitätstransfer.

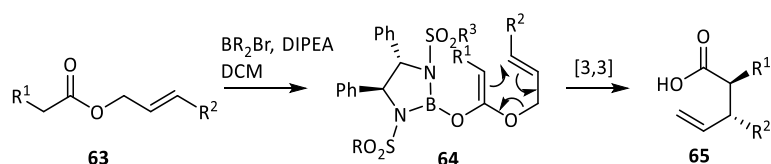
Eine Vielzahl verschiedener theoretischer Studien steht im Einklang mit der Annahme, dass Claisen-Umlagerungen zwecks Minimierung sterischer Wechselwirkungen sesselförmige Übergangszustände durchlaufen.³⁶ Die Annahme, dass sesselförmige Übergangszustände energetisch stark begünstigt sind, ist anerkannt, wenngleich in einzelnen Fällen die Stereochemie nur unter der Annahme wannenförmiger Konformationen erklärt werden kann.³⁷ Diese können insbesondere dann auftreten, wenn das Allyl-System Bestandteil eines Ringes ist.³⁸

Die stereochemischen Aspekte machen Umlagerungsreaktionen dieses Typs zu einem wertvollen Werkzeug der organischen Synthese. Allerdings sind optisch reine Edukte für die Nutzung des 1,3-Chiralitätstransfers erforderlich und über die simple Diastereoselektivität allein lässt sich lediglich die relative Konfiguration der Produkte steuern.

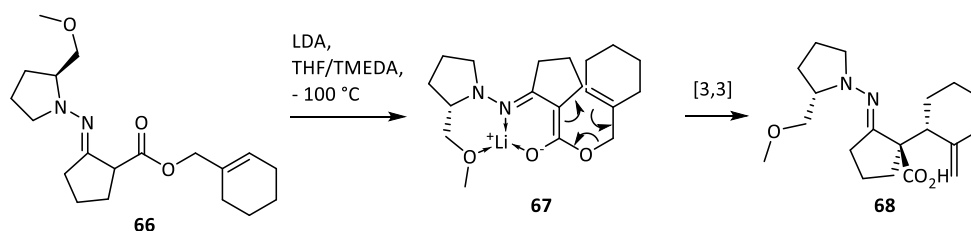
1.2.2 Asymmetrische Varianten

Um aus achiralen Substraten diastereoselektiv Produkte mit definierter absoluter Konfiguration der bis zu zwei neu gebildeten Stereozentren erzeugen zu können, wurden asymmetrische Varianten [3,3]-sigmatroper Umlagerungen entwickelt. Sie nutzen chirale Katalysatoren oder Auxiliare, sodass bei einer gegebenen Doppelbindungskonfiguration zwei diastereomorphe, in aller Regel sesselförmige Übergangszustände durchlaufen werden können. Da diese nicht mehr spiegelbildlich sind, trennt sie eine gewisse Energiedifferenz, die das Maß der Diastereoselektivität der Reaktion vorgibt.

So können beispielsweise in der Ireland-Claisen-Umlagerung Enolate eingesetzt werden, die anstelle einer Silylgruppe chirale Borreagenzien binden (Abbildung 20).³⁹

Abbildung 20: Beispiel für eine asymmetrische Ireland-Claisen-Umlagerung.³⁹

Ein Beispiel für eine Auxiliar-kontrollierte Variante ist die Carrol-Umlagerung unter Anwendung gängiger SAMP-((S)-1-Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin) oder RAMP- (R-Enantiomer) Hydrazone (Abbildung 21).⁴⁰

Abbildung 21: Beispiel für eine asymmetrische Carrol-Umlagerung.⁴⁰

Eine weitere Variante einer asymmetrischen [3,3]-sigmatropen-Umlagerung stellt die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung dar, deren stereochemischer Verlauf ebenfalls durch Auxiliare kontrolliert werden kann. Diese Reaktion und ihre Anwendung ist zum großen Teil Gegenstand dieser Arbeit. Deshalb soll auf sie im Folgenden näher eingegangen werden.

1.2.3 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Bei der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung handelt es sich um eine Stickstoff-Variante [3,3]-sigmatropen Umlagerungen, die mit der Keten-Claisen-Umlagerung verwandt ist. Auch hier wird *in situ* ein zwitterionisches, umlagerungsfähiges Intermediat erzeugt. Dazu werden tertiäre Allylamine (**70**) mit einem Keten (**69**) oder einem Keten-Analogen *N*-acyliert.

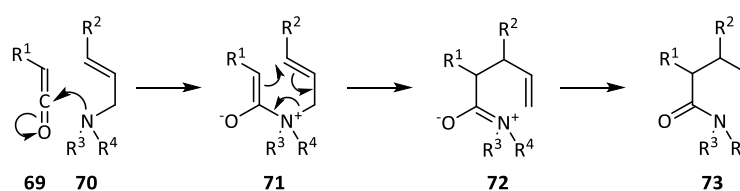


Abbildung 22: Allgemeiner Mechanismus der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung.

Das entstehende Zwitterion **71** durchläuft eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung, die vom Ladungsausgleich angetrieben wird und zu 4-Pentensäureamiden **73** führt (Abbildung 22). Bei asymmetrischer Substitution stellt das quartäre Stickstoffatom im zwitterionischen Intermediat ein stereogenes Zentrum dar. Dies ermöglicht die Nutzung chiraler Pyrrolidine als Auxiliare, die durch stereochemische Induktion die Entstehung der neu gebildeten Stereozentren steuern (1,4-Chiralitätstransfer).

Die dazu als Edukte erforderlichen chiralen *N*-Allylpyrrolidine werden aufgrund der Zugänglichkeit in aller Regel von L-Prolinol abgeleitet.

Grundsätzlich sind tertiäre Amine aufgrund von Stickstoffinversion nicht konfigurationsstabil. So stehen *cis*- und *trans*-Form miteinander im Gleichgewicht, wobei im Falle von Pyrrolidinen der Allylsubstituent zwischen der pseudoaxialen und der -äquatorialen Position wechselt. Die Bezeichnungen *cis* und *trans* beziehen sich dabei auf die relative Konfiguration des Allylsubstituent des Substituent (R^2) in 2-Position des Pyrrolidins (Abbildung 23).

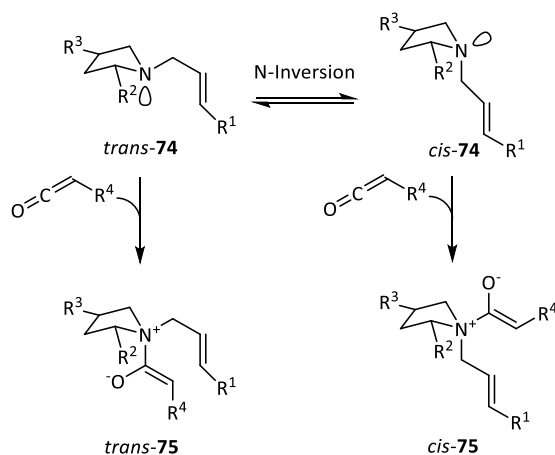


Abbildung 23: Acylierung der *cis*- und *trans*-Formen von Allylaminen zu unterschiedlich konfigurierten Addukten.

Die *N*-Acylierung beider Formen führt zu unterschiedlichen Konfigurationen des stereogenen Stickstoffzentrums. Sie verläuft aufgrund des hohen sterischen Anspruchs des quartären Stickstoffzentrums selektiv zu einer *Z*-Konfiguration des Enolats. Die simple Diastereoselektivität wird somit durch die Geometrie der Allylamin-Doppelbindung und der Konformation des Übergangszustandes bestimmt. Im Folgenden sollen die Betrachtungen auf *E*-konfigurierte Allylamine beschränkt werden.

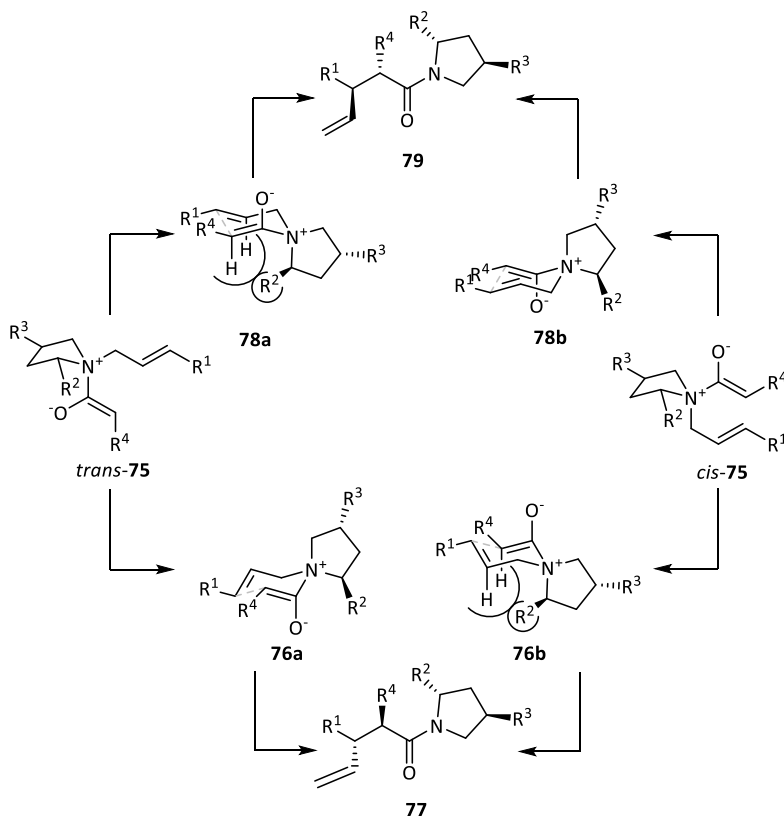


Abbildung 24: Stereochemischer Verlauf der Auxiliar-kontrollierten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung für sesselförmige Übergangszustände.

Die Addukte *cis*- und *trans*-75 können jeweils zwei diastereomorphe, sesselförmige Übergangszustände durchlaufen. Die Energiedifferenz zwischen diesen können, wie in Abbildung 24 veranschaulicht, auf

sterische Wechselwirkungen mit dem chiralen Auxiliar zurückgeführt werden: Bei 2-substituierten Pyrrolidinen, wie *O*-funktionalisierten Prolinolen nimmt dann bei jeweils einem der beiden Sessel die tertiäre 2-Position des Auxiliars eine bevorzugte äquatoriale Position ein.

Bei sesselförmigen Übergangszuständen von (*Z,E*)-Vinylallylssystemen liefert die simple Diastereoselektivität *anti*-Produkte. Beide möglichen *anti*-konfigurierte Produkte können sowohl aus dem *cis*- als auch aus dem *trans*-Addukt entstehen, allerdings ist jeweils das andere energetisch begünstigt (Abbildung 24).

Analoge Überlegungen für wannenförmige Übergangszustände führen zu vergleichbaren Ergebnissen, wobei hier *syn*-konfigurierte Produkte entstehen (Abbildung 25).

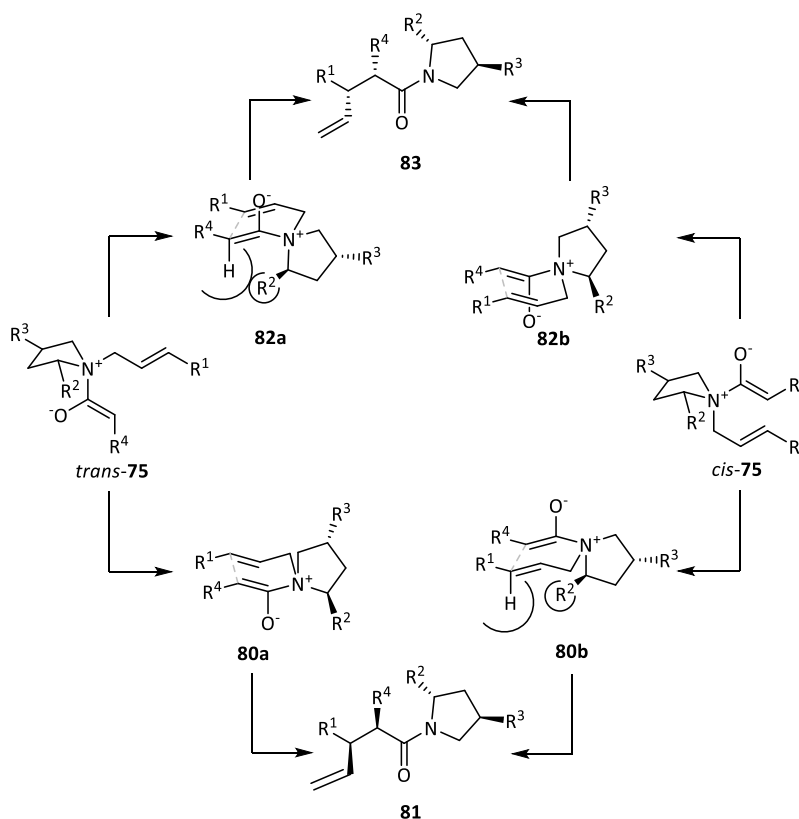


Abbildung 25: Stereochemischer Verlauf der Auxiliar-kontrollierten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung für wannenförmige Übergangszustände.

Sowohl bei sessel- als auch bei wannenförmigen Konformationen der Übergangszustände hat somit die Vorzugskonfiguration des Adduktes und damit die Richtung der *N*-Acylierung einen entscheidenden Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion. In der Regel sollte das *N*-Inversionsgleichgewicht auf Seite des *trans*-Allylamins stehen, bei dem der Allylrest eine pseudoäquatoriale Position einnimmt.

Dem chiralen Auxiliar kommt somit nicht allein die Aufgabe zu, die verschiedenen möglichen Übergangszustände energetisch zu differenzieren, sondern es sollte zudem die Richtung der Acylierung beeinflussen.

1.2.3.1 Keten-Erzeugung

Für die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung sind die meisten Methoden zur *in situ*-Erzeugung von Ketenen ungeeignet.⁴¹ Bei ersten erfolgreichen Versuchen wurden Säurechloride in Gegenwart eines Allylamins mit Trimethylaluminium umgesetzt. Dabei werden zwei Acylierungsmechanismen in Betracht gezogen (Abbildung 26): Bildet sich zunächst das Keten, so kommt es unter Methan-Abspaltung zur Eliminierung, wobei die entstehenden Aluminium-Komplexe zur Aktivierung des Ketens **86** für die nachfolgende *N*-Acylierung beitragen. Möglich ist aber auch, dass das Lewis-sauer aktivierte Säurechlorid oder ein entsprechendes Acyliumion zunächst das Amin **70** acyliert, gefolgt von der Deprotonierung zum Enolat (Abbildung 26).

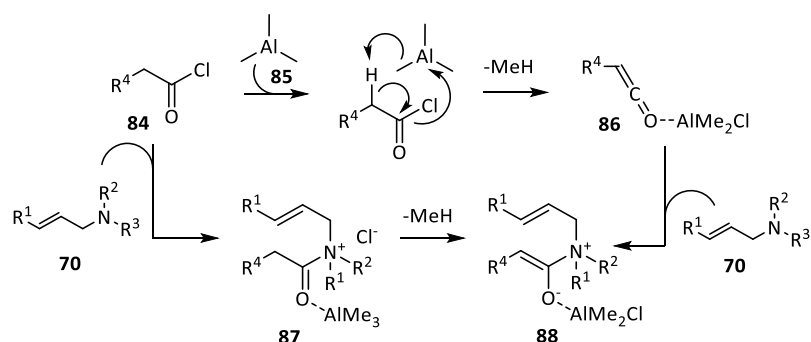


Abbildung 26: Mögliche Mechanismen der *N*-Acylierung bei Verwendung von Säurechloriden und Trimethylaluminium.

Bei der Verwendung von Carbonsäurechloriden wurde der sogenannte von-Braun-Abbau als Nebenreaktion beobachtet. Sie wird durch die Anwesenheit freier Chloridionen im Reaktionsgemisch verursacht, die das zwitterionische Intermediat **88** nukleophil angreifen, bevor es zur Umlagerung kommt (Abbildung 27).

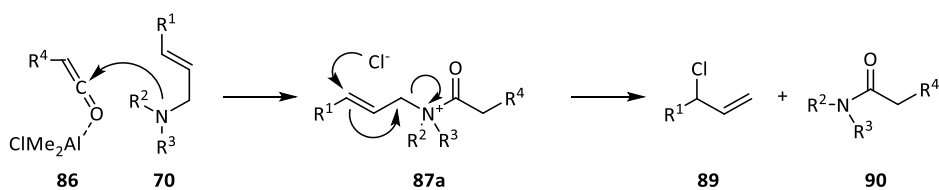


Abbildung 27: Von-Braun-Abbau initiiert durch Chlorid als Nukleophil.

Der von-Braun-Abbau kann durch die Verwendung von Säurefluoriden unterdrückt werden. Im Vergleich zum Chlor bildet Fluor eine deutlich stärkere Halogen-Aluminium-Bindung aus, welches die Anwesenheit freier Halogenidionen, die als Nukleophile agieren, verringert.⁴²

Dabei eignen sich vor allem solche Säurefluoride, die über einen elektronenziehenden Substituenten wie Chlor oder Carboxylreste verfügen. Durch die erhöhte Elektrophilie werden Ketenbildung und *N*-Acylierung begünstigt.

1.2.3.2 Auxiliare

Für eine effiziente asymmetrische Induktion ist neben der Steuerung der *N*-Acylierungsrichtung die energetische Differenzierung der Übergangszustände durch Maximierung der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen im höherenergetischen Übergangszustand erstrebenswert. Dementsprechend sollte sich eine sterisch anspruchsvolle Gruppe in 2-Position des Pyrrolidins positiv auf die Diastereoselektivität auswirken.

Die Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen-Reaktion wurde im AK Nubbemeyer seit Ende der 1990er Jahre eingehend untersucht, wobei verschiedene Pyrrolidin-Auxiliare entwickelt und erprobt wurden. In diesem Kontext sind die Arbeiten von Laabs⁴³ und Friedemann⁴⁴ hervorzuheben.

Auxiliare der ersten Generation waren Ester des L-Prolins, mit denen ein moderates bis hohes Maß an Auxiliarkontrolle erzielt werden konnte, bei exzellenter simpler Diastereoselektivität (nur *anti*-Produkte wurden gebildet).⁴²

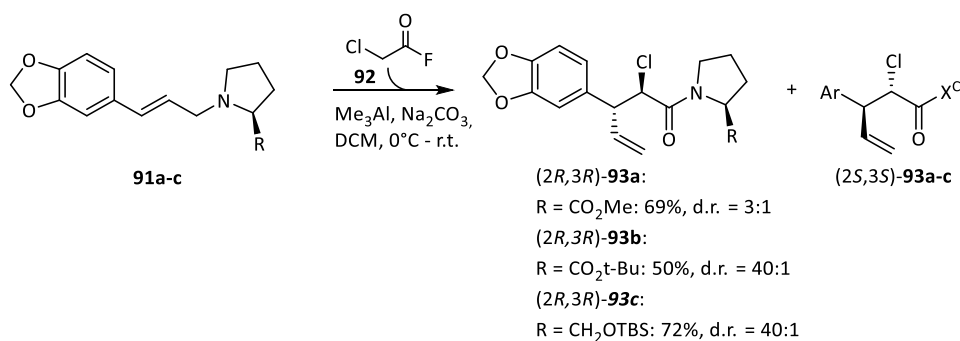


Abbildung 28: Von Laabs durchgeführte Umlagerungen unter Variation des Auxiliars.

Bald darauf wurden *O*-substituierte L-Prolinole, wie sterisch hoch anspruchsvolles, TBS-geschütztes Prolinol eingesetzt, mit denen an verschiedenen Substraten hohe Diastereoselektivitäten erzielt werden konnten (Abbildung 28).^{43,45,46}

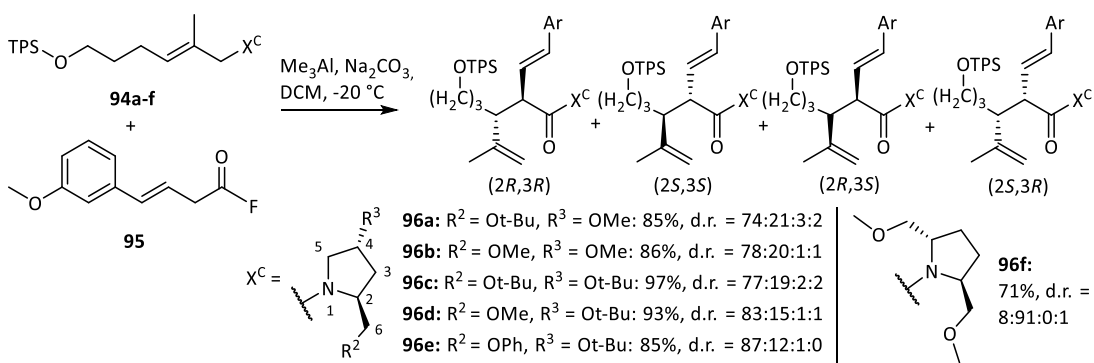


Abbildung 29: Von Friedemann durchgeführte Umlagerungen, unter Variation des Auxiliars.

Friedemann untersuchte systematisch den Einfluss verschiedener Auxiliare auf die Umlagerung, die sie im Rahmen einer Östradiol-Synthese nutzte, darunter eine Reihe von Pyrrolidinen, die sich von *trans*-

Hydroxy-L-Prolin ableiten. Der zweite Substituent sollte dabei die Richtung der *N*-Acylierung zu Gunsten des *trans*-Adduktes beeinflussen (Abbildung 29).

Es konnte insbesondere mit dem C2-symmetrischen, 2,5-disubstituierten Pyrrolidin **94f** eine hohe Diastereoselektivität beobachtet werden. Des Weiteren stellte Friedemann bei den *trans*-2,4-substituierten Derivaten fest, dass sich ein räumlich anspruchsvoller Substituent in 4-Position und ein weniger raumgreifender Methyl- oder Phenylrest in 6-Position günstig auf die Auxiliarsteuerung auswirken.

Grundsätzlich wird bei Auxiliar-kontrollierten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen ein hohes Maß an simpler Diastereoselektivität beobachtet, welches zu geringen Anteilen an *syn*-konfigurierten Produktamiden führt. Unter Verwendung geeigneter Pyrrolidin-Auxiliare lassen sich darüber hinaus insbesondere bei Temperaturen unter 0 °C hohe Diastereoselektivitäten erzielen.

1.3 Versuche zur Synthese des Cripowellin-Aglycons

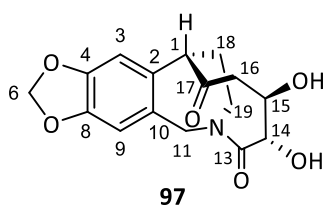


Abbildung 30: Das Aglycon der Cripowelline.

Das Aglycon der Cripowelline (**97**) besitzt neben dem Aromaten mit einer Methylenedioxyfunktion eine Ketogruppe, eine *anti*-konfigurierte 1,2-Diol-Gruppierung und eine Lactamfunktion. Das [5.3.2]-bicyclische Molekülgerüst stellt eine Kombination aus einem 7-, einem 9- und einem 10-gliedrigen Ring dar. Je nachdem, welcher Ring zuerst aufgebaut werden soll, stehen verschiedene Synthesestrategien zur Wahl.

Betrachtet man das Aglycon als ein 10-Ring-Benzolactam, so liegt eine Ethylenbrücke zwischen der 1-Position am Amid-Stickstoff und der benzylicischen Position vor, die zugleich die α -Position des Ketons ist. Damit sind sowohl diese Position als auch das Stickstoffatom Stereozentren. Der korrekte Aufbau dieser Stereozentren, insbesondere in C-1-Position des Aglycons, stellte eine der größten Herausforderungen bei den bisherigen Syntheseversuchen dieser Struktur dar.

Diesbezügliche Untersuchungen wurden von der Enders-Gruppe, der Moon-Gruppe und dem AK Nubemeyer unternommen. Bis jetzt ist noch keine Totalsynthese bekannt.

1.3.1 Versuche der Enders-Gruppe

Die ersten Arbeiten innerhalb der Enders-Gruppe wurde von Catlin und Janeck durchgeführt. Dabei war zunächst die Darstellung einer Hydrobenzazepin-Struktur vorgesehen, die bereits über das Stereozentrum in der benzylicischen Position verfügt. Sie folgten dabei einem methodenorientierten Ansatz, bei dem

das von der Gruppe entwickelte Hydrazin-Auxiliar RAMP zur Kontrolle der Stereochemie genutzt werden sollte.^{20,47}

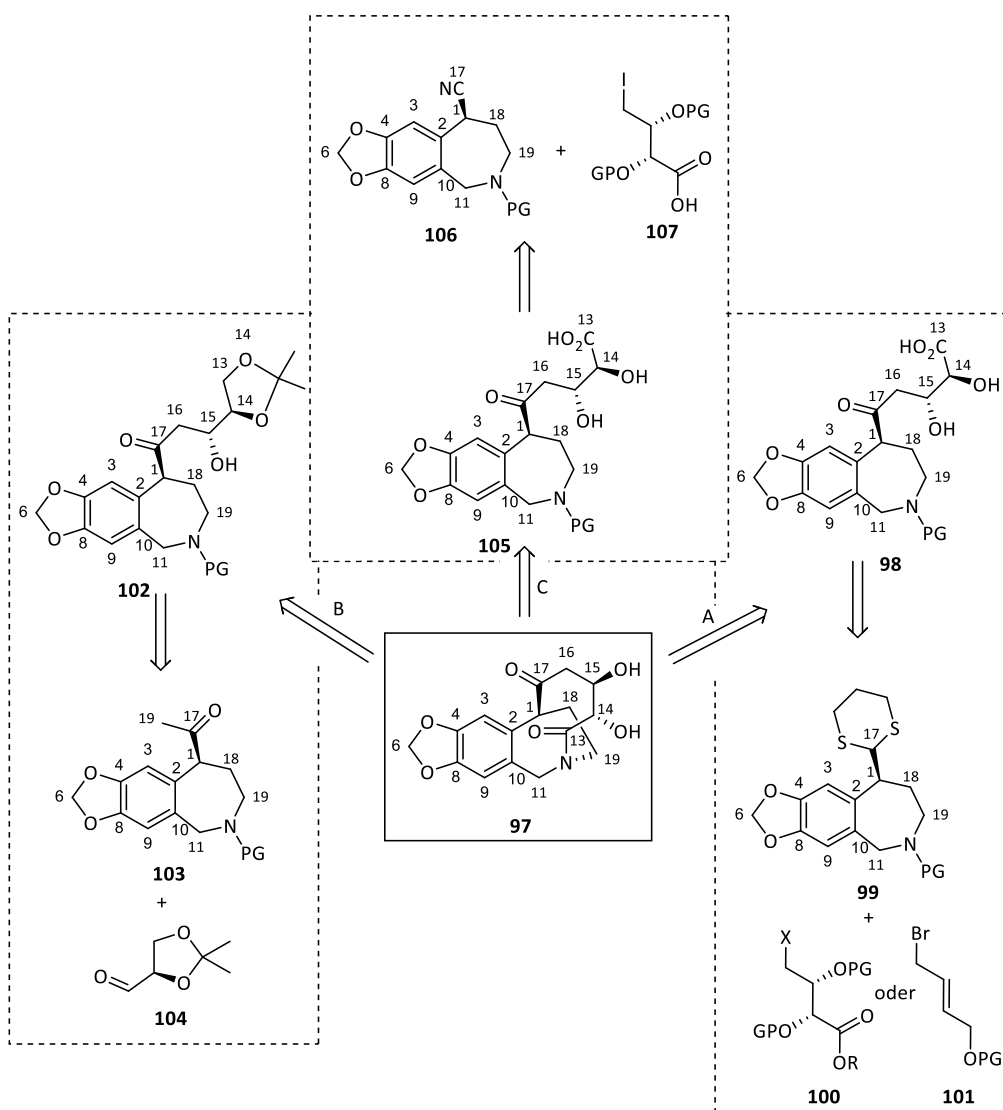


Abbildung 31: Übersicht über retrosynthetische Ansätze der Enders-Gruppe, die zu Hydrobenzazepinen führen.

Die ersten Synthesepäne (Retrosynthesen A, B und C in Abbildung 31) verliefen alle über chirale 2-Benzazepine als Zwischenstufen. Hierfür wurde eine flexible Synthese entwickelt, bei der zunächst die stereoselektive Alkylierung eines RAMP-Hydrazons (**108a,b**) mit Tosylaziridin durchgeführt wurde. Der Ringschluss zum Azepin erfolgte in allen Fällen durch eine Pictet-Spengler-Reaktion (Abbildung 32). An dem erzeugten Chiralitätszentrum, welches die C-1-Position im Zielmolekül repräsentiert, wurden je nach Route unterschiedliche funktionelle Gruppen generiert, über die der zweite Ring geschlossen werden sollte.

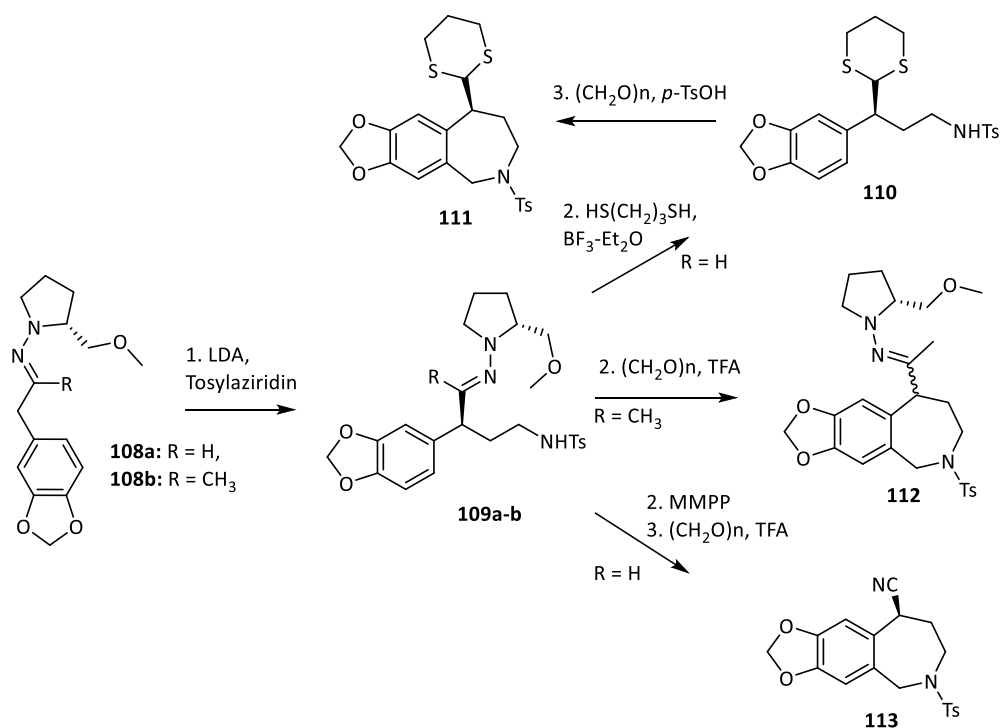


Abbildung 32: Benzazepin-Synthesen im Rahmen der Cripowellin-Syntheseversuche der Enders-Gruppe.

Bei ersten Versuchen sollte das Benzazepin an der chiralen benzylichen Position über eine 1,3-Dithiangruppe verfügen (**111**), an der mittels einer Corey-Seebach-Reaktion eine funktionalisierte C₅-Seitenkette aufgebaut werden und der zweite Ring über die Amid-Bindung als Lactam geschlossen werden sollte (Route A). Diese Route scheiterte allerdings an der Umsetzung des Dithians **111** mit einem Elektrophil, selbst nach Optimierung der Reaktionsbedingungen an einer Modellverbindung.²⁰

Deshalb wurde der Ansatz verworfen und ein anderer verfolgt, bei dem das Thioacetal formal durch eine Acetyl-Gruppe (Methylketon) ersetzt wurde. Der Aufbau der Seitenkette sollte über eine Aldol-Reaktion mit einem dem D-Mannit abgeleiteten Baustein **104** durchgeführt werden (Route B). Dazu wurde die Pictet-Spengler-Reaktion in Gegenwart der Hydrazone-Gruppierung durchgeführt (**109b** → **112**). Aufgrund der Acidität des benzylichen Protons, das zudem α -ständig bezüglich des Hydrazons ist, war das Stereozentrum bei der Pictet-Spengler-Reaktion nicht konfigurationsstabil und das Benzazepin wurde in Folge der Epimerisierung als Diastereomerenmisch erhalten. Obwohl die anschließende Mukaiyama-Aldol-Reaktion gelang, wurde der Syntheseweg aufgrund mangelnder stereochemischer Kontrolle aufgegeben.

Dieses Problem sollte unter Verwendung einer Cyanofunktion anstelle des Ketons umgangen werden (Route C). Über diese sollte der zweite Ring in einer radikalischen Zyklisierung oder einer Grignard-Reaktion geschlossen werden. Die erforderliche C₄-Einheit sollte in diesem Fall zuvor als Amid über den Azepin-Stickstoff eingeführt werden und aus D-Weinsäure aufgebaut werden.

Bei der Abspaltung der Tosylgruppe vom Azepin-Stickstoff mit Natrium/Naphthalin unterlag auch das Nitril **113** der Racemisierung. Nach der *N*-Acylierung mit Säure **114** wurde deshalb ein Diastereomeren-gemisch erhalten, dessen Komponenten getrennt werden konnten. Die angestrebte Zyklisierung gelang allerdings weder unter radikalischen Bedingungen noch via Grignard-Reaktion (Abbildung 33).⁴⁸

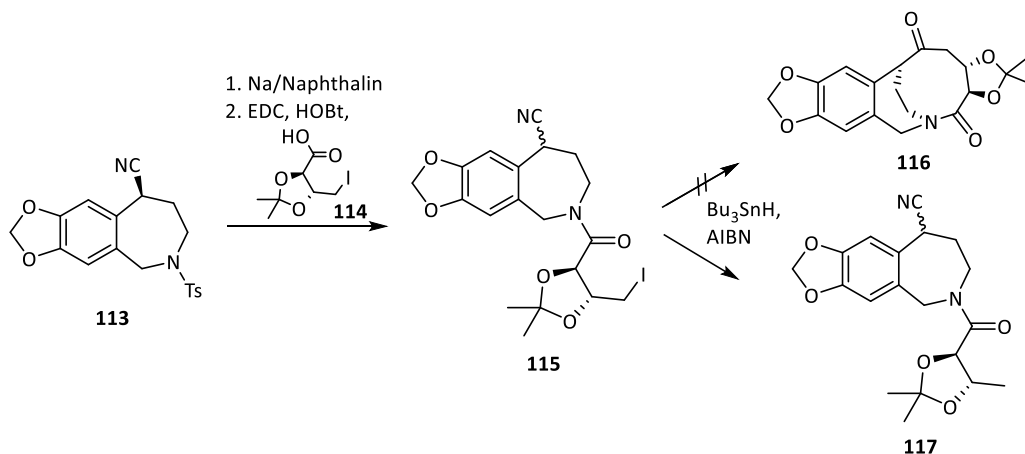


Abbildung 33: Versuche zur radikalischen Zyklisierung im Rahmen der Route C der Enders-Gruppe.

Die Enders-Gruppe wandte sich von der 2-Benzazepin-Strategie ab und entwarf eine Synthese, bei der zunächst der 10-Ring aufgebaut werden sollte. Die Ethylen-Brücke und damit das verbundene Stereozentrum sollten demnach zum Ende der Synthese durch eine Alkylierung der benzylicischen Position geschlossen werden (Abbildung 34).

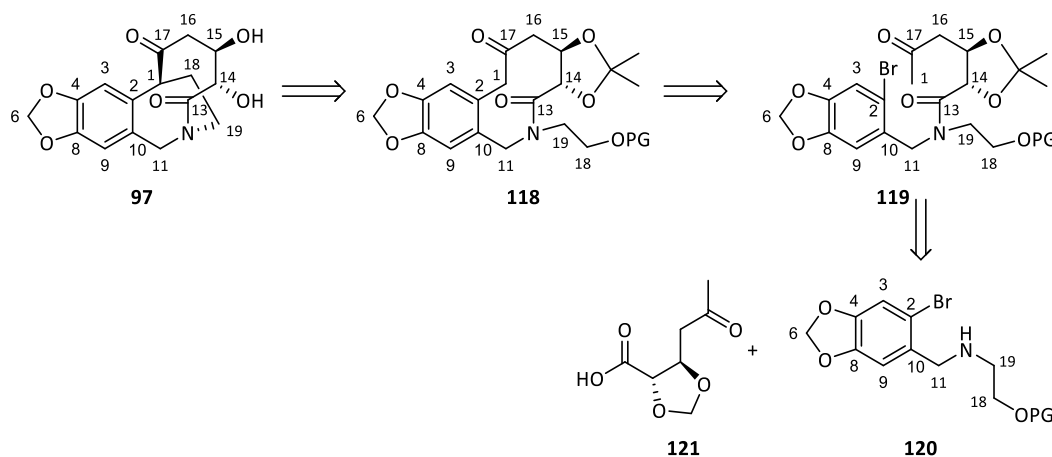


Abbildung 34: Retrosynthese der Enders-Gruppe: 10-Ringlactam-Route.

Sie synthetisierten das offenkettige Amid **126**, welches in einer intramolekularen Buchwald-Hartwig-Reaktion zum 10-Ring geschlossen werden sollte. Allerdings war es weder auf diesem Wege noch über die alternative intramolekulare Heck-Reaktion möglich, den benötigten 10-Ring zu erhalten (Abbildung 35).²⁰

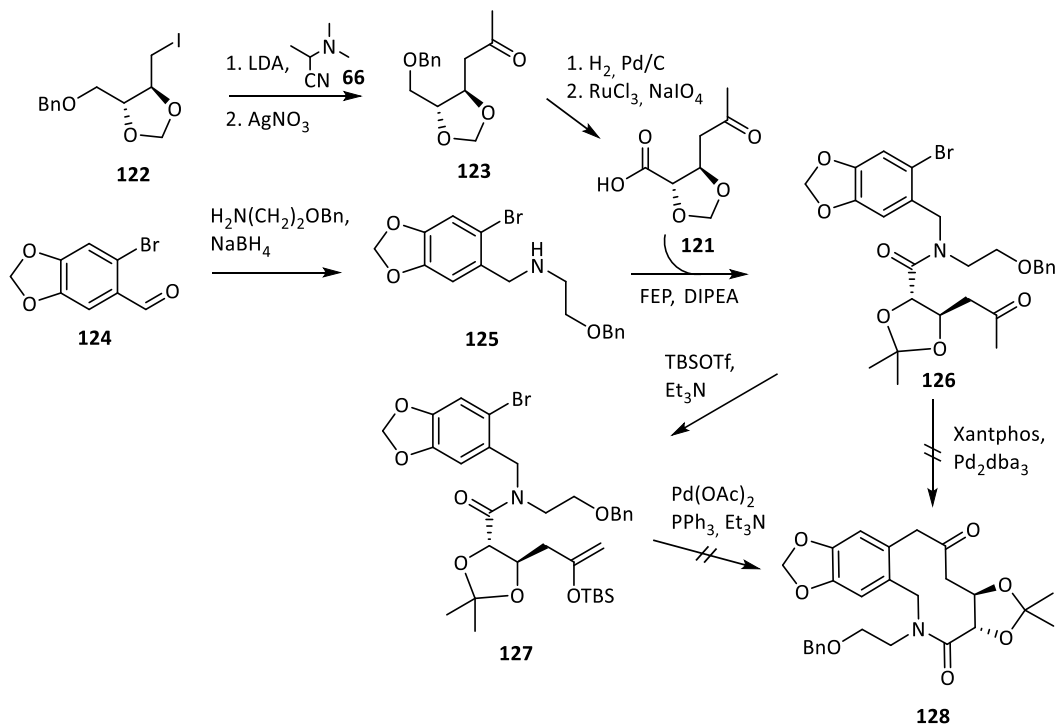


Abbildung 35: Synthese-Versuche zum Aufbau eines 10-Ring-Lactams im Rahmen der Cripowellin-Syntheseversuche von Enders.

2005 veröffentlichte die Enders-Gruppe die Synthese des 1-*epi*-Aglycons (1-*epi*-**97**) der Cripowelline.^{20,49} Sie verfolgte dabei wiederum eine neue Synthesestrategie, die es vorsah, mittels Ringschlussmetathese zunächst einen *N*-Arylmethyl-substituierten 9-Ring als Lactam (**129**) zu erzeugen. Die fehlende C-C-Bindung von Position C-1 des Aglycons zum Arylrest sollte durch eine intramolekulare Heck-Reaktion geknüpft werden. Dabei bestimmte der stereochemische Verlauf dieser Heck-Reaktion die Konfiguration dieser Position.

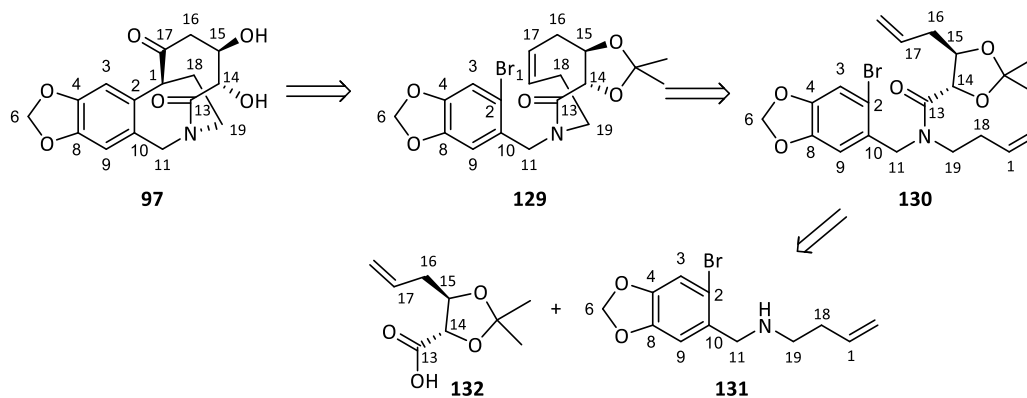


Abbildung 36: Retrosynthese der Enders-Gruppe: 9-Ring-Lactam-Strategie.

2-Brompiperonal (**124**) wurde mit 3-Buten-1-amin in einer reduktiven Aminierung umgesetzt und anschließend mit Carbonsäure **132** *N*-acyliert, wodurch Amid **130** erhalten wurde. Die selektive Erzeugung der korrekten Glycol-Konfiguration in Säure **132** wurde zuvor durch eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung erzielt. Nach Ringschlussmetathese zum 9-Ringlactam verlief die intramolekulare

Heck-Reaktion unter üblichen Bedingungen mit hoher Diastereoselektivität (de, ee \geq 98%). Allerdings erfolgte die C-C-Bindungsknüpfung so, dass nicht die Konfiguration des Naturstoffs erhalten wurde und sich die Ethylenbrücke im Produkt auf der falschen Molekülseite befand. Auch bei Variation des Katalysator-Systems blieb **130** das einzige Produkt.

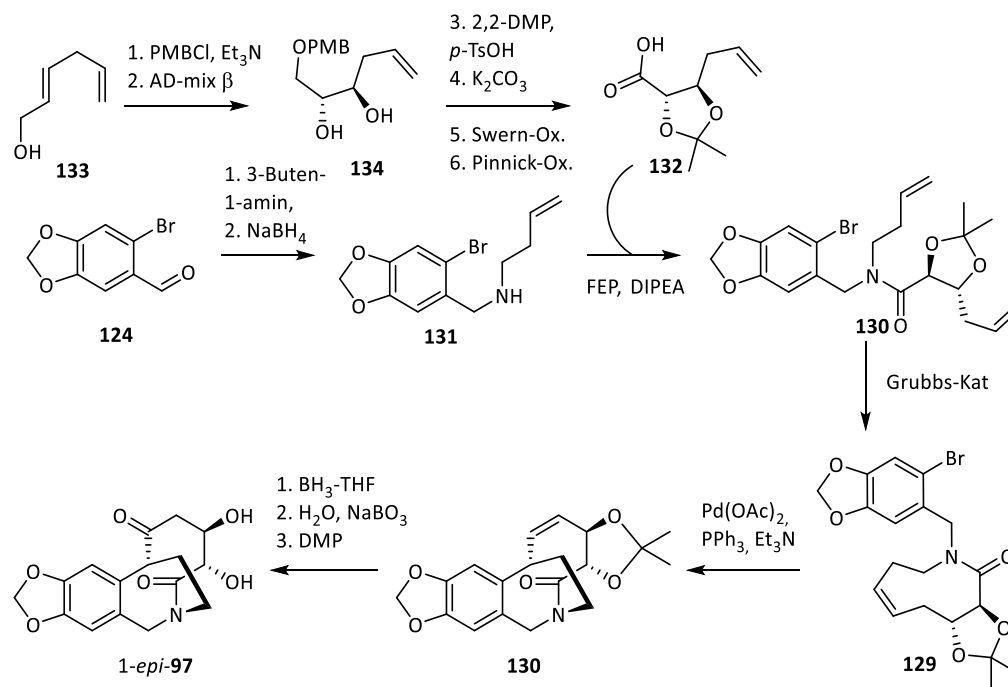


Abbildung 37: Synthese des 1-*epi*-Aglycons nach Enders.

Die Synthese des 1-*epi*-Aglycons wurde durch Hydroborierung/Oxidation der Doppelbindung und Oxidation des erhaltenen Alkohols zum Keton abgeschlossen (Abbildung 37).^{20,49}

1.3.2 Versuche der Moon-Gruppe

Ebenfalls 2005 berichtete die Moon-Gruppe von ihrer Synthese des racemischen Bisdesoxy-Aglycons (**139**), welches sich von der natürlichen Struktur durch das Fehlen beider Hydroxygruppen unterscheidet.⁵⁰ Die Schlüsselreaktion der Synthese war die Erzeugung des 9-Ringlactams durch Ringaufweitung eines spiro-Benzazepin-cyclohexan-1,3-dions (**135**), bei der die Bildung der Amidbindung die treibende Kraft ist (Abbildung 38).

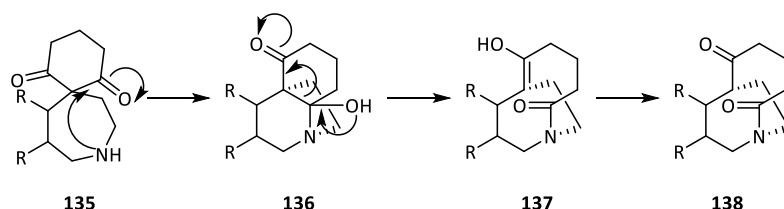


Abbildung 38: Mechanismus der von Moon genutzten Ringaufweitung.

Auf Grundlage dieser Transformation wurde das bicyclische Grundgerüst des Aglycons **139** auf das Spirodiketon **140** zurückgeführt, welches durch oxidative Zyklisierung des Cyclohexadions **141** dargestellt werden sollte (Abbildung 39).

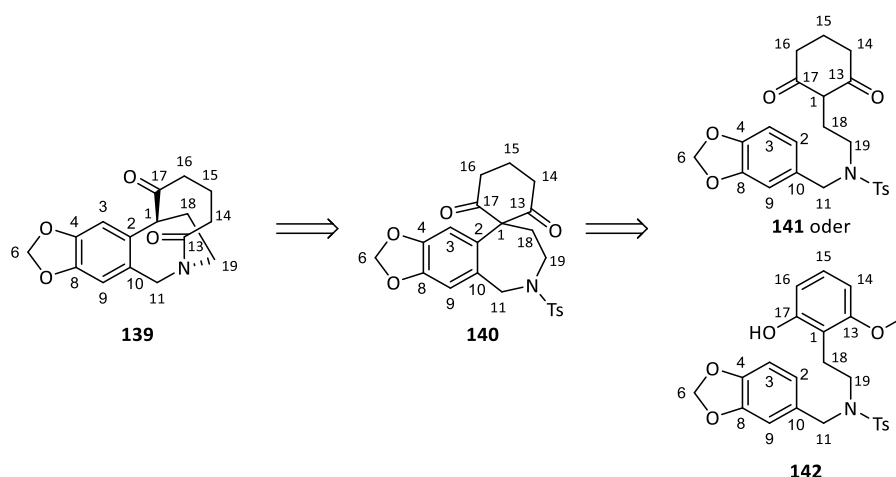
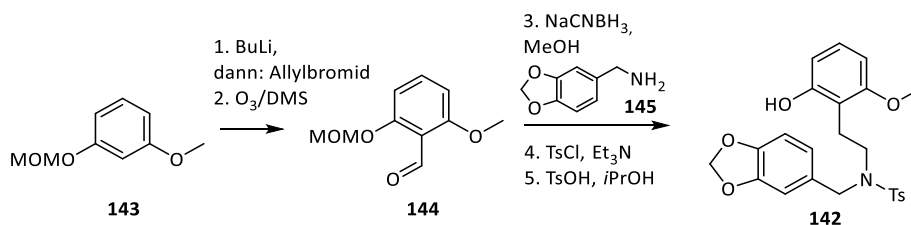


Abbildung 39: Retrosynthese von Cripowellin nach Moon.

Die oxidative Kupplung des Cyclopentadions an den Aromaten gelang nicht, sodass stattdessen das Norbelladin-analoge Methoxyphenol **142** eingesetzt wurde. Diese Synthesestrategie unter Nutzung einer oxidativen Phenolkupplung weist bemerkenswerte Ähnlichkeit zur Crinin-Biosynthese auf (vergl. Abschnitt 1.1.2.1).

Die Synthese des erforderlichen Sulfonamids **142** ging von MOM-geschütztem Methylresorcin (**143**) aus, welches nach dirigierter Metallierung mit Allylbromid alkyliert wurde. Der durch Ozonolyse daraus erhaltene Aldehyd **144** wurde anschließend mit Piperonylamin (**145**) in einer reduktiven Aminierung umgesetzt und *N*-tosyliert. Abschließend wurde die MOM-Schutzgruppe hydrolysiert (Abbildung 40).

Abbildung 40: Synthese der Zwischenstufe **139** im Rahmen der Moon-Synthese des Cripowellin-Grundgerüsts.

Die oxidative Kupplung lieferte die Spiro-Verbindung **146**, welche durch Reduktion und Hydrolyse in das Dion **140** überführt wurde. Eine reine Hydrolyse zum Olefin zwecks Aufbau einer 1,2-Gruppierung, wie sie der Naturstoff aufweist, gelang auf dieser Stufe nicht. Bei Freisetzung des sekundären Amins setzte sich dieses unmittelbar zum Zielprodukt **139** um (Abbildung 41).

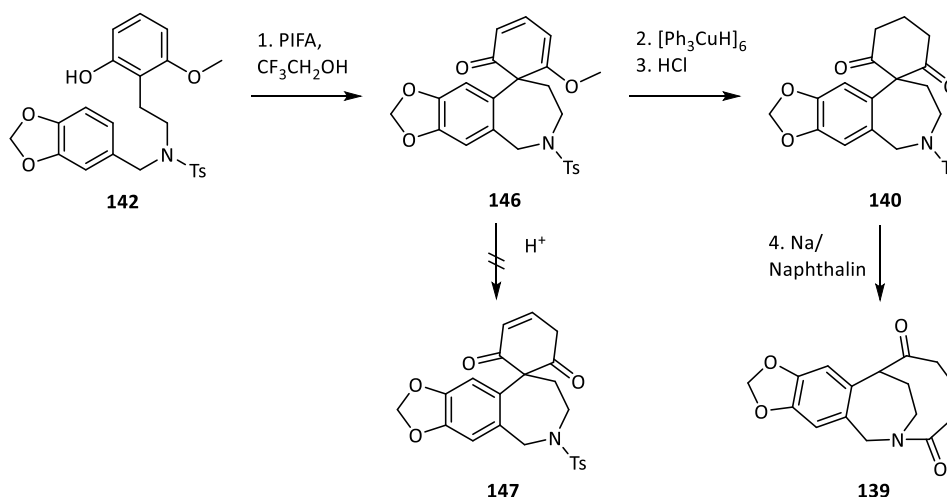


Abbildung 41: Synthese des Bisdesoxy-Aglycons durch Ringaufweitung nach Moon.

1.3.3 Untersuchungen im AK Nubbemeyer

Die Untersuchungen zur Cripowellin-Synthese im AK Nubbemeyer starteten 2004 im Rahmen der Staatsexamensarbeit von Klöppel.⁵¹ Der Aufbau des Stereozentrums an C-1-Position des Aglycons sollte mittels einer Auxiliar-kontrollierten, zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung durchgeführt werden. Diese diastereoselektiv verlaufende Reaktion hatte sich als Methode in der Forschungsgruppe bereits bewährt. Die Retrosynthese führte die Struktur des Aglycons somit auf ein 4-Pentensäureamid (**151**) zurück, das Produkt der Umlagerung. Aus diesem sollte zunächst der spätere Azepinring als ϵ -Lactam aufgebaut werden, bevor der zweite Ring nach Verlängerung der aus der Umlagerung hervorgegangenen Vinylgruppe und Einführung einer zweiten olefinischen Seitenkette am Azepin-Stickstoff mittels Ringschlussmetathese geschlossen wird. Das dabei erzeugte Olefin **148** sollte durch Dihydroxylierung dem Naturstoff entsprechend funktionalisiert werden.

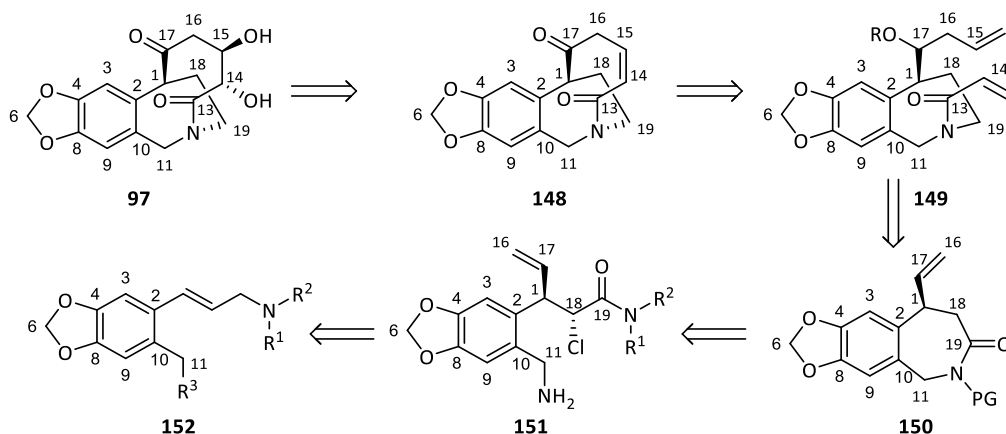


Abbildung 42: Retrosynthese nach Klöppel.

Klöppels Syntheseversuche begannen mit der Darstellung des Arylbromids **154** via Bromierung und Schützung von Piperonylalkohol (**153**) als THP-Ether. Nach Halogen-Metall-Austausch wurde eine Grignard-Reaktion an Acrolein durchgeführt, die den sekundären Allylalkohol **155** erzeugte. Das *E*-kon-

figurierte Allylamin **157** wurde generiert, indem die Hydroxygruppe nach Mesylierung unter Allylinversion Palladium-katalysiert durch L-Prolinmethylester substituiert wurde. Aus dieser Pyrrolidin-Einheit wurde anschließend das Auxiliar erzeugt, indem der Ester reduziert und die sterisch anspruchsvolle TBS-Gruppe eingeführt wurde. Das Allylamin wurde mit Chloracetylfluorid und Trimethylaluminium in der Umlagerungsreaktion umgesetzt, welche ein Produktgemisch lieferte (Abbildung 43). Da im Edukt aufgrund des Stereozentrums in der THP-Gruppe bereits zwei Diastereomere vorlagen und bei den Produktamiden die Möglichkeit der Rotamerbildung besteht, konnte auf Grundlage des erhaltenen Gemisches keine Aussage über die Diastereoselektivität der Umlagerung, bezüglich der neu gebildeten Stereozentren, getroffen werden. Auch die Konfiguration der Produkte blieb unaufgeklärt.

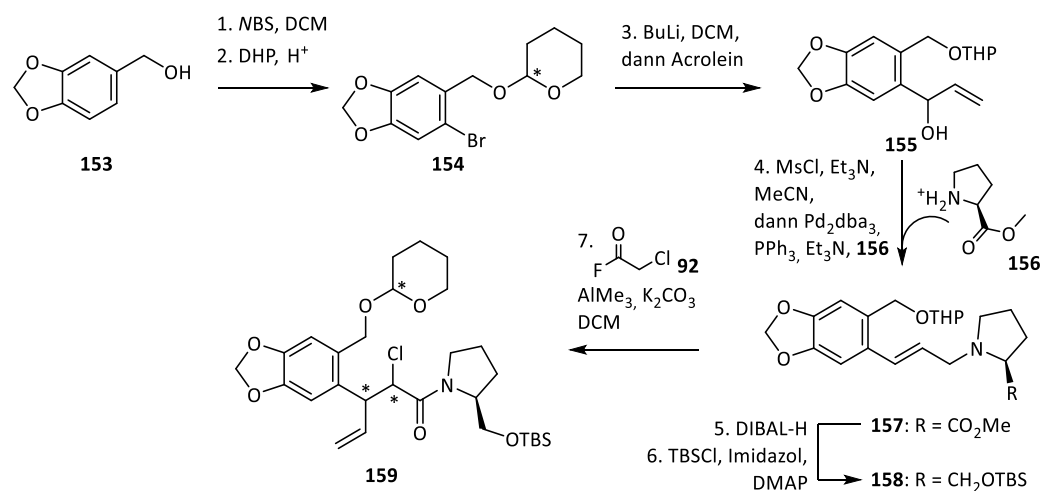


Abbildung 43: Von Klöppel durchgeführte Synthesen.

Als Vanecek diesen Ansatz fortführte, ersetzte er formal die THP-Schutzgruppe durch eine achirale MOM-Schutzgruppe. Die Allylaminsynthese wurde vollkommen analog durchgeführt. Bei der entsprechenden Umlagerung unter Einsatz von Chloracetylfluorid berichtet Vanecek von 91% Ausbeute bei einem Diastereomeren-Verhältnis von 92:8.

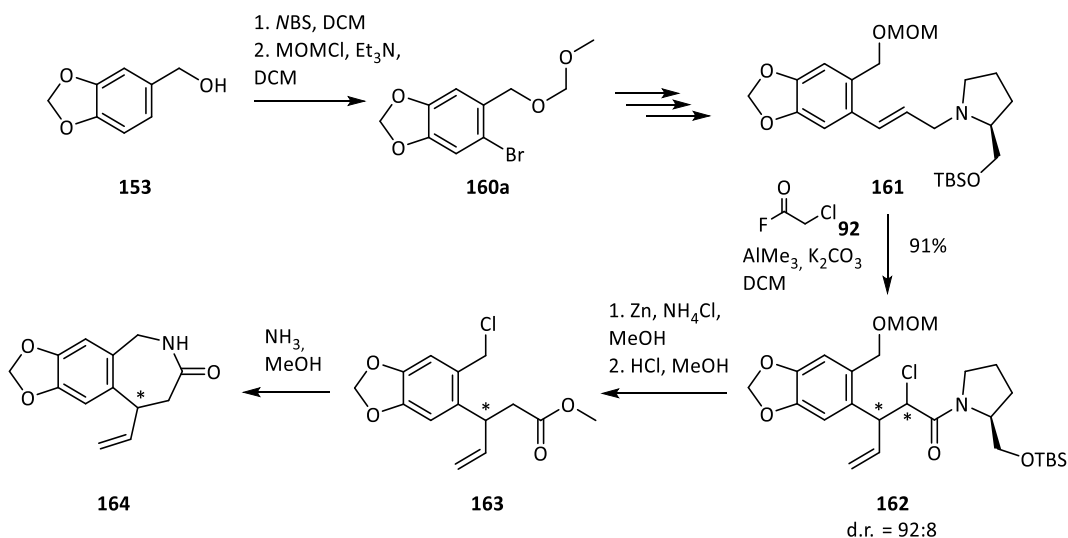


Abbildung 44: Von Vanecek durchgeführte Synthese eines Vinyl- ϵ -lactams als Vorstufe von Cripowellin.

Eine Bestimmung der relativen oder absoluten Konfiguration dieser Umlagerungsprodukte gelang nicht. Vanecek führte die Synthese fort, indem er nach Dechlorierung des Umlagerungsprodukts **162** mittels saurer Alkohololyse den MOM-Ether in das Benzylchlorid **163** überführte. Dieses konnte mit Ammoniak in das ϵ -Lactam **164** überführt werden (Abbildung 44). Die vorgesehene Verlängerung der Vinylgruppe sollte durch eine Epoxidierung-Grignard-Sequenz durchgeführt werden. Nachdem eine Vielzahl von Varianten zur Epoxidierung der Doppelbindung erprobt worden waren, konnte die Ausbeute der Reaktion nicht über 12% gesteigert werden. Auch die Synthese des Bromhydrin **167** als Vorstufe für das Epoxid **165** lief nach Optimierung nur mit niedrigen Ausbeuten.

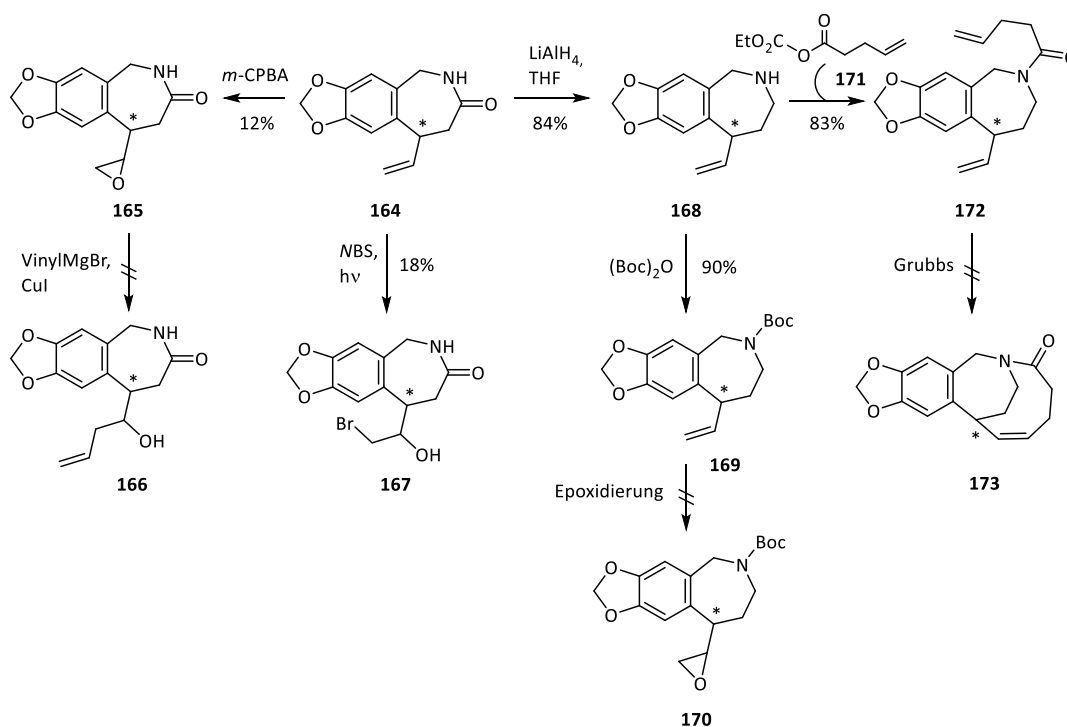


Abbildung 45: Synthesen durchgeführt von Vanecek ausgehend von ϵ -Lactam **164**.

Die anschließende C-C-Bindungsknüpfung durch Umsetzung des Epoxids mit Vinylmagnesiumbromid hatte keinen Erfolg. Daraufhin wurde versucht, diese Doppelbindung unmittelbar in einer Ringschlussmetathese umzusetzen. Vanecek reduzierte das Lactam **164** zum Benzazepin **168** und führte die C_5 -Einheit durch Acylierung des Stickstoffs mit einem reaktiven 4-Pentensäureester ein. Eine Vielzahl von Reagenzien und Bedingungen wurde getestet, doch konnte der zweite Ring nicht, wie erhofft, via Olefinmetathese aufgebaut werden. Als Ursache für die geringe Reaktivität der Vinylgruppe wird der sterische Anspruch des benachbarten tertiären Kohlenstoffzentrums sowie die räumliche Nähe zum aromatischen Proton vermutet, welche die Doppelbindung abschirmen.

Da die Epoxidierung der Doppelbindung nicht möglich war, wurde der Syntheseplan in Meusers Staatsexamensarbeit insofern abgeändert, als die Synthese des Epoxids aus einem Iod- γ -lacton erfolgen sollte.⁵² Das Lacton sollte durch Umsetzung mit Iod aus 4-Pentensäureamiden erzeugt werden (Abbildung 46).

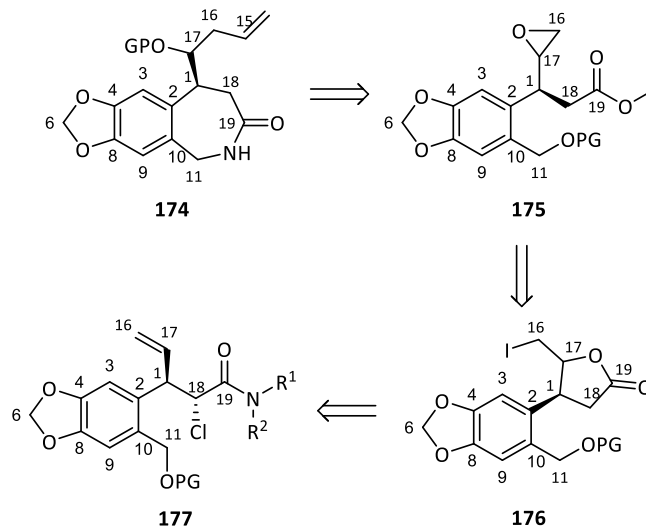


Abbildung 46: Retrosynthese eines funktionalisierten ϵ -Lactams als Vorstufe für Cripowellin nach Meuser.

Bezüglich der Umlagerungsreaktion variierte Meuser zum einen das Auxiliar und testete zudem ein anderes Säurefluorid. Es kam das von *trans*-Hydroxy-L-prolin abgeleitete Auxiliar **179** zum Einsatz. Mit Chloracetylfluorid (**92**) konnte in der darauffolgenden Umlagerung eine Ausbeute von 72% erzielt werden. Das Diastereomenverhältnis wurde auf 88:12 bestimmt. Zudem wurde das Acylglycolsäurefluorid **181** eingesetzt, mit dem 23% Ausbeute und ein Verhältnis von 7:3 gefunden wurde. Durch Nutzung dieses Säurefluorids sollte es möglich gemacht werden, ein Sauerstoffatom in die 2-Position des Amids einzuführen. In beiden Fällen konnte die Konfiguration der Produkte nicht bestimmt werden.

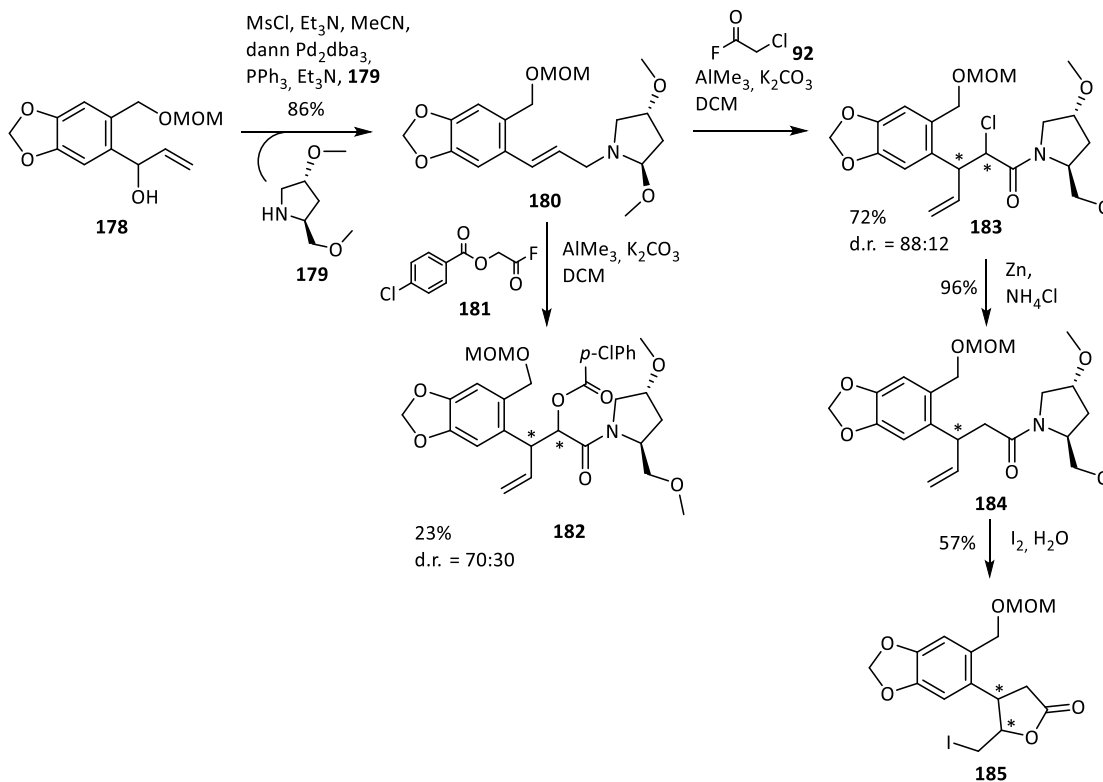


Abbildung 47: Von Meuser durchgeführte Synthesen.

Analog zu den Arbeiten von Vanecek wurde das Chlor aus dem Umlagerungsprodukt entfernt und anschließend erfolgreich der Iodlactonisierung unterzogen, wobei ein Gemisch aus Epimeren im Verhältnis 56:44 erhalten wurde (Abbildung 47).

Als Judt das Thema wieder aufnahm, wurde ein neuer retrosynthetischer Ansatz verfolgt.⁵³ Der Aufbau des Benzazepinrings sollte nicht mehr über den Carbonylkohlenstoff des 4-Pentensäureamids, sondern durch Verknüpfung der benzylicchen Position mit der Vinylgruppe durchgeführt werden. Dies erforderte die Funktionalisierung der 2-Position des Amids durch Einführung eines Sauerstoffatoms. Darum sollte hierzu, wie bei Meuser, ein geschütztes Glycolsäurefluorid zum Einsatz kommen.

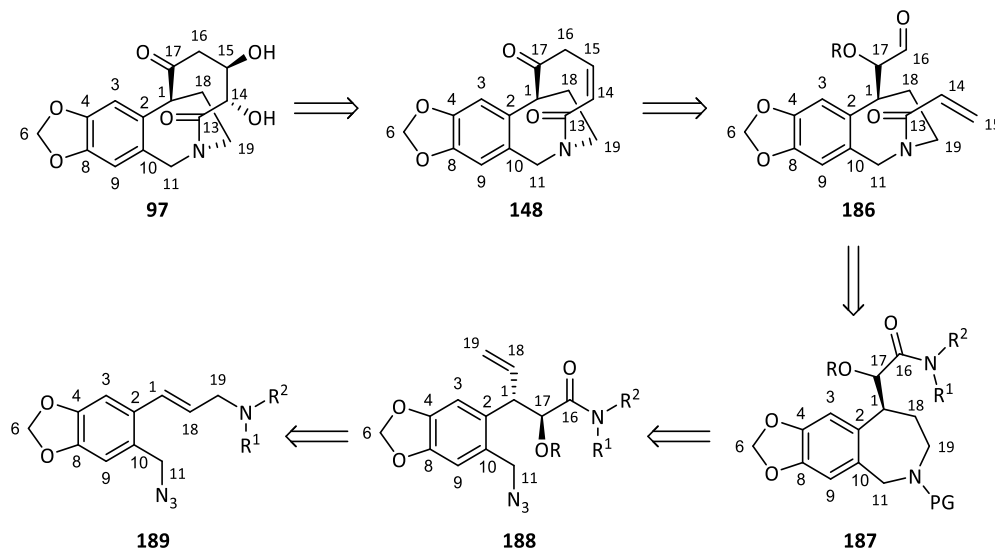


Abbildung 48: Retrosynthese nach Judt.⁵³

Für die Benzazepin-Synthese selbst war eine Hydroborierung-Azid-Alkylierung vorgesehen. Judt erarbeitete zudem eine neue Route zur Darstellung der Allylamine, in der eine Stille-Reaktion der entscheidende Schritt ist. Dazu wurden die Arylhalogenide **160a** und **160b** dargestellt, die mit dem Stannylallylamin **194** umgesetzt wurden (Abbildung 49).

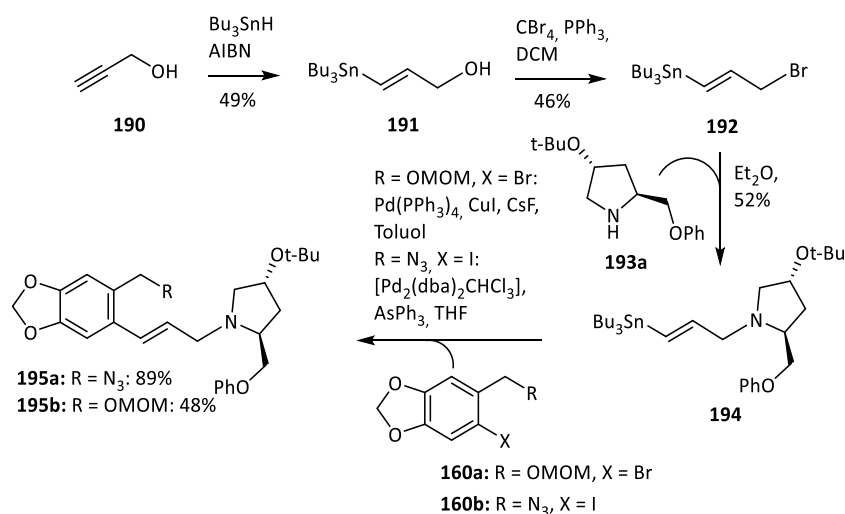


Abbildung 49: Allylaminsynthesen via Stille-Kupplung, durchgeführt von Judt.⁵³

Bei der Stille-Kupplung mit dem geschützten Brompiperonalalkohol **160a** konnte unter Verwendung von Tetrakis(triphenyl)palladium(0) und Kupfer(I)-iodid sowie Cäsiumfluorid als Additive eine Ausbeute von 48% erzielt werden. Im Falle des Azids musste das Iodid **160b** eingesetzt werden und das Kupplungsprodukt konnte erst nach Optimierung des Katalysatorsystems und Verwendung von Triphenylarsin als Ligand erhalten werden. Hier berichtet Judt von einer Ausbeute von 89%, allerdings stellte bei beiden Produkten die Abtrennung der zinnorganischen Nebenprodukte ein Problem dar, welches nicht gelöst werden konnte. Aufgrund dessen wurden die Allylamine **195a** und **195b** in verunreinigter Form in der Aza-Claisen-Umlagerung eingesetzt.

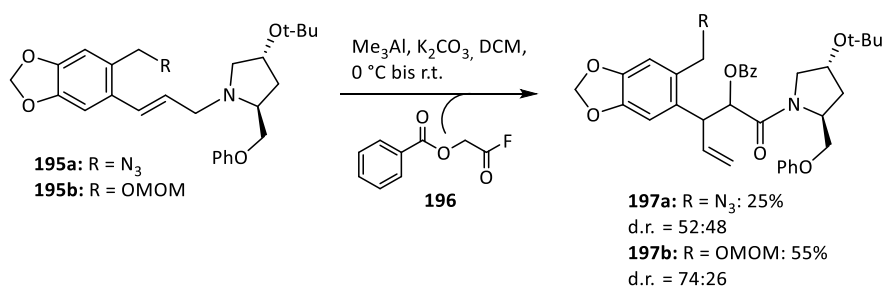


Abbildung 50: Von Judt durchgeführte Umlagerungsreaktionen.⁵³

Als Säurefluorid kam dabei *O*-Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) zum Einsatz. Die Ergebnisse der Umsetzung des MOM-geschützten Alkohols **195b** hatten damit große Ähnlichkeit mit den Resultaten der bereits von Meuser durchgeführten und es wurde eine ähnlich niedrige Diastereoselektivität von 74:26 beobachtet. Allerdings gelang dabei eine deutliche Ausbeutesteigerung auf 55%. Bei Einsatz des benzyli-schen Azids **195a** konnten nur 25% Ausbeute und eine sehr niedrige Diastereoselektivität von 52:48 erzielt werden (Abbildung 50). Die Konfiguration der Umlagerungsprodukte blieb auch hier ungeklärt.

Trippe erprobte ein von *cis*-Hydroxy-L-Prolin abgeleitetes Auxiliar in einer analogen Reaktion. Bei -30 °C Reaktionstemperatur wurden drei Diastereomere im Verhältnis 39:33:28 isoliert (Abbildung 51).⁵⁴

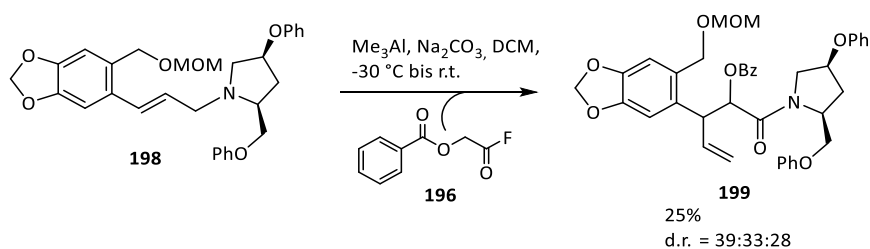


Abbildung 51: Von Trippe durchgeführte Umlagerungsreaktion.⁵⁴

Aus diesen umfangreichen Syntheseversuchen können wichtige Schlussfolgerungen für die vorliegende Arbeit gezogen werden. Die Vorarbeiten der Enders-Gruppe zeigten deutlich den Mangel an Konfigurationsstabilität des Stereozentrums an C1-Position in ihren Vorstufen des Aglycons. Die Generierung des Ketons sollte also erst erfolgen, nachdem das [5.3.2]-bicyklische System aufgebaut wurde und keine Epimerisierung mehr möglich ist. Vanecek konnte zeigen, dass ein stereoselektiver Aufbau des Azepinrings, ausgehend von Piperonylalkohol, mit einer zwitterionischen Aza-Claisen-Reaktion als Schlüsselschritt

möglich ist. Es wurde aber auch deutlich, dass der Vinylrest sowohl gegenüber diversen Methoden der Epoxidierung und Dihydroxylierung wie auch bezüglich Olefinmetathesebedingungen inert ist. Meuser gelang allerdings mit der Iodlactonisierung des 4-Pentensäureamids **184** eine intramolekulare Addition an die Doppelbindung. Dies legt die Vermutung nahe, dass die geringe Zugänglichkeit des inneren Kohlenstoffatoms der Doppelbindung Ursache für ihre geringe Reaktivität ist. Soll dieser Vinylrest für den Aufbau des Azepin-Rings genutzt werden, so ist die Einführung eines Sauerstoffatoms in der 2-Position des Amids erforderlich. Dies konnte sowohl von Judt als auch von Meuser erfolgreich über die Aza-Claisen-Umlagerung durchgeführt werden. Allerdings haben die entsprechenden Umlagerungsreaktionen bezüglich ihrer Diastereoselektivitäten Verbesserungsbedarf. Das Schließen des zweiten Ringes zum Aufbau des Molekülgerüsts stellt offenbar eine Herausforderung dar, die bisher nur Enders und Moon bewältigt haben. Allerdings gelang es auch ihnen nicht, selektiv die korrekte Konfiguration zu erhalten.

2 Spezieller Teil

2.1 Aufgabenstellung

Diese Arbeit schließt an jene von Judt und Vanecek an und soll wie diese zur Erarbeitung einer stereoselektiven Synthese des Cripowellin-Aglycons beitragen. Dabei stehen folgende Aspekte im Mittelpunkt:

Die Untersuchung der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselreaktion zum Aufbau chiraler Vorstufen soll fortgeführt und optimiert werden. Dabei sind die Einflüsse von Temperatur, der Struktur des Auxiliars, des Substrats und des Säurefluorids auf Diastereoselektivität und Ausbeute zu erproben (Abbildung 52).

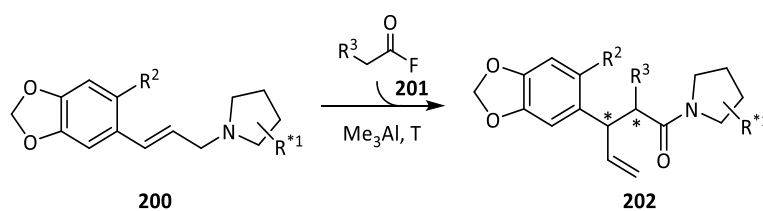


Abbildung 52: Schematische Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit zu untersuchenden Umlagerung und ihrer variablen Einflussfaktoren.

Für eine erfolgreiche stereoselektive Synthese ist die Bestimmung der Konfiguration der Stereozentren unabdingbar. Diese Erkenntnisse sollen es ermöglichen, den stereochemischen Verlauf der Reaktion mit der Theorie abzugleichen und das Modell zu verfeinern. Dies erfordert zudem die Trennung der erhaltenen Diastereomere, ihre Derivatisierung und bestenfalls die Kristallisation zwecks Röntgenstrukturanalyse. Zudem gilt es, eine Möglichkeit zu finden, mit der die postulierten Amid-Rotamere identifiziert werden können, sodass die Unterscheidung von Diastereomeren bezüglich der 2- und 3-Position der 4-Pentensäureamide ermöglicht wird.

Im weiteren Verlauf der Synthese soll die Einführung eines Stickstoffatoms erfolgen und die Untersuchung dafür geeigneter Methoden durchgeführt werden. Diese kann vor oder nach der Umlagerungsreaktion sowie im Zuge des Azepin-Ringschlusses stattfinden. Geeignete Vorläufer können Azide, Nitrile oder geschützte Amine sein (Abbildung 53).

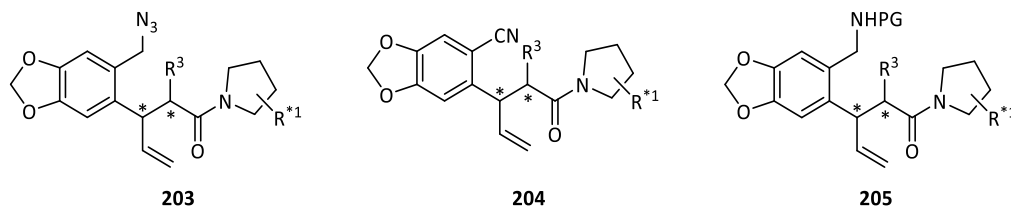


Abbildung 53: Mögliche Precursor für die Einführung des Stickstoffatoms.

Der Aufbau des Benzazepinrings durch ϵ -Lactambildung gelang Vanecek bereits. Da aber die Funktionalisierung des Vinyl-Substituenten nicht möglich war, sollen alternative Wege gesucht werden. Denkbare Alternativen wären eine Funktionalisierung der Doppelbindung vor der Lactambildung oder im Zuge der Zyklisierung. Eine bedeutende Alternative ist zudem der Ringschluss über die Vinyleinheit (Abbildung 54).

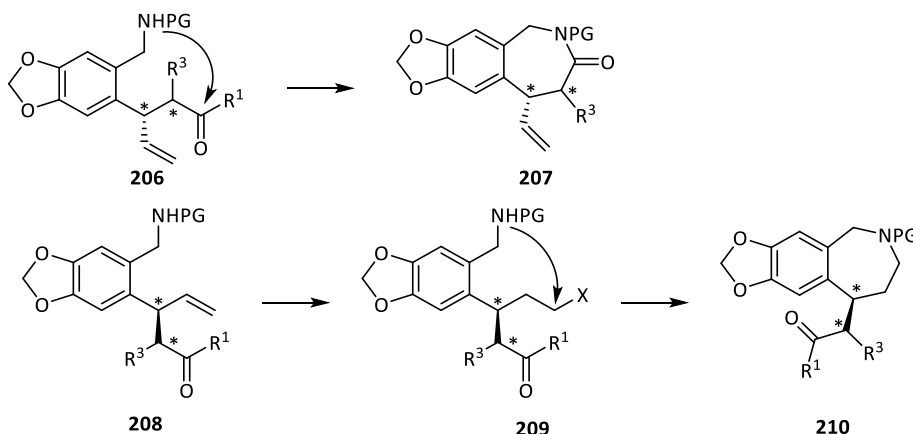


Abbildung 54: Verschiedene Möglichkeiten der Azepinbildung ausgehend von funktionalisierten 4-Pentensäurederivaten.

In Abhängigkeit davon, welche Seitenkette zum Ringschluss dient, sind jeweils unterschiedliche Konfigurationen der 3-Position der Umlagerungsprodukte erforderlich. Nicht zuletzt deshalb stehen der gezielte Aufbau und die Konfigurationsbestimmung dieses Stereozentrums im Focus dieser Arbeit.

2.2 Retrosynthese

Die Grundzüge der Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons, die in dieser Arbeit verfolgt wird, entsprechen der von Klöppel, Vanecek, Meuser und Judt beschriebenen (vergl. Abschnitt 1.3.3). Wie bei ihnen wird die Struktur auf 4-Pentensäureamide zurückgeführt, die durch die bewährte, Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen-Umlagerung auf diastereoselektivem Weg zugänglich gemacht werden können.

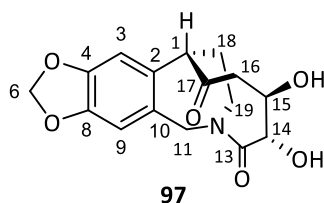


Abbildung 55: Die Struktur des Cripowellin-Aglycons.

Die Glycol-Einheit des Aglycons (C-14 und C-15) kann retrosynthetisch auf das zyklische Olefin **148** zurückgeführt werden, welches oxidativ funktionalisiert werden kann. Mittelgroße ungesättigte Ringe wie **148** lassen sich via Ringschluss-Metathese darstellen, was den Ring auf zwei offenkettige Einheiten mit jeweils einer endständigen Doppelbindung zurückführt (Abbildung 56). Alternativ kann für den Aufbau der endozyklischen Doppelbindung eine intramolekulare Wittig-Reaktion in Betracht gezogen werden. Somit erfolgt der erste retrosynthetische Schnitt unter Öffnung des 10-Ring-Lactams. Die Retrosynthese des bicyklischen Systems führt so zu Benzazepin-Vorstufen (**149**, **211**) bzw. ϵ -Lactamen (**150**). Diese sind, wie die Arbeiten von Enders gezeigt haben, empfindlich gegenüber Epimerisierung der C-1-Position. Deshalb soll die azidifizierende Keto-Funktion erst nach dem zweiten Ringschluss freigesetzt werden und in den Azepin-Vorstufen als geschützter Alkohol vorliegen. Die Amide **149** und **211** sind die Produkte der *N*-Acrylierung des entsprechenden Azepins.

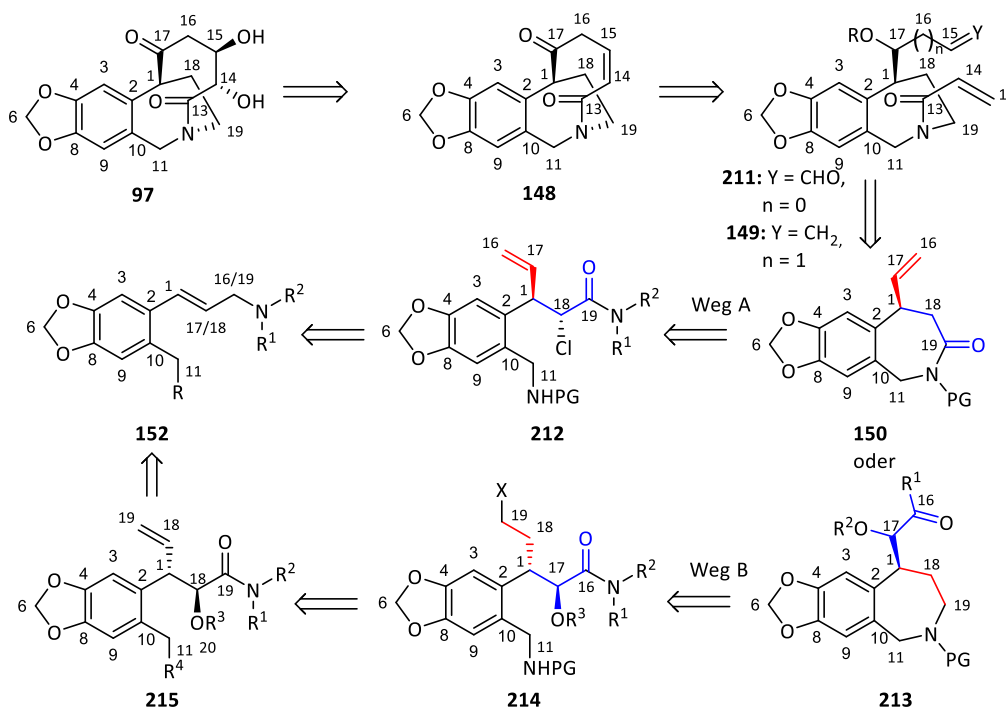


Abbildung 56: Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons.

Die Retrosynthese der in Benzylposition befindlichen olefinischen Seitenkette muss in Abhängigkeit davon konzipiert werden, wie der Ringschluss zum Benzazepin durchgeführt werden soll: Ausgehend von 4-Pentensäureamid **212** kann der siebengliedrige Ring zum einen über Verknüpfung der achiralen Benzylposition (C-11) mit dem Carbonylkohlenstoff (C-19) des Amids erfolgen. In diesem Fall muss in

den Vinylsubstituenten ein Sauerstoffatom eingeführt werden und diese gesamte Gruppierung zudem um zwei Kohlenstoffeinheiten verlängert werden, wie es durch eine Epoxidierung/Vinyl-Grignard-Sequenz möglich wäre (Weg A, vergl. Vanecek, Abschnitt 1.3.3). Alternativ kann die Zyklisierung über die endständige Doppelbindung des 4-Pentensäureamids **215** erfolgen. Hierzu muss die Amid-Funktion in eine terminale Doppelbindung bzw. eine Aldehydfunktion überführt werden. Das dann erforderliche Sauerstoffatom in α -Position des Carbonsäureamids kann, wie von Meuser und Judt bereits demonstriert, während der Umlagerung über das Carbonsäurefluorid eingeführt werden (Weg B).

Die Allylamine **152** bzw. **216** führen mit Bezug auf die zitierten Vorarbeiten zu Piperonylalkohol (**153**) als käuflich erwerbbares Ausgangsmaterial. Die chiralen Pyrrolidin-Auxiliare können aus den Naturstoffen L-Prolin (**217**) und *trans*-Hydroxy-L-Prolin (**218**) generiert werden (Abbildung 57).

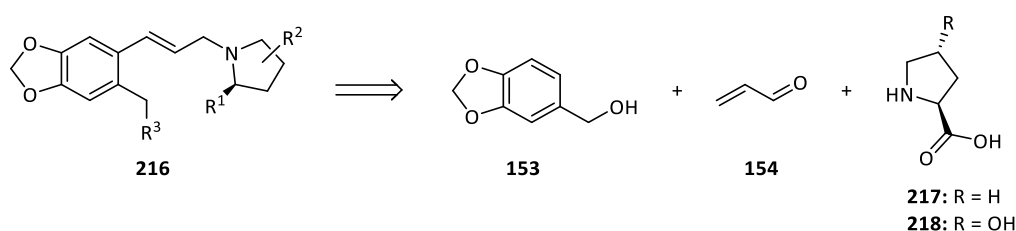


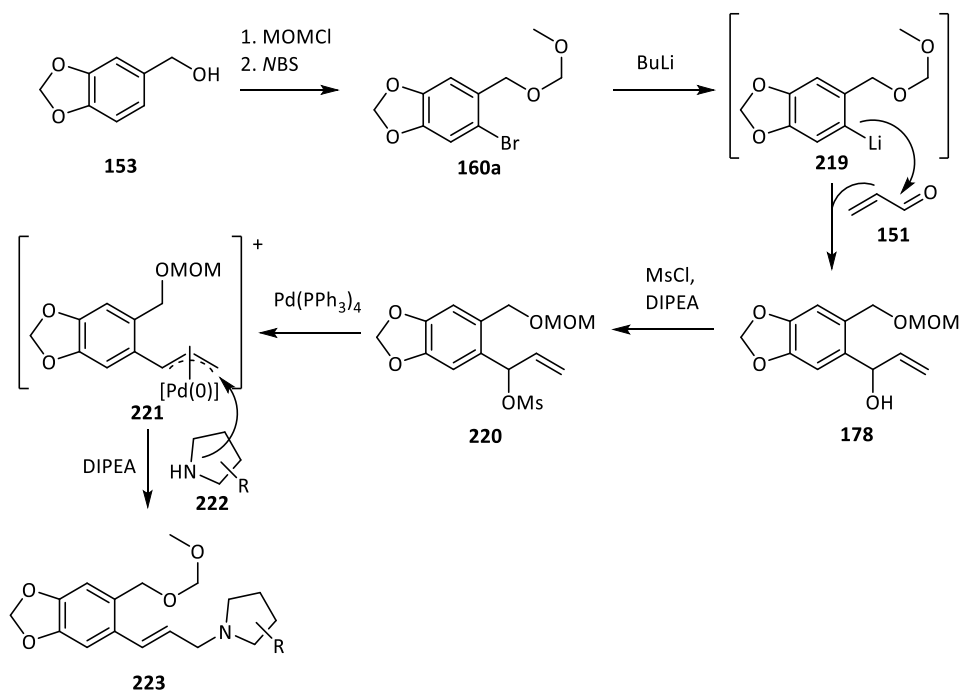
Abbildung 57: Retrosynthese eines Allylamins mit chiraalem Pyrrolidin-Auxiliar.

2.3 Synthesepplan

Die Synthese des Cripowellin-Aglycons ist rund um die Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen-Reaktion als Schlüsselschritt geplant. Diese Reaktion erfüllt zwei wichtige Aufgaben: Zum einen soll sie die Erzeugung des stereogenen Zentrums an C-1-Position des Aglycons ermöglichen, zum anderen kann über den Substituenten am Carbonsäurefluorid, wie z.B. durch Verwendung von Benzoylglycolsäurefluorid (**196**), das Sauerstoffatom an Position C-17 in geschützter Form eingeführt werden.

2.3.1 Allylamine

Allylamine, die als Edukte der Umlagerung dienen, können über die von Klöppel, Vanecek, und Meuser erarbeitete Synthesesequenz dargestellt werden. Diese geht von Piperonylalkohol (**153**) aus, welcher mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen wird. Hier hat sich die MOM-Schutzgruppe bewährt. Es folgen die Bromierung des Aromaten und der Halogen-Metall-Austausch zum entsprechenden Lithiumorganyl **219**, welches *in-situ* mit Acrolein zum Allylalkohol **178** umgesetzt wird. Anschließend wird die Hydroxygruppe via Mesylierung aktiviert und Palladium-katalysiert unter Allylinversion durch ein Pyrrolidin-Auxiliar substituiert (S_N2' -Reaktion) (Abbildung 58). Aus dem Mesylat bildet sich dabei mit dem Katalysator ein η^3 -Allylpalladiumkomplex (**221**), der vom eingesetzten Pyrrolidin **222** bevorzugt am sterisch weniger gehinderten, terminalen C-Atom nucleophil angegriffen wird. Dabei werden unter Allylinversion selektiv *E*-konfigurierte *N*-Allylamine erhalten.

Abbildung 58: Allylamin-Synthese via S_N1 -Reaktion.

Die Reaktionssequenz ermöglicht modulare Synthesen in Bezug auf das Pyrrolidin-Auxiliar, da aus dem Allylalkohol **178** Allylamine mit unterschiedlichen Auxiliaren dargestellt werden können.

Der von Judt entwickelte, alternative Syntheseweg beinhaltet eine Stille-Kupplung, in der Arylhalogenide wie das Bromid **160a** umgesetzt werden können (Abbildung 59). Die Route erfordert es, das Auxiliar zunächst mit einem Stannylallylrest zu versehen, wodurch die Sequenz in Hinblick auf eine Variation des Auxiliars weniger geeignet ist. Da sie aber weniger harsche Reaktionsbedingungen erfordert, hat sie den Vorteil einer deutlich höheren Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Diese ermöglichte es Judt, anstelle der MOM-geschützten Alkohole, benzyliche Azide einzusetzen (vergl. Abschnitt 1.3.3). Ein späterer Stickstoff-Einbau könnte so entfallen.

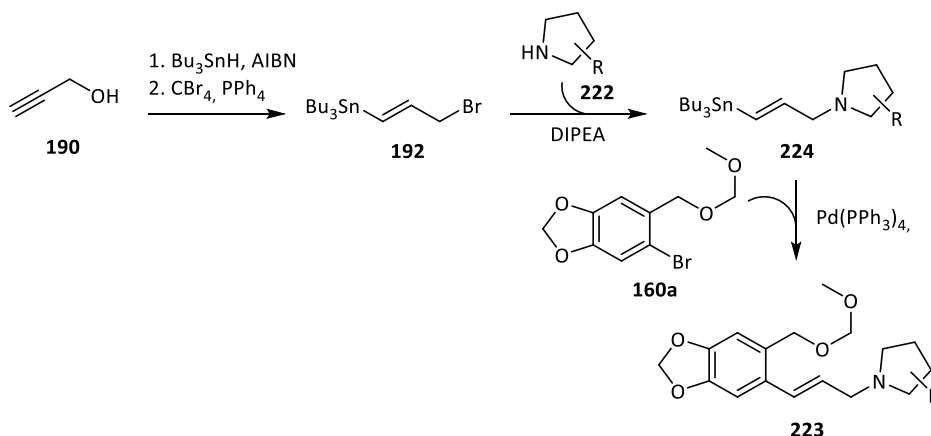


Abbildung 59: Allylamin-Synthese über Stille-Kupplung.

2.3.2 Umlagerungen

Bei der Umlagerung selbst können folgende Parameter variiert werden:

Die Reaktionstemperatur.

Es wird erwartet, dass mit sinkender thermischer Energie energetisch tiefer liegende Übergangszustände bevorzugt durchlaufen werden und ihre energetische Differenzierung stärker ins Gewicht fällt. Bei den Untersuchungen von Friedemann bewährte sich eine Reaktionstemperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ als Kompromiss zwischen Selektivität und Ausbeute, während bei deutlich tieferen Temperaturen ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) meist keine Umlagerung beobachtet wurde.⁴⁴

Das Auxiliar.

Ein entscheidender Einflussfaktor auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion ist die Struktur des Auxiliars. Wie in Abschnitt 1.2.3.2 ausgeführt, soll das chirale Auxiliar sowohl die Richtung der *N*-Acylierung des Allylamins steuern, als auch die energetische Differenzierung der Übergangszustände gewährleisten. Dabei sollen insbesondere die in Friedmanns Synthesen bewährten Auxiliare erprobt werden.

Das Carbonsäurefluorid.

Darüber hinaus kann der Substituent am Carbonsäurefluorid variiert werden. Je nachdem, welches Heteroatom angebunden werden soll, können Derivate der Glycolsäure oder aber das bewährte Chloracetylfluorid angewendet werden, welche ein Sauerstoff- bzw. ein Chloratom in die α -Position der Produktamide überträgt. Letzteres kann, wie von Vanecek gezeigt,⁴⁶ leicht reaktiv entfernt werden.

Das Substrat.

Das Substrat selbst kann bezüglich der Substitution an der 2-Position des Aromaten variiert werden; sei es, wie bei Judt, mittels einer Azido-Funktion zwecks Einführung des Stickstoffatoms vor der Umlagerung oder, wie bei den von Laabs durchgeführten Umlagerungen, lediglich mittels eines Wasserstoffatoms.

Folgt die Umlagerungsreaktion den in Abschnitt 1.2.3 erörterten theoretischen Überlegungen, so wird als Hauptprodukt ein *anti*-konfiguriertes 4-Pentensäureamid (simple Diastereoselektivität) mit einer absoluten (*2R,3R*)-Konfiguration (Auxiliarinduktion) erwartet, wenn Derivate des L-Prolinols als Auxiliare eingesetzt werden. Dies würde zudem mit den von Laabs erhaltenen Produkten im Einklang stehen.

2.3.3 Derivatisierungen

Zwecks Bestimmung der relativen Konfiguration von 4-Pentensäureamiden hat sich die Derivatisierung zu γ -Lactone etabliert.^{41,45,53,55} Da die Umlagerungsprodukte einen günstigen Abstand von fünf Einheiten der Carbonylfunktion zur Doppelbindung aufweisen, ist die Synthese von 4-Iodmethyl- γ -lactonen (Iodlactonen) möglich. Dazu werden die Amide in Gegenwart von Wasser mit Iod umgesetzt (Abbildung 60).

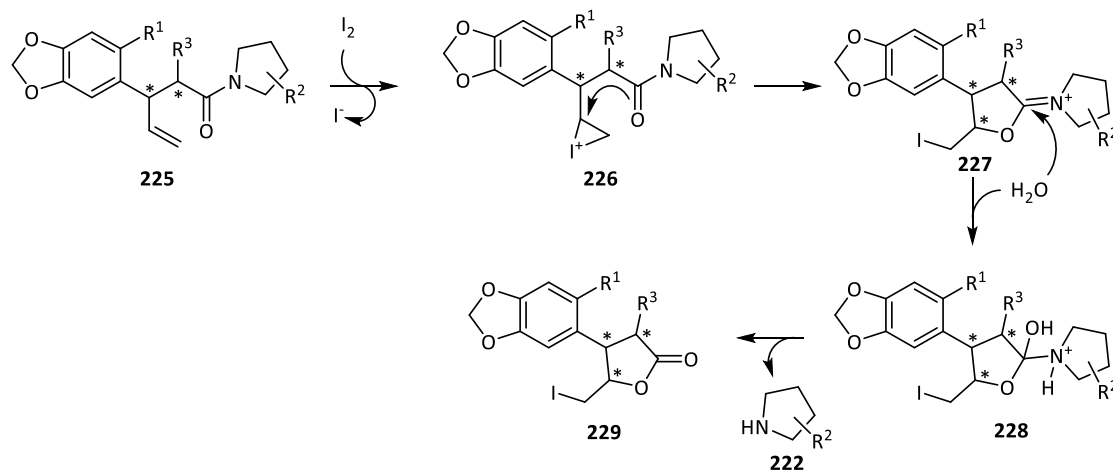


Abbildung 60: Iodlactonisierung von 4-Pentensäureamiden.

Am anomeren Kohlenstoffatom kommt es dabei zur Ausbildung eines neuen Stereozentrums. Bei der Iodlactonisierung von Amiden wird – im Gegensatz zu Carbonsäuren – in aller Regel mit sehr geringer Diastereoselektivität ein Gemisch aus Epimeren erhalten.⁵⁶ Im γ -Lacton sind die drei stereogenen Zentren im Ring bezüglich ihrer Konformation fixiert, sodass mittels NOE-Analyse über den räumlichen Abstand der Protonen zueinander die relative Konformation des Moleküls eruiert werden kann (vergl. Abschnitt 2.8.1).

Zudem kann die Iodlactonisierung als milde Methode zur Abspaltung des Pyrrolidin-Auxiliars angewendet werden. Durch reduktive Eliminierung des Iods mit Zink kann das Lacton in die 4-Pentensäure (**230**) überführt werden, eine Sequenz, die in Summe der Hydrolyse der Amidgruppe entspricht (Abbildung 61).^{44,57}

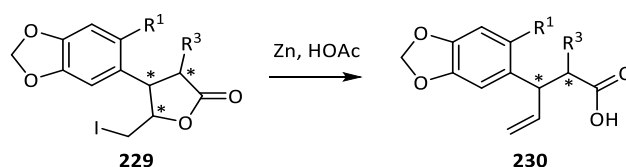


Abbildung 61: Ringöffnung von Iodlactonen mit Zink zu 4-Pentensäuren.

2.3.4 Benzazepin-Synthese

Soll der Azepin-Ring über den Vinylrest eines Umlagerungsproduktes geschlossen werden, so ist die endständige Funktionalisierung der Doppelbindung erforderlich. Dafür geeignet sind elektrophile Additionen, die in *anti*-Markovnikov-Richtung verlaufen wie Hydrometallierungen. Gängige Methoden sind Hydrostannylierung, Hydrozirconierung (Schwartz-Reagenz) und vor allem Hydroborierung. Befindet sich im hydroborierten Molekül eine Azidgruppe, so kann unter Stickstoffabspaltung ein zyklisches Amin gebildet werden (Abbildung 62).

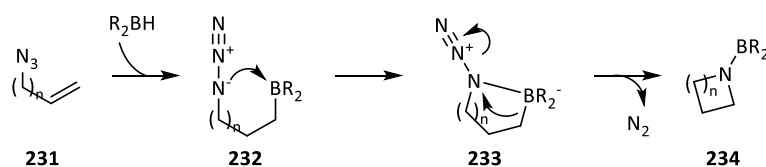


Abbildung 62: Mechanismus einer intramolekularen Hydroborierung-Azidalkylierung.

In Gegenwart einer Azidofunktion in Benzylposition des Aromaten (späteres C-11 des Aglycons) könnte so die Hydroborierung des entsprechenden 4-Pentensäurederivats **235** zu einem Benzazepin (**236**) führen (Abbildung 63).

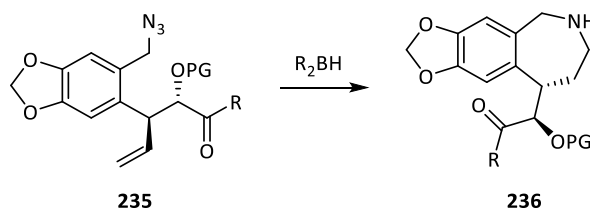


Abbildung 63: Bildung eines Benzazepins aus einem benzyllischen Azid.

In der Literatur sind reichlich Beispiele dieser Reaktion für den Aufbau von Pyrrolidinen vorhanden.^{42,58} Beispiele hierfür finden sich auch in der Arbeit von Laabs.⁴⁵ Literatur zum Aufbau größerer Ringe existiert nicht.

Auch eine Hydroborierungs-Oxidations-Sequenz mit anschließender Aktivierung des erzeugten, primären Alkohols kann durch anschließende intramolekulare nukleophile Substitution zum Ringschluss genutzt werden. Dazu muss im Anschluss an die Aktivierung der Hydroxyfunktion als Akzeptor ein Stickstoffnukleophil in der Benzylposition aus einem geeigneten Precursor freigesetzt werden (Abbildung 64). Denkbar wären hier unter anderem die Entschützung eines Amins, die Erzeugung eines Amins aus einem Azid via Staudinger-Reaktion oder doppelte nukleophile Substitution durch ein externes primäres Amin bei Funktionalisierung der Benzylposition mit einer Abgangsgruppe (X).

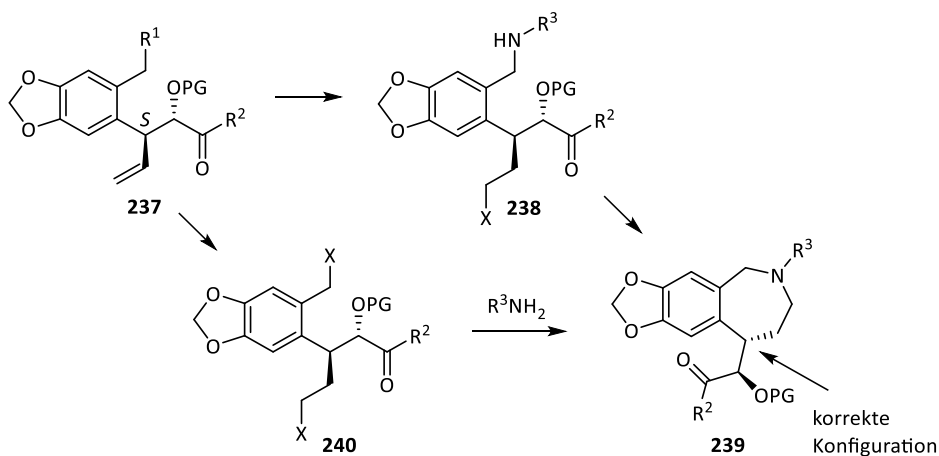


Abbildung 64: Mögliche Benzazepinringschlüsse durch verschiedene Funktionalisierungen der 5-Position und der Benzylposition eines 4-Pentensäurederivats.

Durch die Iodlactonisierung der Umlagerungsprodukte kommt es ebenfalls zu einer Aktivierung der 5-Position, und zwar als ein primäres Iodid, welche sich für den Ringschluss nutzen ließe (Abbildung 65).

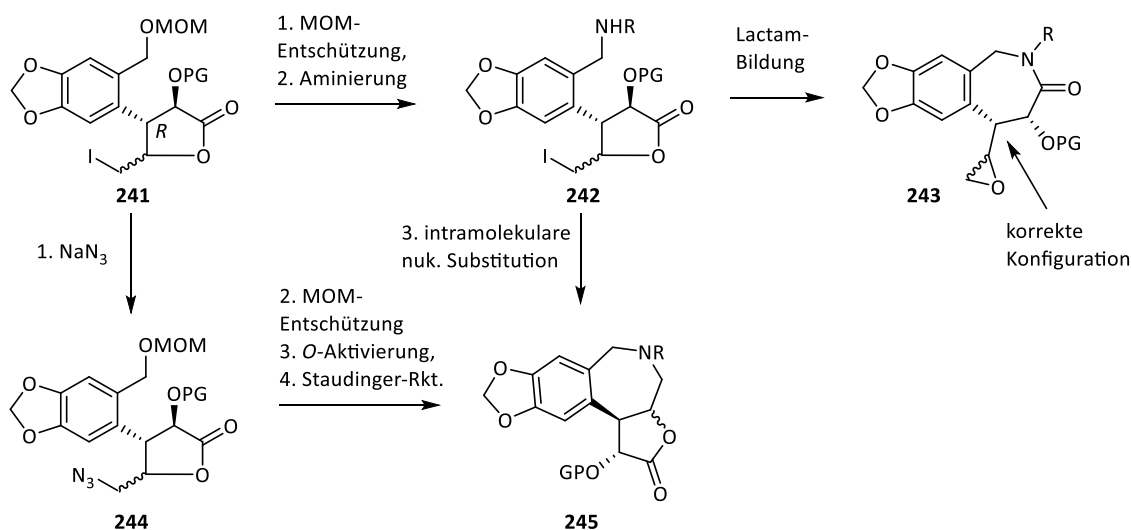


Abbildung 65: Möglichkeiten der Benzazepinbildung, ausgehend von Iodlactonen.

Durch die Lactonisierung wird allerdings zugleich eine C-O-Bindung erzeugt, die zu einer Sauerstofffunktion in der späteren C-18-Position des Aglycons führt. Diese müsste also nach Umesterung des Lactons **245** (Zemplén-Reaktion) beispielsweise mittels einer Barton-McCombie-Deoxygenierung entfernt werden. Außerdem kann das generierte Stickstoff-Nucleophil die reaktive Lacton-Carbonylfunktion angreifen, was zur Bildung von ϵ -Lactamen (**243**), vergleichbar mit den von Vanecek synthetisierten, führen würde. Diese beiden Möglichkeiten des Ringsschlusses führen zu unterschiedlichen Konfigurationen der späteren C-1-Position des Zielmoleküls. So führt, ausgehend von der in der Theorie erwarteten (3*R*)-Konfiguration des Umlagerungsprodukts, der Ringsschluss zum ϵ -Lactam zur nativen Konfiguration des Naturstoffs. Im anderen Fall ist eine (3*S*)-Konfiguration des 4-Pentensäureamids notwendig, welche durch Verwendung eines enantiomeren Auxiliars erzeugt werden könnte.

2.3.5 Ringschlussmetathese

Neben der *N*-Acylierung des Azepinringes muss die zweite, für die Ringschlussmetathese erforderliche, endständige Doppelbindung aus dem in Benzylposition befindlichen Rest aufgebaut werden. Dieser sollte sich noch auf der Oxidationsstufe eines α -funktionalisierten Carbonsäureamids (**246**, $\text{R} = \text{NR}'_2$, OR') befinden und könnte mittels Reduktion-Reoxidation in einen Aldehyd umgewandelt werden. Um intramolekulare Enaminbildung zu vermeiden, sollte eine Schützung (Boc) der Stickstofffunktion vor der Oxidation durchgeführt werden (Abbildung 66).

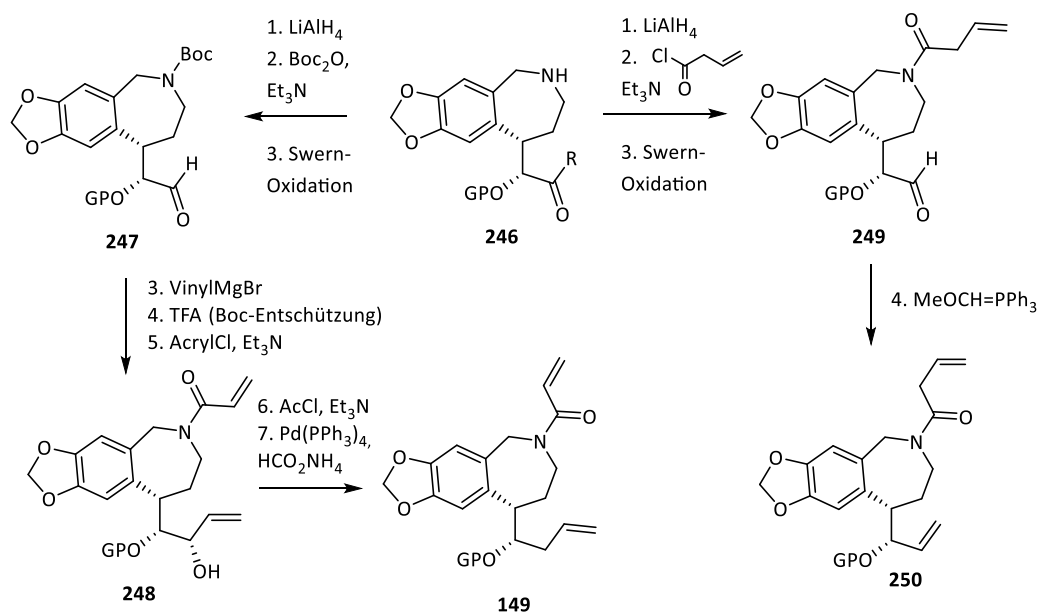


Abbildung 66: Aufbau eines Diensystems als Vorstufe für die Ringschlussmetathese.

Durch Umsetzung des Aldehyds **247** mit Vinylgrignard-Reagenz könnte die fehlende C_2 -Einheit angefügt werden. Der entstehende sekundäre Alkohol **248** müsste anschließend einer Dehydroxylierung unterzogen werden (Tsuji-Reduktion).⁵⁹

Alternativ könnte, ebenfalls ausgehend von Azepin **246**, auf Seiten des Azepinstickstoffs eine weitere Kohlenstoffeinheit durch Erzeugung des But-3-enamids **249** eingeführt werden. Nach Überführung der Aldehydfunktion via Wittig-Reaktion in eine endständige Doppelbindung würde das Olefin **250** erhalten werden, welches ebenfalls einer Ringschlussmetathese eingesetzt werden könnte.

Die Aldehyde **247** und **249** wären gegenüber Epimerisierung des Stereozentrums in α -Position gefährdet. Da hier aber im späteren Verlauf eine Oxidation zum Keton stattfinden soll, ist dies für die Synthese von geringer Relevanz. Die Konfiguration dieses Stereozentrums kann aber den stereochemischen Verlauf späterer Reaktionen beeinflussen.

Für Ringschlussmetathesereaktionen unter Umsetzung der Doppelbindung eines tertiären Acrylamids existiert in der Literatur eine Vielzahl von Beispielen zur Synthese verschiedener Ringgrößen.⁶⁰ Dabei kommt in den allermeisten Fällen der Grubbs-Katalysator zweiter Generation zum Einsatz (Abbildung 67).

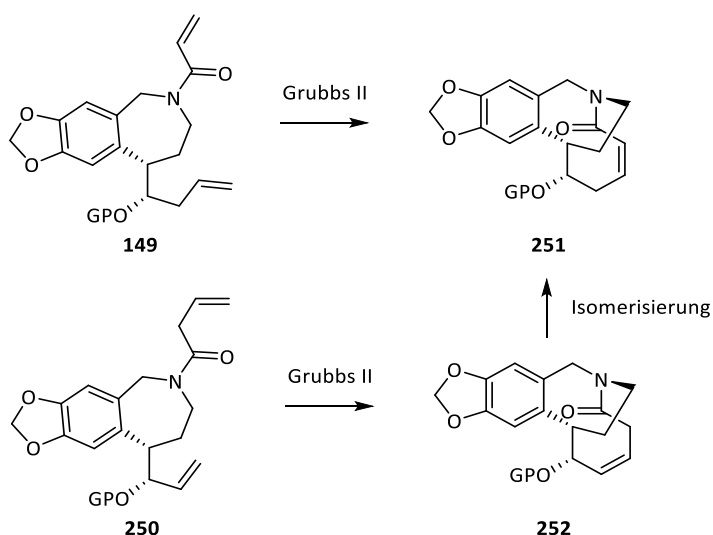


Abbildung 67: Ringschlussmetathese zum Aufbau des bicyklischen Molekülgerüsts.

Ebenfalls denkbar für den Aufbau des 9-gliedrigen Lactams ist eine intramolekulare Wittig-Reaktion von Aldehyd **253**. Dafür müsste die *N*-Acryl-Funktion in ein entsprechendes Triphenylphosphonium-Salz überführt werden. In der Literatur ist die Michael-Addition von Triphenylphosphin an Acrylamid bekannt,⁶¹ allerdings findet man keinerlei Beispiele für substituierte Derivate des Acrylamids. Auch sonstige Methoden zur Funktionalisierung des terminalen C-Atoms sind aufgrund der geringen Michael-Akzeptor-Tendenz des α,β -ungesättigten Amids stark limitiert. Acrylamide lassen sich jedoch im Rahmen einer Redox-Umpolung (Samariumdiodid) als Akzeptoren einsetzen, was ebenfalls für einen intramolekularen Angriff genutzt werden könnte (Abbildung 68).

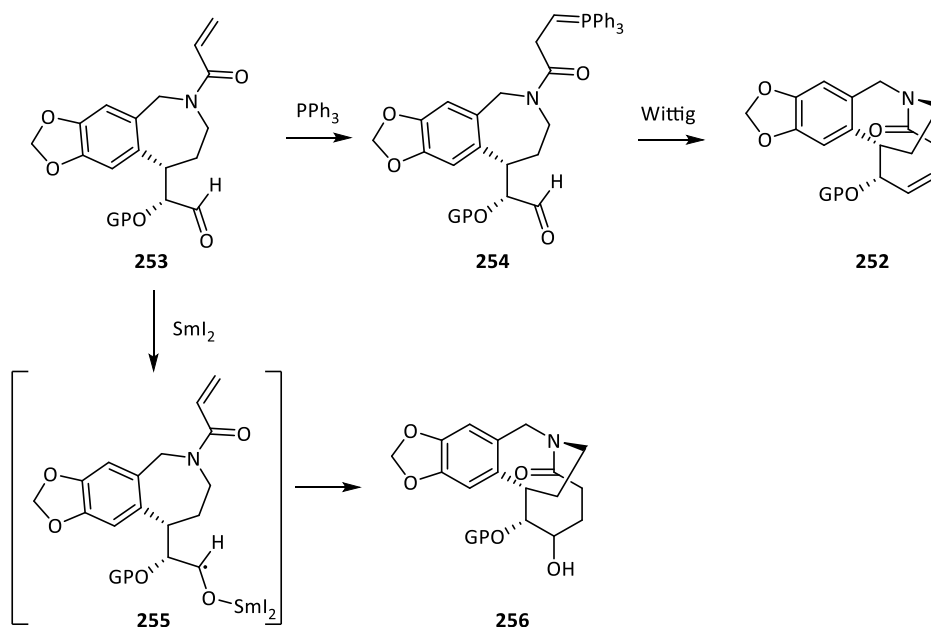


Abbildung 68: Aufbau des bicyklischen Molekülgerüsts durch intramolekulare Wittig-Reaktion oder Redox-Umpolung-Michael-Addition.

2.3.6 Dihydroxylierung

Für die Erzeugung des *trans*-Diol-Motivs bietet sich eine diastereoselektive Epoxidierung mit anschließender Epoxidöffnung durch ein Sauerstoffnucleophil an.

Um die korrekte Konfiguration zu erhalten, müsste die Epoxidierung von der α -Seite des Bicyklus erfolgen. Die anschließende Öffnung des Epoxids durch ein Nucleophil würde regiochemisch von dem π^* -Orbital der Amidcarbonylfunktion in deren α -Position dirigiert werden (Abbildung 69).

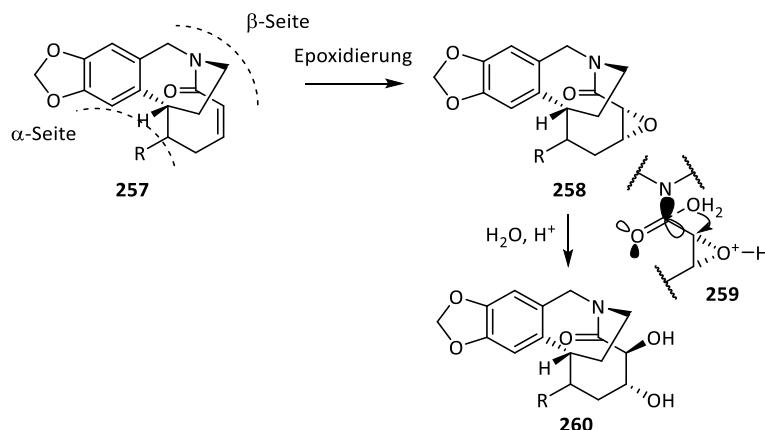


Abbildung 69: Substratkontrolle bei der Epoxidierung des bicyklischen Molekülgerüsts.

Bei Verwendung gängiger Epoxidierungsreagenzien wie *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) bestünde die Gefahr der Oxidation des elektronenreichen aromatischen Systems. Unter reiner Substratkontrolle lassen sich üblicherweise Bromhydrin-Synthesen nutzen, um das Epoxid auf der weniger zugänglichen Seite zu erzeugen. Allerdings ist hier bei Verwendung gängiger Reagenzien wie *N*-Bromsuccinimid eine Bromierung des aromatischen Systems wahrscheinlicher.

Da sich das Stickstoffatom als stereogenes Zentrum nicht in einer trigonal-planaren Anordnung befindet, kann der positive mesomere Effekt desselben auf die Carbonylfunktion sehr gering ausfallen und ihre Carbonylaktivität erhalten bleiben. Dies könnte die Möglichkeit eröffnen, das α,β -ungesättigte Amid als Michael-System zu nutzen und eine Scheffer-Weitz-Epoxidierung durchzuführen.

Würde vor der Ringschlussmetathese auf die Dehydroxylierung des Alkohols **248** verzichtet werden, so würde durch den Ringschluss der Allylalkohol **261** entstehen. Durch die Hydroxygruppe ließe sich dieser in einer Substrat-dirigierten Epoxidierung einsetzen (Abbildung 70).

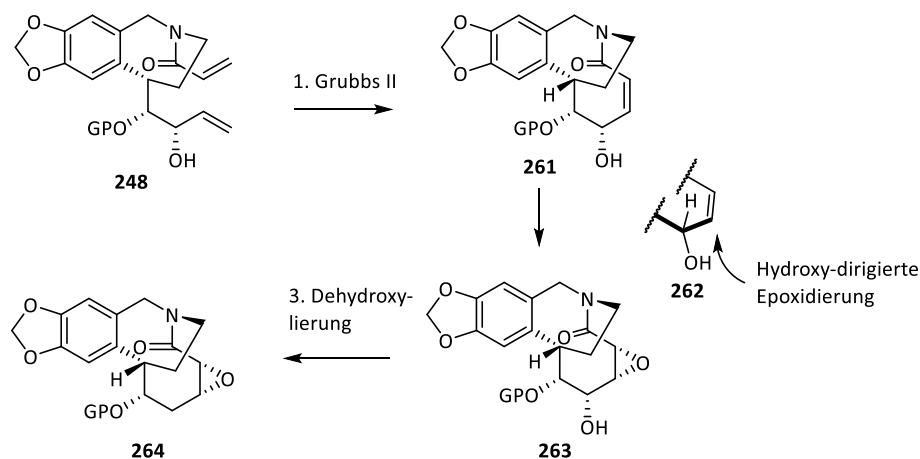


Abbildung 70: Funktionalisierung durch Hydroxy-dirigierte Epoxidierung.

Hierfür kommen Vanadium(V)-katalysierte Varianten unter Verwendung von Hydroperoxiden in Frage (Abbildung 71). Dabei so sollte die Hydroxygruppe, um die Epoxidierung auf die α -Seite zu dirigieren, ebenfalls auf dieser Seite des Moleküls stehen (Abbildung 71).⁶²

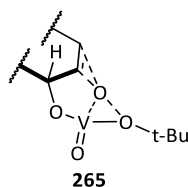


Abbildung 71: Dirigierende Wirkung einer allylischen Hydroxyfunktion bei einer Vanadium(V)-katalysierten Epoxidierung.

Ihre bevorzugte räumliche Ausrichtung entscheidet sich während der Grignard-Reaktion. Sie wird durch das α -ständige Stereozentrum am Aldehyd kontrolliert und kann mit Hilfe des Felkin-Anh-Modells abgeschätzt werden.

Die Freisetzung des Ketons, durch Entschützung und Oxidation, sollte vor Öffnung des Epoxids durchgeführt werden, sodass das Epoxid als Maskierung der Glycolfunktion genutzt werden kann (Abbildung 72).

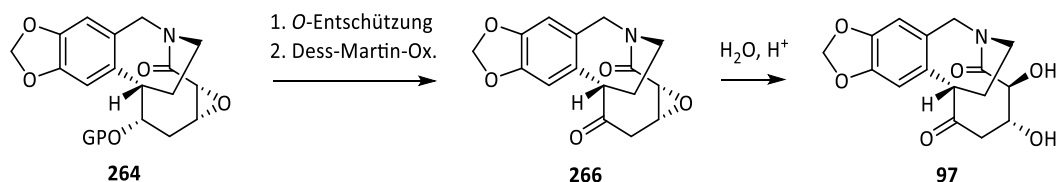


Abbildung 72: Letzte Schritte des Synthesepfades: Generierung des Ketons und Epoxid-Öffnung.

2.4 Auxiliar-Synthesen

Für die zwitterionische Aza-Claisen-Reaktion wurden drei verschiedene Pyrrolidin-Auxiliare synthetisiert (Abbildung 73).

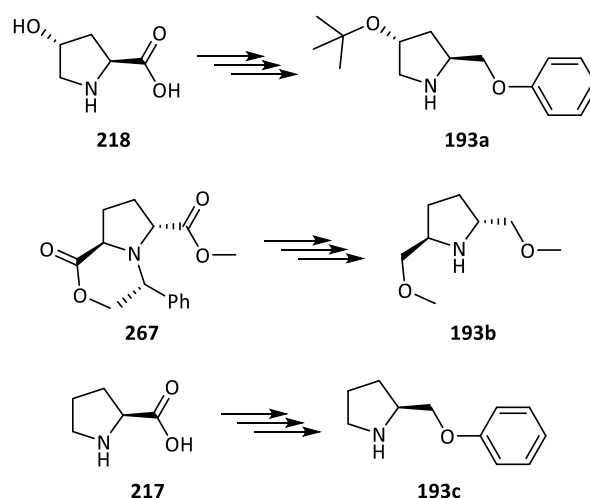


Abbildung 73: Synthetisierte Auxiliare und ihre Ausgangsmaterialien.

Die Synthese des 2,4-difunktionalisierten Pyrrolidins **193a**, welches sich von *trans*-Hydroxy-L-Prolin ableitet, wurde von Friedemann erarbeitet. Auch das Enantiomer des C₂-symmetrischen Auxiliars **193b** wurde von Friedemann synthetisiert und erprobt. Da mit *ent*-**193b** bei Friedemanns Umlagerung eine (2*S*,3*S*)-Konfiguration des Hauptproduktes beobachtet wurde, während mit den vom *trans*-Hydroxy-L-Prolin (**218**) abgeleiteten Auxiliaren (2*R*,3*R*)-konfigurierte Hauptprodukte erhalten wurden, fiel hier die Entscheidung zu Gunsten des Enantiomers **193b**. Beide Enantiomere sind literaturbekannte Verbindungen, ihre Synthese wurde von Yamamoto *et al.* beschrieben.⁶³ Die Synthese von **193b** konnte, ausgehend von der enantiomerenreinen Vorstufe **267** durchgeführt werden, die aus Friedemanns Arbeit erhalten geblieben war.

Beim dritten Auxiliar **193c** handelt es sich um eine literaturbekannte Verbindung, die im Rahmen dieser Arbeit erstmalig in einer zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung eingesetzt und auch von Donges für seine Umlagerungsreaktionen genutzt wurde.⁶⁴ Es unterscheidet sich von **193a** lediglich in dem Fehlen des Substituenten in 4-Position. Ein Vergleich dieser beiden soll Aufschluss über den Einfluss dieses Substituenten auf die Ergebnisse der Umlagerungsreaktion geben.

2.4.1 Auxiliar **193a**

Die Synthese des Pyrrolidins **193a** wurde den Vorschriften von Friedemann entsprechend reproduziert. Die Synthese nutzt eine Benzylcarbamat- (Cbz-) Schutzgruppe und bedient sich der Mitsunobu-Reaktion für die Erzeugung der Arylethergruppierung (Abbildung 74).

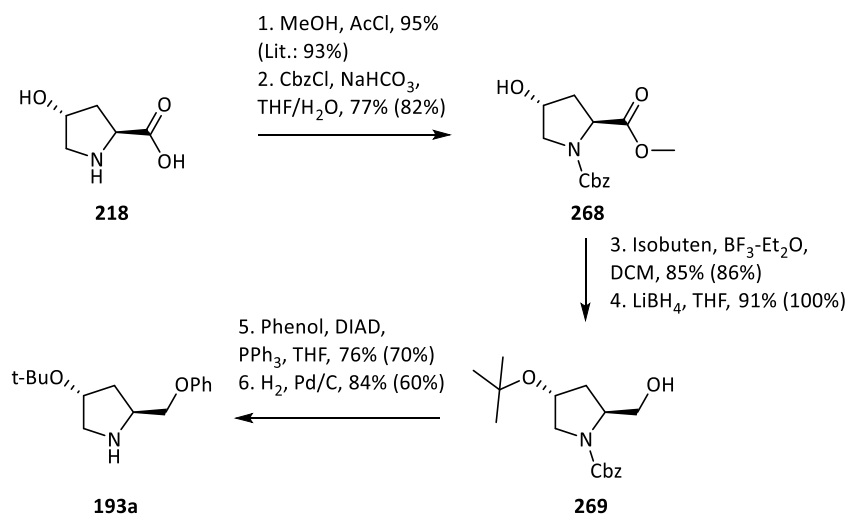
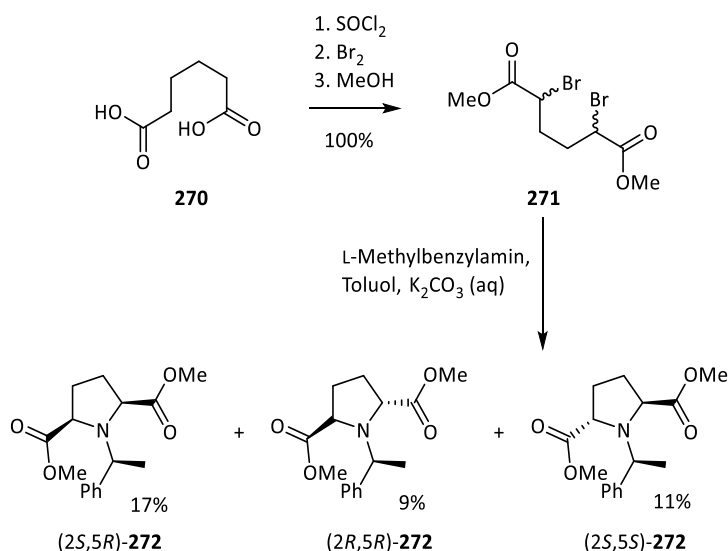


Abbildung 74: Synthese von Auxiliar **193a**. Literaturnutzen⁴⁴ in Klammern.

Sie umfasste folgende sechs Stufen: Zunächst wurde *trans*-Hydroxy-L-Prolin **218** mit Methanol sauer verestert und der Pyrrolidinstickstoff geschützt. Es folgte die Umsetzung mit Isobuten, wodurch die 4-Hydroxy- in eine *tert*-Butoxygruppe umgewandelt wurde. Auf dieser Stufe wurde die Durchführung durch Verwendung eines Trockeneiskühlers modifiziert, wodurch die Menge an eingesetztem Isobuten - bei vergleichbaren Ausbeuten - von 23 auf 8 Äq. reduziert werden konnte. Anschließend wurde die Estergruppe zum primären Alkohol reduziert und mit Phenol in einer Mitsunobu-Reaktion zum Arylether umgesetzt. Hydrogenolyse der Schutzgruppe lieferte das Pyrrolidin **193a** (Abbildung 74). Die durchgängig hohen Ausbeuten der Vorschriften ließen sich reproduzieren und es konnte eine Gesamtausbeute von 36% erzielt werden, welche damit gegenüber der in der Literatur beschriebenen (28%) gesteigert werden konnte.

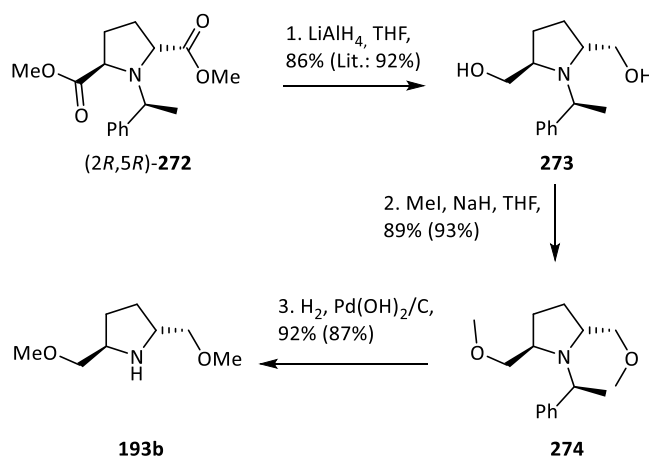
2.4.2 Auxiliar **193b**

Die C2-symmetrischen Pyrrolidine **193b** und *ent*-**193b** lassen sich in einer racemischen Synthese von sieben Stufen, ausgehend von Adipinsäure (**270**), darstellen (Abbildung 75).⁶³ Das Ausgangsmaterial wird dazu in das Disäuredichlorid überführt, in beiden α -Positionen bromiert und in den Dimethylester **271** umgewandelt. Dabei liefert die Bromierung alle drei möglichen Diastereomere. Dieses Gemisch wird mit L-Phenethylamin zu den drei diastereomorphen Pyrrolidinen **272** umgesetzt, welche via HPLC getrennt werden müssen.

Abbildung 75: Pyrrolin-Synthese, durchgeführt von Friedemann.⁴⁴

Während die achirale *meso*-Form für den Aufbau von Auxiliaren ungeeignet ist, setzte Friedemann die Auxiliar-Synthese lediglich mit dem (2S,5S)-konfigurierten Diastereomer fort.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde auf den von Friedemann hergestellten (2R,5R)-konfigurierten Dimethylester **272** zurückgegriffen und die Synthese durch die Durchführung der folgenden drei Stufen vervollständigt (Abbildung 76).

Abbildung 76: Synthese des C2-symmetrischen Auxiliars **193b**, Literaturausbeuten in Klammern.⁶³

Der Diester **272** wurde mit Lithiumaluminiumhydrid vollständig zum Diol **273** reduziert und die entstandenen primären Hydroxygruppen wurden methyliert. Abschließend wurde die 1-Phenethylgruppe durch katalytische Hydrierung entfernt. Bei durchgängig hohen Ausbeuten konnte eine Gesamtausbeute von 70% (74%) erzielt werden.

2.4.3 Auxiliar **193c**

Von einer Synthese für Pyrrolidin **193c**, ausgehend von *N*-Boc-L-Prolinol (**276**), berichteten Kopka *et al.*⁶⁵ und Lee *et al.*⁶⁶ Es wurde zunächst versucht, diese zu reproduzieren. Für die Darstellung der Vorstufe **276** wurden zwei verschiedene Routen getestet (Abbildung 77).

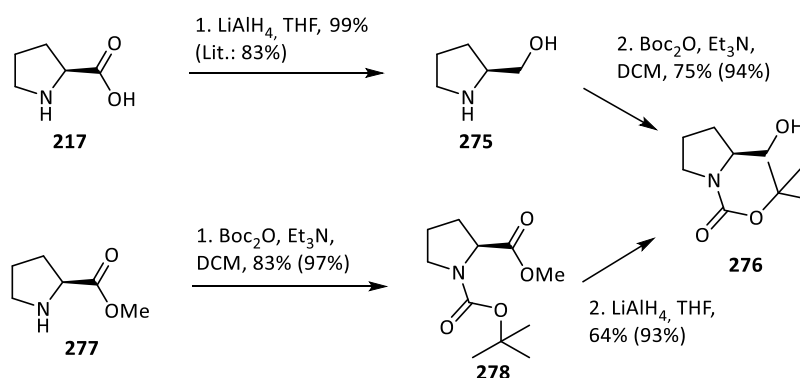


Abbildung 77: Zwei verschiedene Syntheserouten für N-Boc-L-Prolinol (276).
 Literaturausbeuten in Klammern.^{67–69}

Bei der ersten wurde L-Prolin (217) zunächst, einer Organic-Syntheses-Vorschrift folgend, mit Lithiumaluminiumhydrid zu L-Prolinol (275) reduziert.^{67,70} Anschließend folgte die N-Boc-Schutzung nach Standardprozedur.⁶⁸ Dieser Weg lieferte das geschützte Prolinol 276 in einer Gesamtausbeute von 62%. Alternativ konnte von L-Prolinmethylester 277 ausgegangen werden, der zuerst mit der Boc-Schutzgruppe versehen und anschließend reduziert wurde.⁶⁹ Über diese Reaktionsfolge konnten nur 53% Gesamtausbeute erreicht werden, wobei vor allem die Ausbeute bei der Reduktion des Esters stark von der in der Literatur genannten abwich. Mögliche Ursache ist eine Reduktion des Carbamats zum Methylamin.

Die Arylethersynthese von Kopka *et al.* sowie von Lee *et al.* sieht die Tosylierung der primären Hydroxygruppe mit anschließender Substitution durch Phenolat vor.⁶⁶ Es ist bekannt, dass die Aktivierung der Hydroxygruppe des Boc-geschützten L-Prolinols 276 die Gefahr der Bildung zyklischer Carbamate birgt.⁷¹

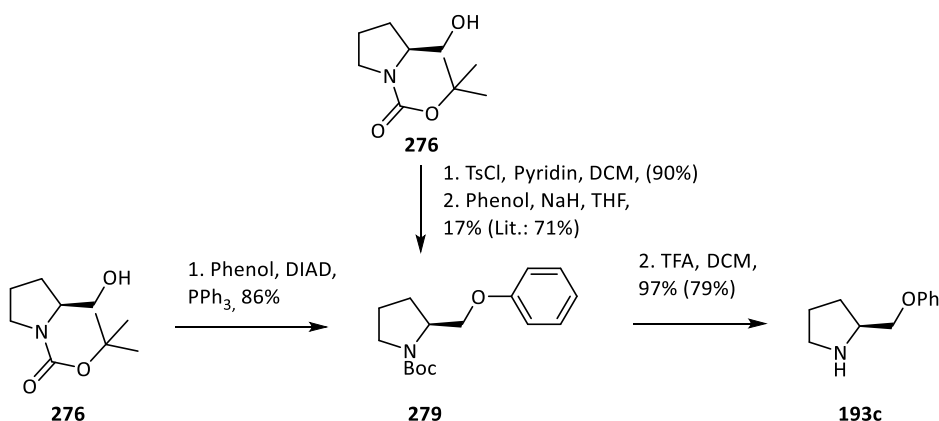


Abbildung 78: Synthese von Auxiliar 193c ausgehend von N-Boc-L-Prolinol. Literaturausbeuten in Klammern.⁶⁶

Beim Versuch der Reproduktion dieser Arylethersynthese konnten nur 17% Ausbeute erzielt werden. Es wurde deswegen auf die Mitsunobu-Reaktion mit Phenol zurückgegriffen, die sich bei der Synthese von 193a bewährt hatte (Abbildung 78). Zudem erwähnt Elliott⁷² Mitsunobu-Bedingungen bei der Synthese von 193c und es existieren mehrere Patente mit entsprechenden Vorschriften,⁷³ alle ausgehend von N-

Boc-L-Prolinol (**276**). Via Mitsunobu-Reaktion gelang es, den erwünschten Phenylether in 86% Ausbeute darzustellen.

Ausgehend von L-Prolin konnte Auxiliar **193c** somit über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 52% erhalten werden.

2.5 Carbonsäurefluoride

Als Reagenzien für die zwitterionische Aza-Claisen-Reaktion wurden Chloracetylfluorid (**92**) sowie Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) nach bekannten Vorschriften dargestellt. Säurefluoride lassen sich aus den entsprechenden Carbonsäuren durch Umsetzung mit Cyanurfluorid (**280**) darstellen, welches ebenfalls synthetisiert wurde. Der elektronenarme Heteroaromat Cyanurfluorid durchläuft eine nukleophile Substitution mit dem Carboxylat **381** der Carbonsäure. Der entstehende Reaktivester **283** wird von freier Fluorid in das Säurefluorid **384** überführt (Abbildung 79). Ein großer Vorteil der Methode ist, dass sich die anfallenden Cyanurate leicht durch Filtration abtrennen lassen und keine Destillation erforderlich ist.

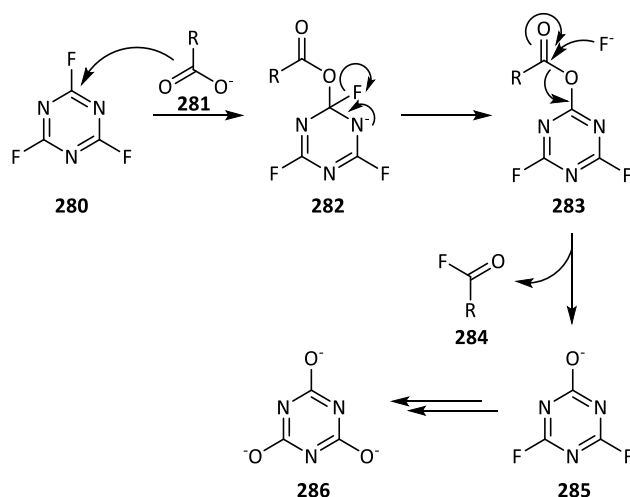


Abbildung 79: Mechanismus der Carbonsäurefluoridierung mit Cyanurfluorid.

Im Falle des leicht flüchtigen Chloracetylfluorids (**92**) ist die Herstellung aus Chloracetylchlorid und Natriumfluorid möglich.

2.5.1 Cyanurfluorid

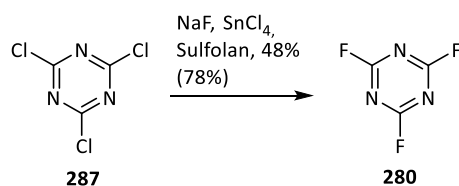


Abbildung 80: Synthese von Cyanurfluorid. Literatursausbeute in Klammern.⁷⁴

Aufgrund der häufigen Anwendung im AK Nubbemeyer entwickelten Groß, Laabs, Scherrmann, Sudau und Zhang eine Synthese von Cyanurfluorid aus preisgünstigen Ausgangsmaterialien.⁷⁴ Dazu wurde

Cyanurchlorid (**287**) bei Temperaturen oberhalb von 200 °C im hochsiedenden Lösungsmittel Sulfolan mit Natriumfluorid und Zinntetrachlorid als Aktivator umgesetzt (Abbildung 81). Man machte es sich dabei zu Nutze, dass das trifluorierte Produkt am leichtesten flüchtig ist und kontinuierlich abdestilliert werden kann.

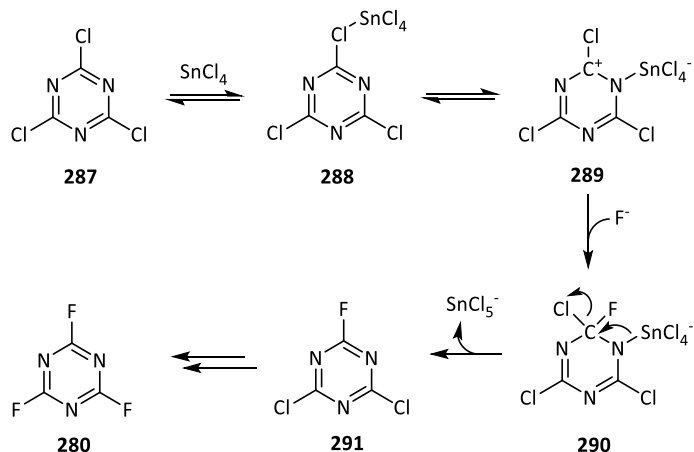


Abbildung 81: Mechanismus der Cyanurfluorid-Synthese.

Auf diese Weise ließ sich das Fluorierungsreagenz mit 48% Ausbeute darstellen.

2.5.2 O-Benzoylglycolsäurefluorid

O-Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) konnte, der Route von Judt folgend, ausgehend von Bromessigsäurebenzylester (**292**) dargestellt werden.⁵³ Dieser wurde mit Benzoesäure in einer nukleophilen Substitution zum Glycolsäurederivat **293** umgesetzt, bevor der Benzylrest hydrogenolytisch entfernt wurde. Die freie Carbonsäure **294** wurde mit Cyanurfluorid in das Säurefluorid überführt (Abbildung 82).

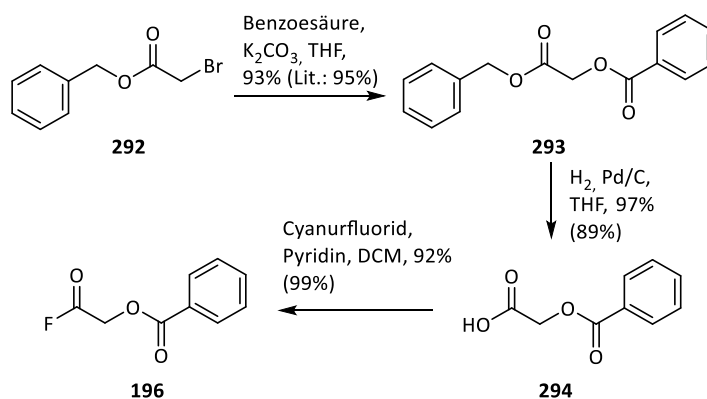


Abbildung 82: Synthese von O-Benzoylglycolsäurefluorid. Literaturausbeuten in Klammern.⁵³

Das Säurefluorid **196** ließ sich so über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 76% erhalten.

2.5.3 Chloracetylfluorid

Perscheid entwickelte eine Chloracetylfluorid-Synthese, die ähnlich zu der oben beschriebenen Cyanurfluorid-Synthese durchgeführt wird.⁷⁵ Chloressigsäurechlorid (**295**) wird dabei unter vergleichbaren Bedingungen mit Natriumfluorid umgesetzt (Abbildung 83).

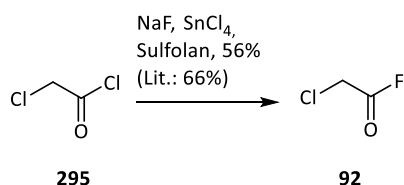


Abbildung 83: Synthese von Chloressigsäurefluorid. Literaturausbeute in Klammern.⁷⁵

Die Synthese ließ sich mit 56% Ausbeute reproduzieren.

2.6 Allylamin-Synthesen

Für die Darstellung der *N*-Allylpyrrolidine (**200**), die sich bezüglich des Auxiliars sowie in Hinsicht auf den Arylbaustein (R^1) unterscheiden, wurden drei verschiedene Methoden zur Synthese genutzt.

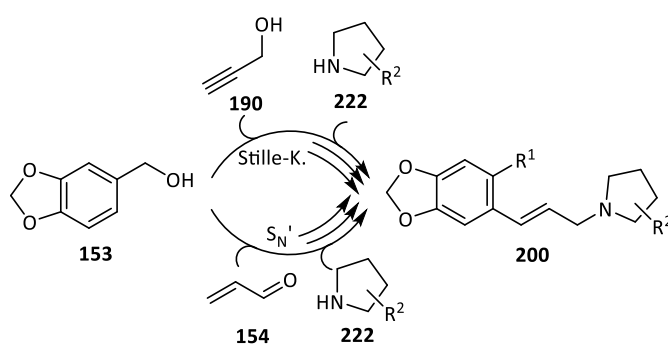


Abbildung 84: Schematische Darstellung der Allylaminsynthesen via Stille-Kupplung und S_N' -Reaktion, Ausgangsmaterialien.

Dabei wurde auf die von Judt erarbeitete Route über die Stille-Kupplung,⁵³ sowie auf die von Klöppel und Vanecek etablierte S_N' -Reaktion zurückgegriffen, die beide von Piperonylalkohol (**153**) ausgehen. Für die Variation des Arylrestes wurde sich zudem an Synthesen von Laabs orientiert und eine neue Synthese, speziell für Nitrile, entwickelt.

2.6.1 Stille-Kupplung

Zunächst wurde die Reproduktion der Allylaminsynthese von Judt angestrebt, wobei das Produktamin über das Auxiliar **193a** und eine MOM-geschützte Alkoholfunktion am Arylrest (R^1) verfügen sollte.

Bei der Stille-Kupplung handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Arylhalogeniden und Vinyl- oder Arylstannanen. Der hier erforderliche MOM-geschützte 2-Brompiperonylalkohol **160a** wurde entsprechend der Vorschrift von Vanecek dargestellt. Diese umfasst die NBS-Bromierung des Kerns und die Erzeugung des MOM-Ethers aus dem primären Alkohol. Die MOM-Schätzung wurde abgewandelt, indem MOMCl *in situ* aus Acetylchlorid und Dimethoxymethan (**297**) erzeugt wurde.⁷⁶ Damit konnte die Handhabung des hoch kanzerogenen Reagenzes auf ein Minimum beschränkt und der kommerzielle Erwerb umgangen werden (Abbildung 85).

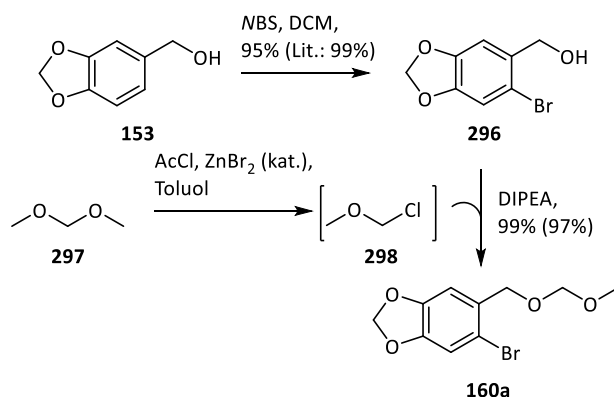


Abbildung 85: Synthese von Arylbromid **160a**. Literaturausbeuten in Klammern.^{46,53}

Das Stannan als zweiter Kupplungspartner trägt neben dem Auxiliar drei C-Atome zum Allylamin bei. Diese stammen aus Propargylalkohol (**190**), der einer radikalischen Hydrostannylierung unterzogen wurde.⁷⁷ Der erhaltene *E*-Allylalkohol wurde via Appel-Reaktion ins Bromid überführt,⁷⁸ bevor durch nukleophile Substitution das Auxiliar angebunden wurde (Abbildung 86).

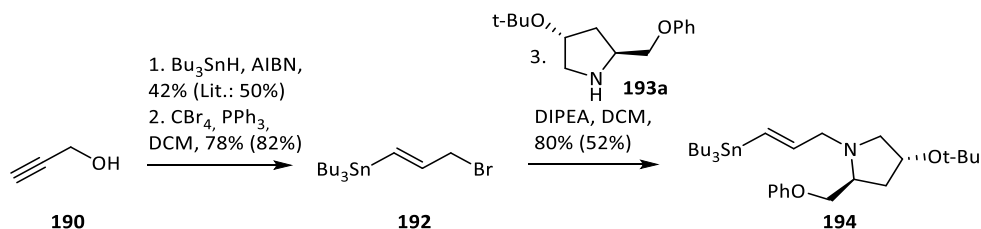


Abbildung 86: Synthese des Auxiliar-tragenden Stannans **194**. Literaturausbeuten in Klammern.^{53,77,78}

Judt gelang die Kupplung beider Partner mit einem Katalysatorsystem aus Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)-iodid und Cäsiumfluorid in Toluol als Lösungsmittel. Der Mechanismus der Stille-Kupplung umfasst folgende elementare Reaktionsschritte: Die oxidative Addition des Arylhalogenids an den Pd-Katalysator, die Transmetallierung des zweiten Kupplungspartners von Zinn auf Palladium und die reduktive Eliminierung und Rückbildung des Katalysators unter C-C-Bindungsknüpfung (Abbildung 87).⁷⁹

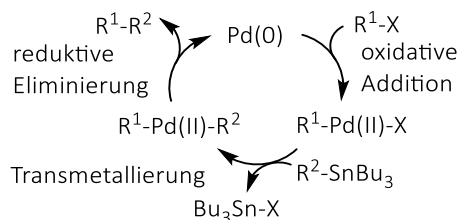


Abbildung 87: Vereinfachte Darstellung des Katalysezykluses der Stille-Kupplung.⁷⁹

In den meisten Fällen ist die Transmetallierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion. Pd(PPh₃)₄ zählt zu den gängigsten Katalysatoren, während Kupfer(I)-iodid ein häufig verwendetes Additiv ist,⁸⁰⁻⁸² welchem in Abhängigkeit vom Lösungsmittel verschiedene Funktionen zugesprochen werden.^{82,83} In etherischen Lösungsmitteln soll es freie Phosphin-Liganden abfangen, welche, wenn sie im

Überschuss vorhanden sind, die katalytische Aktivität herabsetzen und Retardierung der Transmetallierung verursachen.⁸⁰ In polaren Lösungsmitteln wie DMF hingegen wird dem Kupfer ein direkter Einfluss auf die Transmetallierung zugeschrieben, indem es eine vorgelagerte Transmetallierung von Zinn auf Kupfer(I) ermöglicht. Die entstehenden Organokupferspezies sind reaktiver und übernehmen die Rolle der Stannane im Katalysezyklus.⁸² Baldwin *et al.* fanden heraus, dass der beschleunigende Effekt in DMF durch den Zusatz von Cäsiumfluorid verstärkt wird. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die vorgelagerte Transmetallierung eine Gleichgewichtsreaktion darstellt. Durch Cäsiumfluorid werden die daran beteiligten Organozinnhalogenide in die entsprechenden Fluoride überführt und somit dem Gleichgewicht entzogen (Abbildung 88).⁸²

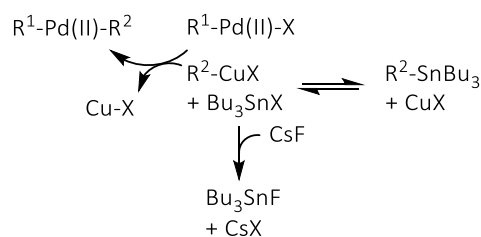


Abbildung 88: Einfluss der Additive Cu(I) und CsF auf die Transmetallierung.

Bei Verwendung desselben Katalysatorsystems in siedendem Toluol gelang die Kupplung nach der Vorschrift von Judt nicht. Es kam zur Zersetzung des Katalysators und zur Bildung eines Palladium-Spiegels, ohne dass das Kupplungsprodukt isoliert werden konnte.

Daraufhin wurde auf Tetrakistriphenylarsin palladium(0) ($\text{Pd}(\text{AsPh}_3)_4$) als Katalysator umgestiegen, welches *in situ* aus dem dimeren Dibenzylidenaceton-Komplex $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3]$ und Triphenylarsin erzeugt wurde und laut Farina und Krishnan eine 1100-fache Beschleunigung des Transmetallierungsschrittes gegenüber dem Phosphin-Komplex erzielen kann.⁸⁰ Auch mit diesem Katalysator konnten lediglich die Edukte reisoliert werden. In den folgenden Ansätzen wurde das reaktivere Aryliodid **300** eingesetzt, welches in einer ähnlichen Sequenz aus Halogenierung⁸⁴ und Schützung aus Piperonylalkohol (**153**) dargestellt wurde (Abbildung 89).

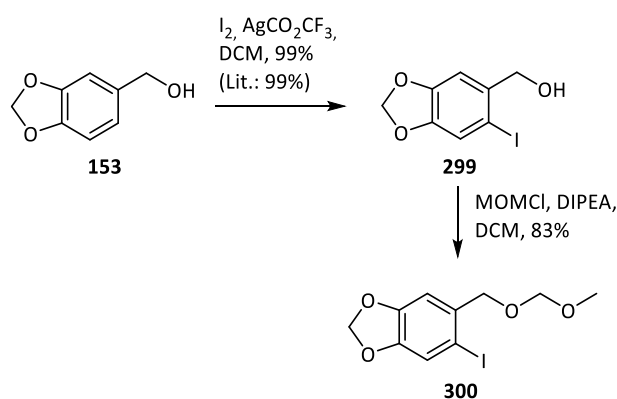
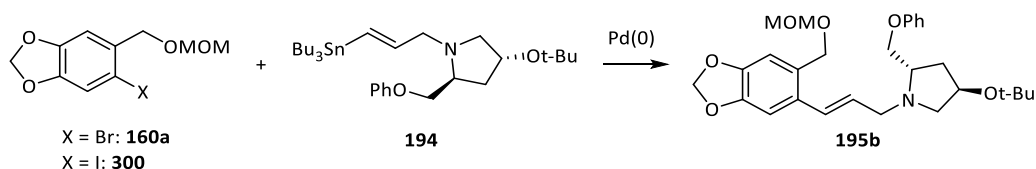


Abbildung 89: Synthese des Aryliodids **300**. Literaturliteraturbeute in Klammern.⁸⁴

Bei Verwendung des Aryliodids **300** gelang die Kupplung, sobald Kupfer(I)-bromid-Dimethylsulfid-Komplex (CuBr-DMS) sowie CsF als Additive zugesetzt und Dimethylacetamid (DMAc) als Lösungsmittel genutzt wurden. Die durchgeführten Ansätze sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Nach Optimierung ließ sich die Reaktion zuverlässig reproduzieren. Auf die Erprobung reaktiverer Trimethylstannane für die Kupplung wurde aufgrund der Giftigkeit und Leichtflüchtigkeit der entstehenden Trimethylhalogenstannane verzichtet.

Tabelle 2: Stille-Kupplung, verschiedene Ansätze.



Ansatz	X =	Lösungs- mittel	T / °C	Katalysator	Additive	Ausbeute
1	Br	Toluol	Reflux	Pd(PPh ₃) ₄	CuI, CsF	0%, Zersetzung des Katalysators
2	Br	THF	Reflux	Pd(AsPh ₃) ₄	-	s.o.
3	I	THF	Reflux	s.o.	-	s.o.
4	I	Toluol	Reflux	s.o.	-	s.o.
5	I	DMAc	100	s.o.	CuBr-DMS, CsF	46%

Die Anwesenheit von Kupfer(I) zur Beschleunigung der Reaktion ist unabdingbar für den Erfolg der Reaktion. Vermutlich war das anfangs verwendete Kupfer(I)-iodid mit Kupfer(II) verunreinigt, welches zur Oxidation des Phosphinliganden führte. Unter dem Mangel an Ligand konnte es dann zur Ausbildung des Palladiumspiegels kommen. Der Dimethylsulfid-Komplex von Kupfer(I)-bromid wurde gewählt (Ansatz 5), da er stabil gegenüber Oxidation während der Lagerung ist und dementsprechend kein Kupfer(II) enthält.

Die Reinigung des erhaltenen Allylamins stellte ein Problem dar, da es durch zinnorganische Nebenprodukte verunreinigt war, die sich nicht säulenchromatographisch mit den üblichen neutralen Laufmitteln abtrennen ließen. Auch die von Judt erhaltenen Produkte hatten diese Verunreinigungen aufgewiesen.

Eine Abtrennung ließ sich weder durch Überführung der Verunreinigungen in unlösliches Tributylzinnfluorid (Bu_3SnF), noch durch Flüssig-Flüssig-Extraktion in einem System aus Acetonitril und Heptan bewerkstelligen.

Die Reinigung gelang letztlich durch Säulenchromatographie unter Zusatz von Essigsäure in der mobilen Phase. Auf diese Weise wurde das basische Produkt auf der Säule in Form des Hydroacetats immobilisiert. Nachdem alle Verunreinigungen eluiert worden waren, wurde das Allylamin in Reinform mit Triethylamin als Additiv eluiert.

Nach Optimierung von Synthese und Reinigung konnte bei der Stille-Kupplung eine Ausbeute von 46% erhalten werden. Ausgehend vom Auxiliar wurde auf diesem Wege somit eine Gesamtausbeute von 37% erzielt (12% ausgehend von Propargylalkohol).

2.6.2 Substitution unter Allylinversion

Der Vorschrift von Vanecek folgend wurde Arylbromid **160a** mit $n\text{BuLi}$ *in situ* lithiiert und mit Acrolein zu Allylalkohol **178** umgesetzt.

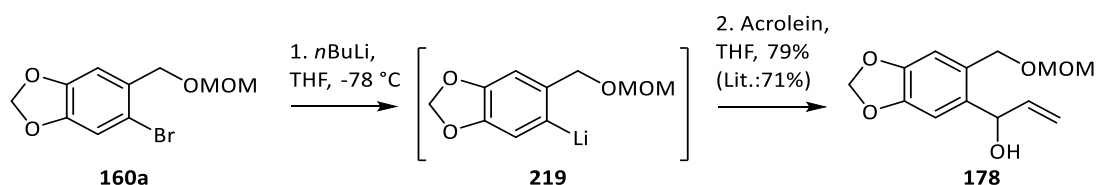
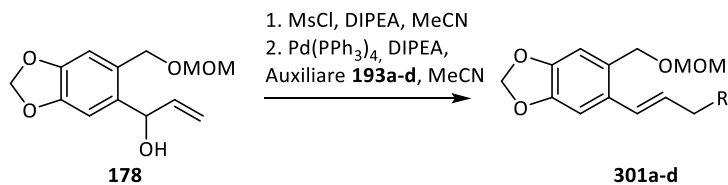


Abbildung 90: Synthese von Allylalkohol **178**. Literaturausbeute in Klammern.⁴⁶

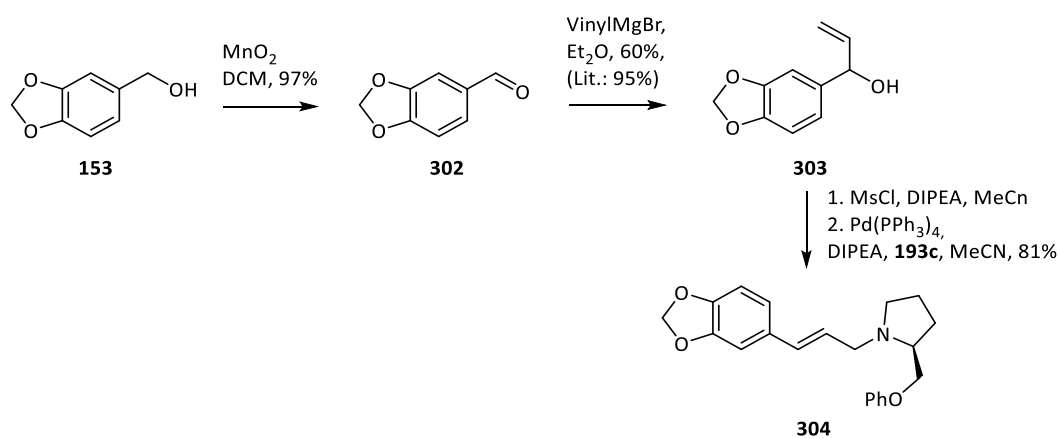
Aus diesem konnten nach *in situ*-Mesylierung via Palladium-katalysierter S_{N}' -Reaktionen durch Variation des Auxiliars vier verschiedene Allylamine dargestellt werden.

Das Auxiliar **193d** war aus der Bachelorarbeit von Trippe hervorgegangen und wurde im Rahmen derselben aus *trans*-Hydroxy-L-Prolin synthetisiert.⁵⁴ Tabelle 3 gibt einen Überblick über die durchgeführten Synthesen.

Tabelle 3: Durchgeführte S_N1 -Reaktionen unter Variation des Auxiliars.

Allylamin	Auxiliar	R =	Ausbeute / %
301a (195b)	193a		81
301b	193b		71
301c	193c		84
301d (198)	193d		77

Des Weiteren wurde, um den Einfluss des Substituenten (R^1) in *ortho*-Position des Arylrestes zu untersuchen, über eine analoge Sequenz das Allylamin **304** dargestellt, welches hier lediglich über ein Proton verfügt. Es wurde ebenfalls in einer S_N1 -Reaktion des entsprechenden Allylkohols **303** mit Auxiliar **193c** erzeugt. Der Allylkohol **303** wurde ausgehend von Piperonylalkohol (**153**) dargestellt, der zu Piperonal (**302**) oxidiert und, entsprechend einer Vorschrift von Laabs, mit Vinylmagnesiumbromid in einer Grignard-Reaktion umgesetzt wurde (Abbildung 91).^{42,43,45}

Abbildung 91: Synthese von Allylamin **304**. Literaturausbeuten in Klammern.⁴³

Auch an diesem System ließ sich eine vergleichbar hohe Ausbeute von 81% erzielen.

Diese Reaktionssequenz bewährte sich als äußerst zuverlässige Methode, die es ermöglicht, Allylamine in hohen Ausbeuten zu synthetisieren. Die Variabilität der Reaktion in Bezug auf das Auxiliar ermöglichte es, durch dessen Variation den Einfluss verschiedener Auxiliare auf den Verlauf der Umlagerung zu untersuchen. Da die Auxiliare über mehrere Stufen aufwendig synthetisiert werden mussten, wurde diese Methode hierfür als die deutlich effizientere gegenüber der Stille-Kupplung betrachtet und deshalb bevorzugt eingesetzt.

2.6.3 Wittig-Reaktion

Eine weitere Variation der *N*-Allylamine **301a-d** sah die Einführung einer Nitrilgruppierung im Arylsubstituenten vor. Dieses würde zugleich die Einbringung des Stickstoffatoms in 12-Position des Aglycons bedeuten. Der Arylrest würde zudem gegenüber dem MOM-geschützten Alkohol eine deutlich kleinere, lineare Gruppe tragen, die aufgrund ihres negativen mesomeren Effekts die Elektronendichte im aromatischen System verringert.

Eine analoge Synthese des für die S_N' -Reaktion nötigen sekundären Allylalkohols gelang allerdings nicht. Vermutlich greift das während der Grignard-Reaktion erzeugte Alkoholat die Nitrilfunktion nukleophil an (**307**). Durch diese günstige 5-exo-dig-Reaktion würde es nach wässriger Aufarbeitung zur Bildung von Phthaliden vom Typ **308** kommen, worauf das Fluoreszenz-Verhalten des erhaltenen Produktgemisches (DC) hinwies (Abbildung 92). Tatsächlich sind ähnliche Synthesen von Phthaliden bekannt.⁸⁵

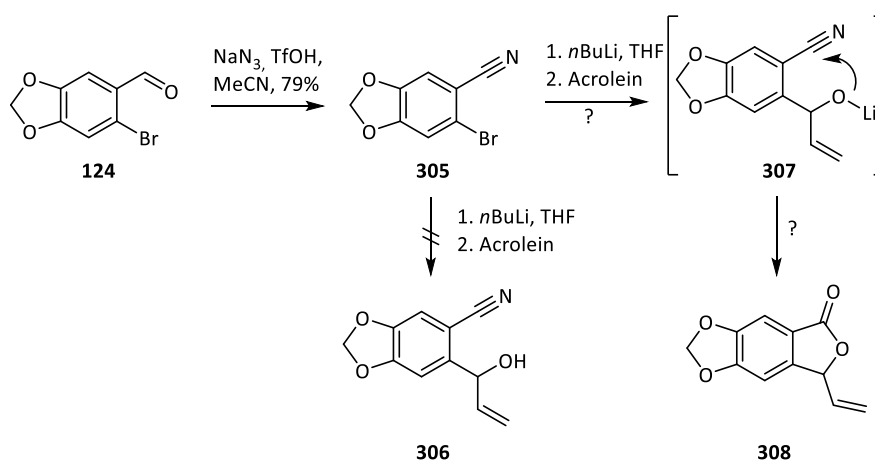
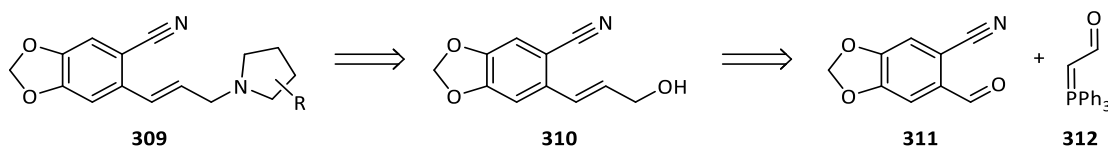


Abbildung 92: Vermuteter Reaktionsweg beim Versuch der Allylalkoholsynthese in Gegenwart einer Nitrilgruppe.

Obwohl eine Synthese via Stille-Kupplung von der verringerten Elektronendichte des Arylbromids **305** profitieren würde, wurde aufgrund der Schwierigkeiten bezüglich Durchführung und Reinigung und den niedrigen Ausbeuten auf die Erarbeitung einer solchen verzichtet. Stattdessen wurde eine alternative Allylamin-Synthese entwickelt, die es ermöglichen sollte, das Auxiliar in der letzten Stufe anzubinden.

Abbildung 93: Retrosynthese des Cyanosubstituierten Allylamins **300**.

Dazu sollte der primäre Allylalkohol **310** dargestellt werden, der nach Aktivierung der Hydroxyfunktion via nukleophiler Substitution in das entsprechende Amin überführt werden könnte. Aufgrund des ungünstigeren Abstandes von sieben Einheiten sollte so das Problem der Lactonbildung umgangen werden. Für die Erzeugung primärer Allylalkohole sind Reaktionsfolgen aus Horner- oder Wittig-Olefinierung mit einem über eine Estergruppierung stabilisierten Ylid (bzw. Phosphonat **314**) und anschließender Reduktion zum Alkohol gängig (Abbildung 94).

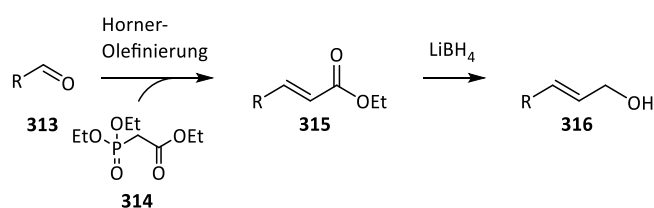


Abbildung 94: Übliche Sequenz zur Darstellung von Allylalkoholen.

Allerdings kann die Nitrilgruppe als heteroanaloge Carbonylfunktion ebenfalls mit den meisten für Ester geeigneten Reduktionsmitteln wie DIBAH oder Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden, was eine Differenzierung der funktionellen Gruppen erschwert.

Die Synthese des Allylalkohols **310** gelang schließlich über eine Wittig-Reaktion als Schlüsselschritt. Hierbei kam das Wittig-Salz **319**, welches über eine geschützte Aldehydfunktion verfügt, als Vorläufer für das entsprechende nicht-stabilisierte Ylid zum Einsatz. Die Reaktionsfolge wurde in enger Anlehnung an eine von Rolando *et al.* entwickelte Vorschrift für die Synthese von Sinapylalkohol durchgeführt.⁸⁶

Die Synthese startete mit der Erzeugung des Benzonitrils **317** aus 2-Brompiperonal via Rosemund-von-Braun-Reaktion. Die für die Wittig-Reaktion notwendige Aldehydfunktion wurde zuvor als Ethylenglycolacetal geschützt, um Nebenreaktionen wie Benzoin-Kondensation zu verhindern. Nach Entschützung wurde die von Rolando *et al.* entwickelte Wittig-Reaktion unter Phasentransferkatalyse durchgeführt. Dabei wurde in hohen Gesamtausbeuten ein *E/Z*-Gemisch des ungesättigten Acetals **320** erhalten, welches durch saure Hydrolyse der Schutzgruppe in den korrespondierenden, *E*-konfigurierten, α,β -ungesättigten Aldehyd umgewandelt wurde. Aufgrund des großen Unterschieds in der Carbonylreaktivität konnte der Aldehyd mit dem schwachen Reduktionsmittel Natriumborhydrid neben der Nitrilgruppe zum Allylalkohol reduziert werden. Abschließend wurde dieser *in situ* mesyliert und in einer nukleophilen Substitution mit Auxiliar **193a** in das Amin **321** überführt (Abbildung 95).

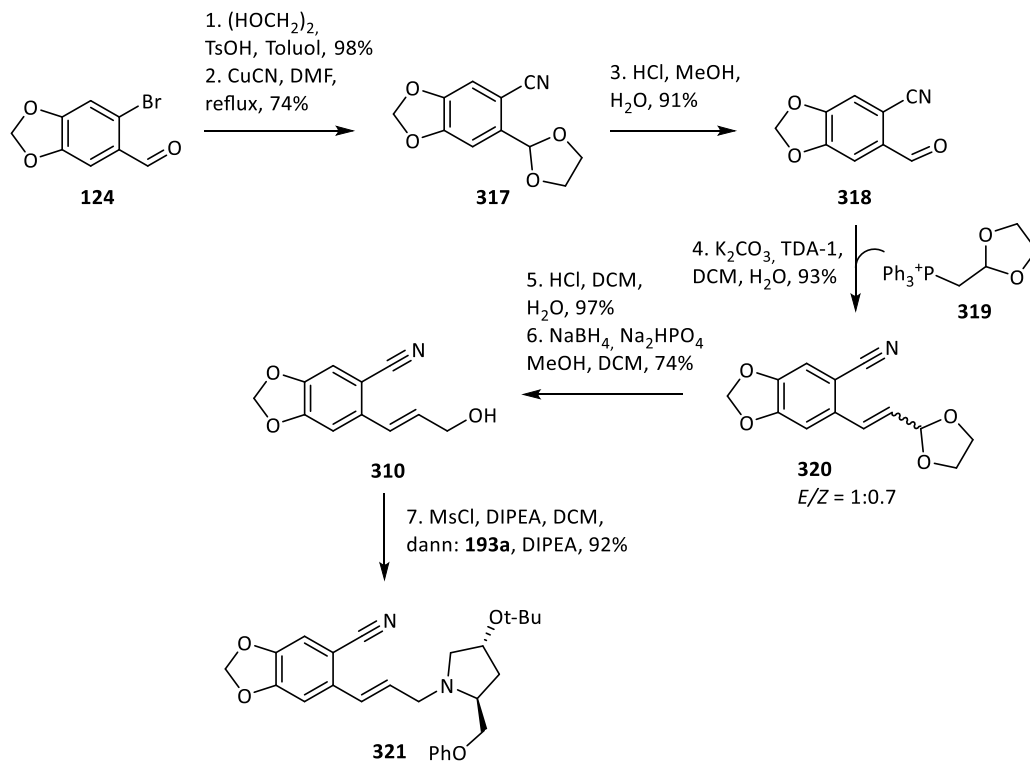


Abbildung 95: Synthese des cyanofunktionalisierten Allylamins **300a**.

Auf diese Weise konnte, ausgehend von 2-Brompiperonal, über sieben Stufen eine Gesamtausbeute von 41% erzielt werden. Die gesamte Reaktionsfolge erforderte zudem nur bei drei Stufen säulenchromatographische Reinigung, da die Mehrzahl der Produkte gut kristallisierte.

2.7 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Mit den zwei Säurefluoriden **92** und **196** sowie den sieben verschiedenen Allylaminen **301a-d**, **161**, **304** und **321**, die sich bezüglich Auxiliar und Arylrest unterscheiden, wurden unterschiedliche Kombinationen in der Umlagerungsreaktion getestet.

Im Laufe der Arbeit wurden die Experimente in Bezug auf die Aufarbeitung leicht variiert. Da Trimethylaluminium im Überschuss zum Einsatz kommt, liegen nach vollständiger Umlagerung noch reaktive Aluminium-Kohlenstoff-Bindungen sowie gänzlich nicht umgesetztes Trimethylaluminium vor. Diese wurden einer vorsichtigen Hydrolyse durch Zugabe von Wasser in der Kälte unterzogen. Dabei entstand eine gelartige Masse, vermutlich als Gemisch von Aluminiumoxiden, Aluminiumfluorid und Methylaluminoxan, die sich nicht durch einfache Filtration abtrennen ließ und eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts verhinderte. In frühen Ansätzen wurde das Gemisch nach der Hydrolyse, wie von Friedemann beschrieben, in Gegenwart eines Überschusses an Magnesiumsulfat unter Druck filtriert,⁴⁴ welches ein langwieriger Prozess war. Bei einigen Ansätzen wurde stattdessen eine Soxhlet-Extraktion mit Aceton erprobt. Später wurden ausschließlich Flüssig-Flüssig-Extraktionen durchgeführt, wobei die Aluminiumsalze mit gesättigter Tartrat-Lösung in die wässrige Phase gezwungen wurden.

Im Anschluss folgte immer eine säulenchromatographische Reinigung, die ein Gemisch von Diastereomeren lieferte. Dieses musste in allen Fällen einer HPLC-Trennung unterzogen werden. In einigen Fällen allerdings konnten nicht alle Diastereomere voneinander getrennt werden. Erschwerend kam hinzu, dass viele der 4-Pentensäureamide in einem Gleichgewicht von Rotameren vorlagen (Abbildung 96), die ebenfalls eine Verdopplung der Signale in den NMR-Spektren erzeugten. Es war deshalb für die Interpretation der Ergebnisse notwendig, eine Unterscheidung von Rotameren und Diastereomeren treffen zu können (vergl. Abschnitt 2.9).

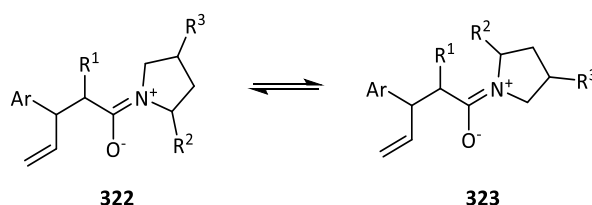


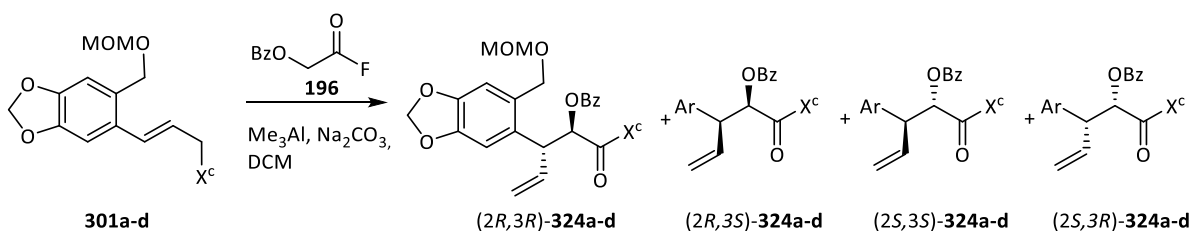
Abbildung 96: Aufgrund des Doppelbindungscharakters der C-N-Bindung liegt eine Rotationsbarriere vor, die zu Rotameren führt. Diese können in den NMR-Spektren detektiert werden.

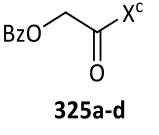
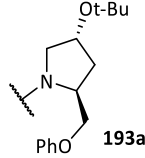
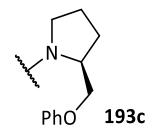
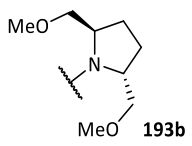
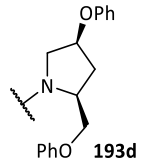
2.7.1 Variation des Auxiliars

2.7.1.1 Umlagerungen mit *O*-Benzoylglycolsäure

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenstellung der durchgeführten Umlagerungen der Allylamine **301a-d** mit Benzoylglycolsäurefluorid (**196**).

Tabelle 4: Ergebnisse der Umlagerungsreaktionen mit Benzoylglycolsäurefluorid.

 X^c = Auxiliar, T = Temperatur, A = Ausbeute.

An- satz	Allyl- amin	X^c	T/ °C	Pro- dukt	A/ %	(2R,3R) / (2R,3S) / (2S,3S) / (2S,3R)	 325a-d
1	301a	 193a	0	324a	64	58 : 27 : 15 : 0	10% (325a)
2	301a	s.o.	-20	324a	45	67 : 18 : 15 : 0	5% (325a)
3	301c	 193c	0	324c	82	52 : 26 : 22 : 0	5% (325c)
4	301c	s.o.	-20	324c	75	60 : 23 : 17 : 0	8% (325c)
5	301b	 193b	-10	324b	56	53 : 28 : 6 : 13	
6	301d	 193d	0	324d	56	23 : 9 : 61 : 7	

Bei der Umlagerung von Allylamin **301a** (Auxiliar **193a**, CH_2OMOM , Ansätze 1 und 2), welche bereits von Judt durchgeführt worden war, konnte die dort beobachtete, niedrige Diastereoselektivität bestätigt werden. Es wurden drei von vier möglichen Diastereomeren isoliert. Mit den theoretischen Überlegungen (Abschnitt 1.2.3) im Einklang steht die Tatsache, dass das *anti*-konfigurierte (2R,3R)-Isomer das Hauptprodukt darstellt, da es den energieärmsten sesselförmigen Übergangszustand durchläuft. Entgegen den Erwartungen wurde allerdings ein hoher Anteil an *syn*-konfiguriertem (2R,3S)-Isomer gebildet, welches in diesem Ausmaße bisher nicht bei zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen nachgewiesen worden war. Weil dieses das Resultat eines wannenförmigen Übergangszustandes ist, zeigt dieser Befund, dass bei der Umlagerung nur geringe simple Diastereoselektivität vorliegt. Da das erhaltene

(2*R*,3*S*)-Isomer demjenigen *syn*-Produkt entspricht, welches aus dem energieärmeren der beiden wannenförmigen Übergangszustände hervorgeht, kann dennoch von einer hohen Auxiliar-induzierten Diastereoselektivität gesprochen werden. Sie zeichnet sich durch einen effektiven 1,4-Chiralitätstransfer von der 2-Position des Auxiliars auf die 2-Position des Produkts aus. Das Auxiliar steuert demnach die Ausbildung einer 2*R*-Konfiguration, sowohl bei *anti*, als auch bei *syn*-konfigurierten Produkten und ermöglicht es demnach, selektiv 2*R*-konfigurierte 4-Pentensäureamide zu erzeugen. Da es jedoch das Ziel ist, die Konfiguration der 3-Position des Amids zu kontrollieren, hat die hier erhaltene Selektivität zunächst geringen Nutzen für die Cripowellin-Synthese.

Bei Erniedrigung der Temperatur von 0 °C auf -20 °C wurde eine Erhöhung der simplen Diastereoselektivität von 73% *anti*-konfigurierten Produkten auf 82% beobachtet, zugunsten des erwünschten (2*R*,3*R*)-Isomers. Die (2*R*)-Selektivität lag sowohl bei 0 °C als auch bei -20 °C bei 85%. Bei moderaten Ausbeuten von 64% bzw. 45% wurde das gewünschte (2*R*,3*R*)-Isomer somit lediglich mit 37% bzw. 30% Ausbeute erhalten.

Bei beiden Temperaturen entstand das Amid **325a** als Nebenprodukt. Es ist eines von zwei von-Braun-Fragmentierungsprodukten, welches trotz der Verwendung eines Carbonsäurefluorids isoliert wurde.

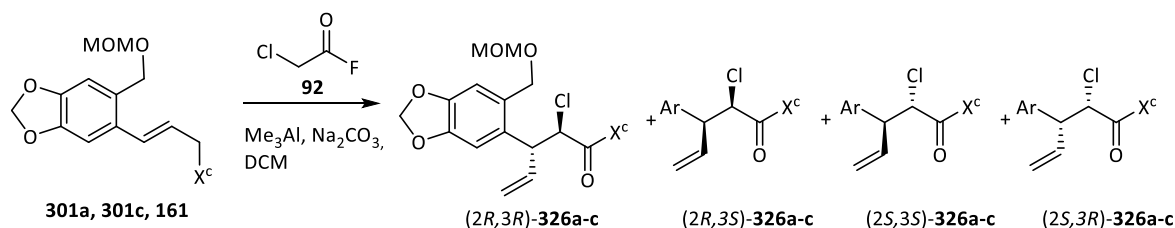
Bei Verwendung von Allylamin **301c** (Auxiliar **193c**, CH₂OMOM, Ansätze 3 und 4), d.h. ohne den sterisch anspruchsvollen Rest in 4-Position des Auxiliars, resultierte eine vergleichbar geringe simple Diastereoselektivität von 74% bei 0 °C bzw. 77% bei -20 °C. Die (2*R*)-Selektivität fiel mit 78% bzw. 83% tendenziell geringer aus als mit dem Auxiliar **193a**. Allerdings konnte mit **193c** eine deutliche Steigerung der Gesamtausbeute auf 82% bzw. 75% erzielt werden, wodurch vom Hauptprodukt (2*R*,3*R*)-**324c** 43% (0 °C) bzw. 45% (-20 °C) erhalten werden konnten.

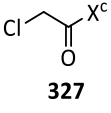
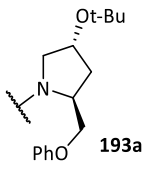
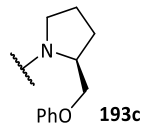
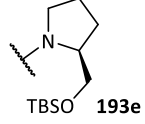
Das C₂-symmetrische Auxiliar **193b** (Ansatz 5) lieferte trotz umgekehrter Konfiguration in 2-Position des Auxiliars ein ähnliches Ergebnis, wenngleich hier alle vier möglichen Diastereomere isoliert wurden. Erneut stellte das *syn*-konfigurierte (2*R*,3*S*)-Isomer das zweithäufigste Produkt dar. Trotz einer Reaktions-temperatur von nur -10 °C waren sowohl die simple Diastereoselektivität (59%), als auch die (2*R*)-Selektivität (81%) niedriger als bei **301a** (Ansätze 1 und 2). Im Vergleich zu **301c** (Ansätze 3 und 4) war die simple Diastereoselektivität deutlich niedriger, während die (2*R*)-Selektivitäten beider Auxiliare vergleichbar waren. Das Hauptprodukt wurde mit einer Ausbeute von 30% erhalten.

Mit dem *cis*-konfigurierten Auxiliar **193d** (Ansatz 6), welches bereits von Trippe erprobt worden war,⁵⁴ wurden gänzlich andere Ergebnisse erzielt. Mit diesem Auxiliar ließ sich eine Steigerung der simplen Diastereoselektivität (84%) erzielen, wobei die beiden *anti*-konfigurierten Diastereomere die Hauptprodukte darstellten. Im Gegensatz zu allen anderen Allylaminen, wurde hier das (2*S*,3*S*)-konfigurierte Isomer als Hauptprodukt erhalten. Der 1,4-Chiralitätstransfer weist mit 68% (2*S*)-konfigurierter Produkte den niedrigsten Wert aller erprobten Auxiliare auf.

2.7.1.2 Umlagerungen mit Chloracetylfluorid

Die Allylamine **301a**, **301c**, sowie **161**, welches aus der Arbeit von Vanecek erhalten geblieben war, wurden zudem unter Verwendung von Chloracetylfluorid (**92**) umgelagert. Die erhaltenen Diastereomere der 2-Chlor-4-pentensäureamide gleicher relativer Konfiguration ließen sich allerdings nicht voneinander trennen. Das Diastereomerenverhältnis wurde in diesen Fällen aus den Gemischen mittels NMR-spektroskopie und analytischer HPLC nach Derivatisierung bestimmt (vergl. Abschnitt. 2.9). Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Ergebnisse der Umlagerungen von Allylaminen **301a**, **301c** und **161** mit Chloracetylfluorid.

Ansatz	Allylamin	X ^c	T / °C	Produkt	A / %	(R,R) / (R,S) / (S,S) / (S,R)	 327
7	301a	 193a	-20	326a	58	84 : 16 : 0 : 0	
8	301a	s.o.	-30	326a	52	88 : 12 : 0 : 0	
9	301c	 193c	0	326b	76	65 : 9 : 24 : 2	
10	161	 193e	0	326c	60	90 : 0 : 10 : 0	21% (327e)

Mit Allylamin **301a** (Ansätze 7 und 8) wurden die beiden (2*R*)-konfigurierten Produkte erhalten. In diesem Fall war der Anteil des jeweiligen Diastereomers mit gleicher relativer Konfiguration unterhalb der Nachweisgrenzen (<5%, vergl. Abschnitt 2.9), sodass von einer vollständigen (2*R*)-Selektivität gesprochen werden kann. Die simple Diastereoselektivität (84%) war geringfügig höher im Vergleich zu der mit Benzoylglycolsäurefluorid und **301a** beobachteten (82%, Ansatz 2), bei ähnlich moderaten Ausbeuten. Eine weitere Erniedrigung der Reaktionstemperatur resultierte in einer leichten Steigerung der Diastereoselektivität. Allerdings wird der Effekt durch die sinkende Ausbeute kompensiert. Das (2*R*,3*R*)-Hauptprodukt konnte mit 49% bzw. 46% Ausbeute erhalten werden.

Ohne die sterisch anspruchsvolle *tert*-Butoxygruppe in 4-Position des Auxiliars und bei 0 °C (Allylamin **301c**, Ansatz 9) war die Induktion desselben deutlich geringer (74% (*2R*)-Konfiguration), wobei hier ein etwas höheres Maß an simpler Diastereoselektivität beobachtet wurde (89%). Ähnlich wie bei der Umlagerung mit Benzoylglycolsäurefluorid (Ansatz 3) konnten mit **301c** höhere Ausbeuten erzielt werden, sodass das Hauptprodukt (*2R,3R*)-**326b** in 50% Ausbeute anfiel. Allerdings konnte dieses nicht rein isoliert werden, sondern wurde nach HPLC-Trennung als Gemisch beider *anti*-konfigurierter Diastereomere erhalten. Ebenso wurden die beiden *syn*-Diastereomere in Form eines Gemisches isoliert. Ihr Verhältnis wurde via NMR-Spektroskopie und analytischer HPLC nach Derivatisierung zu Iodlactonen (vergl. Abschnitt 2.8) bestimmt.

Mit Allylamin **161** (Ansatz 10) wurde die von Vanecek durchgeführte Umlagerung reproduziert. Dabei konnten allerdings keine derart hohen Ausbeuten aber ein vergleichbares Maß an Diastereoselektivität (90:10 vs. 92:8) erreicht werden (vergl. Abschnitt 1.3.3).⁴⁶ Nach HPLC-Trennung konnten nur in einer Fraktion Umlagerungsprodukte identifiziert werden. Hierbei handelte es sich um ein Gemisch der beiden *anti*-Diastereomere, die nicht voneinander getrennt werden konnten. Ihr Mengenverhältnis wurde via NMR-Spektroskopie bestimmt. Es konnte kein *syn*-konfiguriertes Produkt gefunden werden, was für ein hohes Maß an simpler Diastereoselektivität spricht. Stattdessen konnten die Nebenprodukte **327e** und **328** isoliert werden (Abbildung 97), weshalb ein starkes Auftreten des von-Braun-Abbaus angenommen werden muss.

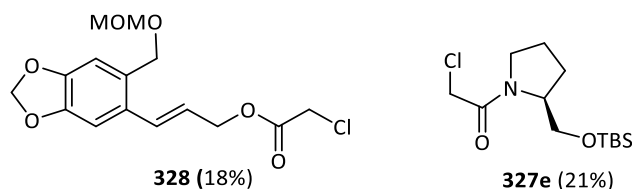


Abbildung 97: Nebenprodukte bei der Umlagerung von **161** mit Chloracetylfluorid.

Da bei mehreren Umlagerungen Nebenprodukte isoliert wurden, die aus der von-Braun-Fragmentierung stammen, wird vermutet, dass diese Nebenreaktion den Hauptgrund für die moderaten Ausbeuten darstellt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die gefundenen Abbauprodukte solche waren, die sich rein isolieren und charakterisieren ließen, während weitere in komplexen Gemischen aus Folgeprodukten vorlagen, die nicht charakterisiert werden konnten.

Ursache für die hohe Tendenz zur Fragmentierung des zwitterionischen Intermediats in Abwesenheit eines Nukleophils wie Chlorid könnte der elektronenreiche Aromat sein, der ein entstehendes Allylkation **330** stabilisieren kann (Abbildung 98).

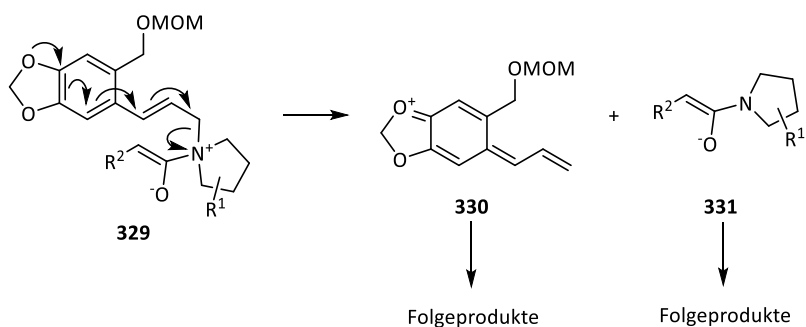


Abbildung 98: Möglicher Mechanismus der nukleophilfreien Fragmentierung.

Die gefundene Verbindung **328** legt nahe, dass der Enolat-Sauerstoff im zwitterionischen Intermediat **329** als Nukleophil agiert. Da aber aufgrund des Abstandes von vier Kettengliedern ein intramolekularer Angriff unwahrscheinlich ist, muss von einer Folgereaktion der beiden primären Fragmentierungsprodukte (**330** und **331**) ausgegangen werden (Abbildung 99).

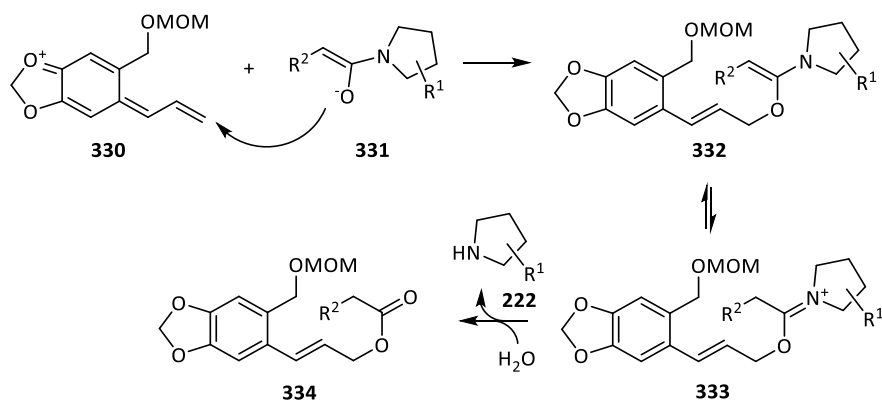


Abbildung 99: Folgereaktion der Fragmentierung als Erklärung für die Entstehung von Nebenprodukt **328**.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen gelangte Kümmerer, die im Rahmen ihrer Crinamin-Synthese bei einer zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung lediglich von-Braun-Abbau beobachtete.⁸⁷ Auch in diesem Fall lag ein strukturell verwandtes System mit einem elektronenreichen Aromat vor (Abbildung 100).

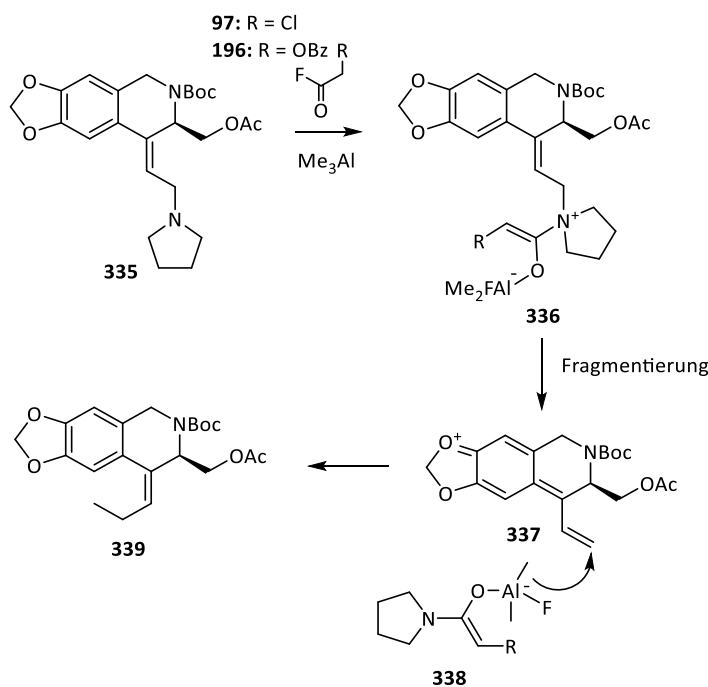


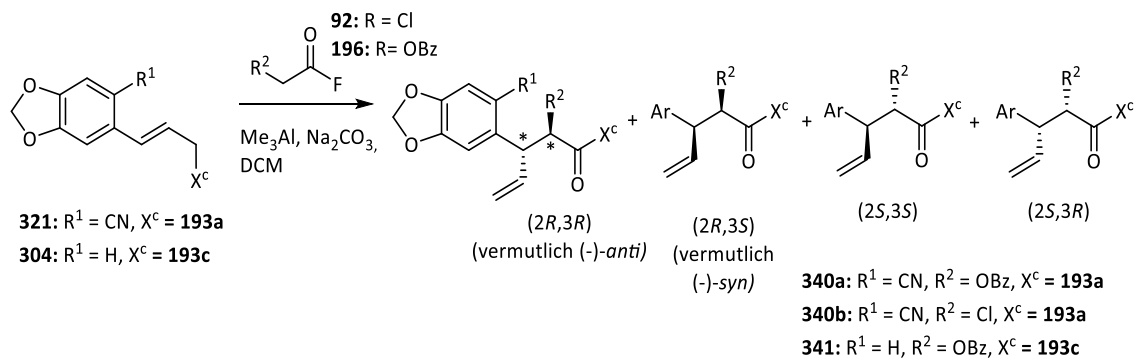
Abbildung 100: Von Kümmerer beobachtete Fragmentierungsreaktion.

2.7.2 Variation des Arylsubstituenten

Um den Einfluss des Arylsubstituenten auf den Verlauf der Umlagerung zu untersuchen, wurden die Allylamine **304** und **321** synthetisiert und umgelagert. Dabei sollte dem von-Braun-Abbau, durch Einführung eines Substituenten mit negativem mesomeren Effekt und der damit einhergehenden Verringerung der Elektronendichte am Kern, entgegengewirkt werden. Die Wahl fiel dabei auf eine Nitrilgruppe, da mit ihr zugleich ein Stickstoff für die spätere Azepinsynthese im Molekül vorhanden wäre.

Bei Allylamin **304** wurde gänzlich auf einen Substituenten in *ortho*-Position verzichtet. Dieser müsste im späteren Verlauf der Synthese, beispielsweise mittels einer Pictet-Spengler-Reaktion, eingebaut werden.

Für die Produkte dieser Umlagerungsreaktionen konnten die Konfigurationen der aufgebauten Stereozentren nicht bestimmt werden. Bei den Produkten **340b** der Umsetzung von **321** mit Chloracetylfluorid (**92**) gelang die Trennung aller Diastereomere, doch steht zudem die Bestimmung der relativen Konfiguration noch aus. Zur Unterscheidung der Diastereomere gleicher relativer Konfiguration wurde ihrer Bezeichnung das jeweilige Vorzeichen ihres spezifischen Drehwinkels ((-) oder (+)) vorangesetzt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Umlagerungen von **321** und **304**.

Ansatz	Allyl-amin	X ^c	R ¹	R ²	T / °C	Produkt	Ausbeute / %	Verhältnis	R ² -CH ₂ -C(=O)-X ^c R ² = Cl: 327a,c R ² = OBz: 325a,c
11	321		CN	OBz	-10	340a	76	(-)-anti / (-)-syn / (+)-anti / (+)-syn 47 : 28 : 16 : 9	
12	321	s.o.	CN	Cl	-10	340b	72	58 : 23 : 12 : 7	8% (327a)
13	304		H	OBz	0 - r.t.	341	94	(-)-anti / (+)-anti 73 : 27	
14	304	s.o.	H	OBz	-10	341	59	(-)-anti / (+)-anti 85 : 15	29% (325c)

Die Umlagerung von Nitril **321** mit Benzoylglycolsäure bei -10 °C (Ansatz 11) verlief mit geringerer simpler Diastereoselektivität (63%) als es mit dem MOM-geschützten Alkohol **301a** bei 0 °C (73%, Ansätze 1) der Fall war. Die Ausbeuten ließen sich hingegen deutlich steigern, obwohl im Falle der Umlagerung des Nitrils mit Chloracetylfluorid (Ansatz 12) erneut das Abbauprodukt **327a** als Nebenprodukt anfiel. Wegen der geringen Selektivität, die die gesteigerte Ausbeute überkompensierte (36% Hauptprodukt), wurden diese Umsetzungen im weiteren Verlauf der Synthese nicht mehr genutzt.

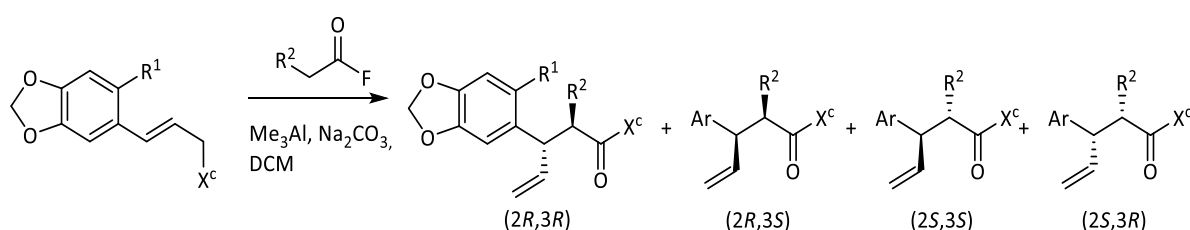
Das Fehlen eines *ortho*-ständigen Substituenten am Arylrest, wie es bei Allylamin **304** der Fall ist, hatte die stärksten Änderungen zufolge (Ansätze 13 und 14): Es wurde vollständige simple Diastereoselektivität erreicht, da nur *anti*-konfigurierte Diastereomere entstanden. Das verwendete Auxiliar **193c** bewirkte bei 0 °C bis Raumtemperatur zwar auch hier nur ein moderates Maß an (*2R*)-Selektivität (73%), dafür wurde eine sehr hohe Ausbeute von 94% erreicht. Bei Absenkung der Reaktionstemperatur auf -10 °C ließ sich die Diastereoselektivität auf 85:15 steigern, allerdings unter erheblicher Verringerung

der Ausbeute, was sich im Wesentlichen auf das Auftreten von von-Braun-Abbau zurückführen lässt, da das entsprechende Abbauprodukt **325c** in 29% Ausbeute erhalten wurde.

Auch wenn die absoluten Konfigurationen der Produkte **340a** und **341** (Ansätze 11, 13 und 14) nicht bestimmt wurden, so legen die Vorzeichen ihrer Drehwerte nahe, dass die Hauptprodukte ebenfalls (2*R*,3*R*)- ((-)-*anti*) und (2*R*, 3*S*)- ((-)-*syn*) Konfigurationen aufweisen. Auch die *anti*- und *syn*-konfigurierten Hauptprodukte, deren absoluten Konfigurationen bekannt sind (Ansätze 1 bis 10), weisen negative Vorzeichen der Drehwerte auf.

2.7.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Tabelle 7: Zusammenfassung aller durchgeführten Umlagerungsreaktionen. T = Temperatur, A = Ausbeute, *anti* = simple Diastereoselektivität, (2*R*) = 1,4-Chiralitätstransfer, A HP = Ausbeute an Hauptprodukt, n.b. = nicht bestimmt. *Hauptprodukt konnte nicht als Reinstoff isoliert werden.



An- satz	X ^c	R ¹	R ²	T / °C	Pro- dukt	A / %	<i>anti</i> / %	(2 <i>R</i>) / %	A HP / %
1	193a	CH ₂ OMOM	OBz	0	324a	64	73	85	37
2	193a	CH ₂ OMOM	OBz	-20	324a	45	82	85	30
7	193a	CH ₂ OMOM	Cl	-20	326a	58	84	100	49
8	193a	CH ₂ OMOM	Cl	-30	326a	52	88	100	46
11	193a	CN	OBz	-10	340a	73	63	n.b.	36
12	193a	CN	Cl	-10	340b	72	n.b.	n.b.	41
3	193c	CH ₂ OMOM	OBz	0	324c	82	74	78	43
4	193c	CH ₂ OMOM	OBz	-20	324c	75	77	83	45
9	193c	CH ₂ OMOM	Cl	0	326b	76	90	74	50*
13	193c	H	OBz	0	341	94	100	73	68
14	193c	H	OBz	-10	341	59	100	85	50
5	193b	CH ₂ OMOM	OBz	-10	324b	56	59	81	30
6	193d	CH ₂ OMOM	OBz	0	324d	56	84	32	34
10	193e	CH ₂ OMOM	Cl	0	326c	60	100	90	54*

Der Verlauf der Umlagerungsreaktionen wurde neben der Wahl des Auxiliars erheblich von der Struktur des Säurefluorids und des Substrats beeinflusst.

2.7.3.1 1,4-Chiralitätstransfer

Das von Friedemann entwickelte, sterisch anspruchsvolle **193a** erzielte mit beiden Säurefluoriden (Ansätze 1, 2, 7 und 8) hohe Selektivitäten bezüglich der 2-Position der 4-Pentensäureamide und lieferte die erwartete (2*R*)-Konfiguration. Ohne die *tert*-Butoxygruppe in 4-Position des Auxiliars (Aux **193c**, Ansätze 3,4 und 9) verhielt sich dieses in Bezug auf die Konfiguration der Produkte gleich, allerdings bei geringerer (2*R*)-Selektivität. Die mit Auxiliar **193c** erzielten Ausbeuten sind unter den MOM-geschützten Alkoholen die höchsten, sodass hier der höchsten Anteil an dem gewünschten (3*R*)-konfigurierten Produkt erhalten werden konnte.

Die Auxiliare **193b** (Ansatz 5) und **193d** (Ansatz 6) verhielten sich deutlich anders. Bei einer (2*S*)-Konfiguration des Auxiliars (wie es bei **193d** der Fall ist) würden beide Auxiliare (2*S*,3*S*)-konfigurierte Hauptprodukte liefern, während sie mit einer (2*R*)-Konfiguration (wie bei **193b**) eine (2*R*)-Konfiguration im Produkt induzieren würden. Damit verläuft der 1,4-Chiralitätstransfer dem mit den Auxiliaren **193a** und **193c** beobachteten entgegen.

Auxiliare **193a** und **193c**:

Bei *trans*-2,4-substituierten Pyrrolidin-Auxiliaren wie **193a** können beide Substituenten pseudoäquatoriale Positionen einnehmen. Da für die Bildung des *trans*-Adduktes die Acylierung von der Seite des Pyrrolidinringes erfolgt, auf welcher der in 2-Position befindliche Substituent liegt, wird diese, nach einer Hypothese von Friedemann,⁴⁴ gehindert, wenn dieser Substituent sterisch sehr anspruchsvoll ist. Gleichzeitig muss er groß genug sein, um einen effektiven 1,4-Chiralitätstransfer zu gewährleisten. Dies wird durch die Phenyloxymethylgruppe gewährleistet, da sie einen moderaten räumlichen Anspruch aufgrund der Methyleneinheit besitzt, der planare Phenylrest jedoch den Halbraum für die *N*-Acylierung nicht vollständig blockiert. Der ebenfalls pseudoäquatorial stehende zweite Rest stabilisiert zum einen die Konformation des Pyrrolidins und schirmt zudem die andere Seite des Ringes ab, sodass eine Direktion zum *trans*-Addukt erfolgt. Diese ist umso effektiver, wenn es sich dabei um eine sehr raumgreifende Gruppierung wie eine *tert*-Butoxyeinheit handelt (Abbildung 101).

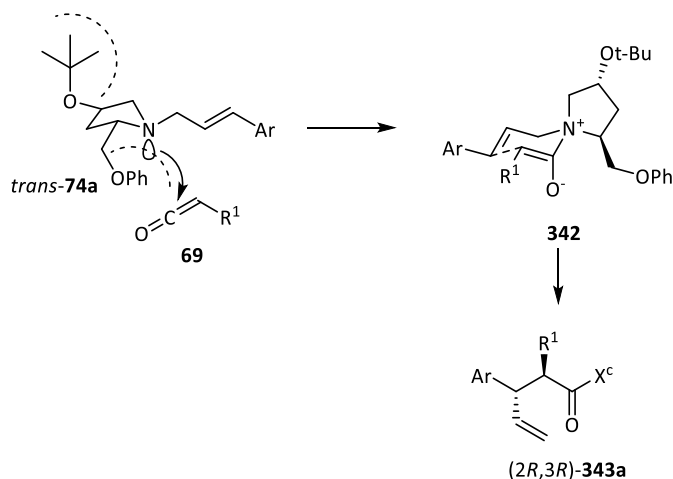


Abbildung 101: Einfluss von Auxiliar **193a** auf die Richtung der N-Acylierung eines Allylamins.

Mit dieser Hypothese steht im Einklang, dass mit **193a** besonders hohe (*2R*)-Selektivitäten erzielt wurden (Ansätze 1, 2, 7 und 8). Mit Auxiliar **193c** hingegen verringerten sich diese mangels Abschirmung des zweiten Halbraumes, welches ein höheres Maß an *cis*-Addukt ermöglicht und weshalb bei den entsprechenden Umlagerungen (Ansätze 3, 4 und 9) geringere Anteile an (*2R*)-konfigurierten Produkten erhalten wurden.

Auxiliar **193d**:

Da bei Auxiliar **193d** eine Inversion der 4-Position vorliegt, liegen beide Substituenten auf derselben Seite des Ringes (Abbildung 102). Nimmt die räumlich anspruchsvollere Methylengruppe eine pseudo-äquatoriale Position ein, so wird bei *trans*-Konfiguration des Allylamins die konkave Seite, auf der sich das freie Elektronenpaar befindet, von beiden Resten abgeschirmt (*trans-74d*). Das sterisch geladene *cis*-Isomer (*cis-74d*), welches aus *trans-74d* durch N-Inversion entsteht, kann leicht von der konvexen Seite angegriffen werden. Das gleiche gilt für das Konformer *cis-344*, bei dem sich nur ein Substituent (Phenyloxymethyl) in pseudoaxialer Position befindet.

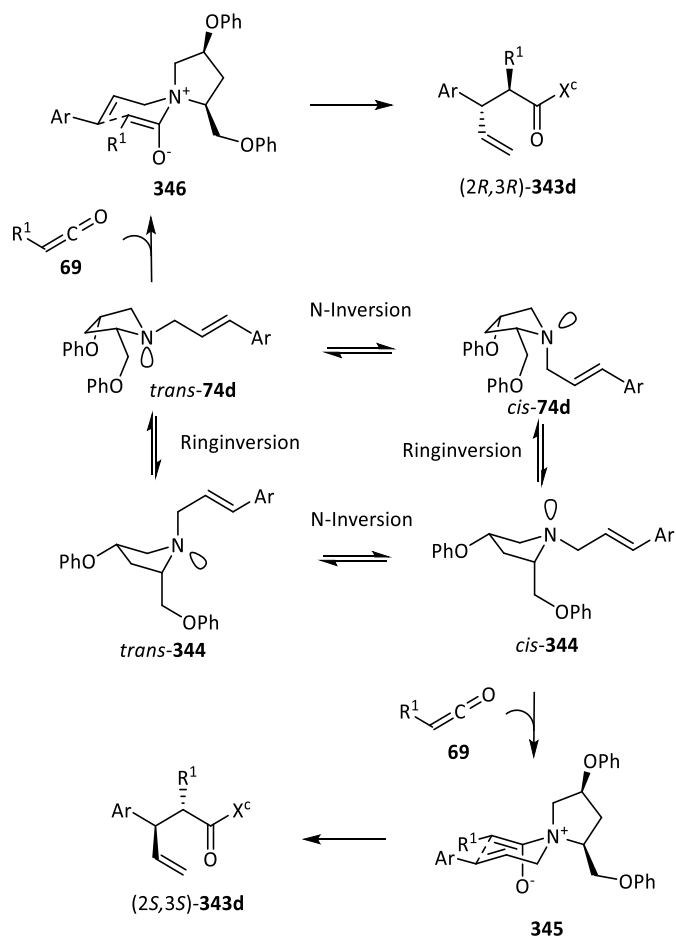


Abbildung 102: Mögliche Konformere von **193d** und ihr Einfluss auf die Richtung der N-Acylierung.

Die Acylierung des leicht zugänglichen Konformers **cis-344** führt zur Entstehung (2S)-konfigurierter Produkte (in Abbildung 102 exemplarisch dargestellt für sesselförmige Übergangszustände) wie das erhaltene Hauptprodukt (2S,3S)-**324d**. Die Acylierung des thermodynamisch bevorzugten Isomers **trans-74d** hingegen führt zu einer (2R)-Konfiguration der Produktamide. Da beide Wege, entweder aufgrund des höheren Anteils an *trans*-Allylamin im Gleichgewicht oder aufgrund der leichteren Zugänglichkeit des freien Elektronenpaares bei den *cis*-Allylaminen, durchlaufen werden, wurde mit Auxiliar **193d** ein vergleichsweise geringes Maß an 1,4-Chiralitätstransfer bzw. Auxiliar-induzierter Selektivität beobachtet (68% (2S), Ansatz 6).

Auxiliar **193b**:

Im Falle des Auxiliars **193b** reduziert sich aufgrund der C₂-Symmetrie die Zahl der möglichen sessel- und wannenförmigen Übergangszustände auf jeweils zwei. Die Richtung der N-Acylierung ist in diesem Fall irrelevant, da *cis*- und *trans*-Acylierungsprodukte durch Pyrrolidinringinversion ineinander überführt werden (Abbildung 103).

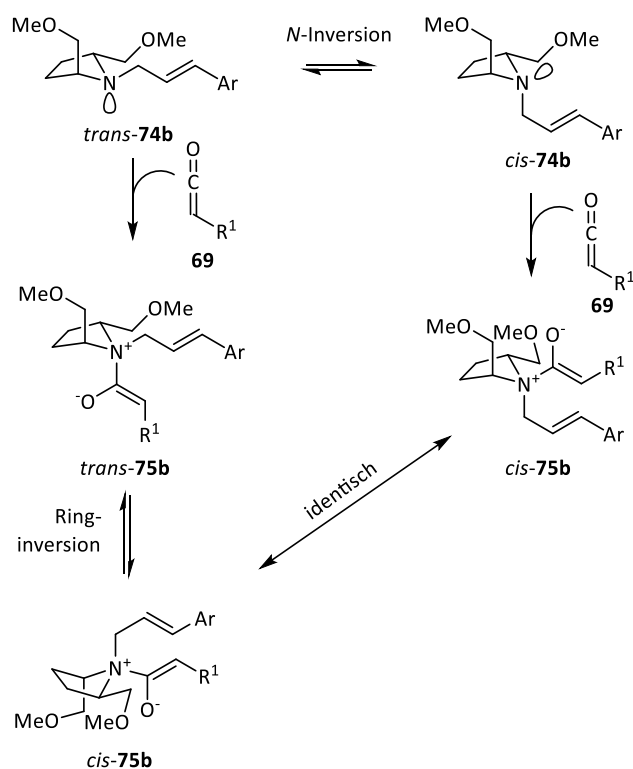


Abbildung 103: Acylierung von Allylaminen mit C2-symmetrischen Auxiliaren führt zu einem einzigen Addukt.

Bei beiden möglichen sesselförmigen Übergangszuständen befindet sich jeweils einer der Substituenten am Auxiliar in einer axialen Position des Sessels (Abbildung 104). Allein der Unterschied der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zwischen der jeweiligen Methoxymethylengruppe des Auxiliars und des im Allylsystem (348) bzw. im Enolat (347) befindlichen Wasserstoffatoms reicht aus, um ein Verhältnis von $(2R,3R)/(2S,3S) = 9.2:1$ zu erzeugen. Diese Betrachtungen lassen sich auf die beiden möglichen, wannenförmigen Übergangszustände übertragen. Auch hier ist die Entstehung der $(2R)$ -Konfiguration mit $(2R,3S)/(2S,3R) = 2.2:1$ bevorzugt.

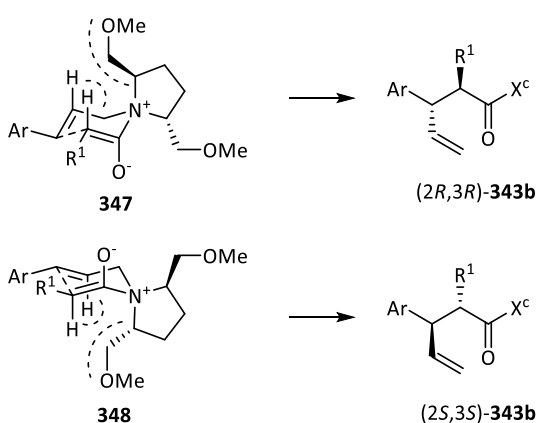


Abbildung 104: Die beiden möglichen sesselförmigen Konformationen des zwitterionischen Intermediats bei Verwendung des C2-symmetrischen Auxiliars 193b.

Friedemann führte die hohe Selektivität, die sie mit Auxiliar *ent*-193b erzielte, auf repulsive Wechselwirkungen mit der bei ihrem System vorhandenen Methylgruppe im Allylamin zurück (Abbildung 105).

Sie schlussfolgerte, dass die erhaltenen Selektivitäten substratspezifisch seien. Tatsächlich wurde im Rahmen dieser Arbeit trotz des Fehlens dieser Methylgruppe im Allylsystem eine (2*R*)-Selektivität von 81% erzielt.

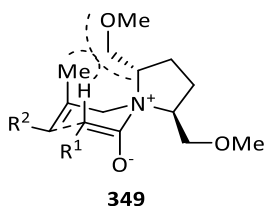
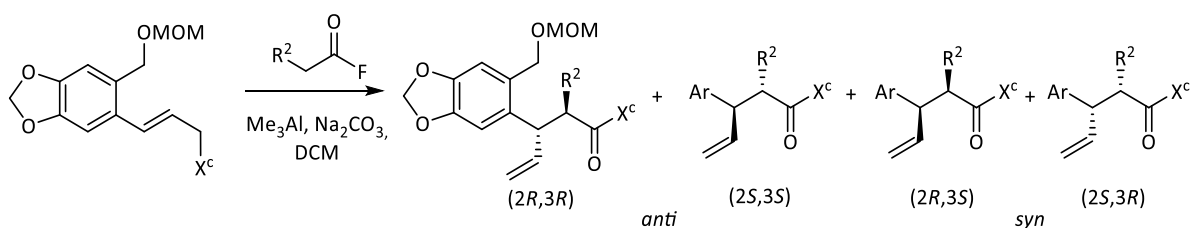


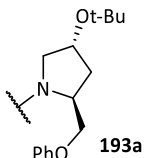
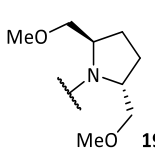
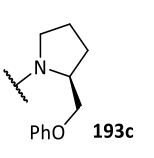
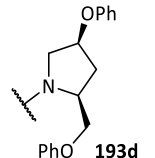
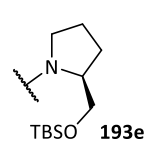
Abbildung 105: 1,3-Diaxiale Wechselwirkungen als Erklärung für die Diastereoselektivität mit Auxiliar ent-**193b** im System von Friedemann.⁴⁴

2.7.3.2 Simple Diastereoselektivität

Ein großes Hindernis beim Erzeugen höherer Diastereoselektivität war das unerwartete Auftreten *syn*-konfigurierter Diastereomere aufgrund niedriger simpler Diastereoselektivität. Diese war neben der Wahl des Auxiliars stark von der Struktur des Substrates und des Säurefluorids abhängig (Tabelle 8). So lieferte die Kombination aus MOM-Ether im Substrat (Allylamine **301a-d**) und Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) simple Diastereoselektivitäten zwischen 74% und 82%, während mit Chloracetylfluorid (**92**) mit den gleichen Auxiliaren 84% bis 90% erreicht wurden. Die Umlagerung von Nitril **321** mit Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) erzielte sogar nur 63% an *anti*-Produkten (Ansatz 11).

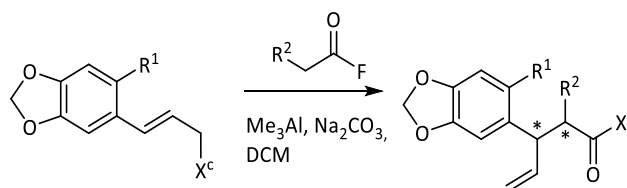
Tabelle 8: Anteil an *anti*-konfigurierten Umlagerungsprodukten in % in Abhängigkeit vom Auxiliar.
a: bei 0°C, b: bei -10°C, c: bei -20°C.



X ^c =					
R ² = Cl	84 ^c		90 ^a		100 ^a
R ² = OBz	82 ^c	59 ^b	74 ^a	84 ^a	

Da ohne einen Substituenten in *ortho*-Position der Arylgruppe auch mit Benzoylglycolsäurefluorid volle simple Diastereoselektivität erreicht wurde (Ansätze 13 und 14), ist davon auszugehen, dass Wechselwirkungen dieses Substituenten mit dem Rest des Säurefluorids für die Bevorzugung des wannenförmigen Übergangszustandes verantwortlich sind (Tabelle 9).

Tabelle 9: Erhaltener Anteil an *anti*-Diastereomeren in % mit den Auxiliaren **193a** und **193c** in Abhängigkeit vom Säurefluorid und der Struktur des Substrats. a: bei 0°C, b: bei -10 °C, c: bei -20 °C, d: bei -30 °C.



$X^c =$	 193a		 193c	
$R^2 =$	$R^1 = \text{CH}_2\text{OMOM}$		$R^1 = \text{CH}_2\text{OMOM}$	
Cl	83 ^c – 89 ^d		90 ^a	
$R^2 =$	$R^1 = \text{CH}_2\text{OMOM}$	$R^1 = \text{CN}$	$R^1 = \text{CH}_2\text{OMOM}$	$R^1 = \text{H}$
OBz	73 ^a – 82 ^c	63 ^b	74 ^a - 77 ^c	100 ^{a,b}

Wird vereinfachend von einer idealen Sesselkonformation ausgegangen, der die (2*R*,3*R*)-konfigurierten *anti*-Hauptprodukte entspringen, so stehen die beiden fraglichen Substituenten *gauche* zueinander und schließen einen Winkel von 60° ein (Abbildung 106). Ein größerer Torsionswinkel ist unter Einhaltung der Doppelbindungsgeometrien in keiner Konformation möglich. In der entsprechenden Wannenkongformation, die zur (2*R*,3*S*)-Konfiguration führt, stehen die Substituenten, aufgrund der beiden äquatorialen Positionen, ekliptisch.

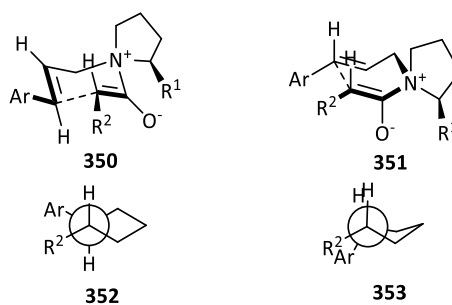


Abbildung 106: Veranschaulichung des Torsionswinkels in Sessel- und Wannenkongformation des zwitterionischen Intermediats (Newman-Projektion).

Das Auftreten dieser wannenförmigen Konformation **351** ließe sich demnach mit attraktiven Wechselwirkungen zwischen den beiden Substituenten (Ar und R²) erklären.

Ohne die relativen Konfigurationen der Produkte bestimmen zu können, beobachtete Laabs bei einer Umlagerung mit Phthalimidoacetylfluorid (**355**) eine sehr geringe Diastereoselektivität und postulierte

eine Stabilisierung wannenförmiger Konformationen des zwitterionischen Intermediats über π - π -Wechselwirkungen (Abbildung 107).

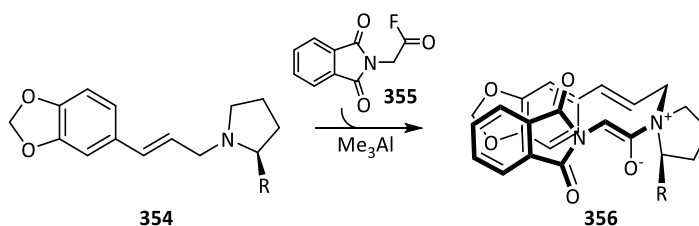


Abbildung 107: π - π -Wechselwirkung zur Stabilisierung wannenförmiger Konformationen des zwitterionischen Intermediats, Hypothese nach Laabs.

Angesichts der im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse, reichen π - π -Wechselwirkungen allein als Erklärung nicht aus: Es wurden auch mit Chloracetylfluorid (**92**) *syn*-Produkte erhalten (Ansätze 7-10) und das Allylamin **304** konnte mit Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) trotz der Möglichkeit zur Ausbildung von π - π -Wechselwirkungen mit vollständiger simpler Diastereoselektivität umgelagert werden (Ansätze 13 und 14).

Um den Einfluss des Arylsubstituenten auf den stereochemischen Verlauf der Umlagerung zu erklären, muss zunächst dessen Vorzugsausrichtung im zwitterionischen Intermediat betrachtet werden. Diese wird wahrscheinlich durch die Vermeidung sterischer Wechselwirkungen zwischen dem *ortho*-ständigen Substituenten (R^1 , CH_2OMOM , CN) und dem olefinischen Proton in 2-Position des Allylsegmentes (Vermeidung von Allylspannung) bestimmt (Abbildung 108). Dadurch kommt es zur Ausbildung des Konformers **358**, bei dem der fragliche Substituent (R^1) in den unteren Halbraum des Sessels hineinragt.

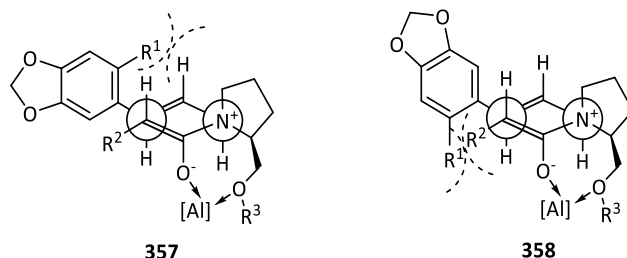


Abbildung 108: Sterische Wechselwirkungen in sesselförmigen Konformationen des zwitterionischen Intermediats (Newman-Projektion), verursacht durch *ortho*-Substituenten im Arylsegment.

Bei dieser Konformation beanspruchen nun der Substituent in *ortho*-Position (R^1) sowie der Substituent am Vinylsegment (R^2), welcher aus dem Säurefluorid stammt, denselben Raum. Die dadurch aufgebauten sterischen Wechselwirkungen können durch Ausbildung eines Chelatkomplexes verstärkt werden: Geht man von einer Komplexierung des im Reaktionsgemisch im Überschuss vorhandenen Aluminiums durch den Enolat-Sauerstoff und die in allen getesteten Auxiliaren befindliche Ethergruppierung aus, so wird die Ausrichtung des Vinylsegments durch Ausbildung eines 7-gliedrigen Chelatkomplexes zusätzlich fixiert.

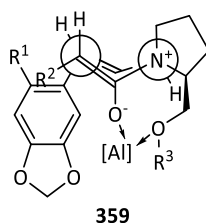


Abbildung 109: Durch Ausbildung einer wannenförmigen Konformation (Newman-Projektion) können Wechselwirkungen zwischen R^2 und R^1 verringert werden.

Zur Vermeidung dieser Wechselwirkungen kann das System durch Umorientierung des Allylsegments auf Kosten der *gauche*-Anordnung der Substituenten in eine wannenförmige Konformation ausweichen, die zu *syn*-konfigurierten Produkten führt (Abbildung 109). In Anwesenheit einer elektronenarmen Benzoyloxy-Gruppe ($R^2 = \text{OBz}$) können π - π -Wechselwirkungen derselben mit dem elektronenreichen Arylsubstituenten als sekundärer Effekt zu einer zusätzlichen Stabilisierung dieser Wannenkongformation beisteuern. Dies könnte die erhöhte Tendenz zur Ausbildung von *syn*-konfigurierten Produkten mit Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) gegenüber Chloracetylfluorid (**92**) erklären.

Als Erklärung dafür, dass insbesondere in Gegenwart einer linearen Nitrilgruppe ($R^1 = \text{CN}$, Ansatz 11) geringe simple Diastereoselektivität beobachtet wurde, obwohl diese im Vergleich zur MOM-Ethergruppierung ($R^1 = \text{OMOM}$, Ansätze 1 bis 10) sterisch weniger anspruchsvoll ist, können zwei Effekte in Betracht gezogen werden: Zum einen handelt es sich bei der Nitrilgruppe um einen positiv partialgeladenen Substituenten, der repulsive elektronische Wechselwirkungen mit der Benzoyloxygruppe verursachen kann. Zum anderen kann auch hier die Möglichkeit einer Komplexierung von Aluminium über den Nitril-Stickstoff in Erwägung gezogen werden, wodurch der Raumbedarf der Gruppierung deutlich steigen würde.⁸⁸

Die Auxiliare **193a-d**, die alle unabhängig vom Säurefluorid auch *syn*-konfigurierte Produkte lieferten, verfügen über eine sterisch weniger anspruchsvolle Phenoxyethyl- (**193a,c,d**) oder Methoxyethylgruppe in 2-Position. Hingegen wurden unter Verwendung des Auxiliars **193e** (CH_2OTBS) mit Chloracetylfluorid (**92**) ausschließlich *anti*-Produkte isoliert. Ursache hierfür könnte die Verhinderung des oben beschriebenen Chelat-Komplexes durch die große TBS-Gruppe sein, die den Ether-Sauerstoff abschirmt. Dadurch kann der im Vinylsegment befindliche Rest (R^2) durch Rotation um die so nicht im 7-Ring fixierte C-N-Einfachbindung dem Substituenten am Arylrest (R^1) ausweichen. Somit könnte die Ausbildung der Sesselkonformationen gegenüber den wannenförmigen Konformationen energetisch stärker bevorzugt werden und letztere würden nicht durchlaufen.

Eine Prüfung dieses Modells könnte auf Grundlage quantenmechanischer Berechnungen erfolgen, die die Energien der verschiedenen Übergangszustände unter Einbeziehung aller relevanten Wechselwirkungen bestimmen.

Die Gesamtausbeuten waren im Allgemeinen umso geringer, je höher der sterische Gesamtanspruch des Auxiliars und je tiefer die gewählte Reaktionstemperatur war. Zudem konnten mit kleineren, elektronenärmeren Substituenten in *ortho*-Position des Arylrestes (CN und H) höhere Ausbeuten erzielt werden. Die in vielen Fällen nur niedrigen bis moderaten Ausbeuten sind auf das Auftreten der von-Braun-Fragmentierung des zwitterionischen Intermediats zurückzuführen, auf welches die in diversen Fällen isolierten Abbauprodukte hindeuten. Diese Nebenreaktion erfordert, im Gegensatz zur Umlagerung, keinen hoch geordneten Übergangszustand. Sie tritt deshalb umso stärker ins Gewicht, wenn zum Erreichen der Übergangszustände der Umlagerung hohe sterische Wechselwirkungen überwunden werden müssen und ein Mangel an thermischer Energie vorliegt.

2.8 Strukturaufklärung

Bei den Umlagerungsprodukten wurde zunächst die relative Konfiguration bestimmt. Dazu wurden die Umsetzungen zu 4-Iodmethyl- γ -lactonen (Iodlactonen) durchgeführt und eine NOE-Analyse durchgeführt. 4-Pentensäureamide, die sich lediglich bezüglich des Auxiliars unterscheiden, liefern dabei identische Iodlactone.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration beruht auf der Kristallstruktur des MOM-geschützten Amids (2*R*,3*S*)-**324d** (Abbildung 123). Die Struktur konnte über Derivatisierung mit allen anderen Umlagerungsprodukten **324a-c** und **326a-c**, die eine CH₂OMOM-Gruppierung im Arylsubstituenten tragen, in Beziehung gesetzt werden, sodass die absoluten Konfigurationen dieser Produkte bekannt sind.

2.8.1 Bestimmung der relativen Konfiguration

Bei der Iodlactonisierung der 4-Pentensäureamide wird unter Abspaltung des Auxiliars aus jedem Diastereomer ein Gemisch aus zwei Epimeren erhalten. Bei der Benennung der relativen Konfigurationen der in den γ -Lactonen vorliegenden Stereotriaden wird im folgenden Bezug auf die strukturell verwandten Pentosen genommen.

Die *anti*-konfigurierten (2*R*,3*R*)- und (2*S*,3*S*)-Amide gehen dabei jeweils in ein Paar von Lactonen mit relativer *arabino*- (2,3-*trans*, 3,4-*trans*) und *xylo*- (2,3-*trans*, 3,4-*cis*) Konfiguration über (Abbildung 110). Die aus (2*R*,3*R*)- und (2*S*,3*S*)-Amiden gebildeten Epimerpaare bilden Paare von (2*R*,3*R*)- und (2*S*,3*S*)-konfigurierten Enantiomeren und unterscheiden sich demnach nur durch das Vorzeichen ihres spezifischen Drehwinkels (Drehwert) (Abbildung 110).

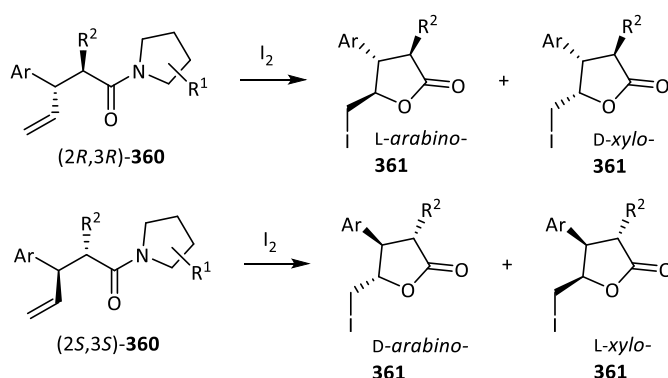


Abbildung 110: Bei der Iodlactonisierung anti-konfigurierter 4-Pentensäureamide entstehende Diastereomere.

Aus den *syn*-konfigurierten (2*R*,3*S*)- und (2*S*,3*R*)-Isomeren entsteht jeweils ein Paar von Epimeren mit *lyxo*- (2,3-*cis*, 3,4-*cis*) und *ribo*- (2,3-*cis*, 3,4-*trans*) Konfiguration, die ebenso Enantiomere sind (Abbildung 111).

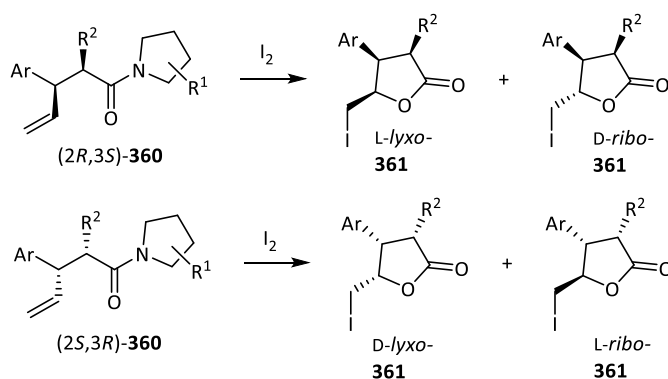


Abbildung 111: Bei der Iodlactonisierung *syn*-konfigurierter 4-Pentensäureamide entstehende Diastereomere.

Nach der Lactonisierung befinden sich alle drei Stereozentren innerhalb des Ringsystems, dessen konformative Freiheitsgrade stark eingeschränkt sind. Deshalb kann aus der räumlichen Nähe der Protonen zueinander auf die relative Konfiguration des Moleküls rückgeschlossen werden. NOESY (engl.: *nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy*) ist eine zweidimensionale ^1H - ^1H -NMR-Spektroskopieform. Dabei zeigen Protonen, die sich räumlich nahe sind, aufgrund des Kern-Overhauser-Effekts, Kreuzkopplungssignale. Bei Protonen, die über drei Bindungen miteinander verknüpft sind, sind die entstehenden Kreuzkopplungssignale nur schwer von 3J -Kopplungen (COSY-Kontakten, auch: *zero-quantum peaks*) zu unterscheiden, was zu Fehlinterpretationen führen kann. Derartige Kopplungen sind der Vollständigkeit halber in den folgenden Abbildungen aufgeführt, werden bei der Strukturaufklärung aber ignoriert. Ein verlässliches Strukturmodell muss die Gesamtheit der Kopplungen berücksichtigen, mit diesen im Einklang stehen und sie erklären können. Dementsprechend ist diese Methode umso aussagekräftiger, je mehr Kontakte beobachtet werden können.

2.8.1.1 Iodlactonisierung von 2-OBz-4-Pentensäureamiden (MOM-Ether-Reihe)

Die Umlagerungsprodukte (2*R*,3*R*)-**324a** und (2*R*,3*S*)-**324a** wurden jeweils in die Iodlactone überführt und die erhaltenen Epimere via präparativer HPLC getrennt. Alle vier erhaltenen Diastereomere wurden einer NOE-Analyse unterzogen. Das Vorgehen soll am Beispiel der Epimere *D*-xylo-**362** und *L*-arabino-**362** erläutert werden:

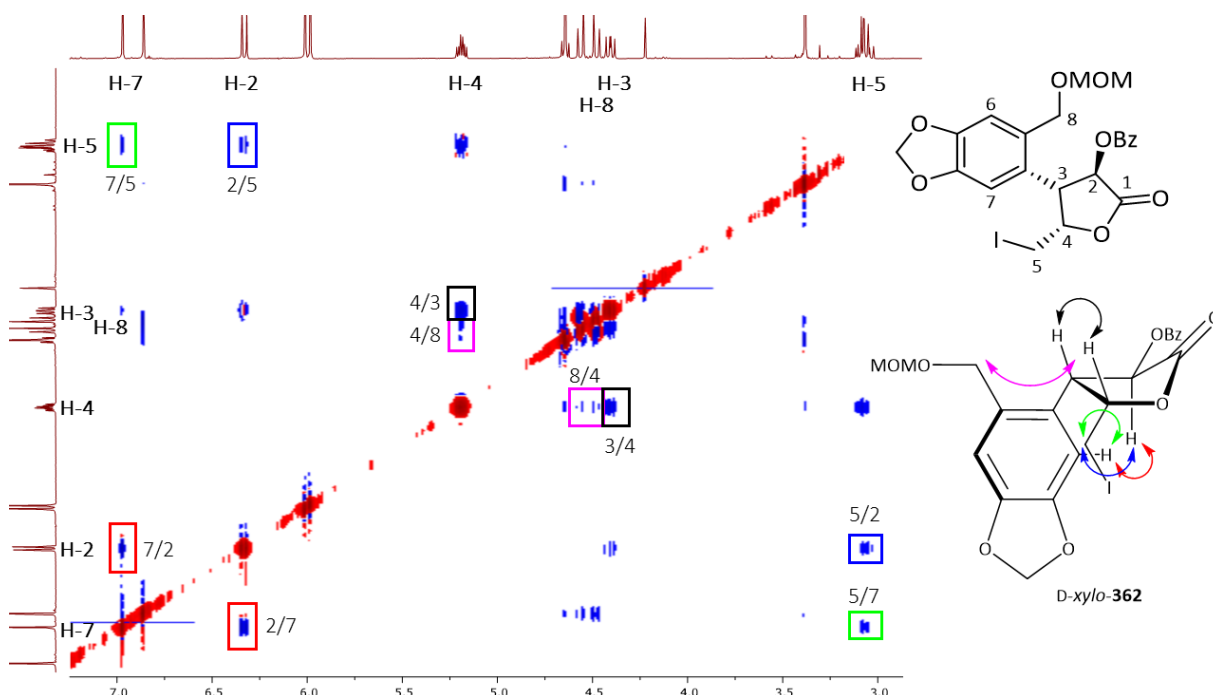
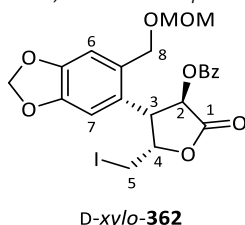


Abbildung 112: NOESY (400MHz, CDCl₃) von xylo-**362**.

Tabelle 10: Kontakte im NOESY von xylo-**362**.

! = wichtiger NOESY-Kontakt, O = Kontakt, COSY = zero quantum-Interferenz, - = Diagonalkontakt.



		H-7	H-2	H-4	CH ₂ OMOM	H-3	H-5
	δ/ppm	6.97	6.33	5.19	4.56 /4.48	4.41	3.08
H-7	6.97	-	!				!
H-2	6.33	!	-			COSY	!
H-4	5.19			-	O	O	COSY
CH ₂ OMOM	4.56 /4.48			O	-		
H-3	4.41		COSY	O		-	
H-5	3.08	!	!	COSY			-

Bei xylo-**362** (Abbildung 112, Tabelle 10) liegt eine 3,4-*cis*-Konfiguration vor. Aufgrund der Kopplung zwischen der Iodmethylgruppe und dem in 2-Position befindlichen Proton (blau) ist davon auszugehen,

dass diese auf derselben Molekülseite stehen. Weitere Kreuzsignale werden durch ein aromatisches Proton sowie durch die benzyliche Methylengruppe, die sich beide in *ortho*-Position zum Lactonring befinden, verursacht. Sie reichen jeweils in unterschiedliche Halbräume und koppeln mit den Protonen der stereogenen Zentren im Ring auf dessen Ober- bzw. Unterseite. Auch diese Kreuzsignale stehen im Einklang mit der dargestellten *xylo*-Konfiguration des Lactons, wobei der Arylsubstituent eine definierte Vorzugsausrichtung einnimmt.

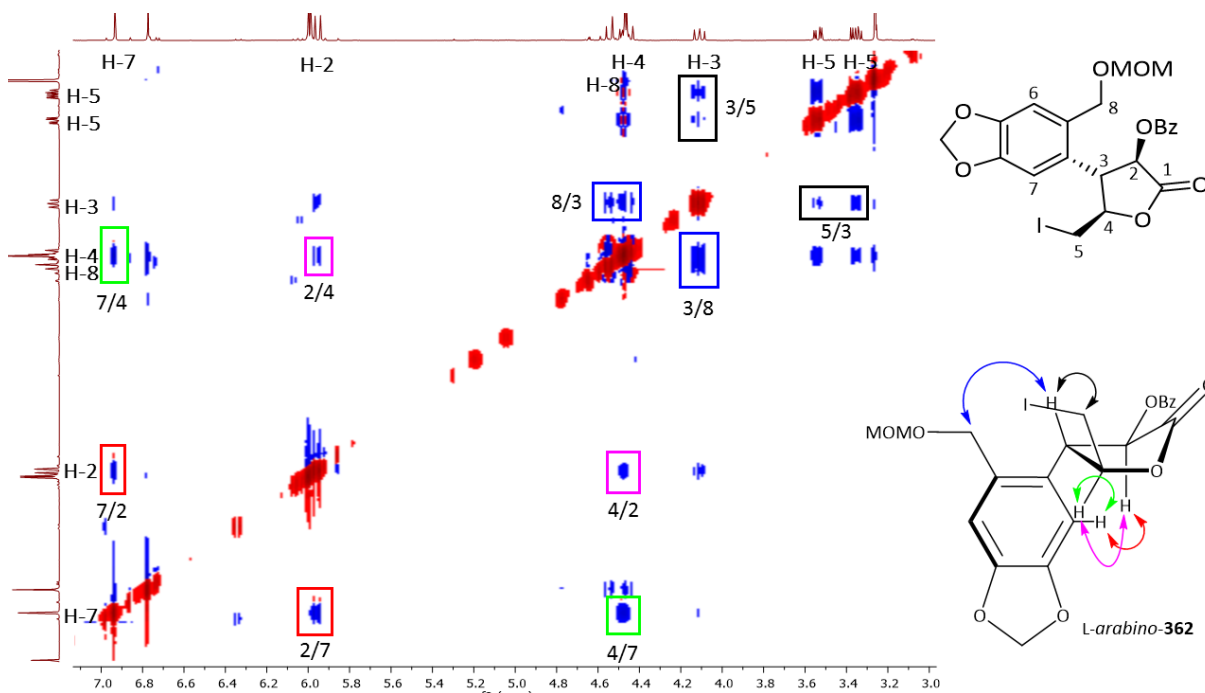
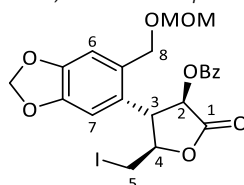


Abbildung 113: NOESY (400MHz, $CDCl_3$) von arabino-362.

Tabelle 11: Kontakte im NOESY von arabino-362.

! = wichtiger NOESY-Kontakt, O = Kontakt, COSY = zero quantum-Interferenz, - = Diagonalkontakt.



L-arabino-362

		H-7	H-2	H-4	CH_2OMOM	H-3	H-5
	δ/ppm	6.93	5.95	4.48	4.54 / 4.45	4.11	3.54 / 3.45
H-7	6.93	-	!	!			
H-2	5.95	!	-	!			
H-4	4.48	!	!	-			
CH_2OMOM	4.54 / 4.45				-	O	
H-3	4.11				O	-	!
H-5	3.54 / 3.45			COSY		!	-

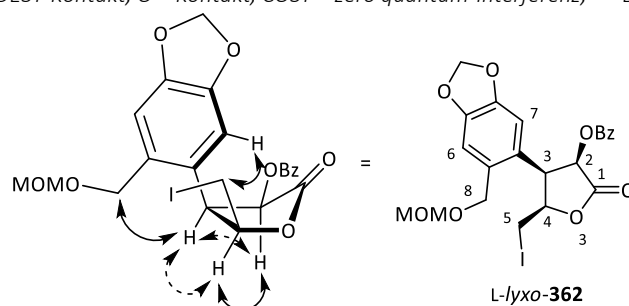
Im Falle der *arabino*-Form (Abbildung 113, Tabelle 11) koppelt die Iodmethylgruppe mit dem Proton in 3-Position des Lactons (schwarz), während das α -ständige Proton neben der Kopplung zum Arylrest (rot) eine 1,3-Kopplung zum Proton in 4-Position (rosa) aufweist.

Da beide Verbindungen aus demselben Diastereomer hervorgegangen sind, teilen sie dieselbe (2,3)-Konfiguration und es kann aufgrund der beiden Strukturmodelle mit hoher Gewissheit darauf geschlossen werden, dass das Edukt-Amid *anti*-konfiguriert ist.

In analoger Weise wurde das (2*R*,3*S*)-konfigurierte 4-Pentensäureamid in ein Gemisch aus Iodlactonen überführt. Schon die Tatsache, dass sich ihre $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu den als *xylo*- und *arabino*-Form identifizierten unterscheiden, lässt auf eine 2,3-*cis*-Konfiguration schließen. Nach HPLC-Trennung wurden auch für diese beiden Epimere NOE-Analysen durchgeführt, die im Einklang mit *lyxo*- und *ribo*-Konfigurationen stehen (Tabelle 12, Tabelle 13).

Tabelle 12: Kontakte im NOESY von *lyxo*-362.

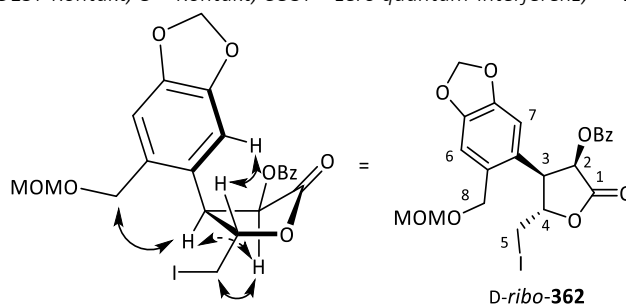
! = wichtiger NOESY-Kontakt, O = Kontakt, COSY = zero quantum-Interferenz, - = Diagonalkontakt.



		H-7	H-2	H-4	CH ₂ OMOM	H-3	H-5
	δ/ppm	6.72	6.06	5.03	4.49	4.64	3.20
H-7	6.72	-					!
H-2	6.06		-	!		O	
H-4	5.03		!	-		O	COSY
CH ₂ OMOM	4.49				-	O	
H-3	4.64		O	O	O	-	
H-5	3.20	!		COSY			-

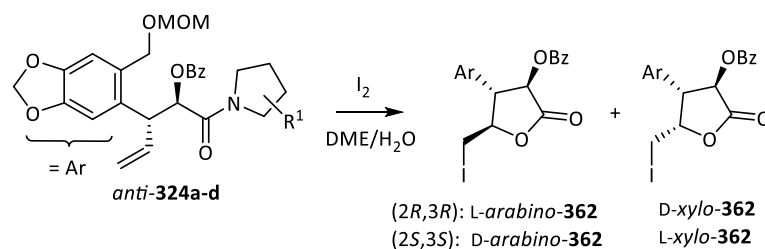
Tabelle 13: Kontakte im NOESY von ribo-362.

! = wichtiger NOESY-Kontakt, O = Kontakt, COSY = zero quantum-Interferenz, - = Diagonalkontakt.

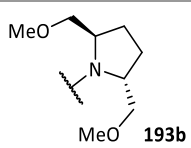
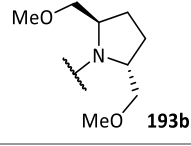
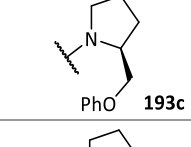
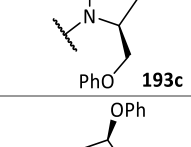
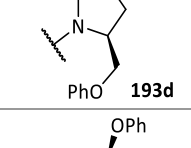
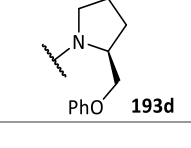


		H-7	H-2	H-4	CH ₂ OMOM	H-3	H-5
	δ /ppm	6.76	6.03	4.76	4.51	4.23	3.57 / 3.47
H-7	6.76	-		!			
H-2	6.03		-			O	!
H-4	4.76	!		-		O	COSY
CH ₂ OMOM	4.51				-	O	
H-3	4.23		O	O	O	-	!
H-5	3.57 / 3.47		!	COSY		!	-

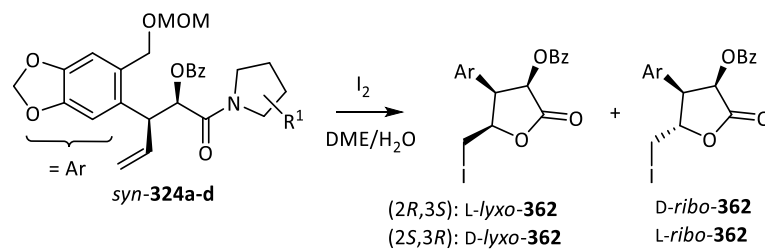
Alle weiteren, unter Variation des Auxiliars erzeugten 4-Pentensäureamide **324a-d** wurden in Iodlactone überführt und diese bezüglich NMR-Spektren und Drehwerten miteinander verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

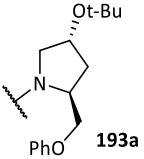
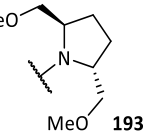
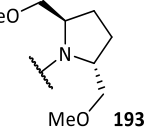
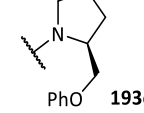
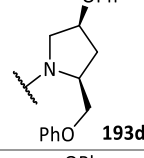
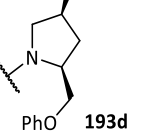
Tabelle 14: Ergebnisse der Iodlactonisierungen anti-konfigurierter 2-OBz-4-Pentensäureamide der MOM-Ether-Reihe. A = Ausbeute, X^C = Auxiliär.

Edukt	X ^C	Produkt	A /%	xylo/arabino	$[\alpha]_D / ^\circ$
(2R,3R)- 324a		D-xylo-/ L-arabino- 362	74	59:41	xylo: +108 arabino: +67
(2S,3S)- 324a		L-xylo-/ D-arabino- 362	79	67:34	-82 (Gemisch)

Edukt	X ^C	Produkt	A /%	xylo/arabino	[α] _D /°
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 324b		D-xylo-/ L-arabino- 362	70	71:29	+102 (Gemisch)
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 324b		L-xylo-/ D-arabino- 362	56	54:46	-74 (Gemisch)
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 324c		D-xylo-/ L-arabino- 362	72	63:37	+93 (Gemisch)
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 324c		L-xylo-/ D-arabino- 362	72	67:34	-76 (Gemisch)
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 324d		D-xylo-/ L-arabino- 362	68	63:37	+102 (Gemisch)
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 324d		L-xylo-/ D-arabino- 362	68	61:39	-93 (Gemisch)

Die Iodlactonisierungen der *anti*-konfigurierten Amide **324a-d** verliefen mit einer Ausnahme in Ausbeuten von ca. 70% und mit einer niedrigen Selektivität zugunsten des *xylo*-Epimers von **362**. Da beide Epimere in Reinform Drehwerte mit positivem Vorzeichen besitzen, könnten anhand der gemessenen Drehwerte der Epimerengemische Verbindungen gleicher absoluter (2,3)-Konfiguration identifiziert werden.

Tabelle 15: Ergebnisse der Iodlactonisierungen *syn*-konfigurierter 2-OBz-4-Pentensäureamide

Edukt	X ^c	Produkt	A /%	lyxo/ribo	[α] _D /°
(2R,3S)-324a	 193a	L-lyxo / D-ribo-362	77	62:38	lyxo: -114 ribo: +48
(2S,3R)-324b	 193b	D-lyxo / L-ribo-362	55	26:74	-12 (Gemisch)
(2R,3S)-324b	 193b	L-lyxo / D-ribo-362	62	9:91	+42 (Gemisch)
(2R,3S)-324c	 193c	L-lyxo / D-ribo-362	78	59:41	-48 (Gemisch)
(2R,3S)-324d	 193d	L-lyxo / D-ribo-362	45	77:23	-93 (Gemisch)
(2S,3R)-324d	 193d	D-lyxo / L-ribo-362	79	48:52	+14 ° (Gemisch)

Bei der Zyklisierung der *syn*-konfigurierten 4-Pentensäureamide **324a-d** (Tabelle 15) steuerte das C2-symmetrische Auxiliar **193b** als einziges in Richtung einer bevorzugten Bildung der *ribo*-Form, wobei im Falle von (2R,3S)-**324b** eine hohe Selektivität von 91% beobachtet wurde. Das zweite, isolierte (2S,3R)-konfigurierte Umlagerungsprodukt mit **193d** als Auxiliar zeigte ebenfalls eine leichte Tendenz zur Bevorzugung der *ribo*-Form, in allen anderen Fällen lag eine niedrige *lyxo*-Selektivität vor (59%-77%).

Da die Drehwerte der 2,3-*cis*-konfigurierten Epimere entgegengesetzte Vorzeichen aufweisen, ist das Vorzeichen des Drehwertes der Gemische neben der absoluten Konfiguration linear von ihrem Mischungsverhältnis abhängig.

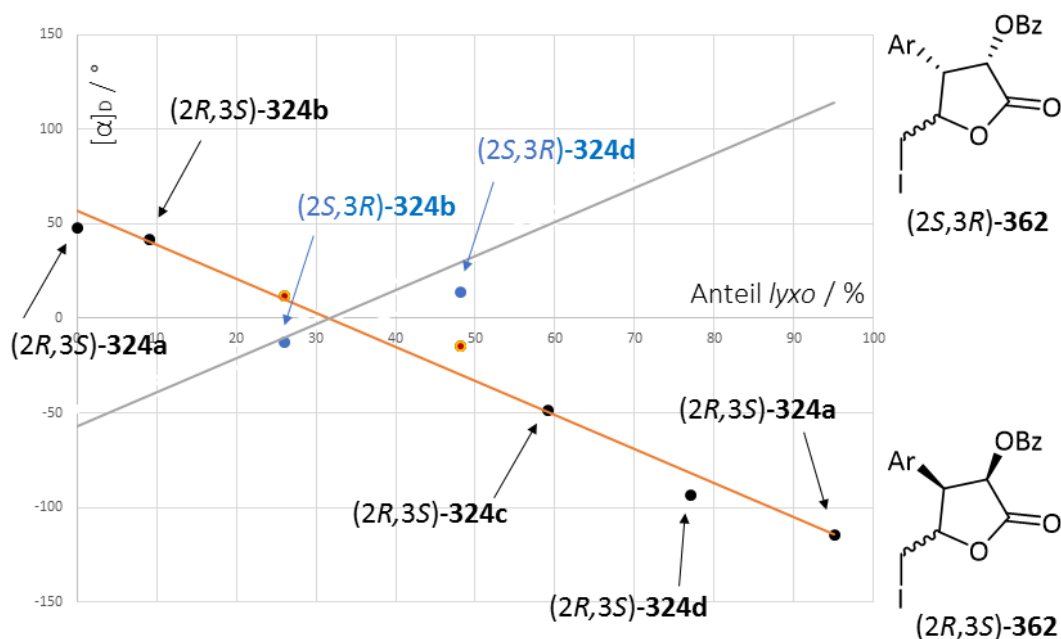


Abbildung 114: Drehwerte der Epimerengemische lyxo- und ribo-konfigurierter 2-OBz-Iodlactone. Angegeben sind die Edukte, aus denen das jeweilige Gemisch erzeugt wurde.

Abbildung 114 zeigt, wie die gemessenen Drehwerte der (2*R*,3*S*)-konfigurierten Iodlactone mit dem über ihre NMR-Spektren bestimmten Verhältnissen der Epimere korrelieren. Ihnen ist demnach eine gemeinsame absolute Konfiguration in 2- und 3-Position zuzuordnen. Mit den Auxiliaren **193b** und **193d** wurden jeweils zwei *syn*-konfigurierte Umlagerungsprodukte erhalten. Während der Drehwert der Iodlactone des einen *syn*-Isomers mit der linearen Regressionsgerade der (2*R*,3*S*)-konfigurierten Epimere korreliert, zeigt der Drehwert des jeweils anderen Epimerenpaars eine Korrelation mit der Umkehrfunktion. Dementsprechend bestätigen die gemessenen Drehwerte, dass es sich bei den erhaltenen Iodlactonen um Enantiomere handelt.

2.8.1.2 Iodlactonisierung von 2-Chlor-4-Pentensäureamiden (MOM-Ether-Reihe)

Auch die relativen Konfigurationen der aus der Umlagerung mit Chloracetylfluorid erhaltenen 2-Chlor-4-Pentensäureamide **326a-c** wurde nach Überführung in Iodlactone (**363**) bestimmt. In Abbildung 115 sind die Resultate der NOE-Analyse der Epimere zusammengefasst, die aus (2*R*,3*R*)-**326a** erhalten wurden. Die in den NOE-Spektren gefundenen Kopplungen entsprechen weitestgehend denen für 2-OBz-Iodlactone beobachteten (Abbildung 115).

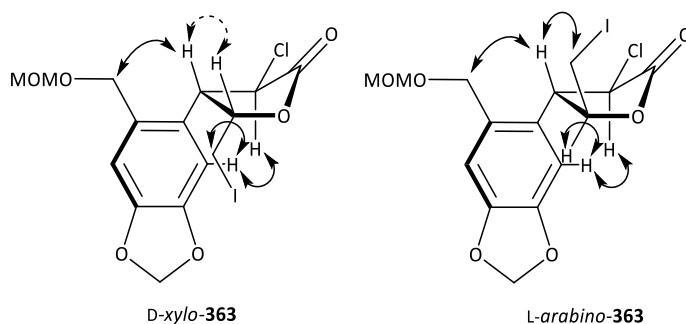
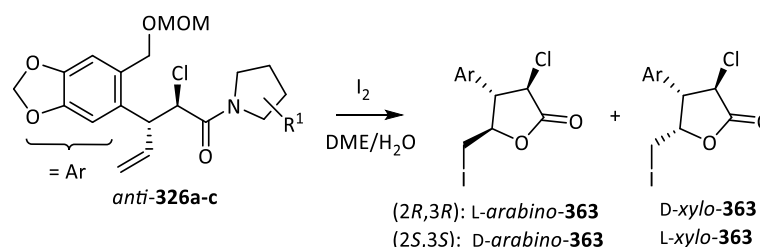


Abbildung 115: NOE-Kontakte in den 2-Chloriodlactonen xylo- und arabino-363.

Im Falle der Derivate *syn*- und *anti*-**326b** und *anti*-**326c**, die als Diastereomergemische vorlagen, wurden diese zu teiltracemischen Epimerengemischen umgesetzt, sodass insgesamt vier Isomere pro Probe vorlagen. Die Epimere der 2-Chloriodlactone **363** ließen sich durch Säulenchromatographie soweit trennen, dass das *xylo*-Isomer fast rein und das *arabino*-Isomer als Gemisch isoliert werden konnten. Dementsprechend wurden bei allen drei Proben je zwei Drehwerte für unterschiedliche Mischungsverhältnisse erhalten. Da (2*R*,3*R*)- und (2*S*,3*S*)-konfigurierte 4-Pentensäureamide mit dem selben Auxiliar unterschiedliche Epimerenverhältnisse liefern können, kann sich der Enantiomerenüberschuss von *xylo*- und *arabino*-Form unterscheiden. Aus dem Gesamtenantiomerenüberschuss lässt sich auf das (2*R*,3*R*)/(2*S*,3*S*)-Diastereomerenverhältnis des Eduktes schließen. Die Ergebnisse der Zyklisierungen sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Ergebnisse der Iodlactonisierungen *anti*-konfigurierter 2-Chlor-4-pentensäureamide mit MOM-Schutzgruppe. Angegeben sind die berechneten und gemessenen Drehwerte für die erhaltenen Epimerengemische.



Edukt	X ^C	Produkt	A /%	<i>xylo</i> / <i>arabino</i>	[α] _D /° (Gemisch), gemessen	[α] _D /° erwart- tet für <i>ee</i> = 100%
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 326a		D- <i>xylo</i> -/ L- <i>ara</i> - <i>bino</i> - 363	73	72:28	<i>xylo</i> : +78 <i>arabino</i> : -20	
<i>anti</i> - 326b		D- <i>xylo</i> -/ L- <i>ara</i> - <i>bino</i> - 363	67	75:25	<i>xylo</i> : +37 (<i>x/a</i> = 29:71): +5.1	<i>xylo</i> : +78 (<i>x/a</i> = 29:71): +8.4
<i>anti</i> - 326c		D- <i>xylo</i> -/ L- <i>ara</i> - <i>bino</i> - 363	58	71:29	<i>xylo</i> : +76 (<i>x/a</i> = 30:70): +1.3	<i>xylo</i> : +78 (<i>x/a</i> = 30:70): +9.4

Im Falle der *syn*-konfigurierten Umlagerungsprodukte wurde mit bemerkenswerter Selektivität unabhängig vom Auxiliar jeweils lediglich ein Epimer erzeugt (Tabelle 17), welchem eine *ribo*-Konfiguration zugeordnet wurde (Abbildung 116).

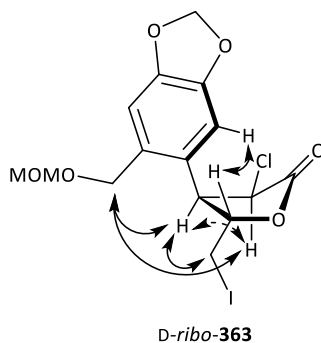
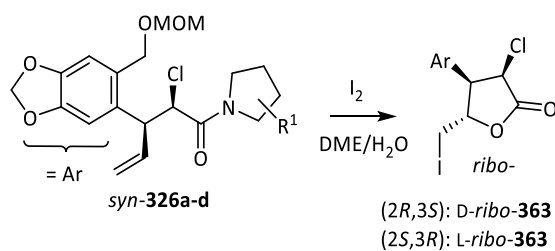


Abbildung 116: NOE-Analyse von ribo-363.

Tabelle 17: Ergebnisse der Iodlactonisierung *syn*-konfigurierter 2-Chlor-4-Pentensäureamide mit MOM-Schutzgruppe.

Edukt	X ^c	Produkt	A /%	lyxo/ribo	[α] _D /°
(2R,3S)-326a		D-ribo-363	57	0:100	+63
syn-326b		D-ribo-363	52	0:100	+59

Um unabhängig vom Drehwert sicherstellen zu können, dass die aus *syn*- und *anti*-326b sowie *anti*-326c erhaltenen, teiltracemischen 2-Chloriodlactone dieselbe absolute Konfiguration der Hauptkomponente aufweisen, wurden ihre Retentionszeiten via analytischer HPLC an einer chiralen stationären Phase verglichen. Dabei kamen die *xylo*- und *ribo*-Isomere zum Einsatz, die epimerenrein vorlagen. Die Proben wurden dabei jeweils zuvor an einer achiralen Phase untersucht, wo sie nur ein Signal gleicher Retentionszeit erzeugten. An der chiralen Phase kam es zur Aufspaltung in zwei scharfe Peaks, wobei unterschiedliche Integralverhältnisse beobachtet wurden (Abbildung 117).

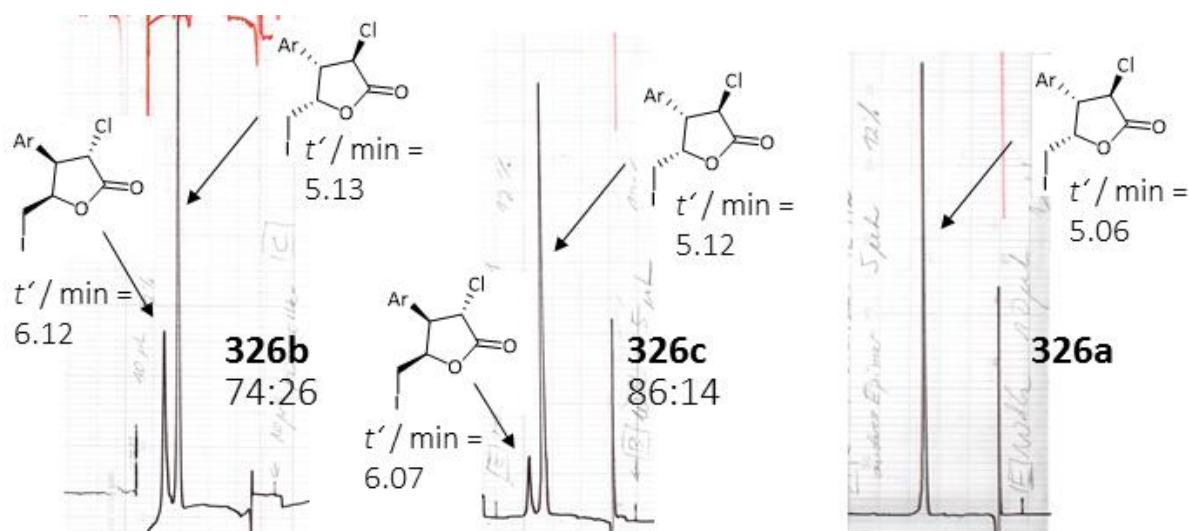


Abbildung 117: Chromatogramme: Analytische HPLC an chiraler Phase (2,3)-trans-konfigurierter 2-Chloriodactone. Angegeben sind die jeweiligen Edukte **326a-c**, aus denen sie erzeugt wurden (Whelko RR, 4.6x250 mm, 12% EE/Hex, 2 mL/min, 22 bar).

Bei den aus *syn*- und *anti*-**326b** erzeugten Proben konnte aufgrund des dreifachen Signalsatzes in den NMR-Spektren des Edukts mit hoher Gewissheit von der Anwesenheit beider Enantiomere ausgegangen werden (vergl. Abschnitt 2.9). Diese Proben wurden dementsprechend als teilracemische Referenz betrachtet.

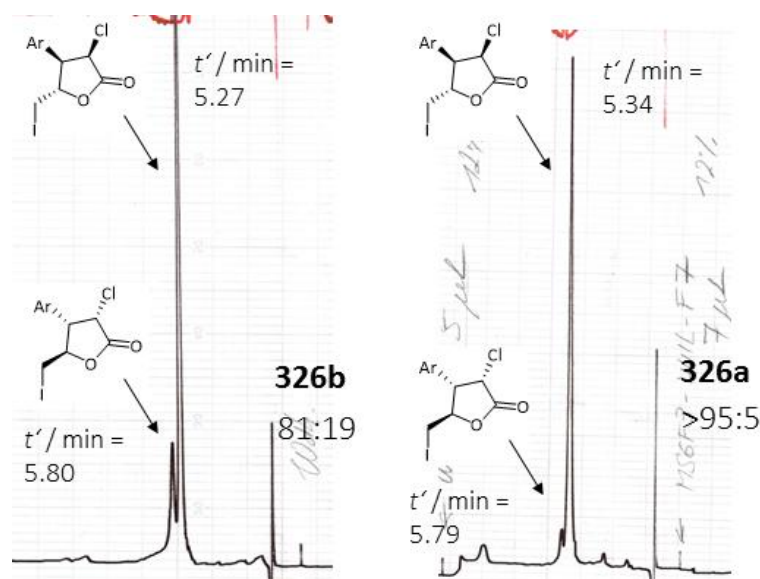


Abbildung 118: Chromatogramme: Analytischer HPLC an chiraler Phase (Whelko RR) (2,3)-cis-konfigurierter 2-Chloriodactone. Angegeben sind die jeweiligen Edukte **326a,b**, aus denen sie erzeugt wurden (Whelko RR, 4.6x250 mm, 12% EE/Hex, 2 mL/min, 22 bar).

Da aus den *syn*-konfigurierten Umlagerungsprodukten nur das *ribo*-Epimer erhalten wurde, kann aus dem Enantiomerenverhältnis der Iodactone auf das Diastereomerenverhältnis des Eduktgemisches geschlossen werden.⁴²

2.8.1.3 Iodlactonisierung von 4-Pentensäureamiden mit Variation des Arylsubstituenten

Bei den 4-Pentensäureamiden **340a,b** und **341**, die nicht in die Reihe MOM-geschützter Alkohole gehören und eine Cyanogruppe bzw. ein Wasserstoffatom in *ortho*-Position besitzen, zeigen die erzeugten Iodlactone entsprechend weniger Kreuzkopplungssignale (Abbildung 119).

Sowohl bei den Nitrilen als auch bei den *ortho*-unsubstituierten Derivaten ließen sich die erhaltenen Epimerengemische vollständig via Säulenchromatographie trennen, sodass keine HPLC erforderlich war.

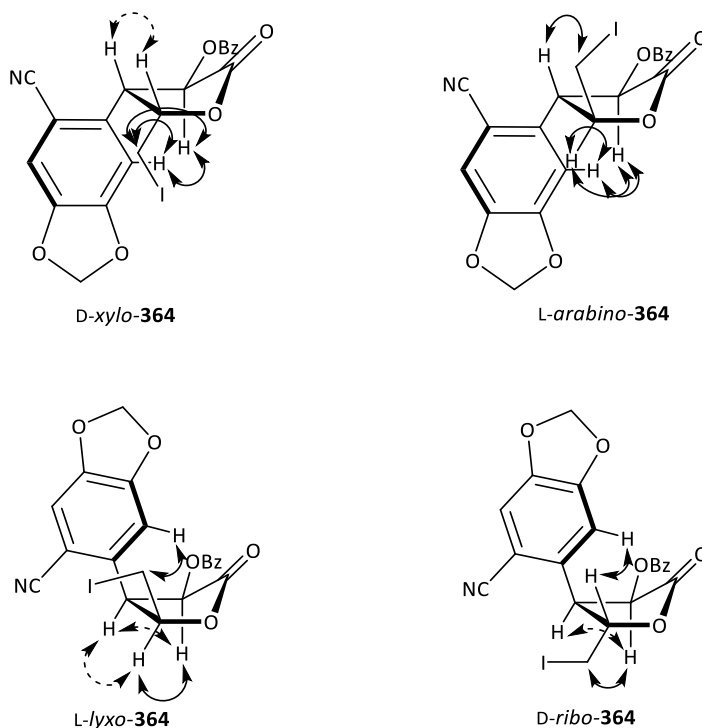


Abbildung 119: NOE-Kontakte von 2-OBz-Iodlactonen mit Nitrilgruppe.

Bei den *ortho*-unsubstituierten Iodlactonen **365** war eine Differenzierung der aromatischen Protonen nicht möglich, dennoch konnten diese in die Betrachtungen einbezogen werden. Da hier nur zwei von vier theoretisch möglichen relativen Konfigurationen untersucht werden konnten, wird die Sicherung der (2,3)-Konfiguration im Folgenden besonders sorgfältig diskutiert. Hinweise auf das Vorliegen einer *anti*-Konfiguration gibt eine nähere Begutachtung der 2,3-Kopplungen. Dies setzt die diffizile Unterscheidung von NOE- und COSY-Kontakten im Abstand von drei Bindungen voraus. Dazu müssen die Integralverhältnisse der Kreuzsignale sowie ihr Phasenmuster näher betrachtet werden (Abbildung 120, Tabelle 18).

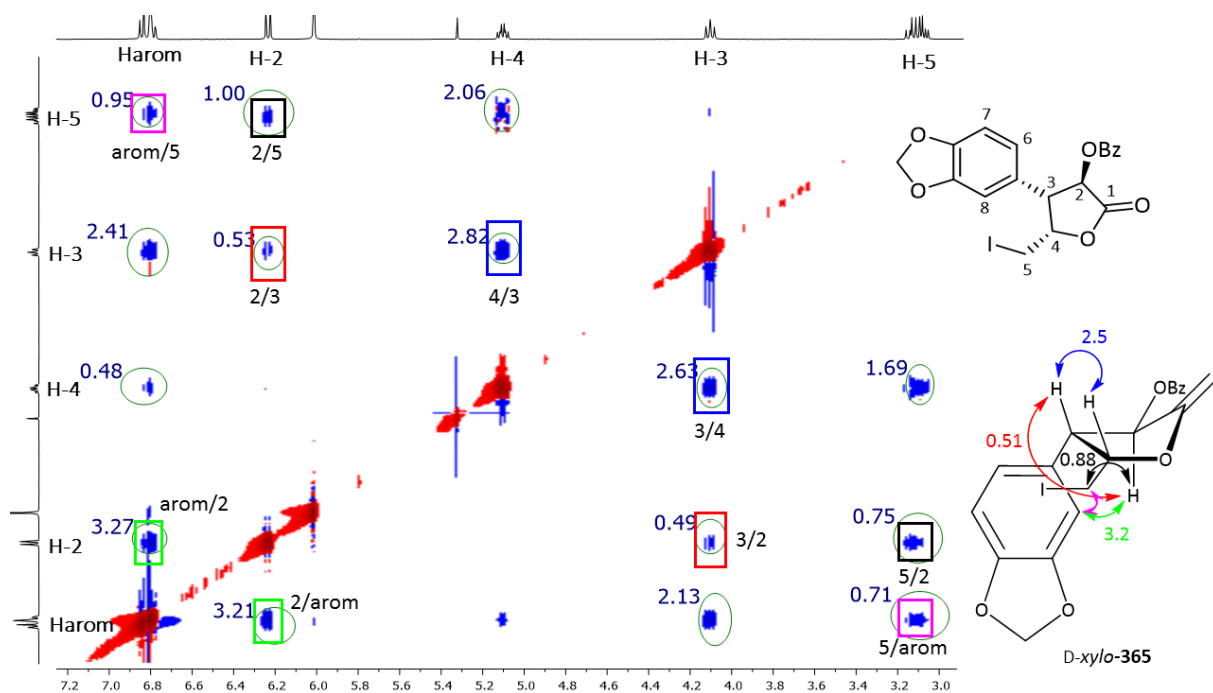
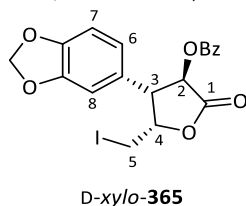


Abbildung 120: NOESY (400MHz, CDCl₃) von xylo-365. Integrale in blau angegeben.

Tabelle 18: Kontakte im NOESY von xylo-365.

! = wichtiger NOESY-Kontakt, O = Kontakt, COSY = zero quantum-Interferenz, - = Diagonalkontakt.



		H _{arom}	H-2	H-4	H-3	H-5
	δ/ppm	6.80	6.21	5.08	4.08	3.08
H _{arom}	6.80	-	!	O	O	!
H-2	6.21	!	-		O	!
H-4	5.08	O		-	O	COSY
H-3	4.08	O	O	O	-	
H-5	3.08	!	!	COSY		-

Bei dem NOESY des als *xylo*-Form identifizierten Isomers wurde das Integral des Kreuzsignals zwischen dem Proton an 2-Position und der Iodmethylgruppe (schwarz), welches zeigt, dass diese auf derselben Molekülseite liegen, auf 1.0 normiert. Es erscheint ein schwaches 2,3-Kreuzsignal (rot), welches lediglich ein Integral von 0.51 aufweist. Da das Integral einer NOE-Kopplung mit dem Abstand der beteiligten Protonen korreliert, würde bei einer 2,3-*cis*-Konfiguration ein deutlich höheren Wert erwartet. So weist im Vergleich dazu das 3,4-Kreuzsignal (blau) ein fünfmal größeres Integral von 2.5 auf. Es liegen zudem relativ intensive NOE-Kontakte zwischen den aromatischen Protonen und der Iodmethylgruppe (0.83), sowie dem Proton in 2-Position (3.2) vor. Diese zeigen, dass sich auch der Arylsubstituent auf derselben Molekülseite findet.

Auch im NOESY der *arabino*-Form wurde das 2,4-Kreuzsignal (schwarz) auf 1.0 normiert (Abbildung 121, Tabelle 19). Das 2,3-Kreuzsignal (rot) weist hier lediglich ein Integral von 0.47 auf und zeigt charakteristische Phasenwechsel innerhalb des Signals (DQF-COSY-Muster, Abbildung 122), was darauf hinweist, dass es sich hierbei um ein COSY-Artefakt (*zero-quantum*-Interferenz) handelt.⁸⁹

Die *arabino*-Konformation wird durch eine NOE-Kopplung zwischen dem Proton in 3-Position und einem Proton der Iodmethylgruppe bestätigt (blau, Integral 0.47). Da die in 4-Position des Ringes befindliche Iodmethylgruppe sowie das Proton in 4-Position jeweils Kopplungen zu unterschiedlichen Protonen (in 2- und 3-Position) zeigen, ist davon auszugehen, dass sich letztere auf unterschiedlichen Molekülseiten befinden. Die aromatischen Protonen zeigen Kopplungen zu den Protonen in 2- und 4-Position, was mit der *arabino*-Konformation im Einklang steht.

In ihrer Gesamtheit stehen die in den Spektren enthaltenen Informationen somit eher mit einer 2,3-*trans*-Konfiguration als mit einer 2,3-*cis*-Konfiguration der Iodlactone im Einklang, sodass von einer *anti*-Konfiguration der Edukte ausgegangen wurde.

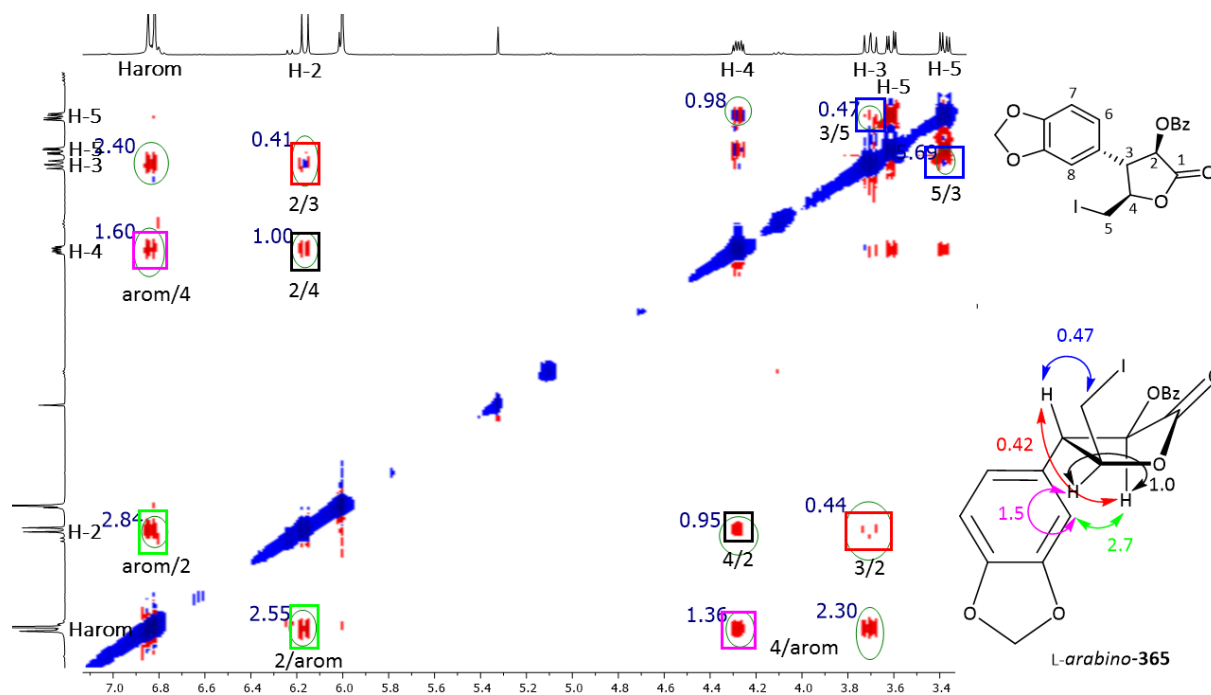


Abbildung 121: NOESY (400MHz, CDCl₃) von *arabino*-365. Integrale in blau angegeben.

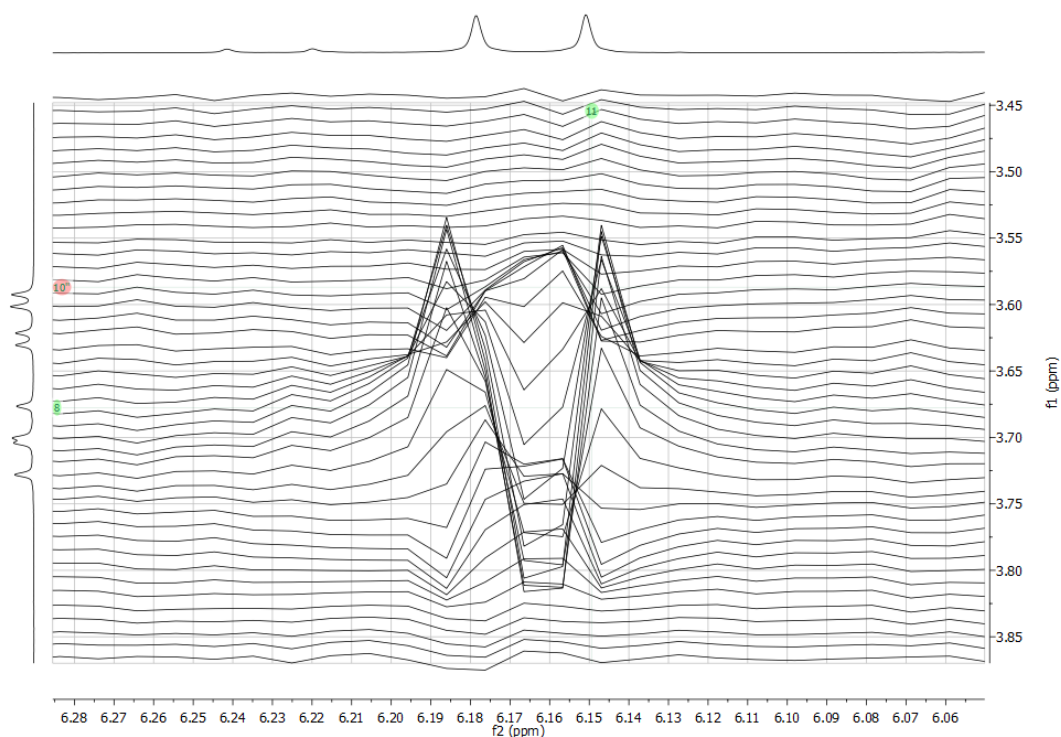
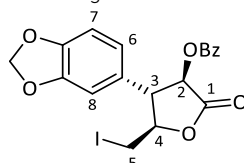


Abbildung 122: Phasenwechsel beim COSY-Kreuzsignal von H-2 (oben) und H-3 (links unten), Ausschnitt aus dem NOESY von arabino-365.

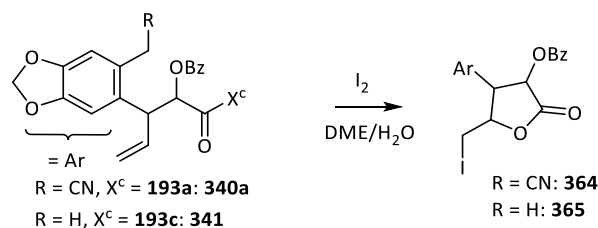
Tabelle 19: Kontakte im NOESY von arabino-365. ! = wichtiger NOESY-Kontakt, O = Kontakt, COSY = zero quantum-Interferenz, - = Diagonalkontakt.



L-arabino-365

	δ/ppm	H _{arom}	H-2	H-4	H-3	H-5
		6.80	6.14	4.25	3.68	3.59 / 3.35
H _{arom}	6.80	-	!	!	O	
H-2	6.14	!	-	!	COSY	
H-4	4.25	!	!	-		
H-3	3.68	O	COSY		-	!
H-5	3.59 / 3.35			COSY	!	-

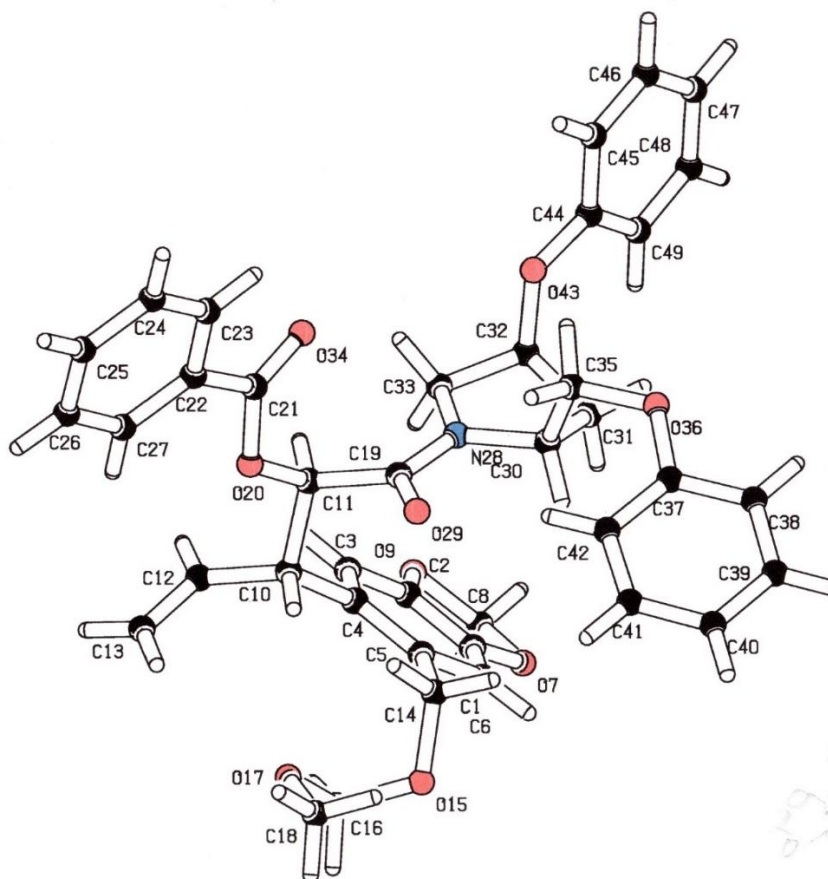
Die Ergebnisse der Iodlactonisierungen der 4-Pentensäureamide **340a** und **341** sind in Tabelle 20 zusammengefasst. Abweichungen im Betrag des Drehwerts bei enantiomorphen Verbindungen können auf Variationen bei der Messtemperatur und der Probenkonzentration zurückgeführt werden. Die absoluten Konfigurationen der Edukte und Produkte sind nicht bekannt.

Tabelle 20: Ergebnisse der Iodlactonisierungen von **345a** und **346**.

R =	Edukt	Produkt	A / %	Verhältnis	[α] _D / °
CN	(-)- <i>anti</i> - 340a	(+)- <i>xylo</i> -/(+)- <i>arabino</i> - 364	59	<i>x/a</i> = 37:63	<i>xylo</i> : +118 <i>arabino</i> : +49
CN	(+)- <i>anti</i> - 340a	(-)- <i>xylo</i> -/(-)- <i>arabino</i> - 364	62	<i>x/a</i> = 18:82	<i>xylo</i> : -103 <i>arabino</i> : -39
CN	(-)- <i>syn</i> - 340a	(-)- <i>lyxo</i> -/(+)- <i>ribo</i> - 364	68	<i>l/r</i> = 59:41	<i>lyxo</i> : -165 <i>ribo</i> : +134
CN	(+)- <i>syn</i> - 340a	(+)- <i>lyxo</i> -/(-)- <i>ribo</i> - 364	70	<i>l/r</i> = 63:37	<i>lyxo</i> : +138 <i>ribo</i> : -105
R =	Edukt	Produkt	A / %	Verhältnis	[α] _D
H	(-)- <i>anti</i> - 341	(+)- <i>xylo</i> /(+)- <i>arabino</i> - 365	77	<i>x/a</i> = 68:32	<i>xylo</i> : +134 <i>arabino</i> : +65
H	(+)- <i>anti</i> - 341	(-)- <i>xylo</i> /(-)- <i>arabino</i> - 365	60	<i>x/a</i> = 73:27	<i>xylo</i> : -140 <i>arabino</i> : -69

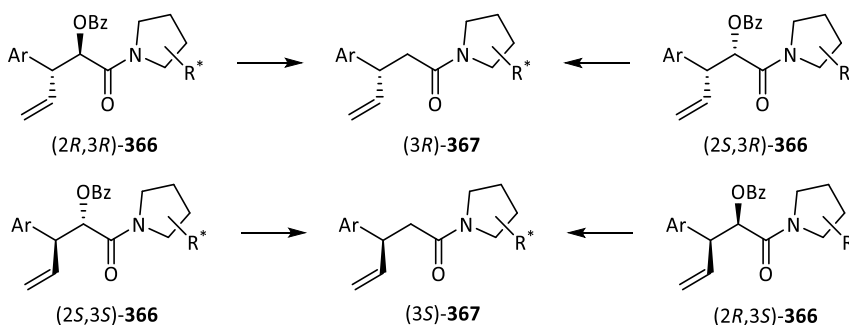
2.8.2 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Die absolute Konfiguration der Stereozentren wurde auf Grundlage der Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von Verbindung (2*R*,3*S*)-**324d** (Abbildung 123) bestimmt. Bei diesem wurde die Konfiguration der Stereozentren in 2- und 3-Position des 4-Pentensäureamids mit Bezug auf die bekannte 2*R*-Konfiguration des Pyrrolidin-Auxiliars hergeleitet, die aus dem Naturstoff *trans*-Hydroxy-L-Prolin stammt, aus dem das Auxiliar hergestellt wurde. Durch den Vergleich der Iodlactone sind alle erhaltenen Umlagerungsprodukte **324a-d** mit derselben absoluten Konfiguration bekannt. Diesen konnte demnach die gemeinsame (2*R*,3*S*)-Konfiguration zugeordnet werden. Alle übrigen *syn*-Umlagerungsprodukte der Reihe, deren Iodlactone die entsprechenden Enantiomere darstellten, müssen demnach eine (2*S*,3*R*)-Konfiguration besitzen.

Abbildung 123: Kristallstruktur von (2*R*,3*S*)-**324d**.

2.8.2.1 Reduktive Defunktionalisierung der 2-Position

Um die *anti*-konfigurierten Diastereomere mit der Kristallstruktur in Beziehung setzen zu können, sollte eruiert werden, bei welchem der beiden Stereozentren sich *syn*- und *anti*-Diastereomere bezüglich der Konfiguration entsprechen. Dazu sollte das Stereozentrum in 2-Position durch reduktive Abspaltung der Benzoyloxygruppe entfernt werden. Würde das verbleibende Stereozentrum in 3-Position in *syn*- und *anti*-Isomer des gleichen 4-Pentensäureamids dieselbe absolute Konfiguration aufweisen, so würde auf diese Weise aus beiden dasselbe Produkt entstehen. Anderenfalls würde zwei diastereomere Produkte erhalten werden (Abbildung 124).

Abbildung 124: Je nach Konfiguration der 3-Position können aus *syn*- und *anti*-4-Pentensäureamiden durch Abspaltung der 2-OBz-Gruppierung zwei Diastereomere entstehen.

Zunächst wurde die Abspaltung über eine Barton-McCombie-Reaktion an (2*R*,3*S*)-**324a** erprobt. Dazu wurde der Benzoesäureester unter Zemplén-Bedingungen entschützt und anschließend in das entsprechende Phenylthiocarbonat **369** überführt (Abbildung 125).

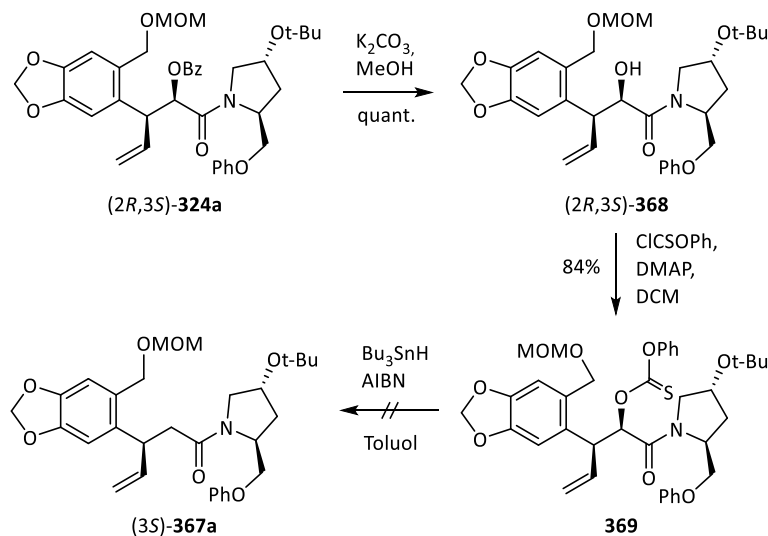


Abbildung 125: Versuch der Desoxygenierung der 2-Position von (2*R*,3*S*)-**324a** via Barton-McCombie-Reaktion.

Die Barton-McCombie-Reaktion mit Tributylstannan und AIBN führte auch mit einem Überschuss an Stannan zu keinem Umsatz, sodass das Edukt vollständig zurückgewonnen wurde. Es wird angenommen, dass der Angriff des intermediären Stannylnadikals aus sterischen Gründen zu stark gehindert ist.

Die Abspaltung der Benzoyloxygruppe gelang hingegen direkt aus (2*R*,3*S*)- sowie (2*R*,3*R*)-**324a** durch Reduktion mit Samarium(II)-iodid in Anlehnung an eine Vorschrift von Simpkins *et al.* (Abbildung 126).⁹⁰ In diesem Fall erfolgt die Reduktion durch Angriff auf die Carbonylfunktion des Amids, welche leichter zugänglich ist.

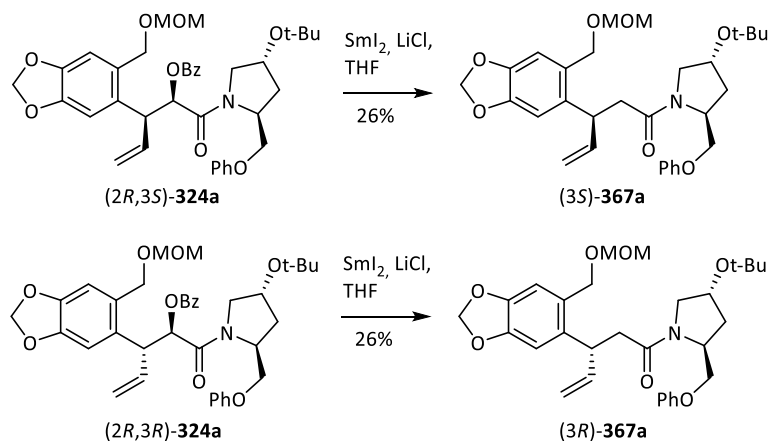


Abbildung 126: Abspaltung der 2-OBz-Gruppe aus (2*R*,*R*)-**324a** und (2*R*,*S*)-**324a** durch Reduktion mit Samarium(II)-iodid.

Dabei wurden zwei unterschiedliche Diastereomere des 2-defunktionalisierten Amids **367a** als Produkte erhalten, die sich in zueinander spiegelbildliche Iodlactone (**370**) überführen ließen (Abbildung 127).

Durch die Iodlactonisierung verändert sich die Priorität der Substituenten und somit der Stereodeskriptor der 3-Position.

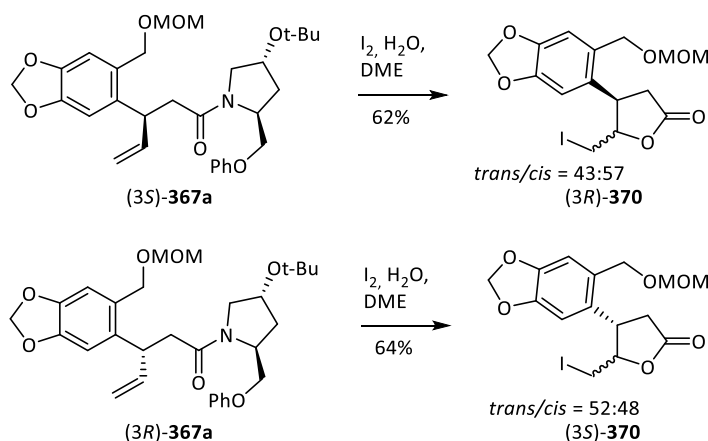


Abbildung 127: Iodlactonisierungen der 2-Desoxy-4-pentensäureamide **367a**.

Die 2-chlorierten 4-Pentensäureamide **326** konnten durch Reduktion mit Zink dehalogeniert und somit in vergleichbare, 2-unsubstituierte Derivate überführt werden. Dies wurde genutzt, um ihre absolute Konfiguration herzuleiten. Dazu wurde das aus der Umsetzung von **301c** mit Chloracetylfluorid (**92**) erhaltene *anti*-Diastereomergemisch mit $(2R,3R)$ -**326b** als Hauptkomponente verwendet. Nach Dehalogenierung wurde es ebenfalls der Iodzyklisierung unterzogen, welches ein teiltracemisches Epimerengemisch erzeugte (Abbildung 128).

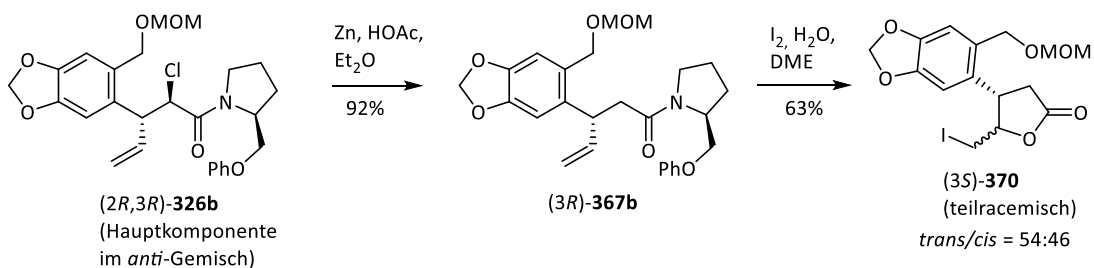


Abbildung 128: Iodlactonisierung nach Dehalogenierung von $(2R,3R)$ -**326b**.

Die Drehwerte der erhaltenen Iodlactone deuten darauf hin, dass die *anti*-konfigurierten 4-Pentensäureamide (**324a** und **326b**) aus der Umlagerung mit Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) und mit Chloracetylfluorid (**92**) dieselbe absolute Konfiguration in 2- und 3-Position teilen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse der Iodlactonisierung 2-unsubstituierter 4-Pentensäureamide.

Umlagerungsprodukt	Edukt	Produkt	A / %	<i>trans/cis</i>	$[\alpha]_D^{20}$ / °
$(2R,3S)$ - 324a	$(3S)$ - 367a	$(3S)$ - 370	62	43:57	<i>trans</i> : +45 <i>cis</i> : -51

(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 324a	(3 <i>R</i>)- 367a	(3 <i>R</i>)- 370	64	52:48	<i>trans</i> : -50 <i>cis</i> : +49
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 326b	(3 <i>R</i>)- 367b	(3 <i>R</i>)- 370	63	54:46	<i>trans</i> : -24 <i>cis</i> : +21

Zur Sicherung ihrer Identität wurden die erhaltenen (2,3)-*trans*-konfigurierten Iodlactone **370** via analytischer HPLC an einer chiralen stationären Phase miteinander verglichen (Abbildung 129). An dem verwendeten System war zwar eine Trennung beider aus *anti*-**326b** erzeugten Enantiomerenpaare (*trans*-(3*R*)- und (3*S*)-**370** sowie *cis*-(3*R*)- und (3*S*)-**370**) möglich, jedoch traten Schwankungen bei den Retentionszeiten auf. Deshalb wurden die aus (3*R*,3*R*)-**324a** und *anti*-**326b** erzeugten Proben zudem gemischt und anschließend vermessen. Durch die Koaleszenz der Peaks im Chromatogramm der Mischung konnte die Identität der erhaltenen (3*S*)-konfigurierten Iodlactone bewiesen werden (Abbildung 129).

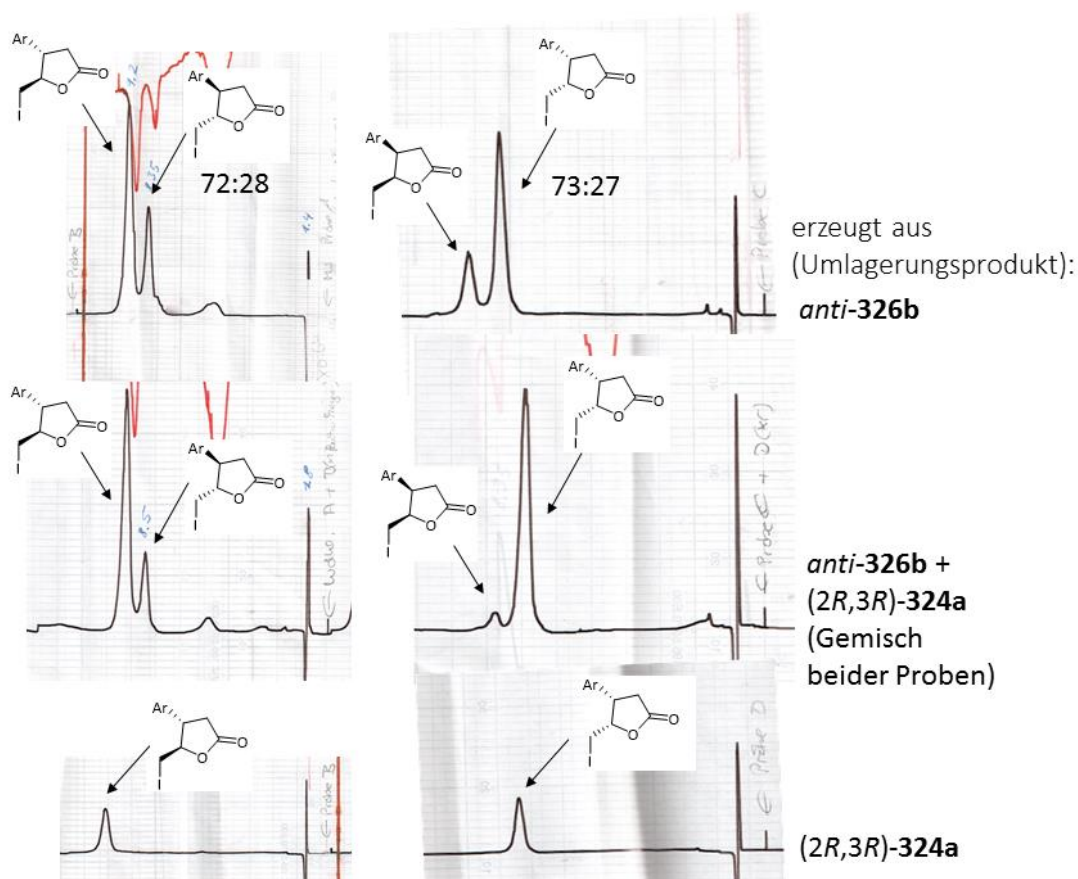


Abbildung 129: HPLC-Chromatogramme der reduzierten Iodlactone erzeugt aus (2*R*,3*R*)-**324a** und *anti*-**326b**, chirale Phase (Whelko SS, 4.6x250 mm, 10% EE/Hex, 2 mL/min, 22 bar).

Die reduktiven Dechlorierungen von *anti*- und *syn*-**326b** führten zu verschiedenen Diastereomeren als Hauptprodukte (Abbildung 130).

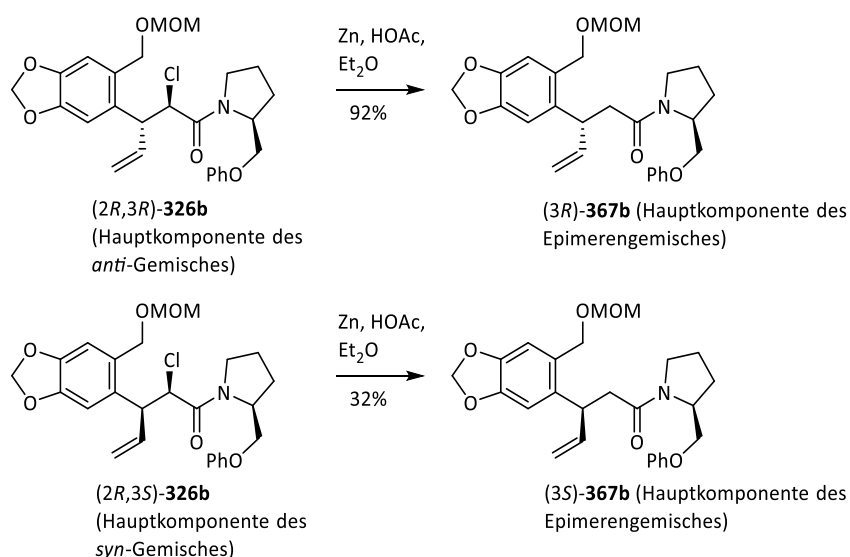


Abbildung 130: Dechlorierung von *anti*- und *syn*-**326b** zu verschiedenen Diastereomeren.

Da *anti*- und *syn*-**326b** jeweils als Gemisch der (2*R*,3*R*)- und (2*S*,3*S*)-, bzw. der (2*R*,3*S*)- und (2*S*,3*R*)-Diastereomere vorlagen, wurde nach der Reduktion des *syn*-Gemisches das (3*R*)-konfigurierte Epimer als Verunreinigung des Isomers (3*S*)-**367b** erhalten. Bei der Reduktion des *anti*-Gemisches verhielt es sich genau umgekehrt. Dies wurde insbesondere in den ¹³C-Spektren beider Produktgemische deutlich (Abbildung 131).

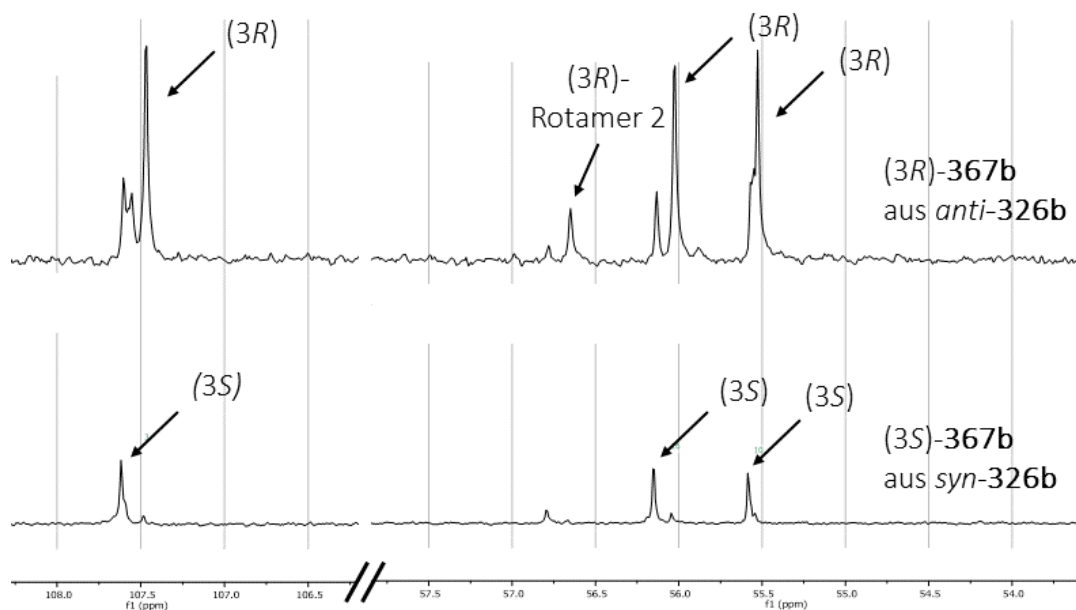


Abbildung 131: Ausschnitte aus den ¹³C-Spektren (101 MHz, CDCl₃) von (3*R*)- und (3*S*)-**367b** (Epimerengemische).

Die aus (2*R*,3*R*)- und (2*R*,3*S*)-**326a** erhaltenen 2-Chloriodlactone **363** wurden zudem einer ringöffnenden Dechlorierung unterzogen, wobei zwei enantiomere 4-Pentensäuren **375** erhalten wurden (Abbildung 132).

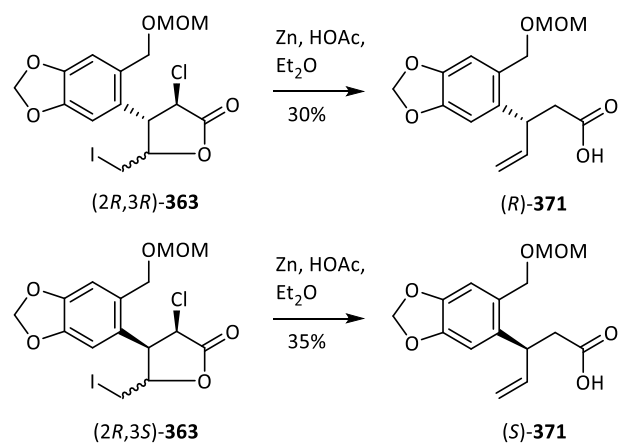


Abbildung 132: Reduktive Ringöffnung von 2-Chlorolactonen zu 2-unsubstituierten 4-Pentensäuren.

2.9 Identifizierung von Rotameren

Die Unterscheidung von diastereomere Umlagerungsprodukten, die sich bezüglich ihrer 2,3-Konfiguration unterscheiden, wurde durch das Auftreten von Amid-Rotameren (Abbildung 133) erschwert. Im Folgenden werden ausschließlich Diastereomere, die sich bezüglich der Konfiguration der Stereozentren unterscheiden als Diastereomere bezeichnet. Andernfalls ist von Rotameren die Rede.

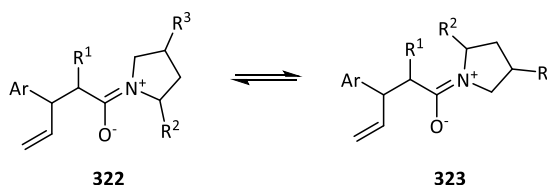


Abbildung 133: Gleichgewicht von Amid-Rotameren.

Da dieses Gleichgewicht einen zusätzlichen Signalsatz in den NMR-Spektren verursacht, war es für die Interpretation der Spektren notwendig, Paare von Rotameren identifizieren zu können. Durch die Vervielfachung der Signalsätze bestand Ungewissheit, ob bezüglich ihrer Konfiguration verschiedene Diastereomere vorlagen, die nicht getrennt werden konnten, oder ob es sich um Rotamere ein und desselben Diastereomers handelte.

Die folgenden Ausführungen schließen die 4-Pentensäureamide **324b** aus, da aufgrund der C₂-Symmetrie des Auxiliars **193b** keine Rotamere entstehen konnten. Dementsprechend zeigen die NMR-Spektren dieser Produkte keine zusätzlichen Signale.

Im Falle der Umlagerungsprodukte **324d**, bei denen alle vier möglichen Diastereomere isoliert wurden, war das Auftreten von Rotameren als Erklärung für die beobachteten doppelten Signalsätze höchst wahrscheinlich. Für (2*S*,3*S*)-**324d** sowie (2*R*,3*R*)-**324d** gelang es, das Vorliegen eines Gleichgewichtes durch das Beobachten des chemischen Austausches zu belegen: Im jeweiligen NOE-Spektrum der Verbindungen treten Kreuzsignale zwischen Signalen der beiden Komponenten auf, die demselben Proton zuzuordnen sind und aufgrund des Gleichgewichts ineinander übergehen (Abbildung 134).

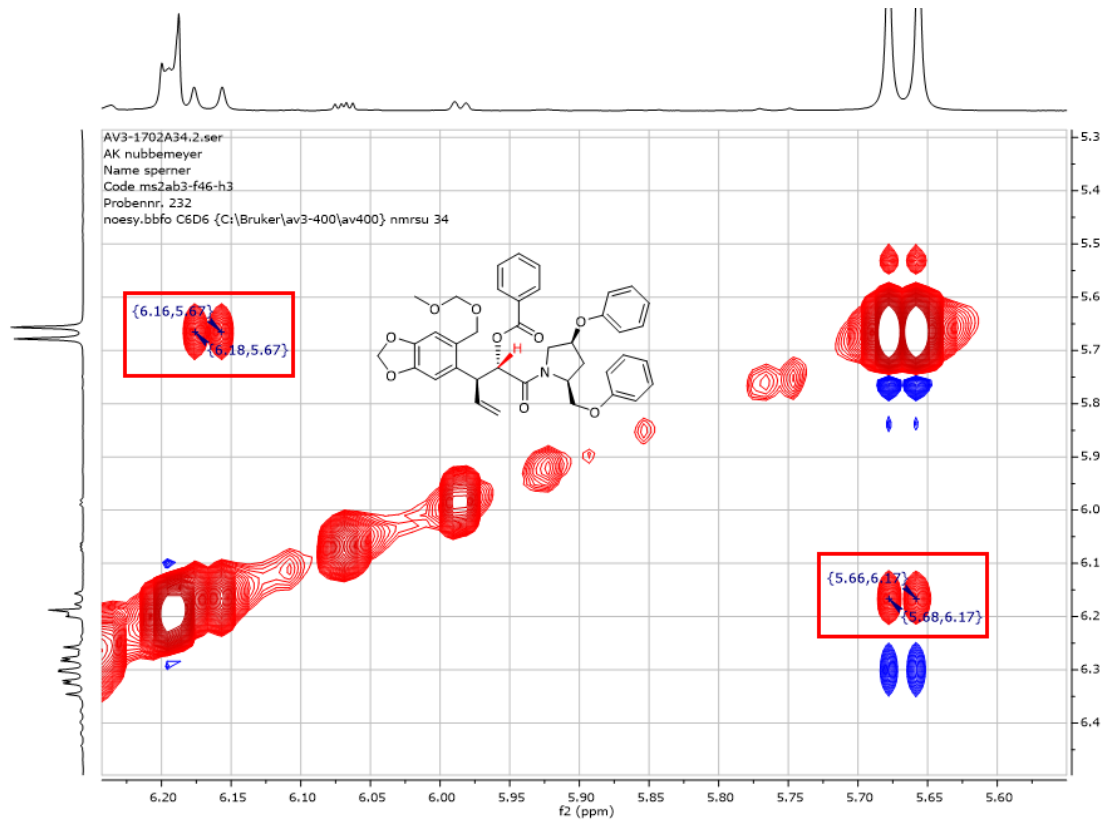


Abbildung 134: Chemischer Austausch zwischen Rotameren, beobachtet im NOESY (400MHz, C_6D_6) von (2S,3S)-**324d**.

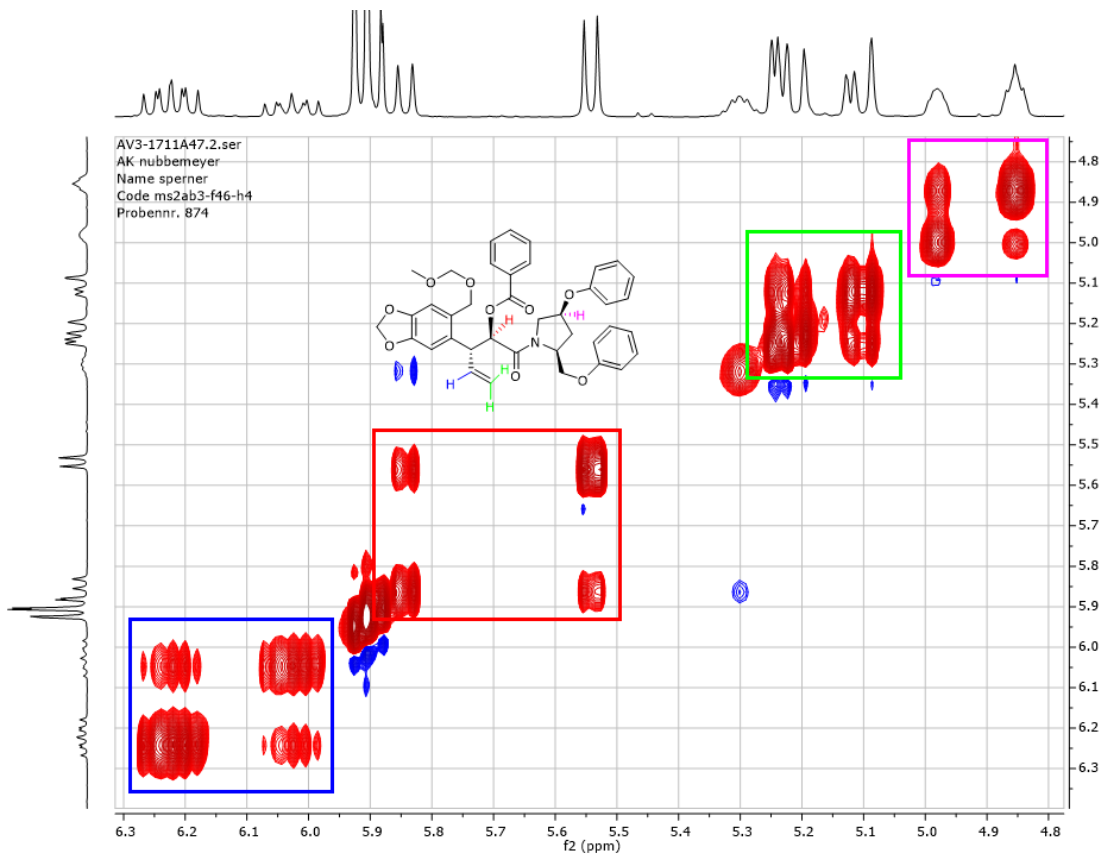
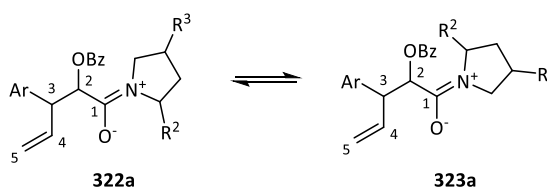


Abbildung 135: Chemischer Austausch zwischen Rotameren im NOESY (400MHz, $CDCl_3$) von (2R,3R)-**324d**.

Im Fall von (2*R*,3*R*)-**324d** ist der Austausch besonders gut zu erkennen, da die beiden Rotamere in einem ungewöhnlich ausgeglichenen Verhältnis von 2:1 vorliegen (Abbildung 135).

Um diese Methode zur Identifikation von Rotameren anwenden zu können, müssen die betroffenen Signale im ¹H-NMR-Spektrum weit genug voneinander entfernt liegen, damit die Kreuzsignale von der Diagonalen differenziert werden können. Außerdem muss die Konzentration beider Komponenten für die Messung ausreichen. Dementsprechend darf der Überschuss einer Komponente nicht zu hoch sein. Die Beobachtung des chemischen Austausches gelang zudem für die Amide (2*R*,3*R*)-**324c** sowie (-)-*anti*-**341**. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22: Chemischer Austausch bei 4-Pentensäureamiden.
Angegeben sind die Kreuzkopplungen verursachenden Protonen. Gemessen in CDCl₃.



Amid	Ar	X ^C	Rotamer 1	Rotamer 2	Verhältnis
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 324d (in C ₆ D ₆)			5.68 (d, H-2)	6.17 (d, H-2)	5:1
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 324d	s.o.	s.o.	5.55 (d, H-2), 6.23 (ddd, H-4) 5.24 (m, <i>cis</i> -, <i>trans</i> -H-5)	5.85 (d, H-2) 6.03 (ddd, H-4) 5.11 (m, <i>cis</i> -, <i>trans</i> -H-5)	2:1
(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 324c	s.o.		5.57 (d, H-2) 5.19 (m, <i>cis</i> -, <i>trans</i> -H-5)	5.72 (d, H-2) 5.05 (m, <i>cis</i> -, <i>trans</i> -H-5))	5:1
(-)- <i>anti</i> - 341		s.o.	5.54 (d, H-2)	5.86 (d, H-2)	5:1

Aufgrund der unterschiedlichen Orientierungen des Auxiliars bei beiden Rotameren weisen die NMR-Spektren der Rotamere eines Diastereomers derselben (2,3)-Konfiguration deutliche Unterschiede in der chemischen Verschiebung der betreffenden Auxiliar-Signale auf. Dies kann besonders deutlich im ¹³C-NMR-Spektrum für C-3 und C-6 des Auxiliars **193d** beobachtet werden (Zuordnung über HSQC) (Abbildung 136).

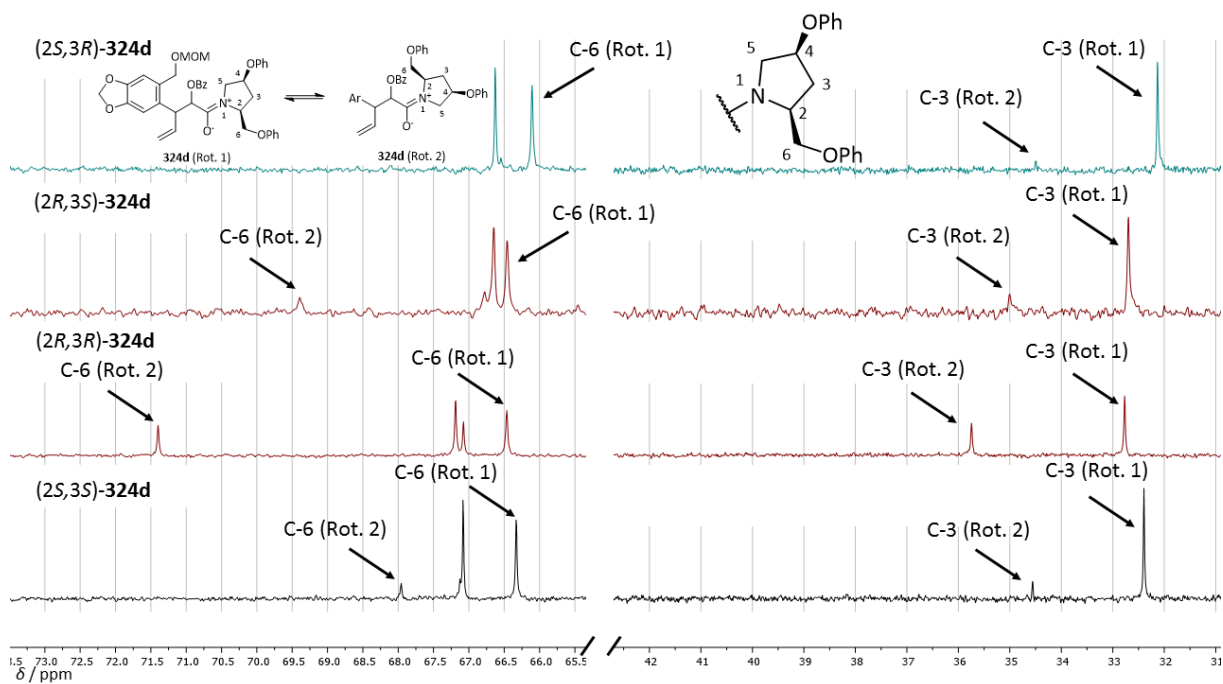


Abbildung 136: Ausschnitte aus den ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3 , 101 MHz) der vier Diastereomere von **324d**. Zu sehen sind doppelte Signalsätze aufgrund von Rotamerengleichgewichten.

Da auch die beiden *syn*-konfigurierten Derivate (*2R,3S*)- und (*2S,3R*)-**324d** einen doppelten Signalsatz zeigen, ist davon auszugehen, dass alle acht möglichen Rotamere beobachtet werden.

Die chemischen Verschiebungen von C-3 des jeweiligen Hauptrotamers (Rot. 1) liegen zwischen 32.1 ppm ((*2S,3R*)-**324d**) und 32.8 ppm ((*2R,3R*)-**324d**), während das jeweilige Nebenrotamer (Rot. 2) zu Werten zwischen 34.5 ppm ((*2S,3R*)-**324d**) und 35.7 ppm ((*2R,3R*)-**324d**) tieffeld verschoben sind. Auch bezüglich C-6 liegen die chemischen Verschiebungen der Hauptrotamere für alle Diastereomere in einem einheitlichen Bereich zwischen 66.1 ppm ((*2S,3R*)-**324d**) und 66.5 ppm ((*2R,3S*)-**324d**). Für das Nebenrotamer wird hier ebenfalls ein deutlicher Tieffeldshift bis hin zu 71.4 ppm ((*2R,3R*)-**324d**) beobachtet.

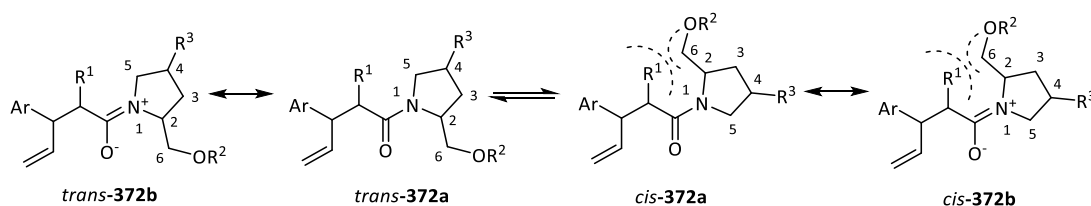


Abbildung 137: Sterische Wechselwirkungen führen zu einer Bevorzugung von der *trans*-Amidform.

Unter der Annahme, dass Wechselwirkungen zwischen der Methylengruppe in 6-Position des Auxiliars und dem Substituenten in 2-Position des Amids (R^1) minimiert werden, wird erwartet, dass die jeweiligen Hauptrotamere *trans*-konfigurierte Amide (*trans*-372) repräsentiert (Abbildung 137).⁹¹ Die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der beobachteten Rotamere können auf den Anisotropieeffekt der Amidcarbonylfunktion zurückgeführt werden (Abbildung 138).

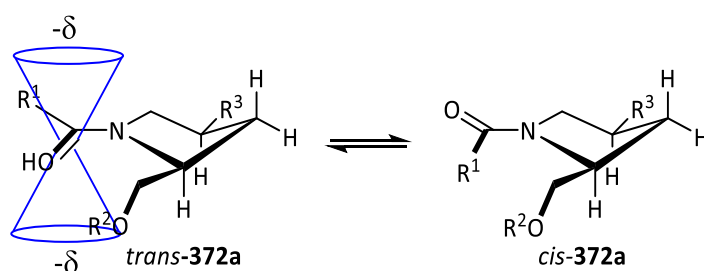
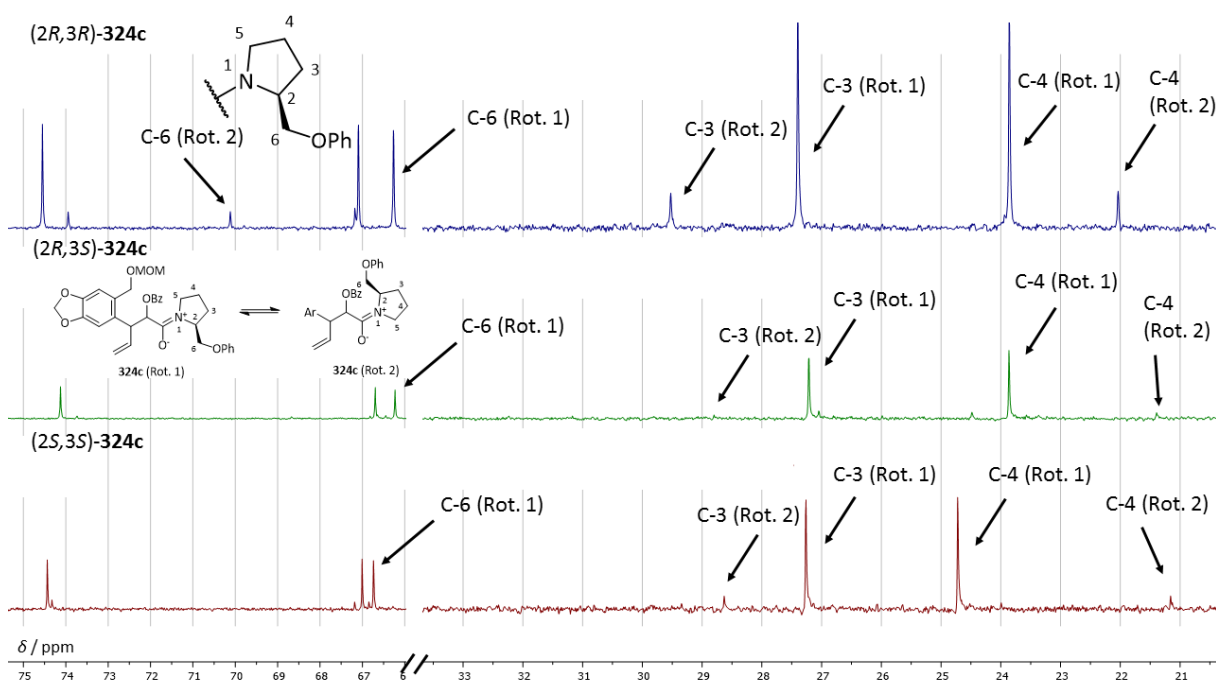


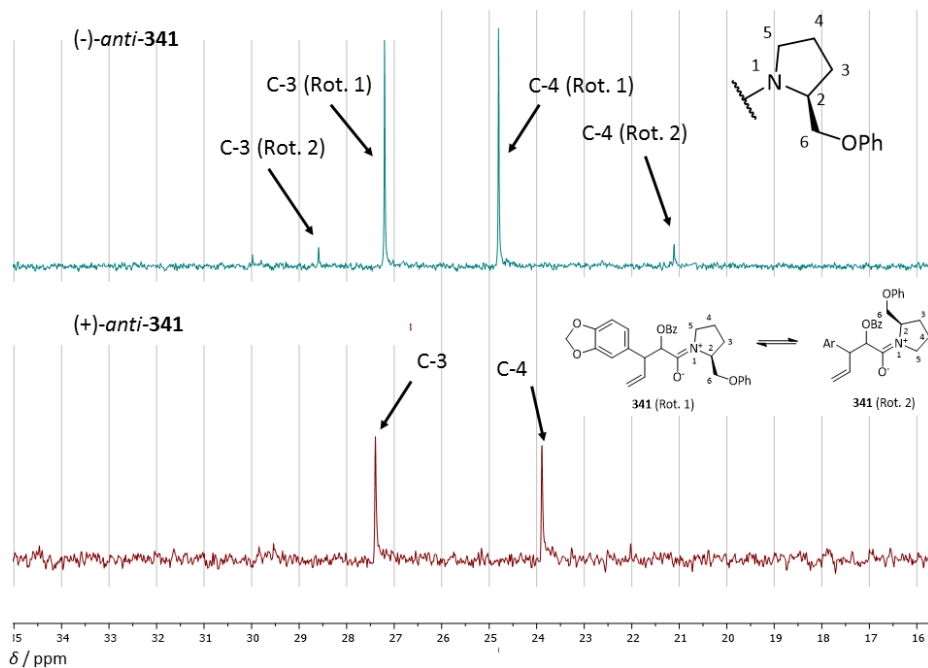
Abbildung 138: Einfluss des Anisotropieeffekts der Carbonylfunktion auf das Auxiliar.

So befindet sich in der *trans*-Form die Methylengruppe (C-6) im Bereich des Anisotropiekegels der Carbonylfunktion, was eine Hochfeldverschiebung des Signals von C-6 verursacht. In der *cis*-Form hingegen ist die Carbonylfunktion von dem Kohlenstoffatom C-6 abgewandt, sodass auf dieses kein Anisotropieeffekt wirkt und das entsprechende Signal in tieferem Feld liegt. In abgeschwächter Form sieht man denselben Effekt auf C-3, welches ebenfalls in der *trans*-Form dem Anisotropieeffekt der Carbonylfunktion unterliegt.

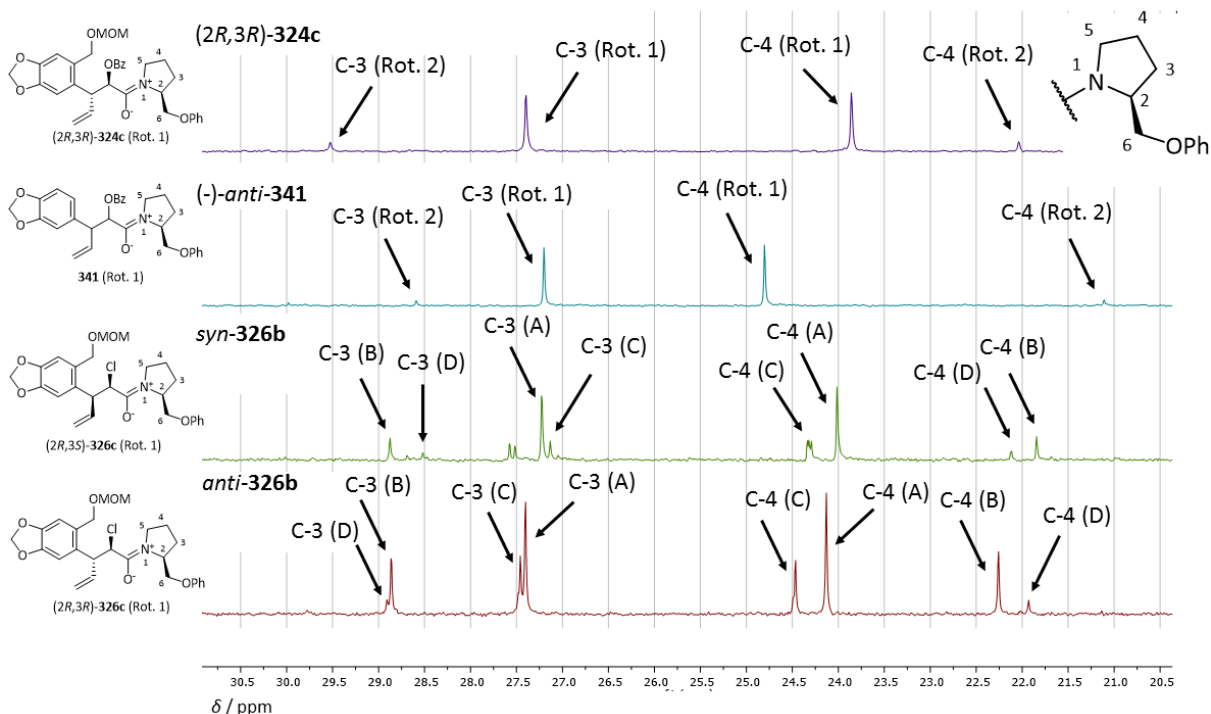
Abbildung 139: Ausschnitte aus den ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3 , 101 MHz) der Diastereomere von **324c**.

Ein ähnliches Muster der Signaldoppelung zeigen die ^{13}C -NMR-Spektren der Umlagerungsprodukte **324c** (Abbildung 139), bei denen für das (2*R*,3*R*)-Hauptprodukt das Vorliegen eines Rotamerengleichgewichts belegt werden konnte. Hier zeigt C-3 einen analogen Tieffeldshift des Nebenrotamers (Rot. 2, vermutlich *cis*-Amidform), während C-4 eine starke Hochfeldverschiebung erfährt. Dieses Muster lässt sich im doppelten Signalsatz aller drei isolierten Diastereomere erkennen.

Dasselbe Bild zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum von (-)-*anti*-**341**, für welches Rotamere belegt wurden. Während bei (+)-*anti*-**341** kein doppelter Signalsatz beobachtet werden kann, liegen die Signale der Kohlenstoffatome C-3 und C-4 näher an denen des Hauptrotamers von (-)-*anti*-**341** (Abbildung 140).


 Abbildung 140: Hochfeldbereich der ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3 , 101 MHz) von (-)- und (+)-anti-341.

Aufgrund dieser Regelmäßigkeit der chemischen Verschiebungen der betreffenden Signale bei Haupt- und Nebenrotameren verschieden substituierter 4-Pentensäureamide mit **193c** und **193d** als Auxiliar, ist davon auszugehen, dass die Hauptrotamere (Rot. 1) dieselbe, thermodynamisch begünstigte *trans*-C=N-Doppelbindungskonfiguration und somit eine einheitliche Ausrichtung des Auxiliars teilen.


 Abbildung 141: Hochfeldbereiche der ^{13}C -NMR-Spektren (CDCl_3 , 101 MHz) von anti- und syn-326b im Vergleich zu (2R,3R)-324c und (+)-anti-341, für die die Anwesenheit eines Rotamerengleichgewichts belegt ist.

Im Falle der chlorierten Derivate *anti*- und *syn*-**326b**, die ebenfalls über **193c** als Auxiliar verfügen, war das Vorliegen von Diastereomergemischen gleicher relativer Konfiguration bereits belegt (vergl. Abschnitt 2.8.1.2). Dementsprechend zeigt sich in ihren ^{13}C -NMR-Spektren eine Dopplung des charakteristischen Musters (Abbildung 141). Unter der Annahme, dass die intensiveren Signale den Rotameren des Hauptdiastereomers zuzuordnen sind und demnach die Komponenten A und B sowie C und D Paare von Rotameren darstellen, wurde das Verhältnis der *anti*-konfigurierten Diastereomere in der Probe anhand der NMR-Spektroskopie ($A/B/C/D = 7.7 : 4.0 : 3.4 : 1$) auf 73:27 bestimmt. Das aus der Probe erzeugte *xylo*-Iodlacton **363** wies ein Enantiomerenverhältnis von 74:26 auf (Abbildung 117), während die nach Dechlorierung erhaltenen *trans*- und *cis*-Iodlactone **370** ein Gesamtantiomerenverhältnis von 72:28 zeigten (Abbildung 129). Da diese mit unterschiedlichen Methoden erhaltenen Werte miteinander im Einklang stehen, wurde das Diastereomerenverhältnis der Probe als 73:27 angenommen.

Bei dem *syn*-Gemisch lag eine zusätzliche Verunreinigung vor, welche die NMR-basierte Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erschwerte. Es konnte aber aufgrund der *ribo*-Selektivität der Iodlactonisierung anhand des Enantiomerenverhältnisses der Derivate auf 81:19 (Abbildung 118) bestimmt werden.

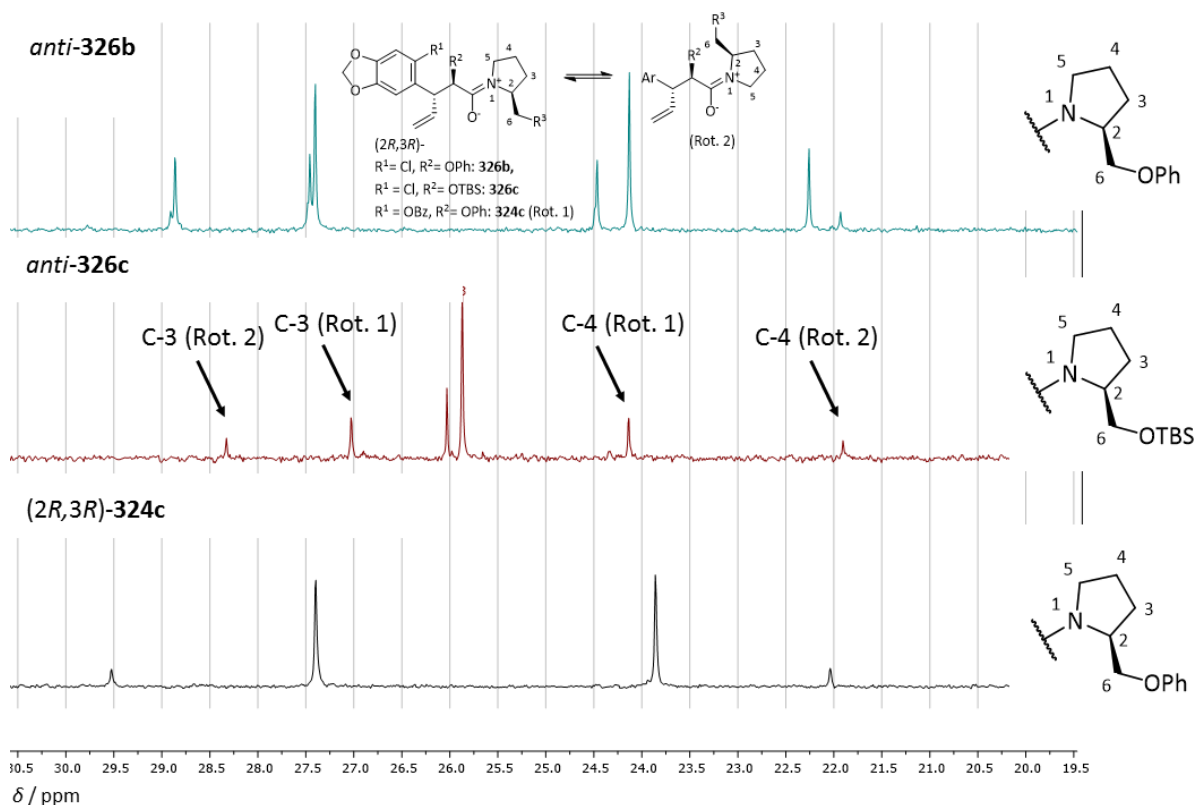


Abbildung 142: Hochfeldbereich des ^{13}C -NMR-Spektrums (CDCl_3 , 101 MHz) von *anti*-**326b** im Vergleich zu *anti*-**326c** und *(2R,3R)*-**324c**.

Auch bei dem strukturell verwandten 2-Chlor-4-Pentensäureamid *anti*-**326c** ist ein doppelter Signalsatz im ^{13}C -NMR-Spektrum zu erkennen, welcher aufgrund der oben erläuterten empirischen Erkenntnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit einem Rotamerenpaar zuzuordnen ist. Da das aus der Probe erzeugte

Iodlacton *xylo-363* allerdings nicht enantiomerenrein (86:14) war und das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einen dritten Signalsatz aufweist, wurde das Verhältnis der vorliegenden *anti*-Diastereomere über die Integrale im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum bestimmt (Abbildung 143).

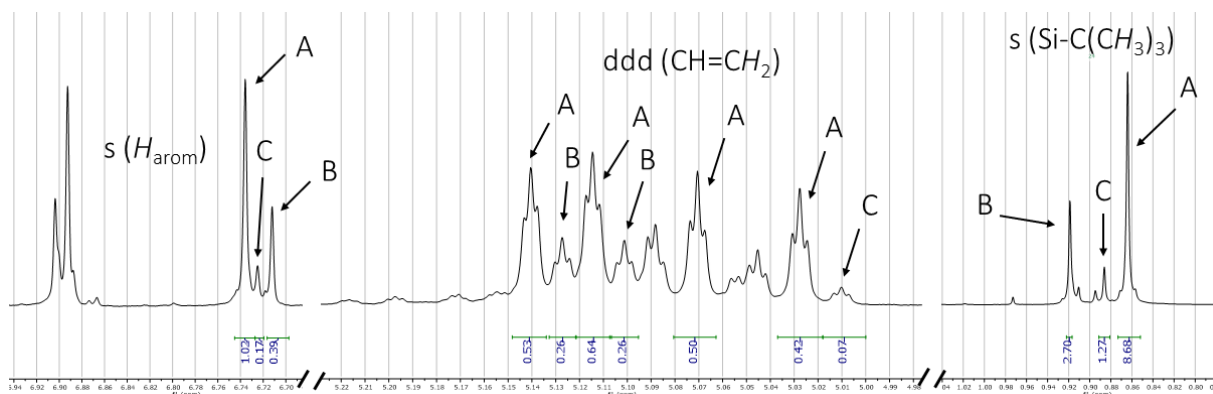


Abbildung 143: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 400 MHz) von *anti-326c*.

Anhand der in Abbildung 143 gezeigten Signale wurde das Verhältnis A/B/C der drei Komponenten auf 6.9:2.7:1.0 bestimmt. Das Verhältnis A/B = 2.5:1.0 ähnelt damit dem Verhältnis der im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum beobachteten Rotamere von 2.7:1.0. Unter der Annahme, dass die beiden Hauptkomponenten A und B demnach ein Rotamerenpaar bilden und Komponente C das (2*S*,3*S*)-konfigurierte Diastereomer repräsentiert, wurde das Diastereomerenverhältnis auf 90:10 bestimmt. Da es lediglich auf Grundlage von NMR-Spektren eines Gemisches von mindestens drei Verbindungen bestimmt wurde, ist dieser Wert mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

2.10 Versuche zur Azepin-Synthese

2.10.1 Ausgehend von 4-Pentensäureamiden

Im weiteren Verlauf der Naturstoffsynthese wurden Anstrengungen unternommen, die Umlagerungsprodukte in Tetrahydroazepine zu überführen. Dem bereits von Judt beschriebenen Synthesepfad folgend (vergl. Abschnitt 1.3.3), wurde dazu zunächst versucht, das Stickstoffatom in Form eines Azids in Benzylstellung von (2*R*,3*R*)-**324a** einzuführen. Der Ringschluss sollte anschließend in Folge der Hydrobrierung der Vinylgruppe geschehen. Ausgehend von (3*R*)-konfigurierten 4-Pentensäureamiden würde auf diesem Wege zunächst nicht die native Konfiguration des Naturstoffs erzeugt, sondern lediglich die Realisierbarkeit dieser Sequenz erprobt werden.

Die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe unter Standardbedingungen in salzsaurem Methanol führte zu einem Produktgemisch. Neben Verlust der *tert*-Butylgruppe des Auxiliars wurde sauer katalysierte Pyran-Bildung als Nebenreaktion ausgemacht (Abbildung 144).

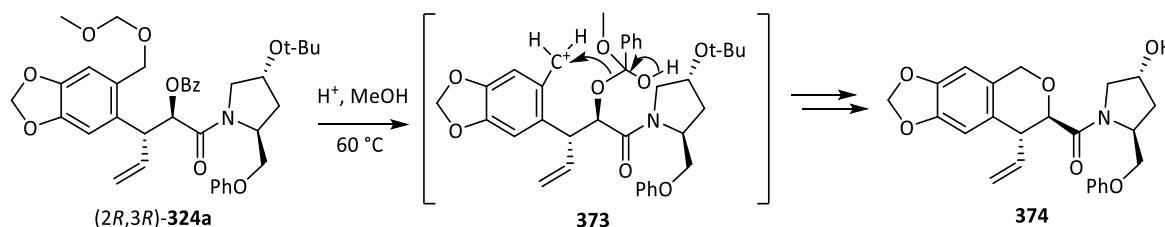


Abbildung 144: Pyranbildung als Nebenreaktion bei der sauer katalysierten MOM-Entschützung.

Mit der sterisch anspruchsvolleren Lewis-Säure Bortribromid wurden sowohl der primäre Alkohol **375** als auch das Bromid **376** mit niedriger Gesamtausbeute erhalten (Abbildung 145).

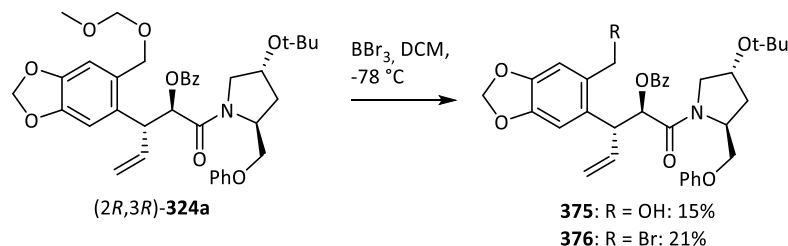


Abbildung 145: MOM-Entschützung von (2R,3R)-**324a** mit BBr_3 .

Das Bromid **376** ließ sich mit Natriumazid glatt in das benzyliche Azid **377** überführen, dessen spektroskopische Daten mit denen des Hauptprodukts der von Judt durchgeführten Umlagerung des entsprechenden Azidoallylamins **197a** identisch sind (vergl. Abschnitt 1.3.3).⁵³

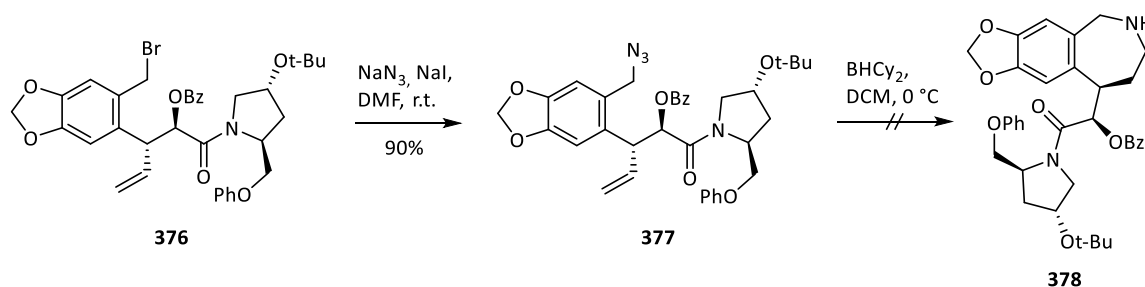


Abbildung 146: Versuche zur Azepinbildung über Hydroborierung-Azid-Alkylierung.

Die anschließende Umsetzung des Azids mit Dicyclohexylboran lieferte ein Produktgemisch, aus dem keine definierte Substanz isoliert und charakterisiert werden konnte (Abbildung 146). Eine massenspektrometrische Analyse (ESI) zeigte keine Hinweise auf das Entstehen des gewünschten Azepins **378**.

Die in *ortho*-Position des Arylsystems unsubstituierten 4-Pentensäureamide **341** ließen sich mit sehr hohen Ausbeuten darstellen. Die Möglichkeit, sie für die Cripowellin-Synthese zu nutzen ist deshalb hoch interessant. Dazu sollte zunächst der Vinylrest endständig funktionalisiert und in ein Amin überführt werden. Der Azepinringschluss könnte anschließend über eine Pictet-Spengler-Reaktion erfolgen, wobei das fehlende C-Atom in *ortho*-Position des Aromaten eingeführt wird (Abbildung 147).

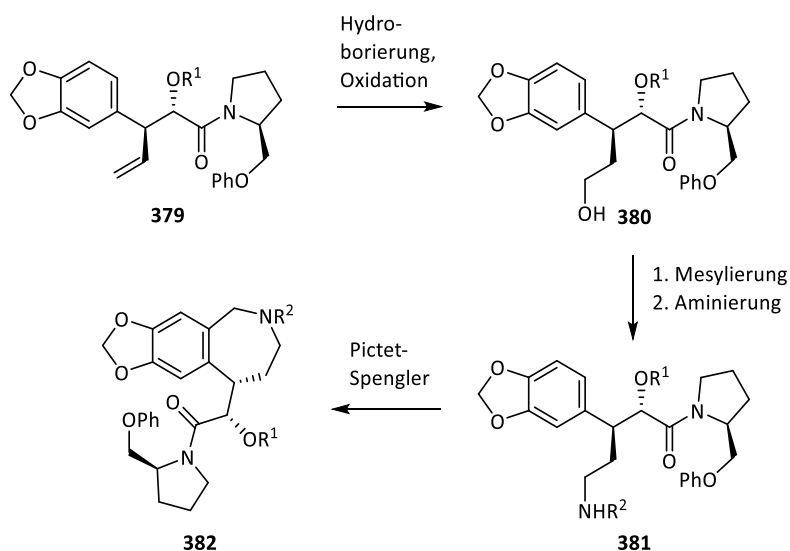
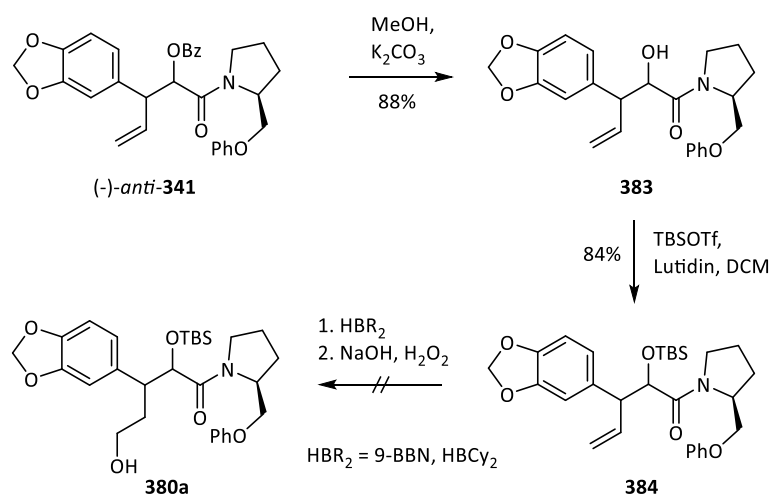


Abbildung 147: Geplante Azepinbildung über Pictet-Spengler-Reaktion.

Die Funktionalisierung der Vinylgruppe sollte über eine *anti*-Markovnikov-selektive Hydroborierung durchgeführt werden. Da im Anschluss das Boran unter stark basischen Bedingungen in den primären Alkohol **380** überführt werden sollte, musste das basenlabile Benzoat ersetzt werden. Die Solvolyse via Zemplén-Umesterung gelang in hohen Ausbeuten, ebenso wie die anschließende TBS-Schätzung (Abbildung 148).

Abbildung 148: Versuche zur Hydroborierung von 4-Pentensäureamid (-)-*anti*-341.

Die anschließend durchgeführten Versuche zur Hydroborierung sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23: Ansätze zur Hydroborierung von **384**.
Die Ansätze wurden durch Zugabe von NaOH/H₂O₂ abgeschlossen.

Reagenzien	T	Zeit	Resultat
9-BBN, THF	0 °C – r.t.	18 h	kein Umsatz
9-BBN, THF	60 °C	18 h	kein Umsatz
Dicyclohexylboran, THF	0 °C – r.t.	18 h	kein Umsatz
Dicyclohexylboran, THF	60 °C	18h	kein Umsatz
BH ₃ -Me ₂ S-Komplex, THF	0 °C	2 h	Produktgemisch [400.2] (ESI) <35% [514.3] (ESI) <11%

Weder mit 9-BBN noch mit Dicyclohexylboran konnte ein Umsatz beobachtet werden. Sowohl bei 0 °C bis Raumtemperatur als auch bei 60 °C konnte nach Zusatz von Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid lediglich das Edukt zurückgewonnen werden.

Mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex hingegen wurde Umsatz beobachtet. Aus dem erhaltenen Produktgemisch konnten massenspektrometrische Hinweise (ESI, $m/z = 400.2, 514.3$) darauf gefunden werden, dass es neben der Hydroborierung zur Reduktion des Amids und zur Abspaltung der TBS-Schutzgruppe kam (Abbildung 149). Der Versuch der Reinigung und Charakterisierung der Produkte führte zu deren Zersetzung.

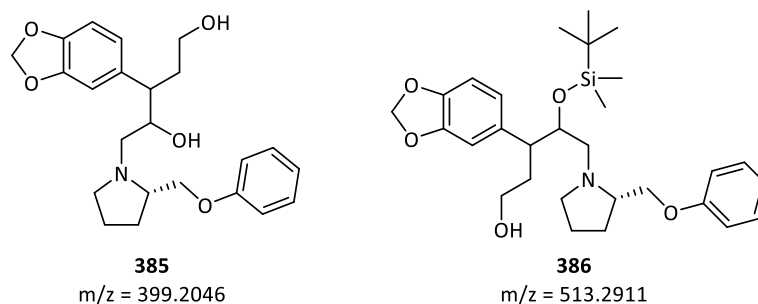


Abbildung 149: Strukturen, welche die bei der Umsetzung von **384** mit BH₃-DMS-Komplex gefundenen Molekülmassen besitzen.

2.10.2 Syntheseveruche ausgehend von Iod- γ -lactonen

Da die 5-Position in den korrespondierenden Iodlactonen bereits in Form des Iodids aktiviert ist, wurde versucht, den Ringschluss auf Stufe des Iodlactons durchzuführen.

Das Epimerengemisch der Iodlactone *D*-xylo- und *L*-arabino-**362** ließ sich mit Bortribromid in hoher Ausbeute in die Benzylbromide **387** überführen. Diese Reaktion erwies sich nicht nur als eine effiziente Methode zur Freisetzung und gleichzeitigen Aktivierung der Benzylposition. Sie ermöglichte es zudem, die Epimere auf dieser Stufe säulenchromatographisch zu trennen.

Bei der äquimolaren Umsetzung des *xylo*-konfigurierten Dihalogenids mit Natriumazid wurde ein 1:1-Gemisch der beiden Substitutionsprodukte **388** und **389** erhalten (Abbildung 150). Dies zeigt, dass die benzyliche Position und die Iodmethylgruppe ähnlich reaktiv gegenüber Substitution durch das kleine, Pearson-harte Nucleophil Azid sind.

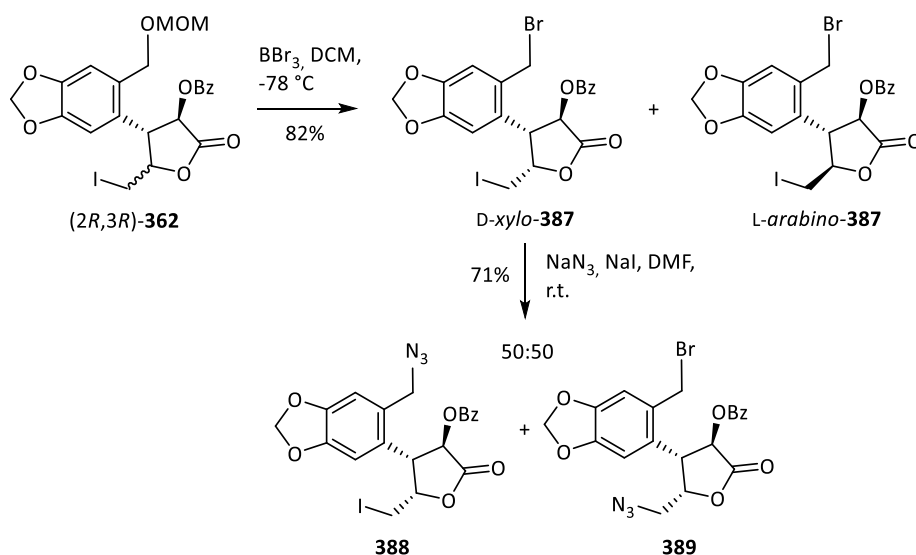


Abbildung 150: Synthese eines 1:1-Gemisches von Azidolactonen.

Die Azidfunktion konnte gezielt in die 5-Position des γ -Lactons gebracht werden, indem zunächst das Epimerengemisch von (2*R*,3*R*)-**362** mit Natriumazid umgesetzt wurde, bevor mit Bortribromid die MOM-Schutzgruppe entfernt wurde. Die Umsetzung von Azid **390** mit Bortribromid erzeugte ein Gemisch aus Bromid **392** und Alkohol **391** mit einer Gesamtausbeute von 98% (Abbildung 151).

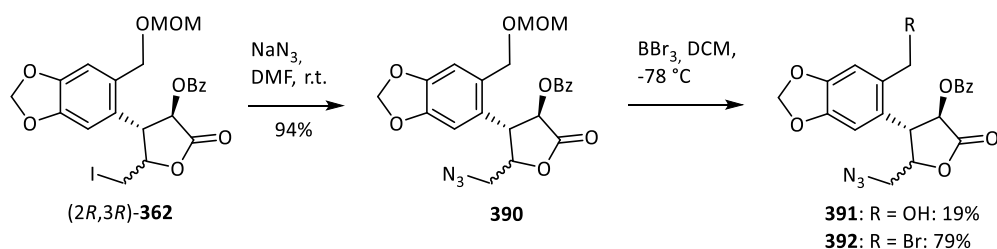


Abbildung 151: Synthese von 2-OBz-3-aryl-4-azidomethylacton **392** mit Brom in benzylicher Position.

Die Azidgruppe sollte in einer Staudinger-Reaktion umgesetzt werden. Das freiwerdende Amin **393** sollte in einer 7-exo-tet-Reaktion durch Substitution von Bromid zum gewünschten Azepin **394** reagieren. Da allerdings eine reaktive Lacton-Carbonylfunktion zugegen ist, ist auch eine 6-exo-trig Reaktion zum δ -Lactam **395** möglich (Abbildung 152).

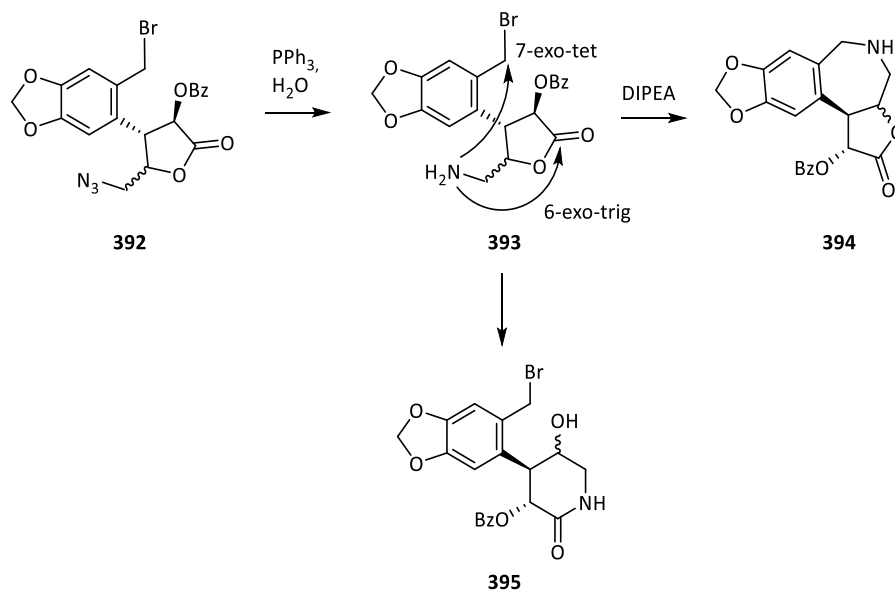


Abbildung 152: Mögliche Reaktionswege, ausgehend von 5-Aminomethylacton.

Der Ansatz orientiert sich an Kümmerers analoger Nutzung von Iodlactonen im Rahmen ihrer Masterarbeit (Abbildung 153). Dabei diente die Iodmethylfunktion auf analoge Weise zum Aufbau eines Pyrrolidin-Ringes (**397**), wobei im Abstand von fünf Kettengliedern keine Lactambildung beobachtet wurde. Grund dafür war vermutlich die ungünstige räumliche Ausrichtung des π^* -Orbitals in der spirozyklischen Verbindung **396**.⁸⁷

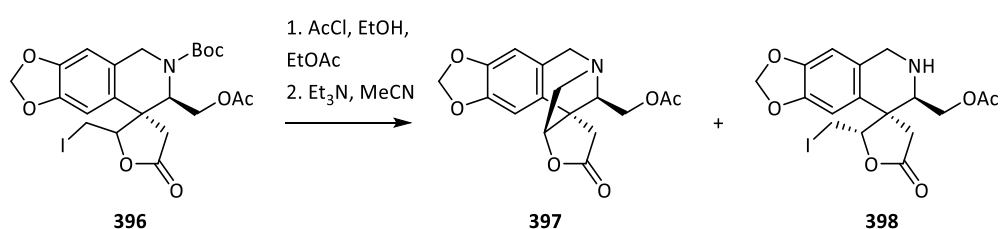


Abbildung 153: Intramolekulare Aminierung von Iodlactonen, durchgeführt von Kümmerer.

Das Azids **392** wurde als Epimerengemisch unter Staudinger-Bedingungen umgesetzt. Sobald die Dünnschichtchromatogramme den vollständigen Verbrauch des Azids anzeigten, wurde Hünig-Base zugesetzt, um die Zyklisierung zu ermöglichen. Die Reaktion lieferte ein komplexes Produktgemisch, welches mit Schwierigkeiten vom entstandenen Triphenylphosphinoxid abgetrennt werden konnte. Auch ausführliche massenspektrometrische Analysen (FD, ESI) gaben keinen Hinweis auf das Azepin **394** oder verwandte Strukturen.

Um die Möglichkeit der δ -Lactambildung (**395**), die in dieser Naturstoffsynthese nicht genutzt werden kann, ausschließen zu können, sollte das Stickstoffnukleophil zunächst in die benzyliche Position gebracht werden. Dies gelang durch die Umsetzung des Dihalogenids **387** mit dem sterisch etwas anspruchsvolleren 3-Propenylamin (**399**). Dieses Reagenz kann als leicht dosierbarer, geschützter Ammoniak betrachtet werden, da sich Allylgruppen unter Palladiumkatalyse mild und selektiv abspalten lassen.⁹²

Die Umsetzung von *L-arabino*-**387** mit einem Äquivalent 3-Propenylamin (**399**) in Dichlormethan führte zur Substitution von Bromid in Benzylposition (Abbildung 154).

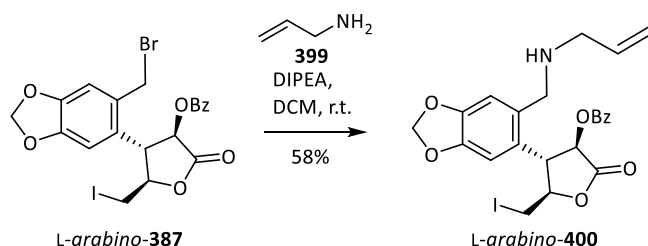


Abbildung 154: Selektive Einführung von Stickstoff in Benzylposition mittels 3-Propenylamin.

Ausgehend von dem Amin *L-arabino*-**400** sind zwei Zyklisierungen möglich, die beide zu 7-gliedrigen Ringen führen: Durch Substitution von Iodid (7-exo-tet) würde ein Azepin (**401**) entstehen, welches nicht die korrekte absolute Konfiguration des Naturstoffes aufweist. Greift das Amin hingegen die Carbonylfunktion des Lactons an (7-exo-trig), so entsteht ein ϵ -Lactam (**402a**) mit der korrekten Konfiguration an C-3, welches das spätere C-1 des Aglycons darstellt (Abbildung 155). Das π^* -Orbital der Carbonylfunktion ist grundsätzlich zugänglicher für einen nukleophilen Angriff als das σ^* -Orbital der Iod-Kohlenstoffbindung, welches von der Rückseite angegriffen werden muss. Welche von beiden Reaktionen abläuft ist dennoch von der Vorzugskonformation des Substrates, der damit verbundenen räumlichen Nähe der Substituenten und dem Maße an Abschirmung durch die Benzoyloxygruppe in 2-Position des Lactons abhängig. Wie die Ergebnisse von Kümmerer im Falle des 5-Rings zeigten, kann bei entsprechender räumlicher Anordnung die Substitution des Iodids dominieren.

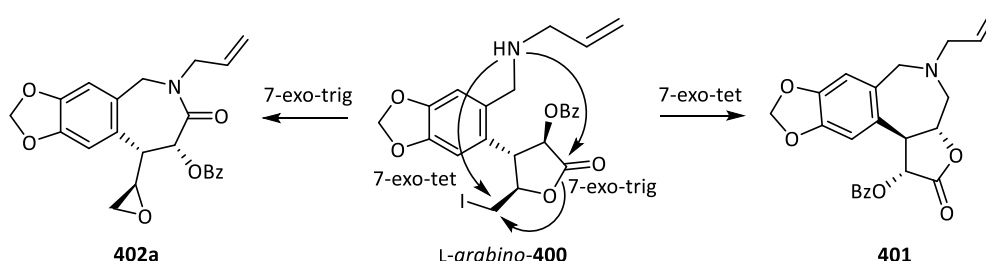


Abbildung 155: Mögliche Zyklisierungsreaktionen ausgehend von Amin *arabino*-**404**.

Das erhaltene Rohprodukt von *L-arabino*-**400** zeigte eine Verunreinigung, die eine deutliche Verschiebung der Signale der 4-Methylengruppe aufweist. Ein Massenspektrum (ESI) der Probe wies die gesuchte Masse der isobaren Verbindungen **401** und **402a** auf. Die Probe wurde daraufhin in Gegenwart

von Hünig-Base in CDCl_3 mit dem Ziel refluxiert, die Umwandlung der Hauptkomponente *L-arabino-400* NMR-spektroskopisch verfolgen zu können. Nach 4 Stunden hatte sich das Verhältnis der Komponenten zwar zugunsten der Minderkomponente (B) verändert, doch traten weitere Fremdsignale auf, die auf Zersetzung der Probe schließen ließen und durch Verlängerung der Reaktionszeit zunahm (Abbildung 156).

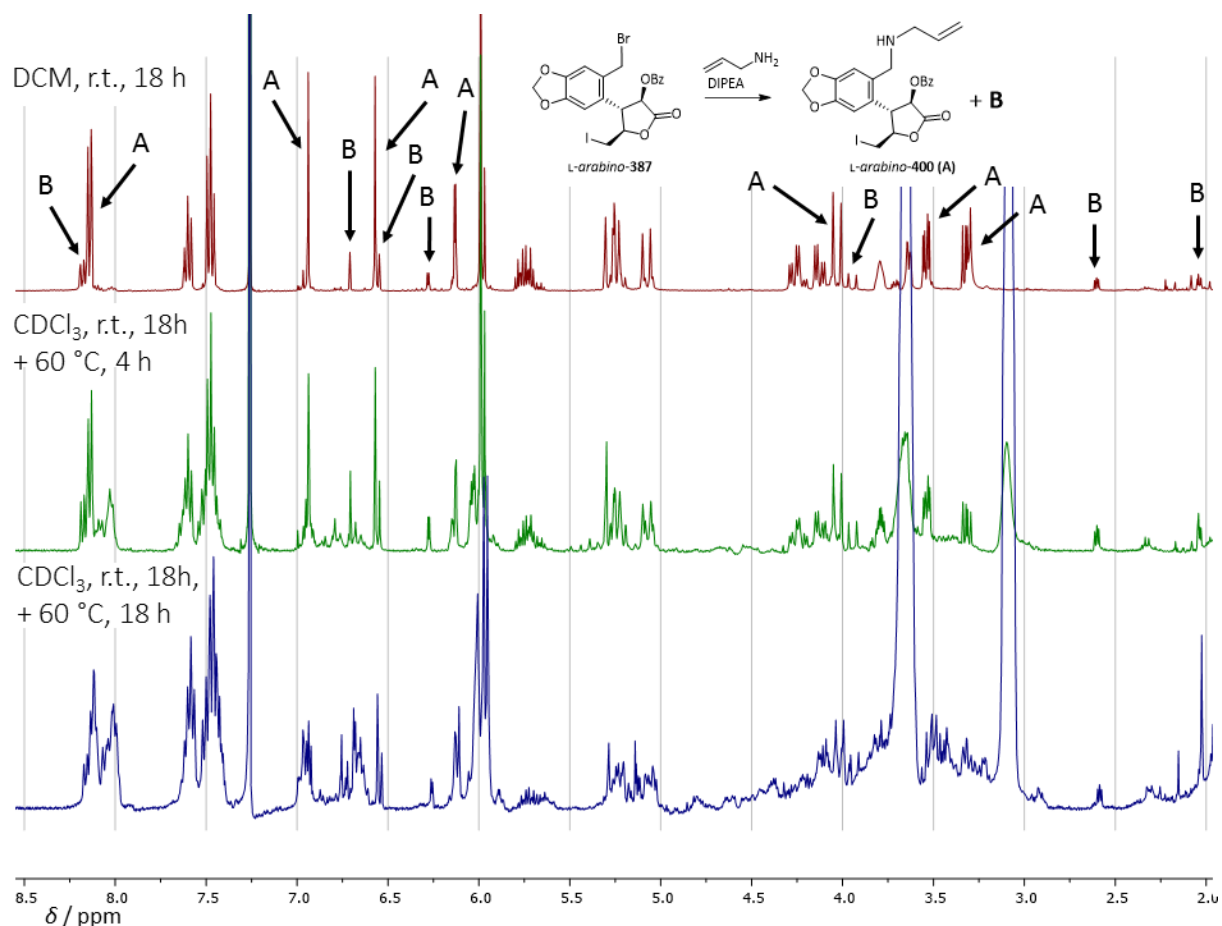


Abbildung 156: Entwicklung der ^1H -NMR-Spektren (400 MHz, CDCl_3) von *L-arabino-400* bei Erhitzen in CDCl_3 .

Der Ansatz wurde wiederholt, wobei *L-arabino-387* dieses Mal in DMF mit 3-Propenylamin (**399**) und zwei Äquivalenten Hünig-Base umgesetzt wurde: Nach 18 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Probe aufgearbeitet und dasselbe Ergebnis erhalten wie zuvor in Dichlormethan: Die beiden Komponenten A und B lagen in einem Verhältnis $\text{A/B} = 85:15$ vor (Abbildung 157).

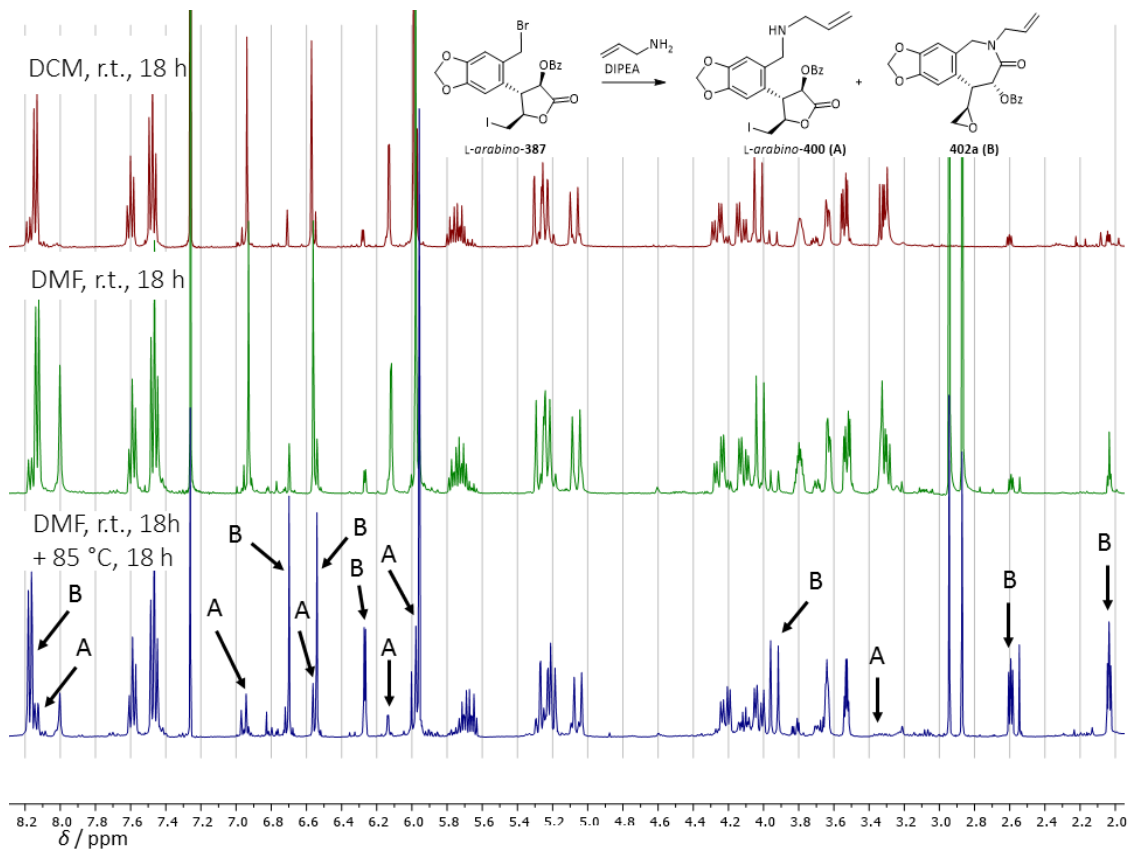


Abbildung 157: Veränderung der ^1H -NMR-Spektren bei Erhitzen von Amin **L-arabino-400** in DMF.

Die Probe wurde daraufhin erneut angesetzt und 18 Stunden auf 85 °C erhitzt, wodurch das Verhältnis auf A/B = 15:85 verändert werden konnte (57% bezogen auf Dihalogenid **387**, Abbildung 157). Komponente B wurde als das Oxyran- ϵ -lactam **402a** identifiziert (Abbildung 158). Eine vollständige Trennung beider Komponenten war auch per HPLC nicht möglich.

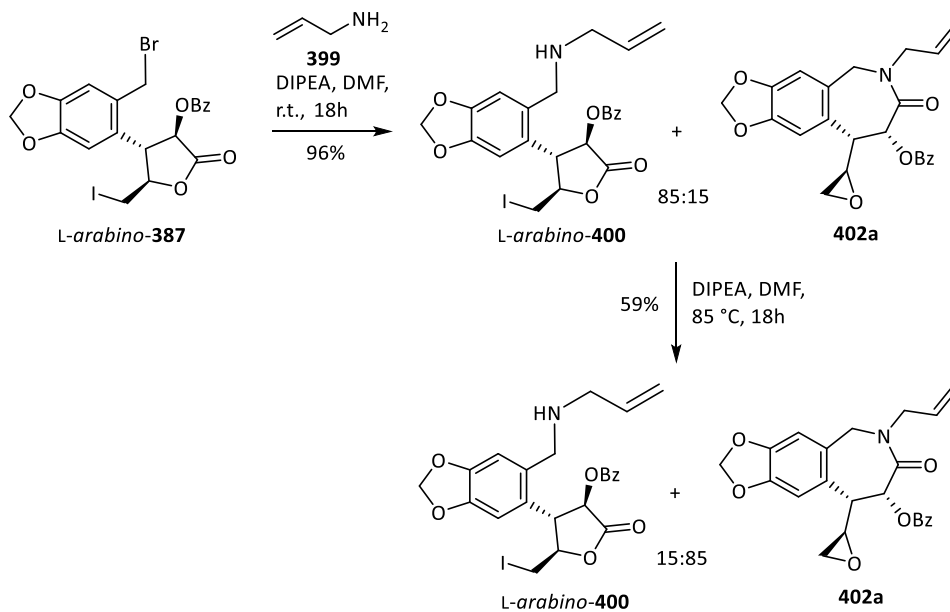


Abbildung 158: Erzeugung von Lactam **402a**.

Das epimere *D*-xylo-**387** wurde völlig analog in DMF mit 3-Propenylamin (**399**) umgesetzt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur lag hier bereits ein Verhältnis von 23:77 zugunsten des Lactams **402b** vor, bei einer Gesamtausbeute von 65%. Nach erneutem Ansetzen und Erhitzen der Probe (1 Äq. DIPEA, DMF, 85 °C, 18 h) konnte das Lactam **402b** nahezu rein in 41% Gesamtausbeute erhalten werden.

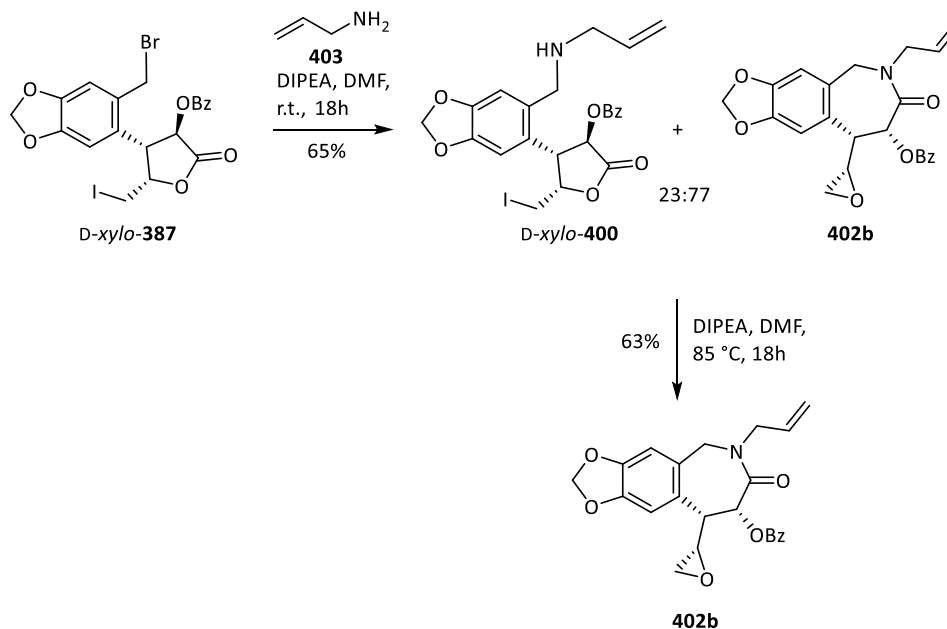


Abbildung 159: Erzeugung von Amid **402b**.

Die auf diese Weise zugänglich werdenden Oxiranyl- ϵ -lactame **402a** und **402b** sind strukturell eng verwandt mit jenem, welches Vanecek nur in sehr niedrigen Ausbeuten durch Epoxidierung des Vinyl- ϵ -lactams **164** darstellen konnte (**165**, Abbildung 160, vergl. Abschnitt 1.3.3). Die Reaktion führt damit unmittelbar auf den von Vanecek bereits verworfenen Synthesepfad zurück. Da der Ringschluss, wie bei Vanecek, über die Carbonylfunktion erfolgt, wird das in der Aza-Claisen-Umlagerung über das Säurefluorid eingeführte Sauerstoffatom überflüssig. Stattdessen übernimmt der Epoxid-Sauerstoff dessen Funktion.

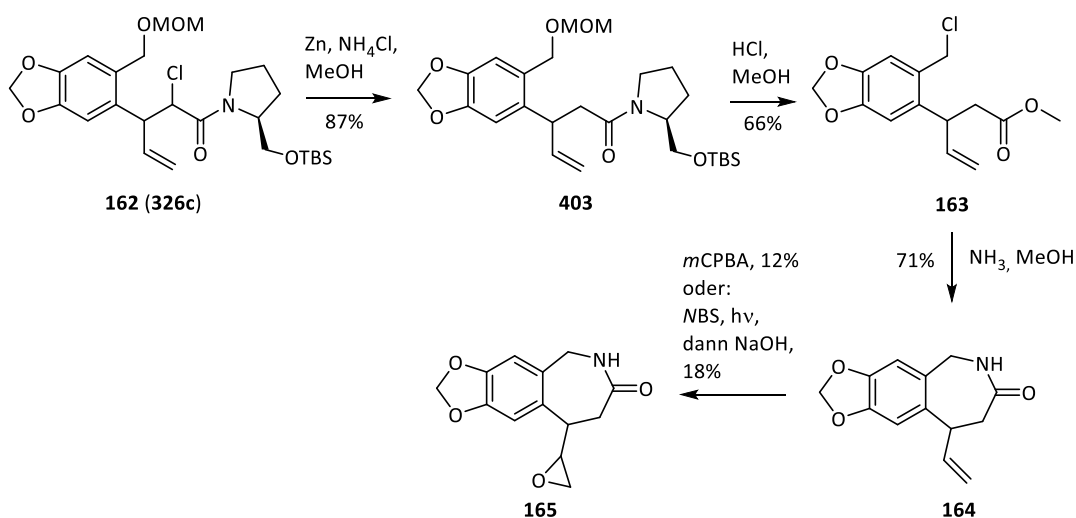


Abbildung 160: Von Vanecek durchgeführte Oxiranyl- ϵ -lactamsynthese.

Auf dieser Grundlage wurde die Synthese der Nutzung der im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Lactambildungs-Epoxidierungs-Kaskade angepasst. So wurden die notwendigen Transformationen, ausgehend von dem 2-Chlor-4-pentensäureamid *anti*-**326b**, reproduziert, welches reaktiv dechloriert wurde (Abbildung 161).

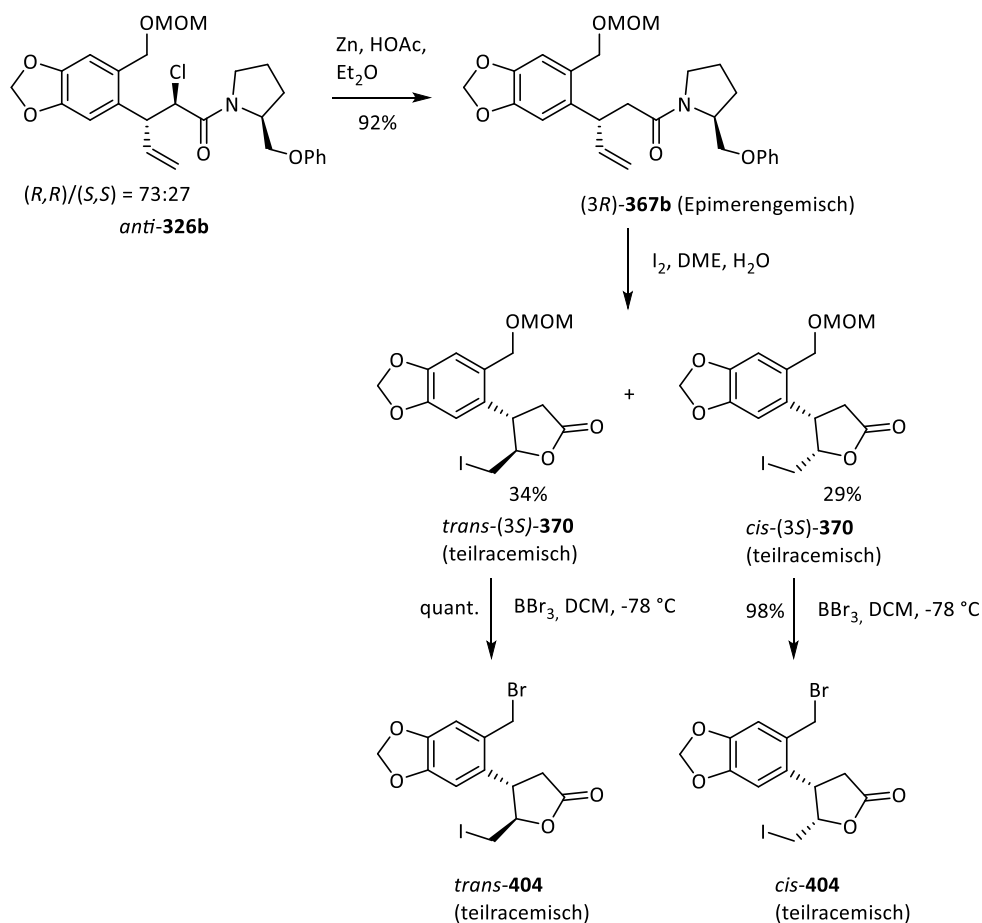
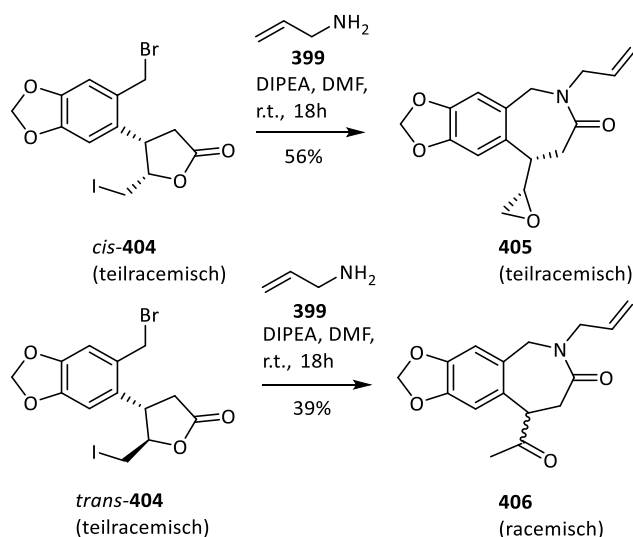


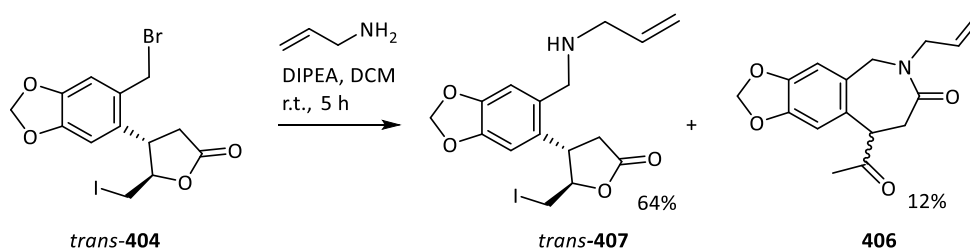
Abbildung 161: Synthese von 2-unsubstituierten Iodlactonen mit Brom in Benzylposition.

Aus dem dechlorierten Amid (*3R*)-**367b** wurden die 2-unsubstituierten Iodlactone *cis*- und *trans*-(3S)-**370** erzeugt. Die Epimere konnten auf dieser Stufe säulenchromatographisch getrennt werden (vergl. Abschnitt 2.8.2.1). Diese wurden anschließend separat mit der bewährten Methode in die Benzylbromide **404** überführt.

Die Umsetzung des *cis*-Epimers mit 3-Propenylamin (**399**) in DMF erreichte nach 18 Stunden bei Raumtemperatur bereits vollständigen Umsatz, wobei das erwartete Oxiranyl- ϵ -lactam **405** in 56% Ausbeute erhalten wurde. Aus dem *trans*-konfigurierten Derivat hingegen entstand unter gleichen Bedingungen das Methylketon **406** (Abbildung 162). Der sehr niedrige, gemessene Drehwert legt eine Racemisierung des Ketons nahe.

Abbildung 162: Umsetzung der Dihalogenide *cis*- und *trans*-**407** mit 3-Propenylamin.

Durch Umsetzung des Dihalogenids *trans*-**404** in Dichlormethan mit einer Reaktionszeit von fünf Stunden konnte das Produkt **407** der Monosubstitution als Hauptprodukt erhalten werden. Der Ansatz zeigt, dass auch hier zunächst die Substitution in Benzylstellung erfolgt. Zudem konnten bereits 12% des Methylketons **406** als Nebenprodukt isoliert werden.

Abbildung 163: Bildung des Monosubstitutionsprodukts **407**.

2.10.2.1 Schlussfolgerungen

Die ϵ -Lactam-Epoxid-Bildungskaskade durch Umsetzung dihalogener γ -Lactone mit 3-Propenylamin (**399**) ermöglicht die Synthese von Oxiranyl- ϵ -lactamen, welche auf anderem Wege schwer zugänglich sind. Die Reaktion erfordert bei Anwesenheit der Benzoyloxygruppe in 2-Position deutlich höhere Temperaturen. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist zudem stark von der Konfiguration der 3-Position des Lactons abhängig.

Aufgrund der Isolierung der Zwischenprodukte *L-arabino*-**400** und *trans*-**407** kann davon ausgegangen werden, dass zunächst die Substitution von Bromid in der Benzylposition durch 3-Propenylamin erfolgt. Wird vereinfacht von einer Briefumschlag-Konformation des γ -Lactonrings ausgegangen, so steht bei einer (3,4)-*cis*-Konfiguration ein Substituent pseudoaxial, während sich der jeweils andere in einer pseudoäquatorialen Position befindet. Wenn die Iodmethylgruppe pseudoäquatorial steht, ist die Ausrichtung des π^* -Orbitals der Carbonylfunktion zu dem Arylsubstituenten in 3-Position günstig für den intramolekularen Angriff durch das Amin (Abbildung 164).

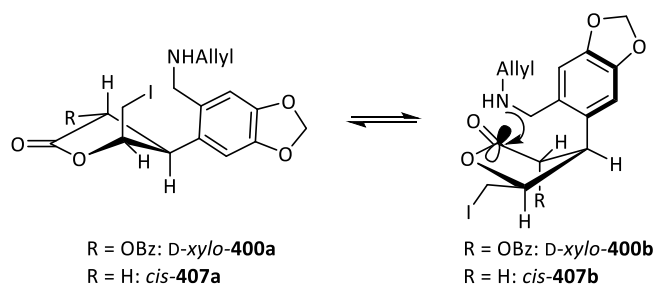


Abbildung 164: Lactambildung aus einem (3,4)-cis-konfigurierten Iodlacton:
Betrachtung der Konformationen.

Bei dem 2-Benzoyloxy-substituierten Derivat D-xylo-**400** erfordert diese Konformation die ungünstige pseudoaxiale Position sowohl der Benzoyl- als auch der Arylgruppe. Der Anteil an dieser energiereichen Konformation im Inversionsgleichgewicht steigt dementsprechend durch ein höheres Maß an thermischer Energie, d.h. bei höheren Temperaturen.

Bei einer (3,4)-*trans*-Konfiguration können sich beide bzw. alle drei Substituenten gleichzeitig in der günstigen pseudoäquatorialen Position befinden. Aus dieser Konformation heraus ist der intramolekulare Angriff auf die Carbonylfunktion aus topologischen Gründen nicht möglich (Abbildung 165). Es erfordert die pseudoaxiale Stellung aller Substituenten, damit der Angriff möglich wird. Dies erklärt, warum das OBz-substituierte Derivat L-arabino-**400** mit Abstand am langsamsten und erst bei erhöhten Temperaturen reagiert.

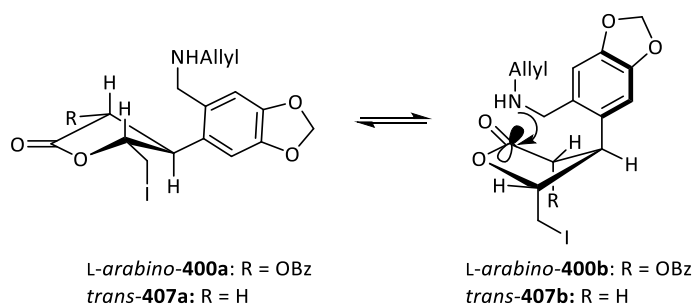


Abbildung 165: Lactambildung aus einem (3,4)-*trans*-konfiguriertem Iodlacton:
Betrachtung der Edukt-Konformationen.

Bei der bevorzugten pseudoäquatorialen Position von Iodmethyl- und Arylsubstituent ist jedoch das Proton in 4-Position für die Aminofunktion gut zugänglich, sodass es zur Eliminierung von Iodwasserstoff kommen kann (Abbildung 166).

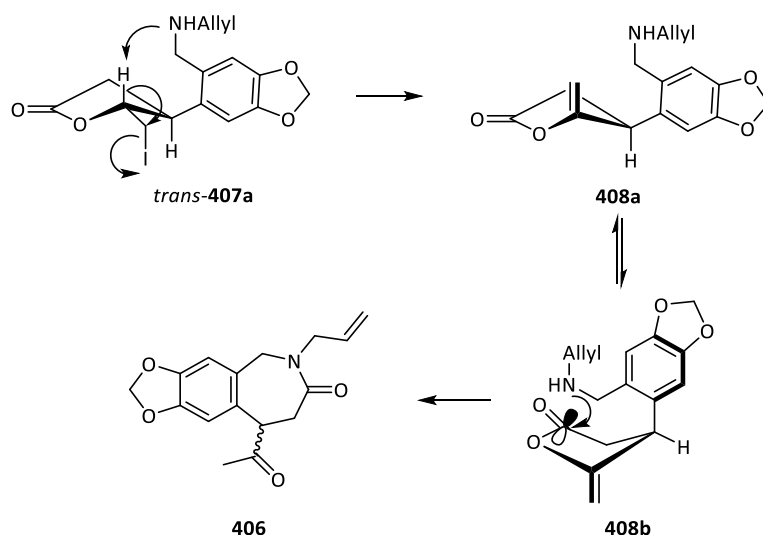


Abbildung 166: Erklärung der Methylketonbildung aus Iodlacton *trans*-410a.

Der entstehende zyklische Enolether **408a** kann nach Ringinversion das ϵ -Lactam bilden, wobei eine Enolatgruppe freigesetzt wird, die über Tautomerie-Gleichgewichte ins Methylketon **406** umwandelt und racemisiert werden kann.

Diese β -Eliminierung erfordert eine *anti*-koplanare Anordnung von Proton und Iodat. In Gegenwart eines Benzoyloxy-Substituenten in 2-Position wird diese Ausrichtung wahrscheinlich durch denselben verhindert, indem er, ebenfalls in pseudoäquatorialer Position, den Halbraum auf der konkaven Seite des Rings beansprucht und das Iodat verdrängt (Abbildung 167). Dies könnte erklären, warum aus *L*-arabino-400a das entsprechende Oxiranyl- ϵ -Lactam und nicht, wie bei dem *trans*-407a, das Methylketon entsteht.

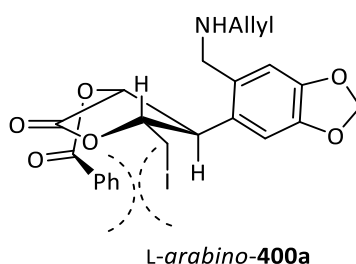


Abbildung 167: Wechselwirkungen zwischen Iodmethyl- und OBz-Gruppe verhindern vermutlich die für die Eliminierung von HI erforderliche *anti*-koplanare Anordnung.

Da der Erfolg der Reaktion offenbar stark von der Vorzugskonformation des Lactonrings abhängt, wurde versucht, mit Bezug auf den Synthesepfad von Meuser (vergl. Abschnitt 1.3.3), zunächst das Lacton zu öffnen. Dazu wurde das dehalogenierte Iodlacton *trans*-370 unter Zemplén-Bedingung mit Methanol umgestert. Auch hier erfolgte, analog zu literaturbekannten Beispielen,⁹³ unmittelbar die Substitution von Iodid zum Epoxid **409** (Abbildung 168).

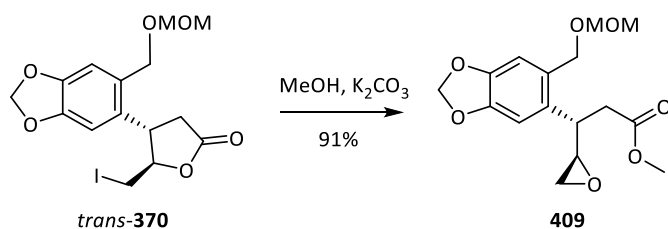
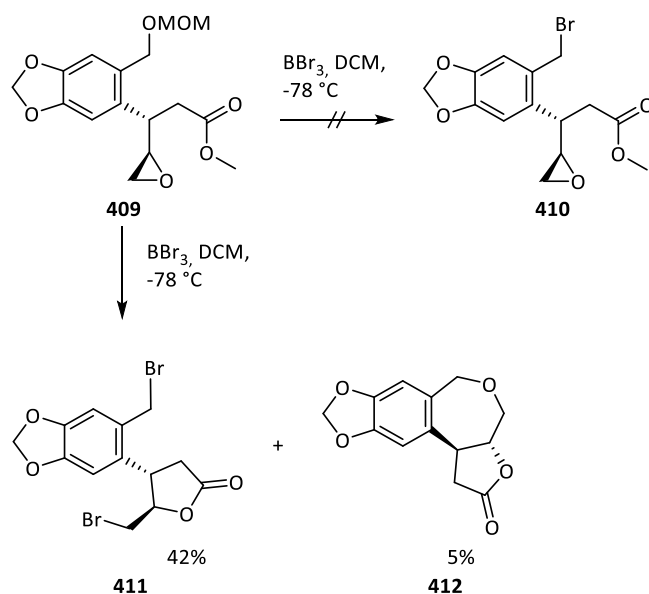


Abbildung 168: Epoxidbildung durch Umesterung eines Iodlactons.

Da die Stereozentren nun nicht mehr Teil eines Ringsystems sind, sollte das erhöhte Maß an konformativer Freiheit die Abhängigkeit der Reaktion von der Konfiguration der 4-Position aufheben. Das im Rahmen der Iodlactonisierung entstehende stereogene Zentrum konnte bisher nicht selektiv erzeugt werden (vergl. Abschnitt 2.8.1). Obwohl Epoxide unter Lewis-sauren Bedingungen in Gegenwart eines Nukleophils leicht geöffnet werden können, wurde versucht, den Methylester **409** mit Bortribromid direkt in das entsprechende benzyliche Bromid **410** zu überführen, aus dem anschließend das Lactam erzeugt werden könnte (Abbildung 169).

Abbildung 169: Umsetzung des Methylesters **412** mit Bortribromid.

Tatsächlich gelang zwar die Umwandlung der MOM-Schutzgruppe in das Bromid, doch blieb die Epoxid-Struktur nicht erhalten. Stattdessen kam es zur Rückbildung des γ -Lactonringes, welcher vermutlich nach einem Angriff von Bromid an das aktivierte Epoxid entsteht (Abbildung 170).

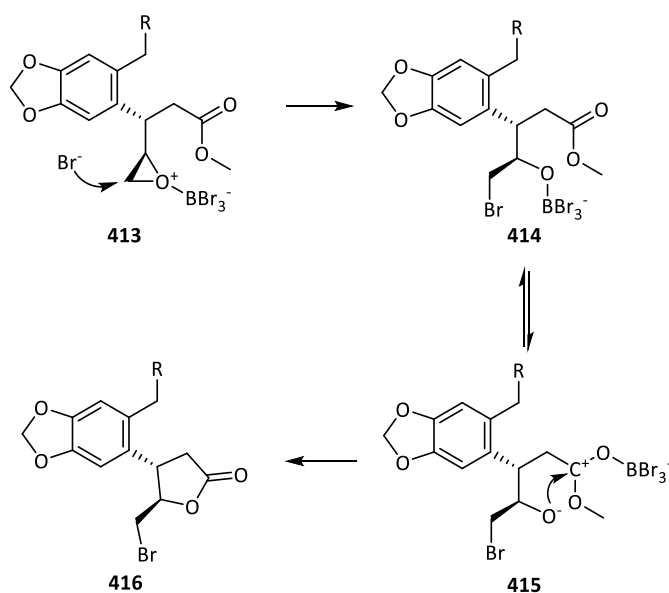


Abbildung 170: Vermuteter Mechanismus der Lactonrückbildung aus Methylester **409**.

Daneben wurde in geringen Mengen das Benzoxepin **412** erhalten, welches ebenfalls durch Öffnung des Epoxids, vermutlich durch nukleophilen Angriff der Esterfunktion und anschließende Etherbildung durch das frei werdende Alkoholat **418**, gebildet wurde (Abbildung 171). Dieses Nebenprodukt zeigt, dass die Bildung eines 7-Ringes über diese beiden Positionen prinzipiell möglich ist.

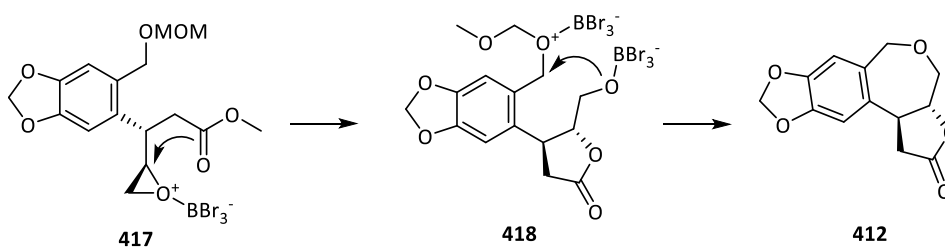


Abbildung 171: Vermuteter Mechanismus der Benzoxepinbildung ausgehend von Methylester **409**.

3 Zusammenfassung & Ausblick

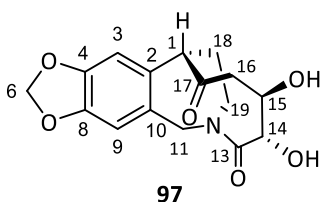
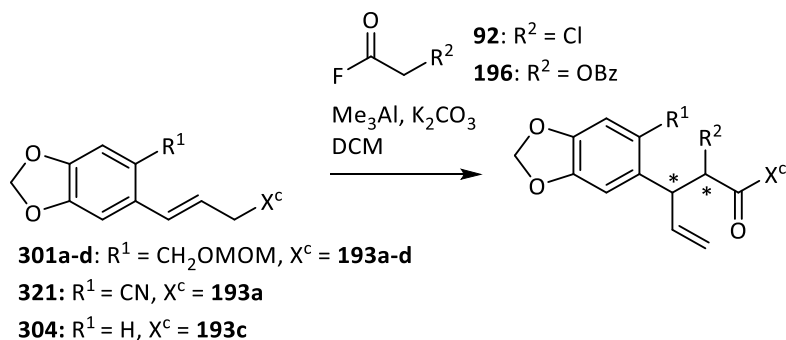


Abbildung 172: Struktur des Cripowellin-Aglycons.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen zur stereoselektiven Totalsynthese des Cripowellin-Aglycons durchgeführt. Die Synthese wurde rund um die Auxiliar-kontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Reaktion als diastereoselektiver Schlüsselschritt geplant. Diese Reaktion soll zur Einstellung des Stereozentrums an C-1 des Aglycons dienen.

Nachdem die dafür als Edukte benötigten Allylamine mit Bezug auf Synthesen von Vanecek,⁴⁶ Judt⁵³ und Laabs⁴⁵ sowie über eine für Benzonitrile entwickelte Synthese dargestellt worden waren, wurde die Umlagerung eingehend untersucht. Dabei wurden sowohl das Auxiliar (R^2), das Säurefluorid (R^3) als auch das Substrat, bezüglich der Substitution des Arylrestes (R^1), variiert (Tabelle 24).

Tabelle 24: Übersicht über die erprobten Kombinationen bei der Aza-Claisen-Umlagerung.



X^c							
R^1	CH ₂ OMOM	CN	CH ₂ OMOM	CH ₂ OMOM	H	CH ₂ OMOM	CH ₂ OMOM
R^2	OBz: 324a Cl: 326a	OBz: 340a Cl: 340b	OBz: 324b	OBz: 324c Cl: 326b	OBz: 341	OBz: 324d	Cl: 326c

Mit Ausnahme von Auxiliar **193d** wurde bei allen Kombinationen, wie von der Theorie vorhergesagt, das (2*R*,3*R*)-konfigurierte 4-Pentensäureamid als Hauptprodukt erhalten. Unerwartet war hingegen, dass in vielen Fällen hohe Anteile an (2*R*,3*S*)-konfigurierten Nebenprodukten isoliert wurden, was für niedrige simple Diastereoselektivitäten der Umlagerungsreaktionen spricht.

Während sich der Anteil an (2*R*)-konfigurierten Produkten, mit Ausnahme von **193d**, in Abhängigkeit vom Auxiliar zwischen 74% und 100% bewegt, zeigte sich, dass das Maß der simplen Diastereoselektivität wesentlich von der Wahl des Säurefluorids (R^3) und der Substitution des Substrats (R^1) beeinflusst wurde. So führten die Kombinationen aus Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) als Reagenz und MOM-Schutzgruppe oder Nitrilfunktion im Substrat zu einer Begünstigung der Bildung von *syn*-Produkten. Mit demselben Säurefluorid und Auxiliar konnte ohne Substituent in *ortho*-Position des Arylrestes ($R^1 = H$) hingegen vollständige simple Diastereoselektivität erzielt werden.

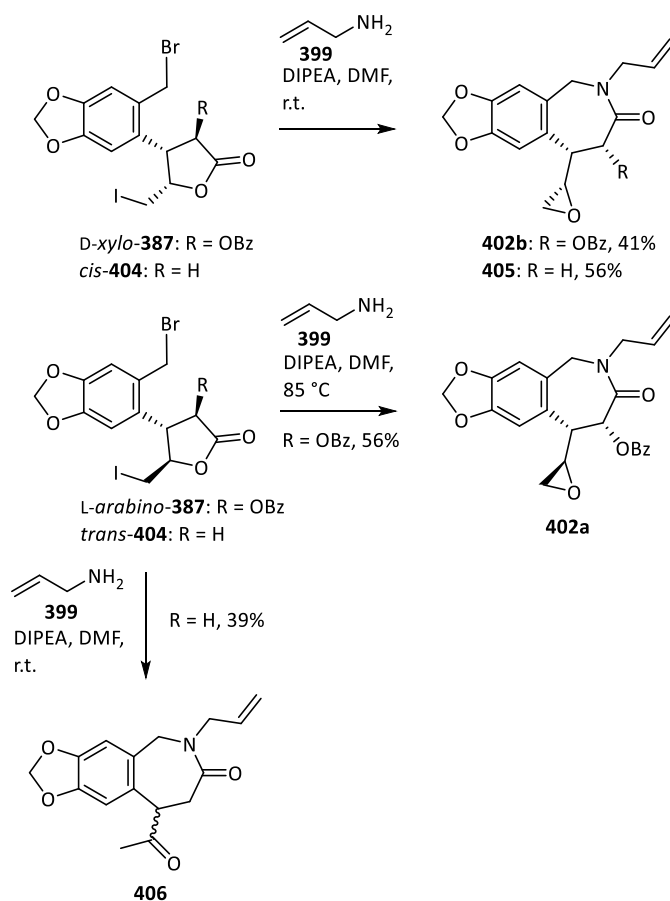
Die in Vorarbeiten bewährten, sterisch anspruchsvollen Auxiliare **193a** und **193e** zeigten die effektivste Induktion auf die 2-Position der Umlagerungsprodukte. Die höchsten Gesamtausbeuten wurden jedoch mit **193c** erzielt, da hier vermutlich ein deutlich geringeres Maß an von-Braun-Abbau auftritt. Diese Fragmentierungsreaktion trat insbesondere bei tieferen Temperaturen verstärkt als Nebenreaktion in Erscheinung.

Aufgrund der hervorragenden simplen Diastereoselektivität und der hohen Gesamtausbeuten lieferte das *ortho*-unsubstituierte Allylamin **304** die höchste Ausbeute an *anti*-Hauptprodukt (68%) und ist deshalb für die Entwicklung der Naturstoffsynthese besonders interessant.

Bei allen Umlagerungsprodukten, die über eine MOM-geschützte Hydroxymethylfunktion verfügen ($R^1 = CH_2OMOM$), konnte die absolute Konfiguration mit Bezug auf die Röntgenkristallstrukturanalyse von (2*R*,3*S*)-**324d** durch den Vergleich von Derivaten, insbesondere Iodlactonen, aufgeklärt werden.

Die Beobachtung von Amid-Rotameren war in Fällen, in denen das betreffende Gleichgewicht sehr ausgeprägt war, über chemischen Austausch in den NOE-Spektren der Verbindungen möglich. Die chemischen Verschiebungen der Signale der beobachteten Rotamerenpaare folgten einem Muster, welches sich auch bei Derivaten erkennen ließ, bei denen zwar ein doppelter Signalsatz erkennbar, der Nachweis über chemischen Austausch jedoch nicht möglich war.

Im weiteren Verlauf der Naturstoffsynthese wurde der Aufbau des Benzazepinringes in Angriff genommen. Hierbei wurde eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, ausgehend von MOM-geschützten 4-Pentensäureamiden nach Iodlactonisierung und Überführung der MOM-Schutzgruppe in ein Benzylbromid, die erhaltenen Dihalogenide durch Umsetzung mit 3-Propenylamin in Oxiranyl- ϵ -lactame zu überführen. Da die Iodlactonisierungen Epimerengemische im Verhältnis *xylo/arabino* = 63:37 (aus (2*R*,3*R*)-**324c**) bzw. *cis/trans* = 46:54 (aus *anti*-**367b**) erzeugte, wurden je zwei Epimere getrennt voneinander eingesetzt (Abbildung 173).

Abbildung 173: Untersuchungen zur Darstellung von Oxiranyl- ϵ -lactamen.

Diese Reaktionskaskade überwindet das Problem der Epoxidierung der von Vanecek synthetisierten Vinyl- ϵ -lactame, welche nur in sehr niedrigen Ausbeuten gelang.⁴⁶ Während sich die beiden 2-OBz-substituierten Epimeren D-xylo- und L-arabino-387 in das entsprechende Epoxid überführen ließen, gelang dies im Falle der 2-unsubstituierten Analoga nur mit der *cis*-Form. Vermutlich verhindert der große Substituent in 2-Position von L-arabino-387 die *anti*-koplanare Ausrichtung, die für die Eliminierung von Iodwasserstoff notwendig ist und bei *trans*-404 zur Bildung eines Methylketons führt. Dies bedeutet, dass im Falle der 2-unsubstituierten Derivate 54% des bei der Iodzyklisierung entstehenden Epimerengemisches nicht für die Lactambildung genutzt werden können.

Die Ausbeuten der 2-OBz-substituierten Derivate wurden durch mehrmaliges Aufarbeiten und Wiederansetzen der Reaktion gemindert. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde noch nicht durchgeführt. Es ist anzunehmen, dass durch die geeignete Wahl der Reaktionstemperatur, der Hilfsbase und der Konzentration sich die Ausbeuten in größeren Ansätzen steigern lassen. Im Angesicht der Tatsache, dass *in situ* gleichzeitig zwei wichtige Strukturtransformationen mit Lactambildung und Epoxidierung erfolgen, sind die bereits erhaltenen Ausbeuten als vielversprechend einzustufen.

Die Benzoyloxygruppe müsste im späteren Verlauf der Synthese entfernt werden. Sie befände sich an der späteren C-18-Position des Aglycons, welche unsubstituiert ist. Um dieses Problem zu umgehen, sind verschiedene Strategien denkbar. Naheliegender ist es zunächst, die Reaktionskaskade an einem

2-Chloriodlacton zu erproben. Sollte der sterische Anspruch des Chloratoms ausreichen, um die β -Eliminierung zu verhindern, ließe sich die reduktive Dechlorierung im Anschluss an die Oxiranyl- ϵ -lactam-Synthese durchführen.

Ein anderer Lösungsansatz sieht die diastereoselektive Iodzyklisierung vor, die so durchgeführt werden müsste, dass selektiv (3,4)-*cis*-konfigurierte γ -Lactone gebildet werden. Dies wäre insbesondere dann möglich, wenn man die entsprechenden 4-Pentensäuren als Edukte einsetzen würde. Da die *trans*-konfigurierten Iodlactone die thermodynamisch günstigen Produkte darstellen, während die *cis*-Iodlactone bevorzugt unter kinetischer Kontrolle gebildet werden, könnte bereits durch Wahl der Reaktionsbedingungen eine Selektivität erzielt werden.^{56,94} Barlett und Myerson untersuchten die Iodlactonisierung von *rac*-3-Phenyl-4-pentensäure (**419**) und konnten mit *N*-Iodsuccinimid in Chloroform ein *cis/trans*-Verhältnis von 4:1 erzielen.⁹⁵

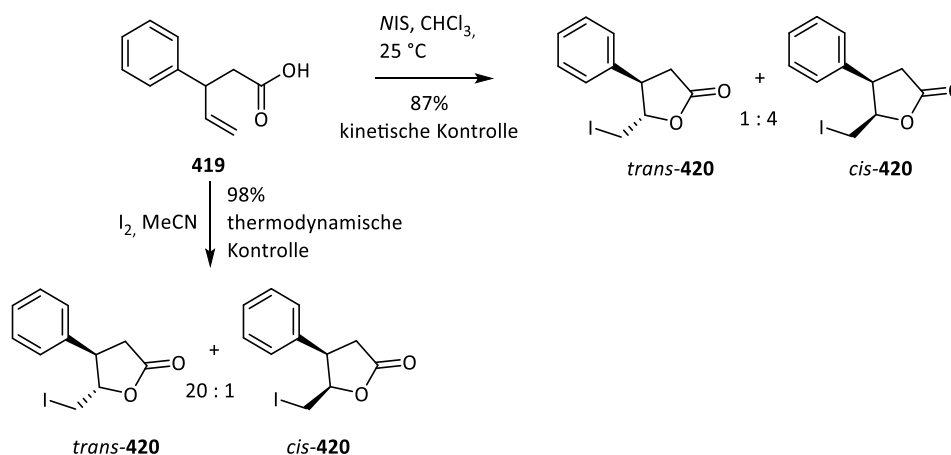


Abbildung 174: Von Barlett und Myerson durchgeführte, thermodynamische und kinetische Iodlactonisierungen.⁹⁵

An dieser Stelle sei auf die enge strukturelle Verwandtschaft der dort verwendeten 3-Phenyl-4-pentensäure (**419**) mit den 3-Aryl-4-pentensäureamiden, die als Umlagerungsprodukte erhalten wurden, hingewiesen. Eine weitere gängige Variante für die kinetische Kontrolle ist die Umsetzung mit Iod in Gegenwart von wässrigem Natriumhydrogencarbonat.⁵⁶ Da die *cis*-Selektivität vermutlich auf der Bildung eines Acylhypoiodit-Intermediats beruht und bei der Zyklisierung von Carbonsäureamiden in dieser Ausprägung nicht beobachtet wird,⁵⁶ wäre zuvor eine Hydrolyse des Amids zur Carbonsäure notwendig. Damit würde zudem der Einfluss des chiralen Auxiliars auf den stereochemischen Verlauf der Iodlactonisierung unterbunden werden. So könnte das nach der Iodzyklisierung des Amids erhaltene Epimer *trans*-**370**, welches für die Lactambildung nicht genutzt werden kann, reduktiv zur Säure geöffnet und *cis*-selektiv wieder zyklisiert werden.

Eine weitere Möglichkeit, die Diskriminierung von *trans*-**404** zu umgehen, wäre die bereits durchgeführte Öffnung des Iodlactons durch Umesterung, wobei das Epoxid **409** bereits isoliert wurde. Die ϵ -Lactambildung könnte im Anschluss durchgeführt werden (Abbildung 175).

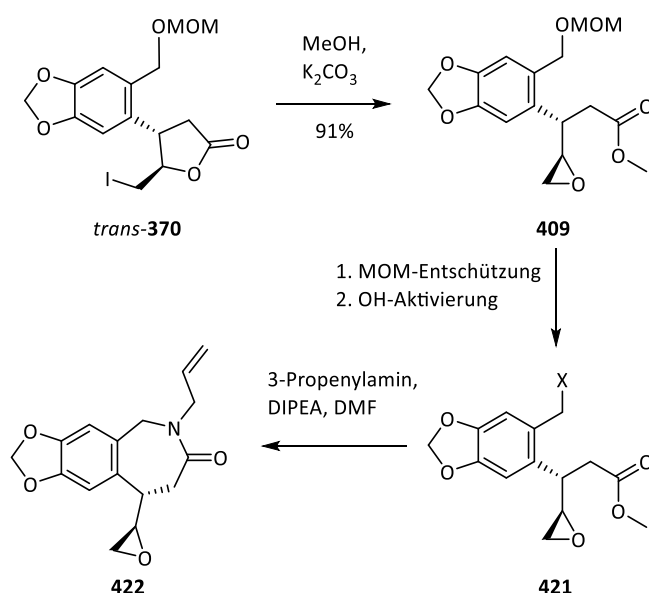


Abbildung 175: Alternative Syntheseroute zur Darstellung von Oxiranyl- ϵ -lactamen.

Zuvor allerdings ist die Entschützung und Aktivierung des als MOM-Ether maskierten Alkohols notwendig. Bei Verwendung gängiger Brønsted- und Lewis-saurer Reagenzien wie Salzsäure⁹⁶ oder den im Vergleich zu dem erfolglos getesteten Bortribromid weniger elektrophilen Catecholborhalogeniden⁹⁷ besteht die Gefahr der Aktivierung und Öffnung des Epoxids.⁹⁷

Ist die Umwandlung der MOM-Gruppierung in Gegenwart des Epoxids deshalb nicht möglich, so könnte sie vorher auf Stufe des Iodlactons erfolgen. Das bereits isolierte Dihalogen- γ -lacton *trans*-**404** könnte mit Bis(3-propenyl)-amin (**423**) in Benzylposition monosubstituiert werden. Eine solche gezielte Umsetzung gelang bereits mit 3-Propenylamin. Anschließend könnte die ringöffnende Epoxidsynthese durch Umesterung durchgeführt werden, bevor nach gezielter Spaltung der *N*-Allylgruppen die Lactambildung eingeleitet werden würde (Abbildung 176). Für die Pd(0)-katalysierte Allylabsplattung in Gegenwart von Epoxidfunktionen sind Beispiele in der Literatur bekannt.⁹⁸

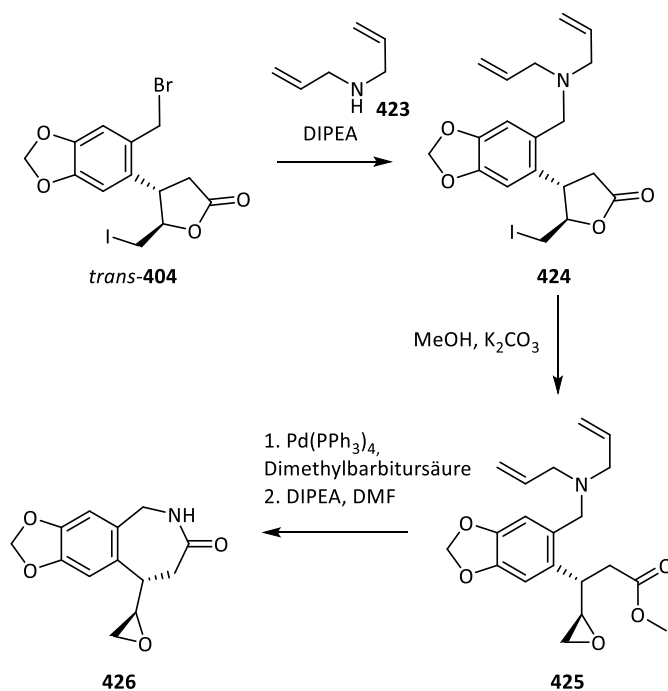


Abbildung 176: Alternative Route zur Darstellung von Oxiranyl-ε-lactamen zur Umgehung der MOM-Entschützung in Gegenwart der Epoxidfunktion.

Eine derartige Trennung von Epoxidierung und Lactambildung würde, ausgehend von *trans*-**404**, zwei zusätzliche Stufen erfordern, hätte aber vermutlich den Vorteil, dass das *trans*-Epimer eingesetzt werden könnte. Dieses stellt, bei Verwendung der entsprechenden 3-Aryl-4-pentensäure als Edukt, das thermodynamisch günstigste Iodlactonisierungsprodukt dar und ließe sich mit hoher Wahrscheinlichkeit diastereoselektiv erzeugen.

Ausgehend von den Lactamen **405** und **422** müsste im weiteren Verlauf der Synthese die Öffnung des Epoxids durch Addition von Vinylcupratgrignard-Reagenz erfolgen. Der dabei entstehende Alkohol könnte durch eine Silylgruppe wie TBS geschützt werden, die sich selektiv unter milden Bedingungen entfernen ließe. Die Konfiguration der entstehenden Alkoholfunktion wäre von der relativen Konfiguration des eingesetzten γ-Lactons abhängig und kann den späteren stereochemischen Verlauf der Naturstoffsynthese beeinflussen (Abbildung 177).

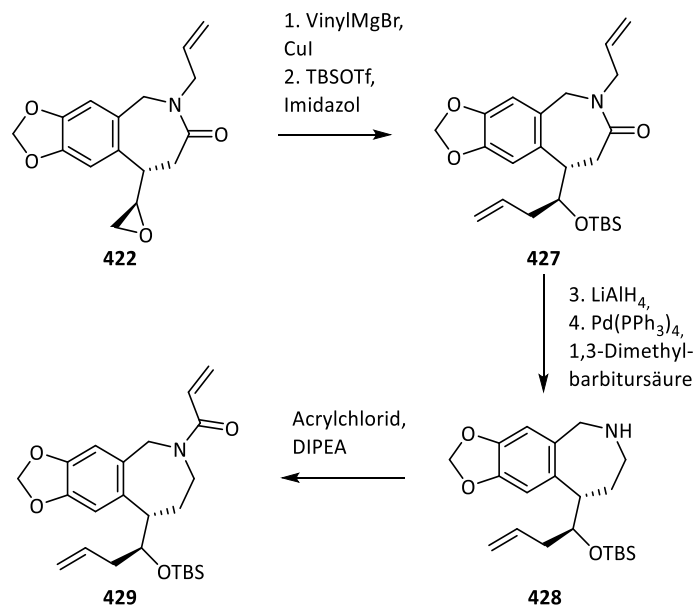


Abbildung 177: Aufbau der Seitenkette in C1-Position des Zielmoleküls.

Die Reduktion des Amids zum Amin könnte vor oder nach der Grignard-Reaktion durchgeführt werden. Mit dem Pearson-weichen Cupratgrignard-Reagenz sollte aber eine Addition an den Amidcarbonylkohlenstoff umgangen werden. Eine solche Reduktion wurde von Vanecek an Vinyl- ϵ -lactam **165** bereits erfolgreich mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt (vergl. Abschnitt 1.3.3). Zur Überführung in das entsprechende *N*-Acrylamid muss gegebenenfalls zudem die *N*-Allylgruppe abgespalten werden. Üblicherweise wird die Allylgruppe dazu in Gegenwart eines schwachen Nucleophils (1,3-Dimethylbarbitursäure) in einen Allylpalladium(0)-Komplex überführt. Wie im Syntheseplan (Abschnitt 2.3) beschrieben, würden die *N*-Acylierung des sekundärenamins und die Ringschlussmetathese folgen, für die üblicherweise Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation zum Einsatz kommen (Abbildung 178).

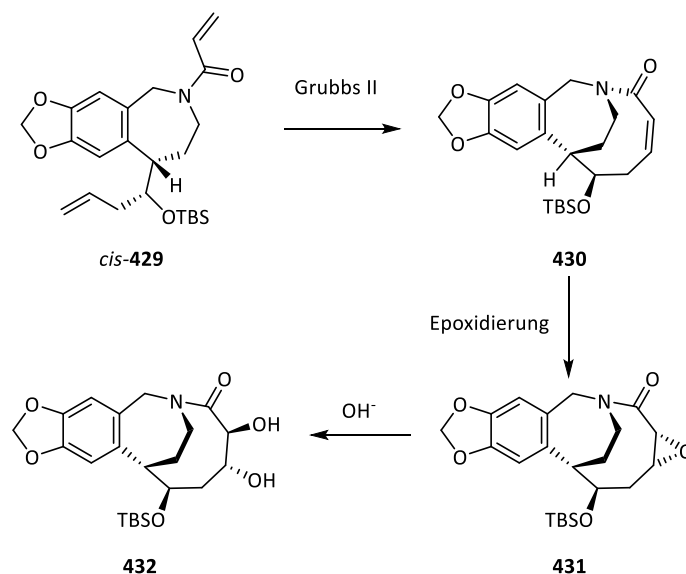


Abbildung 178: Weiterführende Syntheseschritte der Cripowellin-Synthese: Ringschlussmetathese und Dihydroxylierung.

Die Epoxidierung der Doppelbindung muss, wie im Synthesepan ausgeführt, selektiv von der α -Seite des Moleküls erfolgen. Hier wäre es denkbar, den dirigierenden Effekt der Sauerstofffunktion des Homoallylsystems nach deren Entschützung zu nutzen. Dies würde eine *trans*-Konfiguration der Stereozentren erfordern, sodass der Bicyklus auf *trans*-konfigurierte Iodlactone zurückgeführt werden würde. Bei einer *cis*-Konfiguration hingegen könnte die TBS-Schutzgruppe zur Abschirmung der β -Seite dienen (Abbildung 178).

Für Hydroxygruppen-dirigierte Epoxidierungen eignen sich insbesondere Hydroperoxide unter Katalyse durch Vanadium(V)-Reagenzien wie Vanadium(V)-oxytriisopropoxid ($\text{VO}(\text{O}i\text{Pr})_3$) oder Vanadylacetylacetonat ($\text{VO}(\text{acac})$) (Abbildung 179).⁹⁹ Sie können neben anderen frühen Übergangsmetallen wie Zirkonium, Hafnium¹⁰⁰ und Molybdän¹⁰¹ auch für die hydroxydirigierte Epoxidierung von Homoallylalkoholen eingesetzt werden.¹⁰² Entsprechende Beispiele für die Epoxidierung von zyklischen Homoallylalkoholen finden sich in der Literatur für sechs-¹⁰¹ und siebengliedrige¹⁰³ Systeme. Ob und wie sich eine Substratdirektion nutzen lässt, hängt letztlich stark von der Vorzugskonformation des ungesättigten Bicyklus **430** ab und ist schwer vorherzusagen.

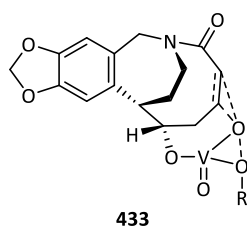


Abbildung 179: Mögliche Hydroxy-Direktion bei der Epoxidierung unter Vanadium(V)-Katalyse.

Um die hohe Ausbeute bei der Umlagerung des *ortho*-unsubstituierten Allylamins **304** zum 4-Pentensäureamid **341** nutzen zu können, ist die Einführung eines Kohlenstoffatoms in *ortho*-Position des Aromaten erforderlich. 4-Substituierte 1,3-Benzodioxol-Systeme (Piperonylsysteme) lassen sich via Blanc-Reaktion in die entsprechenden 5-Halogenmethylderivate überführen (Abbildung 180).¹⁰⁴ Dies würde es ermöglichen, die durch den *ortho*-Substituenten bei der Umlagerung verursachten Probleme zu umgehen.

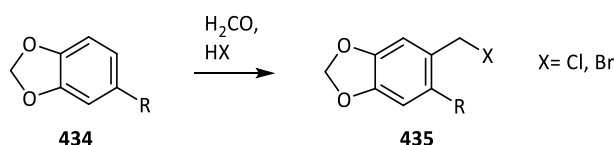


Abbildung 180: Halomethylierung eines Piperonylsystems.

Mit Bezug auf Laabs⁴⁵ ließen sich unter Verwendung von Chloracetylfluorid und einem von L-Prolin abgeleiteten Auxiliar vermutlich die entsprechenden (*2R,3R*)-konfigurierten 2-Chlor-4-Pentensäureamide darstellen. Diese ließen sich durch die nachträgliche Halomethylierung in die oben besprochene Route eingliedern (Abbildung 181).

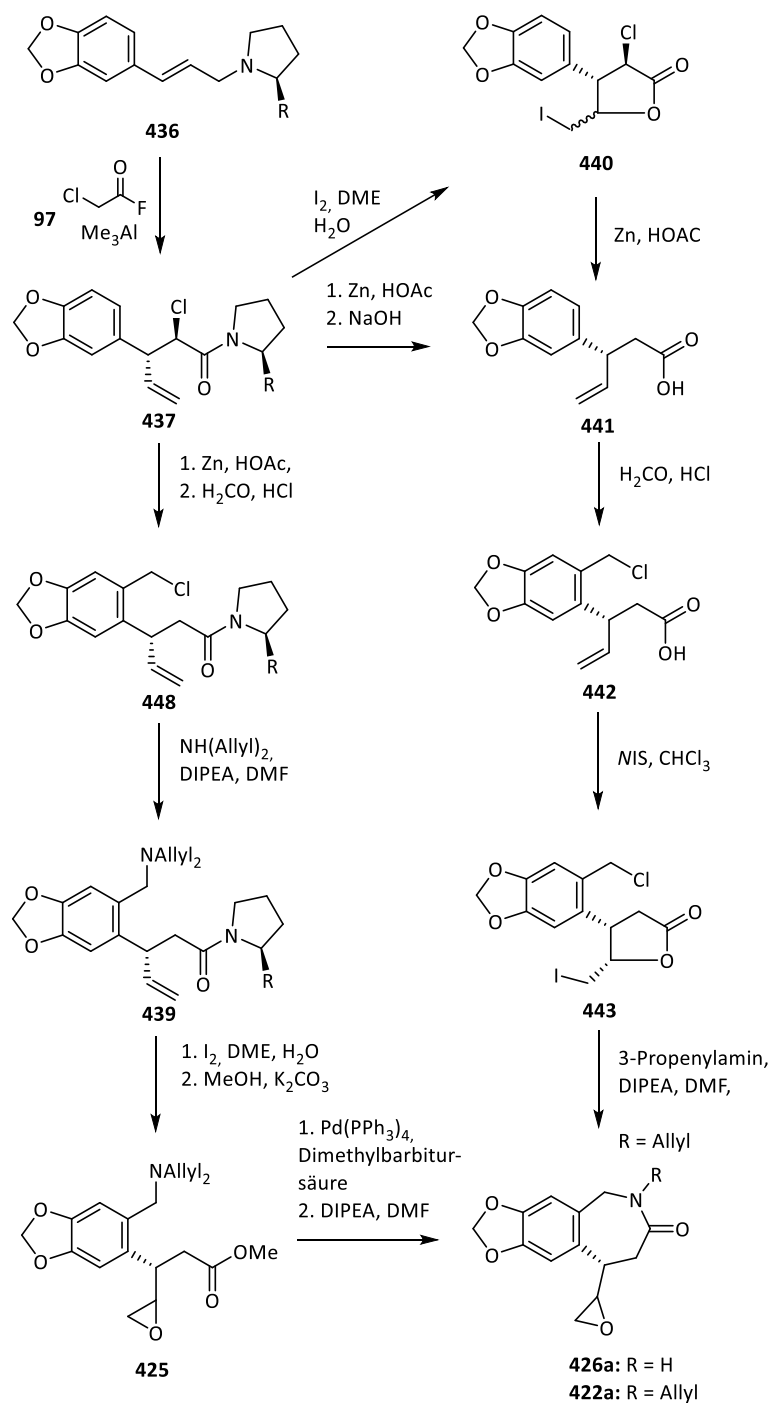


Abbildung 181: Mögliche Routen zur Eingliederung ortho-unsubstituierter 4-Pentensäureamide in Oxiranyl- ϵ -lactamsynthesen.

Ausgehend von (2*S*,3*S*)-**341** könnte auch die bereits angeschnittene Route weiterverfolgt werden, die eine Pictet-Spengler-Reaktion zur Einführung des fehlenden Kohlenstoffatoms bei gleichzeitigem Aze-pinringschluss vorsieht. Diese scheiterte bisher an der notwendigen Funktionalisierung der 5-Position des Amids. Nach Umschüttung der Sauerstofffunktion in einen TBS-Ether gelang die Hydroborierung der Vinylgruppe nicht. Da hierfür eine Abschirmung durch die Silylschutzgruppe als Ursache vermutet wird, könnte die Hydroborierung unter Verwendung einer sterisch weniger anspruchsvollen, basen-stabilen Schutzgruppe wie MOM- oder THP-Ether getestet werden (Abbildung 182).

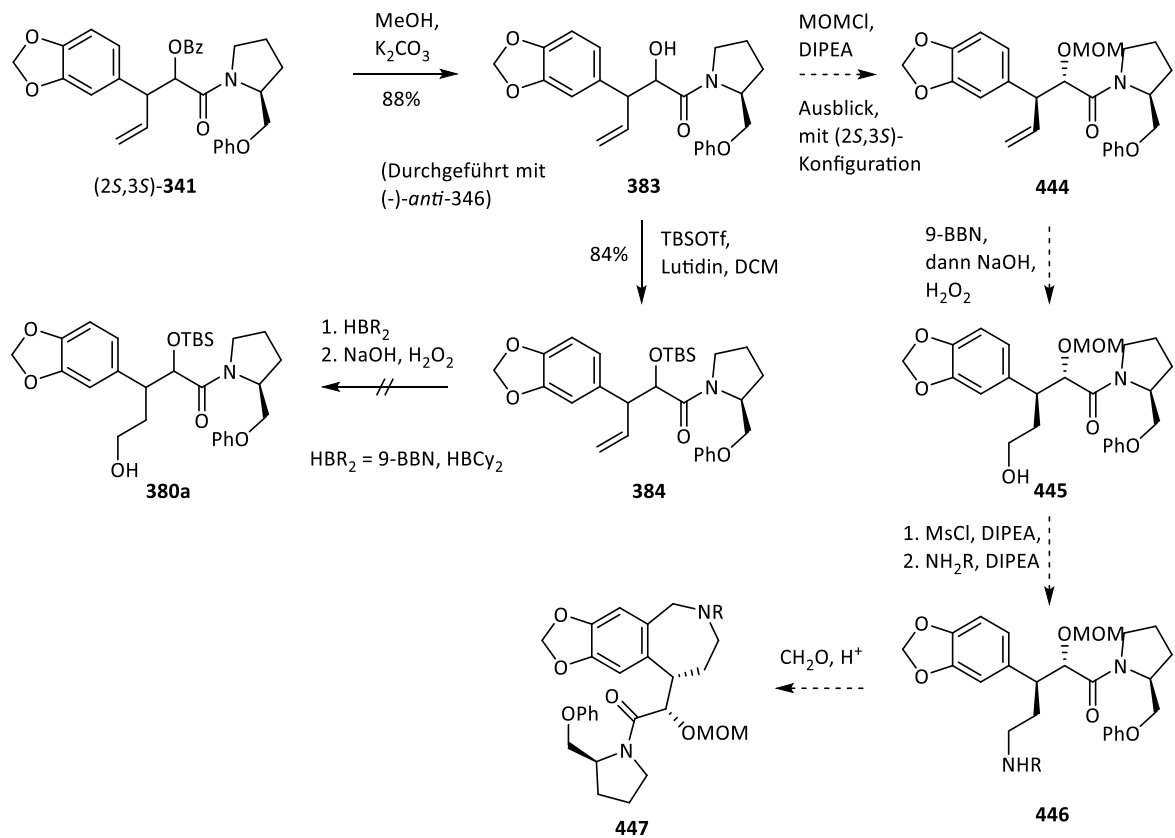


Abbildung 182: Alternative Route zur Benzazepinbildung, ausgehend von $(2S,3S)$ -**341**.

Alternativ könnten auch andere *anti*-Markovnikov-selektive Hydrometallierungen wie Hydrozirkonierung (Schwartz-Reagenz) zur Funktionalisierung der Doppelbindung in Erwägung gezogen werden.

Die vorliegende Arbeit konnte zum Verständnis der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung, wie sie für diese Synthese relevant ist, beitragen. Insbesondere auf Grundlage der Erkenntnisse zur Konfiguration der erhaltenen Produkte und der Kenntnis der Einflüsse von Substrat und Säurefluorid können zukünftige Arbeiten aufbauen. Zur Vervollständigung der Naturstoffsynthese bleibt ein weiter Weg, doch kann diese Arbeit zusammen mit den Vorarbeiten zu Cripowellin zukünftigen Studien die Richtung weisen.

4 Experimenteller Teil

4.1 Materialien und Methoden

4.1.1 Eingesetzte Chemikalien und Lösungsmittel

Die für die Synthesen verwendeten Ausgangsmaterialien wurden von den Firmen Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI Deutschland, Carbolution Chemiscals, Fluka Chemie, Fisher Scientific, ABCR sowie von Riedel-de Haen bezogen bzw. hergestellt. Dichlormethan (DCM), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether und Toluol stammen, wenn sie als absolute Lösungsmittel eingesetzt wurden, von der Firma Sigma-Aldrich (Pure-Pac). Sie wurden mittels der Lösungsmitteltrocknungsanlage MB SPS-800 der Firma MBraun getrocknet und an dieser unter Argonatmosphäre entnommen. Die als Edukte verwendeten Chemikalien (S)-Prolinmethylesterhydrochlorid und 2-Brompiperonal waren im Rahmen anderer Arbeiten hergestellt worden und noch im Arbeitskreis vorhanden.

Deuterierte Lösungsmittel stammen von der Firma Deutero.

4.1.2 Präparative Methoden

Für in nicht-wässrigen Medien durchgeführte Reaktionen wurden absolute Lösungsmittel und trockene Glasgeräte verwendet. Dazu wurden die Apparaturen im Ölpumpenvakuum mit Hilfe einer Heißluftpistole erhitzt und in dynamischen Vakuum abkühlen gelassen, bevor mit Argon belüftet wurde. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Um die Erhaltung der Argonatmosphäre sowie Druckausgleich zu gewährleisten, wurde entweder eine mit einem mit Argon befüllten Ballon versehene Kern-Olive mit Hahn aufgesetzt oder der Ballon wurde mit einer Kanüle verbunden, mit der ein Septum durchstochen wurde.

Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Argongegenstrom, die von Flüssigkeiten und Lösungen mittels Einwegspritzen unter Verwendung von Septen. Bei großen Volumina von über 100 mL wurden Tropftrichter verwendet.

Falls nicht explizit die Verwendung eines KPG-Rührers genannt wird, wurden die Reaktionsgemische unter Verwendung eines Magnetrührkerns homogenisiert und über die gesamte Reaktionsdauer gerührt.

4.1.3 Analytische Methoden

4.1.3.1 Kernmagnetresonanz-Spektroskopie (NMR)

Alle NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen. Dabei kamen Multikernresonanzspektrometer des Typs Avance III HD 300 (300 MHz, 75 MHz) sowie Avance II 400 (400 MHz, 101 MHz) der Firma Bruker zum Einsatz. Bei den jeweiligen Spektren ist die

chemische Verschiebung δ als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm abgegeben und wurde auf das Signal des Restanteils an nicht-deuteriertem Lösungsmittel bezogen (Tabelle).

Tabelle 25: Für die NMR-Spektroskopie verwendete Lösungsmittel und ihre Referenzwerte für die chemische Verschiebung δ .

Lösungsmittel	δ/ppm ($^1\text{H-NMR}$)	δ/ppm ($^{13}\text{C-NMR}$)
Chloroform	7.26	77.16
Dimethylsulfoxid	2.50	39.52
Methanol	3.31	49.00
Aceton	2.05	29.84
Benzol	7.16	128.06

Die Beschreibung der einzelnen Signale der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgt vom tiefen ins hohe Feld unter Angabe der chemischen Verschiebung δ , der Multiplizität, der Kopplungskonstanten nJ , des Integrals und der Nummer des Protons oder der Protonen, denen das Signal zugeordnet wird. Diese Nummern beziehen sich auf eine Abbildung der entsprechenden Molekülstruktur und folgen aus Gründen der Einfachheit und der Einheitlichkeit nicht der IUPAC-Nomenklatur. Für die Beschreibung der Multiplizität der Signale finden folgende Abkürzungen Anwendung: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), p (Quintett). Bei komplexeren Kopplungsmustern werden Kombinationen der Abkürzungen verwendet, zum Beispiel: dd (Dublett vom Dublett), dt (Dublett vom Triplet), usw. Der Wert für die chemische Verschiebung dieser Multipletts gibt dabei jeweils den Schwerpunkt des Signals an. Falls kein Modell zur Beschreibung eines Multipletts gefunden werden konnte, wird die Abkürzung m (Multiplett) verwendet und ein Bereich für die chemische Verschiebung angegeben. In diesen Fällen entfällt die Angabe von Kopplungskonstanten. Bei allen anderen Signalen wird für jede Kopplung zwischen zwei Protonen die Kopplungskonstante nJ in der Einheit Hz angegeben. Die Variable n steht für die Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen. Dabei entspricht die Anzahl der angegebenen Kopplungskonstanten der der Kopplungen, also z.B. 5.1 Hz für die Aufspaltung zum Dublett und 2.0 Hz für die weitere Aufspaltung zum Triplet bei der Angabe „dt, $^3J = 5.1 \text{ Hz}$, 2.0 Hz “.

Liegt eine heteronucleare Kopplung vor, so ist dies durch Angabe der beteiligten Elemente an der Kopplungskonstante angegeben, so z.B. $^3J_{\text{PH}}$ für die Kopplung zwischen Phosphor- und Wasserstoffatomen.

Bei der Beschreibung von NMR-Spektren von Gemischen liegt zunächst eine Angabe zu Ihrem relativen Verhältnis vor (z.B.: A/B = 1:0.7), wobei der Anteil der Hauptkomponente auf 1 normiert wird. Gleichmaßen wird bei der Normierung der Integrale der Signale verfahren. Die Zuordnung der Signale zu den Komponenten der Mischung wird durch Angabe der Buchstaben A (Hauptkomponente), B (1. Nebenkomponente) und gegebenenfalls C (2. Nebenkomponente) beschrieben.

Die aufgenommenen ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -breitbandentkoppelt und zeigen in der Regel nur Singulett, sodass bei diesen lediglich die chemische Verschiebung δ sowie die Nummer des zugeordneten Kohlenstoffatoms angegeben ist. In Ausnahmefällen kommt es durch C-F- oder C-P-Kopplungen zum Auftreten von Multipletts in den ^{13}C -Spektren, wobei analog zur Beschreibung der ^1H -NMR-Spektren verfahren wurde.

Zur Zuordnung der Signale zwecks Strukturaufklärung wurden nach Bedarf COSY, NOESY, HSQC- und HMBC-Spektren herangezogen.

Die Auswertung der Spektren erfolgte unter Verwendung Software MestReNova, Version 11.0 von Mastrelab Research.

4.1.3.2 Massenspektrometrie

Alle Massenspektren wurden an der analytischen Abteilung für Massenspektrometrie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Dazu wurde ein Massenspektrometer des Typs Q-TOF Ultima 3 der Firma Walter Micromass verwendet (ESI). Angegeben sind die berechnete Masse für das gefundene Molekülion, die zugrunde gelegte Summenformel sowie die in der hochaufgelösten Massenspektrometrie gefundene Masse, auf vier Nachkommastellen genau.

4.1.3.3 Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektren wurden an einem IR-Spektrometer des Typs FT/IR-4100 A der Firma Jasco unter Verwendung einer ATR-Einheit (engl.: *attenuated total reflection*) gemessen und mit dem Programm Jasco Spectra Manager ausgewertet. Zur Beschreibung der Spektren ist die Wellenzahl $\tilde{\nu}$ der jeweiligen Absorptionsbanden in der Einheit cm^{-1} angegeben. Zur Beschreibung der Bandenintensität werden dabei folgende Abkürzungen verwendet: ss (sehr stark), s (stark), m (mittelstark), w (schwach).

4.1.3.4 Polarimetrie

Bei chiralen Verbindungen wurde der spezifische Drehwinkel (Drehwert) $[\alpha]_D^T$ bei der angegebenen Temperatur T mit einem Polarimeter des Typs 241 MC von der Firma Perkin-Elmer bestimmt. Hierbei kam Uvasol-Dichlormethan von Merk als Lösungsmittel zum Einsatz. Die Messungen wurden bei einer Emissionswellenlänge von 589.3 nm (Natrium-D-Linie) in einer Küvette mit einer Länge d von 10 cm durchgeführt. Aus den Mittelwert α der Messwerte wurde unter Zuhilfenahme des Biot-Gesetztes der spezifische Drehwinkel als

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{c \cdot d} \cdot 100,$$

bestimmt, wobei c die Konzentration der Lösung in g/100 mL und d die Länge der Küvette in dm sind.

4.1.3.5 Schmelzpunkte

Im Falle von Feststoffen wurden Schmelzpunkte mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät IA9100 von der Firma Electrothermal Engineering gemessen.

4.1.4 Chromatographie

4.1.4.1 Dünnschichtchromatographie

Zur Bestimmung des Reaktionsumsatzes und zur Überwachung präparativer Säulenchromatographie wurden Dünnschichtchromatogramme angefertigt. Dazu wurden Dünnschichtchromatographie-Platten des Typs Alugram Xtra SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel genutzt. Als Laufmittel kamen in aller Regel Gemische aus Petrolether (PE) und Ethylacetat (EE) zum Einsatz. UV-aktive Verbindungen konnten unter Nutzung des UV-Indikators unter UV-Licht mit einer Wellenlänge von 254 nm detektiert werden. Zur Sichtbarmachung nicht-UV-aktiver Verbindungen und zur spezifischen Anfärbung nach funktionellen Gruppen wurden folgende Tauchreagenzien verwendet (Tabelle 26).

Tabelle 26: Für die Dünnschichtchromatographie verwendete Färbereagenzien.

Tauchreagenz	Zusammensetzung	Selektivität
Vanillin	1.0 g Vanillin, 2.0 mL konz. Schwefelsäure, 100 mL Ethanol	Alkohole
Ninhydrin	0.3 g Ninhydrin, 3 mL Essigsäure, 100 mL Ethanol	Amine
2,4-Dinitrophenylhydrazin	0.4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 30 mL konz. Salzsäure, 70 mL Wasser	Aldehyde und Ketone
Kaliumpermanganat	1.0 g Kaliumpermanganat 100 mL Wasser	Schwach reduzierende Verbindungen
Seebach-Reagenz	1.0 g Cer(IV)-sulfat, 2.5 g Phosphormolybdänsäure, 8.0 mL konz. Schwefelsäure, 90 mL Wasser	Steroide, Alkaloide, Terpene, Aromaten
Bromkresolgrün	40 mg Bromkresolgrün, 0.1 M Natronlauge bis Blaufärbung, 100 mL Ethanol	Säuren (Gelbfärbung), Basen (Blaufärbung)

4.1.4.2 Säulenchromatographie

Die Säulenchromatographie diente zur Reinigung von Verbindungen, die sich weder destillieren noch kristallisieren ließen. Hierzu wurde Kieselgel von einer Korngröße von 40 bis 63 µm des Typs MN Kieselgel 60 M der Firma Macherey-Nagel verwendet. Als Laufmittel kamen in aller Regel Gemische aus Petrolether (PE) und Ethylacetat (EE) zum Einsatz.

4.1.4.3 Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Zur Reinigung und Analyse von Verbindungen, bei denen die Trennleistung der Säulenchromatographie nicht ausreichte, wurden analytische und präparative HPLC angewendet. Es kamen Modulsysteme der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und IR-Detektor, analoger Schreiber) sowie das Injektionssystem U6K6 von Waters Millipore zum Einsatz.

Die für die analytische und präparative Chromatographie angewendeten Säulen wurden je nach Trennproblem ausgewählt und sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Verwendete HPLC-Säulen.

Bezeichnung	Material	Korngröße / μm	Hersteller	Analytisch	Präparativ
Nucleosil 50/5	Nucleosil (Kieselgel)	5	Macherey- Nagel	4.0 x 250 mm	32 x 238 mm
Nucleosil Diol 100/7	Nucleosil	7	Macherey- Nagel	4.0 x 250 mm	32 x 237 mm
Whelko SS 100/5	Kromasil, dotiert	5	Regis	4.6 x 250 mm	21 x 250 mm
Whelko RR 100/5	Kromasil, dotiert	5	Regis	4.6 x 250 mm	

Aus den analytischen Chromatogrammen wurde die Brutto-Retentionszeit t der entsprechenden Verbindungen sowie die Totzeit t_0 bestimmt. Angegeben sind sie Netto-Retentionszeit t' , die sich daraus über

$$t' = t - t_0$$

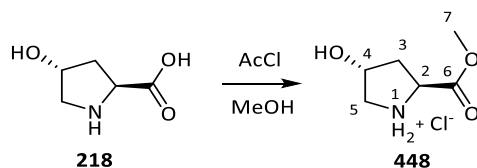
berechnet, sowie der Retentionsfaktor k , der sich als Quotient gemäß

$$k = \frac{t'}{t_0}$$

berechnet.

4.2 Auxiliarsynthesen

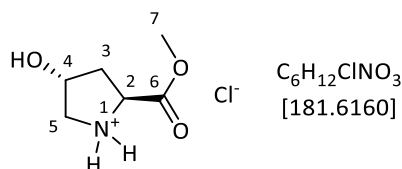
4.2.1 (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolinmethylester Hydrochlorid (**448**)



20.0 g (0.153 mol, 1.0 Äq.) 4-Hydroxyprolin (**218**) wurden in 120 mL Methanol suspendiert und tropfenweise mit 16.3 mL (0.229 mol, 1.5 Äq.) Acetylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und die entstandene Lösung auf 60 mL eingengt. Es wurden 120 mL Diethylether zugesetzt und der ausfallende Feststoff wurde über eine Glasfritte abgesaugt. Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:

26.4 g (0.145 mol, 95%), farbloser, kristalliner Feststoff.



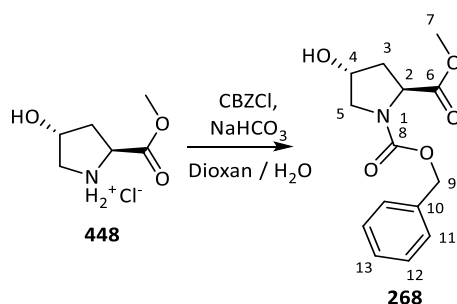
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ/ppm = 4.64 – 4.56 (m, 2H, H-4, H-2), 3.86 (s, 3H, H-7), 3.45 (dd, 2J = 12.2 Hz, 3J = 3.7 Hz, 1H, H-5), 3.36 – 3.28 (m, 1H, H-5'), 2.44 (ddt, 2J = 13.8 Hz, 3J = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 2.21 (ddd, 2J = 13.8 Hz, 3J = 10.8 Hz, 4.1 Hz, 1H, H-3').

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -24.6^\circ$ ($c = 0.94$, MeOH), Lit.¹⁰⁵: -25.3° ($c = 1.0$, MeOH).

Schmelzpunkt: 161 °C (Ethanol), Lit.¹⁰⁶: 169 - 171 °C.

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{106,107}

4.2.2 (2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-4-hydroxyprolinmethylester (**268**)



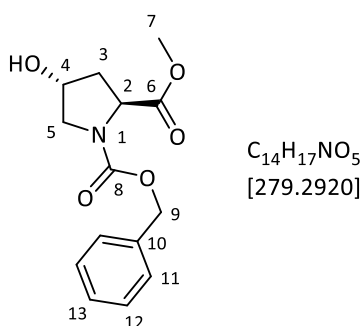
25.7 g (0.142 mol, 1.0 Äq.) 4-Hydroxy-L-prolinmethylester Hydrochlorid (**448**) wurden in 340 mL eines Gemisches aus Dioxan und Wasser (1:1) gelöst und unter Rühren mit 23.8 g (0.283 mol, 2.0 Äq.) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Es wurde 30 Minuten vorgerührt, bevor das Gemisch auf 0 °C gekühlt und 26.2 mL (0.184 mol, 1.3 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester (CBZCl) langsam zugetropft wurden.

Anschließend wurde zwei Tage gerührt, wobei sich die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7 eingestellt und einen weiteren Tag gerührt. Im Anschluss wurde das Dioxan am Rotationsverdampfer abdestilliert und der wässrige Rückstand dreimal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL 2M Salzsäure sowie 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde der Rückstand mit PE/EE = 1:1 an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

30.3 g (0.108 mol, 77%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.29$ (PE/EE = 1:1), Vanillin.



Gemisch zweier Rotamere (A/B = 1:0.8).

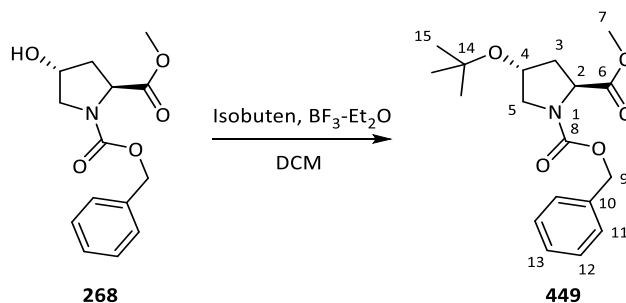
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 7.41 - 7.27$ (m, 9H, H-11 (A+B), H-12 (A+B), H-13 (A+B)), 5.22 – 5.08 (m, 2.6H, H-9 (A+B), H-9' (B)), 5.01 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H-9' (A)), 4.56 – 4.44 (m, 3.6H, H-4 (A+B), H-2(A+B)), 3.75 (s, 2.4H, H-7 (B)), 3.72 – 3.55 (m, 3.6H, H-5 (A+B), H-5'(A+B)), 3.54 (s, 3H, H-7 (A)), 2.37 – 2.24 (m, 1.8H, H-3 (A+B)), 2.15 – 2.02 (m, 1.8H, H-3' (A+B)).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 173.3$ [173.2] (C-6), 155.1 [154.7] (C-8), 136.6 [136.4] (C-10), 128.6 [128.6] (C-11), 128.2 [128.2] (C-13), 128.1 [128.0] (C-12), 69.6 [70.4] (C-4), 67.4 (C-9), 57.8 [58.0] (C-2), 54.8 [55.4] (C-5), 52.3 [52.5] (C-7), 39.4 [38.6] (C-3).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3069 (w), 3033 (w), 2974 (m), 1747 (s), 1705 (ss), 1414 (s), 1353 (s), 1188 (s), 1166 (m), 1122 (m), 1102 (m), 1085 (m), 1066 (m), 1014 (m), 768 (m), 734 (ss), 697 (s).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = -59.7^\circ$ ($c = 1.0$, DCM), Lit.¹⁰⁶: -60.4° ($c = 0.98$, $CHCl_3$, $T = 25^\circ C$).

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{44,106,108}

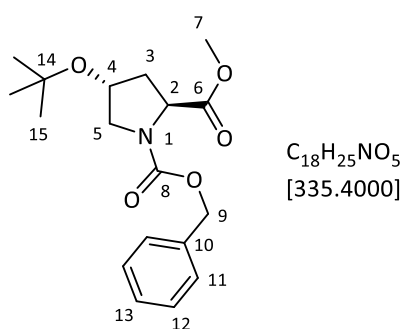
4.2.3 (2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-4-*tert*-butoxy-2-(methoxycarbonyl)-pyrrolidin (449)

Unter Argon wurden 20.0 g (71.2 mmol, 1.0 Äq.) *N*-CBZ-Hydroxyprolinmethylester (**268**) in einem 250 mL-Dreihalskolben in 100 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf -10 °C gekühlt. Es wurden 1.8 mL (14 mmol, 0.2 Äq.) Bortrifluorid-Etherat zugesetzt und der Kolben mit einem Trockeneiskühler mit Blaszähler versehen. Anschließend wurden 54.4 mL (570 mmol, 8.0 Äq.) Isobuten in die Lösung eingeleitet und zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde über Nacht gerührt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Es wurden dann 30 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck destillativ entfernt. Der flüssige Rückstand wurde auf eine Fritte mit Kieselgel (10x20 cm) gegeben und es wurde solange mit Petrolether gespült, bis im Filtrat keine unpolaren Komponenten mehr mittels Dünnschichtchromatographie nachzuweisen waren (Kaliumpermanganat). Dann wurde das Produkt mit PE/EE = 1:4 eluiert.

Ausbeute:

20.4 g (60.8 mmol, 85%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.33$ (PE/EE = 4:1), Permanganat.



Gemisch zweier Rotamere (A/B = 1:1).

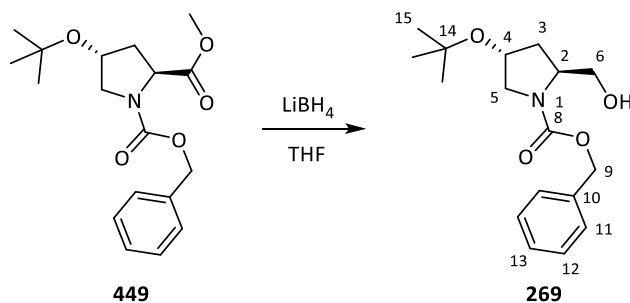
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.38 – 7.27 (m, 10H, C-11 (A+B), C-12 (A+B), C-13 (A+B)), 5.19 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H-9 (A oder B)), 5.18 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H-9 (A o. B)), 5.10 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H-9' (A o. B)), 5.02 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H-9' (A o. B)), 4.50 – 4.38 (m, 2H, H-2 (A+B)), 4.36 – 4.23 (m, 2H, H-4 (A+B)), 3.83 – 3.72 (m, 2H, H-5 (A+B)), 3.75 (s, 3H, H-7 (A o. B)), 3.55 (s, 3H, H-7 (A o. B)), 3.36 (dd, $^2J = 10.9$ Hz,

$^3J = 4.7$ Hz, 1H, H-5' (A o. B)), 3.27 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H, H-5' (A o. B)), 2.28 – 2.01 (m, 4H, H-3 (A+B), H-3' (A+B)), 1.17 (s, 9H, H-15 (A o. B)), 1.16 (s, 9H, H-15 (A o. B)).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{21} = -26.1^\circ$ ($c = 1.1$, DCM), Lit.¹⁰⁹: -25.6° ($c = 1.3$, CHCl_3), -26.9° ($c = 1.0$, DCM).⁴⁴

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{44,108,109}

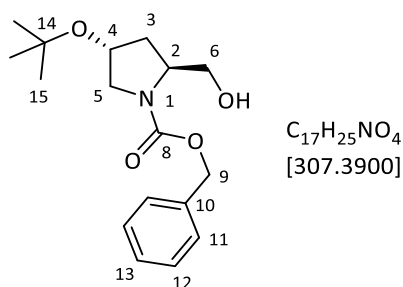
4.2.4 (2S,4R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-4-tert-butoxy-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin (269)



20.4 g (60.8 mmol, 1.0 Äq.) Methyl ester **449** wurden in 200 mL trockenem THF gelöst und bei 0 °C unter Rühren in kleinen Portionen mit 5.30g (24.1 mmol, 4.0 Äq.) Lithiumborhydrid versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor vorsichtig 50 mL Wasser zugegeben wurden. Es wurde anschließend 2M Salzsäure zugesetzt, bis pH 7 erreicht worden war. Das Gemisch wurde dreimal mit 50 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute:

17.1 g (55.6 mmol, 91%), farbloses Öl.



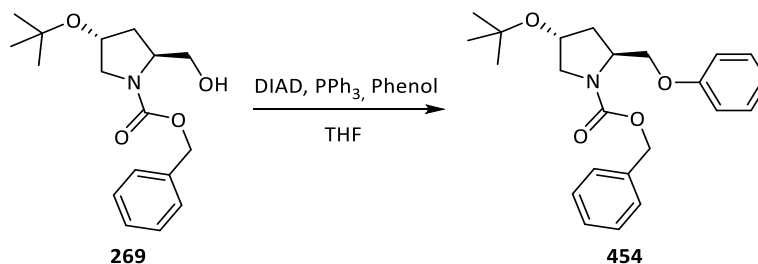
Chromatographie: $R_f = 0.29$ (PE/EE = 1:1), Vanillin.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm = 7.39 – 7.29 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 5.15 (s, 2H, H-9), 4.27 – 4.07 (m, 2H, H-2, H-4), 3.72 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.65 – 3.50 (m, 2H, H-5', H-6), 3.38 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, H-6'), 2.02 – 1.91 (m, 1H, H-3), 1.81 – 1.66 (m, 1H, H-3'), 1.17 (s, 9H, H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ /ppm = 156.9 (C-8), 136.4 (C-10), 127.8, 127.9, 128.4 (C-11 C-12, C-13), 73.8 (C-14), 68.7 (C-2), 67.2 (C-9), 66.5 (C-5), 59.4 (C-4), 54.6 (C-6), 36.9 (C-3), 28.2 (C-15).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = -22.8^\circ$ ($c = 0.92$, DCM), Lit.⁴⁴: -23.3° ($c = 1.1$, DCM).

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{44,108}

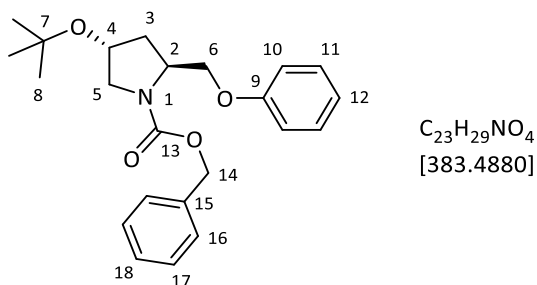
4.2.5 (2*S*,4*R*)-*N*-(Benzyloxycarbonyl)-4-*tert*-butoxy-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin (450)

2.40 g (7.81 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **269** wurden in 120 mL trockenem THF gelöst und unter Argonatmosphäre mit 0.88 g (9.4 mmol, 1.2 Äq.) Phenol, 2.46 g (9.37 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin sowie tropfenweise mit 1.8 mL (9.4 mmol, 1.2 Äq.) Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) versetzt. Es wurde anschließend 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt, bevor zu der abgekühlte Lösung 100 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben wurden. Das Gemisch wurde fünfmal mit jeweils 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit PE/EE = 6:1 als Laufmittel an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

2.27 g (5.92 mmol, 76%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.24$ (PE/EE = 6:1), Vanillin.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.37 – 7.30 (m, 5H, H-16, H-17, H-18), 7.28 – 7.20 (m, 2H, H-11), 6.97 – 6.76 (m, 3H, H-10, H-12), 5.22 – 4.97 (m, 2H, H-14), 4.60 – 4.40 (m, 1H, H-4), 4.37 – 4.17 (m, 1H, H-2), 4.08 – 3.90 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.67 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 3.40 – 3.19 (m, 1H, H-5'), 2.22 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 2.8 Hz, 1H, H-3), 2.11 – 1.97 (m, 1H, H-3'), 1.20 (s, 9H, H-8).

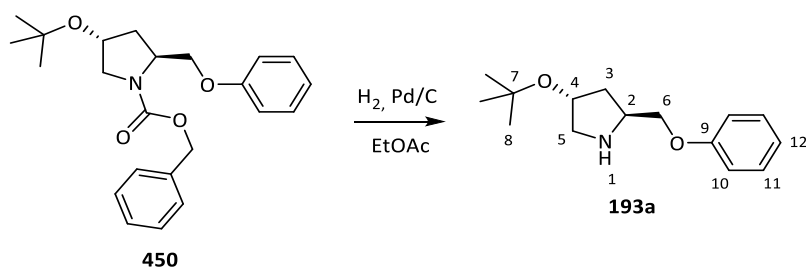
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 158.7 [158.5] (C-9), 155.0 [154.7] (C-13), 136.8, [136.6] (C-15), 129.5 [129.6] (C-11), 128.5 [128.6], 128.1, 127.8 [127.9] (C-16, C-17, C-18), 120.9 [120.6] (C-12), 114.4 [115.3] (C-10), 73.8 (C-7), 69.5 [68.9] (C-4), 68.3 [68.7] (C-6), 66.8 [67.1] (C-14), 55.9 [55.1] (C-2), 53.4 [54.0] (C-5), 36.6 [37.4] (C-3), 28.4 (C-8).

IR ($\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 3034 (w), 2973 (m), 1699 (s), 1598 (m), 1496 (m), 1469 (w), 1413 (s), 1361 (s), 1241 (s), 1189 (m), 1106 (m), 1072 (m), 902 (m), 752 (s), 692 (s).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = -33.3^\circ$ ($c = 1.0$, DCM), Lit.⁴⁴: -31.5° ($c = 1.1$, DCM).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{44,108}

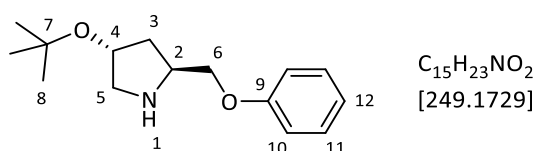
4.2.6 (2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin (193a)



In einem 250 mL-Dreihalskolben wurden 3.20 g (8.34 mmol, 1.0 Äq.) CBZ-geschütztes Auxiliar **450** in 100 mL Ethylacetat gelöst und mit 180 mg (0.167 mmol, 0.02 Äq.) Palladium auf Aktivkohle (10%) versetzt. Mit einer Membranpumpe wurde Vakuum angelegt, bis das Lösungsmittel zu sieden begann. Dann wurde über einen aufgesetzten Ballon mit Wasserstoff geflutet. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, bevor 18 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Suspension wurde dann über eine Glasfritte mit Kieselgel filtriert, mit 100 mL Ethylacetat nachgespült und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf 10 mL eingengt. Der Rückstand wurde anschließend über einen Spritzenfilter filtriert und mit 10 mL Ethylacetat nachgespült. Abschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter Argon bei 35 °C Wasserbadtemperatur abdestilliert.

Ausbeute: 1.75 g (7.02 mmol, 84%), orangenes Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.12$ (PE/EE = 2:1), Ninhydrin.



¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.27 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-11), 6.94 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-12), 6.89 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2H, H-10), 4.22 (ddd, $^3J = 10.5$ Hz, 6.1 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.92 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, H-6), 3.87 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, H-6'), 3.76 – 3.64 (m, 1H, H-2), 3.19 (dd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, H-5), 2.82 (dd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, H-5'), 2.03 (d, $^2J = 10.2$ Hz, 1H, H-3), 1.88 – 1.79 (m, 1H, H-3'), 1.19 (s, 9H, H-8).

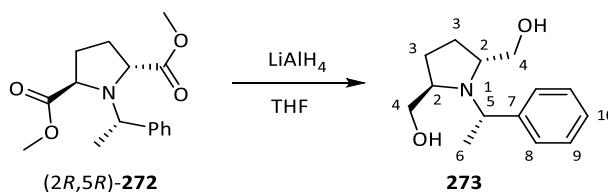
¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 159.1 (C-9), 129.5 (C-11), 120.9 (C-12), 114.7 (C-10), 73.6 (C-7), 72.0 (C-4), 71.1 (C-6), 56.5 (C-2), 55.1 (C-5), 37.7 (C-3), 28.6 (C-8).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3342 (br., m), 2971 (s), 2940 (m), 1600 (s), 1500 (s), 1388 (m), 1363 (s), 1240 (s), 1192 (s), 1076 (s), 1040 (s), 890 (w), 811 (w), 749 (m).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = +7.8^\circ$ ($c = 0.98$, DCM), Lit.¹⁰⁸: $+6.8^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{44,108}

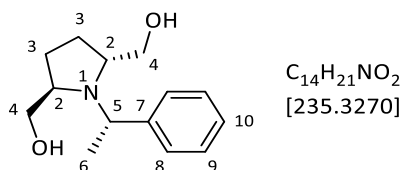
4.2.7 (2*R*,5*R*)-1-[(*S*)-1-Phenylethyl]-2,5-bis(hydroxymethyl)-pyrrolidin (**273**)



Eine Lösung von 2.00 g (8.60 mmol, 1.0 Äq.) Diester (2*R*,5*R*)-**272** in 20 mL trockenem THF wurde zu einer Suspension von 1.63 g (2.58 mmol, 3.0 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 15 mL trockenem THF getropft. Anschließend wurde das Gemisch zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt, bevor nacheinander 4 mL Methanol, 2 mL 15%-ige Natronlauge sowie 5 mL Wasser zugegeben wurden. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Filtration durch eine Glasfritte abgetrennt. Am Rotationsverdampfer wurde anschließend das Lösungsmittel aus dem Filtrat entfernt und der Rückstand aus einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 1.72 g (7.31 mmol, 86%), farbloser, kristalliner Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.26$ (PE/EE = 1:3), Vanillin.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.39 – 7.23 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 4.01 (q, ³ $J = 6.6$ Hz, 1H, H-5), 3.44 (dd, ² $J = 10.6$ Hz, ³ $J = 2.6$ Hz, 2H, H-4), 3.35 – 3.24 (m, 2H, H-2), 3.04 (dd, ² $J = 10.6$ Hz, ³ $J = 5.6$ Hz, 2H, H-4'), 2.07 – 1.86 (m, 2H, H-3), 1.84 – 1.68 (m, 2H, H-3'), 1.54 (d, ³ $J = 6.6$ Hz, 3H, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 128.7 (C-9 oder C-8), 128.0 (C-10), 127.9 (C-9 o. C-8), 62.4 (C-4), 62.0 (C-2), 57.8 (C-5), 27.9 (C-3), 21.1 (C-6), C-7 fehlt.

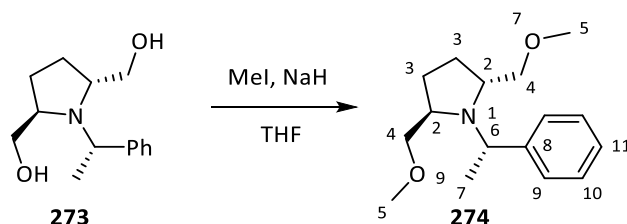
IR ($\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 3382 (br., m), 2987 (m), 2934 (m), 2875 (m), 1493 (m), 1454 (m), 1272 (m), 1215 (m), 1093 (m), 1033 (s), 766 (s), 704 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet (C₁₄H₂₂NO₂⁺): 236.1645, gefunden: 236.1650 [M+H]⁺.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.4^\circ$ ($c = 1.0$, DCM), Lit.⁶³: -1.0° ($c = 1.0$, CHCl₃, $T = 20^\circ\text{C}$).

Schmelzpunkt: 116 °C (Hexan), Lit.⁶³: 115 – 116 °C.

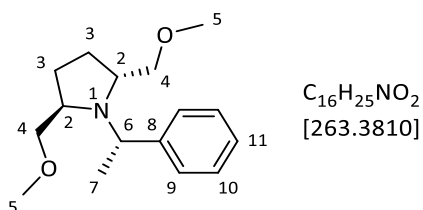
Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁶³

4.2.8 (2*R*,5*R*)-1-[(*S*)-1-Phenylethyl]-2,5-bis(methoxymethyl)-pyrrolidin (**274**)

Unter Argonatmosphäre wurden 1.36 g (34.0 mmol, 5.0 Äq.) 60%-ige Natriumhydrid-Suspension in Mineralöl mit 20 mL trockenem Heptan versetzt und die überstehende Lösung mit einer Spritze entfernt. Dieser Waschvorgang wurde zweimal wiederholt, bevor der Rückstand in 30 mL trockenem THF suspendiert wurde. Es wurde auf 0 °C gekühlt, bevor eine Lösung von 1.60 g (6.80 mmol, 1.0 Äq.) Diol **273** in 20 mL trockenem THF zugetropft wurde. Anschließend wurden 2.1 mL (34 mmol, 5.0 Äq.) Methyljodid zugetropft und das Gemisch zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nachdem abgekühlt worden war, wurden 50 mL Wasser zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mit PE/EE = 5:1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1.60 g (6.07 mmol, 89%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.40$ (PE/EE = 5:1), Ninhydrin.



¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 7.39 - 7.21$ (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 3.94 (q, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 3.28 – 3.18 (m, 2H, H-2), 3.16 (s, 6H, H-5), 3.02 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 2H, H-4), 2.91 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, H-4'), 1.98 – 1.85 (m, 2H, H-3), 1.78 – 1.67 (m, 2H, H-3'), 1.49 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3H, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 145.4$ (C-8), 128.2 (C-9, C-10), 127.2 (C-11), 74.1 (C-4), 59.6 (C-2), 59.0 (C-5), 57.9 (C-6), 27.2 (C-3), 21.4 (C-7).

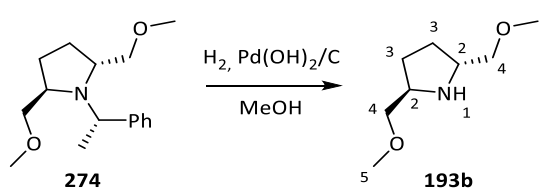
IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3027 (w), 2985 (m), 2927 (m), 2873 (m), 1491 (m), 1453 (m), 1301 (w), 1197 (m), 1114 (s), 768 (m), 702 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{16}H_{26}NO_2^+$): 264.1958, gefunden: 264.1961 $[M+H]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{20} = +49.0^\circ$ ($c = 0.99$, DCM), Lit.⁶³: $+43.1^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$, $T = 20$ °C).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁶³

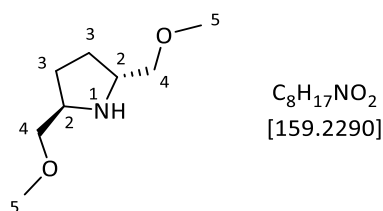
4.2.9 (2*R*,5*R*)-2,5-Bis(methoxymethyl)-pyrrolidin (**193b**)



In einem 100 mL-Dreihalskolben wurden 1.09 g (4.14 mmol, 1.0 Äq.) Pyrrolidin **274** in 15 mL Methanol gelöst und mit 291 mg (0.414 mmol, 0.1 Äq) Palladium(II)-hydroxid auf Aktivkohle versetzt. Der Kolben wurde mittels einer Membranpumpe evakuiert, bis das Lösungsmittel zu sieden begann. Dann wurde über einen aufgesetzten Ballon mit Wasserstoff geflutet. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, bevor 18 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend wurde der Katalysator durch Filtration durch einen Spritzenfilter entfernt und das Lösungsmittel aus dem Filtrat am Rotationsverdampfer unter Argonatmosphäre bei 35 °C Wasserbadtemperatur abdestilliert.

Ausbeute: 608.8 mg (3.82 mmol, 92%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.20$ (PE/EE = 1:1), Ninhydrin.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 3.44 – 3.37 (m, 2H, H-2), 3.35 (s, 6H, H-5), 3.34 – 3.23 (m, 4H, H-4, H-4'), 2.52 (s, br., 1H, N-H), 1.95 – 1.83 (m, 2H, H-3), 1.50 – 1.38 (m, 2H, H-3').

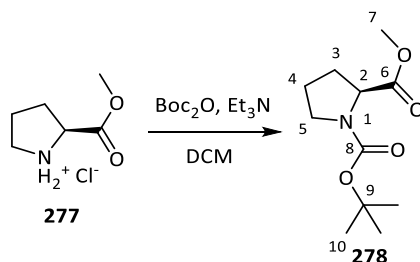
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 76.2 (C-4), 59.1 (C-5), 57.0 (C-2), 28.0 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3357 (w), 2966 (m), 2926 (m), 2875 (m), 2822 (m), 1456 (m), 1384 (w), 1199 (m), 1106 (s), 967 (m), 936 (m), 773 (w), 704 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_8H_{18}NO_2^+$): 160.1332, gefunden: 160.1338 [M+H]⁺.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{20} = -6.2^\circ$ ($c = 1.0$, DCM), Lit.:⁶³ -7.6° ($c = 3.0$, CHCl₃, $T = 20^\circ\text{C}$).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁶³

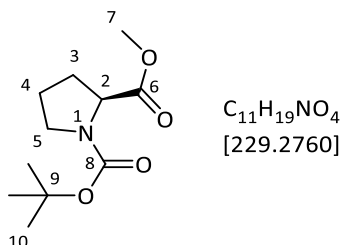
4.2.10 *N*-Boc-(*S*)-Prolinmethylester (**278**)

In einem 250 mL-Rundkolben wurden 30.8 g (0.185 mol, 1.0 Äq.) L-Prolinmethylester Hydrochlorid (**277**) in 200 mL Dichlormethan vorgelegt unter Rühren mit 45.9 g (0.206 mol, 1.1 Äq.) Boc-Anhydrid versetzt. Anschließend wurden 80 mL (1.1 mol, 5.9 Äq.) Triethylamin so langsam zugetropft, dass die Gasentwicklung unter Kontrolle blieb. Anschließend wurde über Nacht gerührt, bevor der ausgefallene Feststoff über eine Glasfritte abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde auf 70 mL eingengt, mit 150 mL Diethylether versetzt und erneut filtriert. Nachdem alle flüchtigen Bestandteile aus dem Filtrat am Rotationsverdampfer entfernt worden waren, wurde der Rückstand mit PE/EE = 6:1 über eine mit Kieselgel bepäckte Glasfritte (20x20 cm) chromatographiert.

Ausbeute:

35.4 g (0.154 mol, 83%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.28$ (PE/EE = 6:1), Ninhydrin.

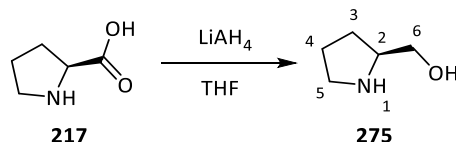


Gemisch zweier Rotamere (A/B = 1:0.7).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 4.31$ (dd, $^3J = 8.6$ Hz, 3.3 Hz, 0.7H, H-2 (B)), 4.21 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, 4.2 Hz, 1H, H-2 (A)), 3.71 (s, 5.1H, H-7 (A+B)), 3.60 – 3.30 (m, 3.4H, H-5 (A+B), 5' (A+B)), 2.27 – 2.10 (m, 1.7H, H-3 (A+B)), 2.02 – 1.78 (m, 5.1H, H-3' (A+B), H-4 (A+B), H-4' (A+B)), 1.45 (s, 6.3H, H-10 (B)), 1.39 (s, 9H, H-10 (A)).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{21} = -55.1^\circ$ ($c = 1.0$, DCM), Lit.: -57.9° ($c = 1.7$, DCM, $T = 20^\circ\text{C}$).⁶⁹

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁶⁹

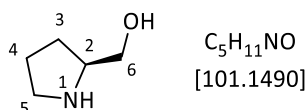
4.2.11 (S)-Prolinol (**275**)

25.5 g (0.672 mol, 1.6 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid wurden im Argongegenstrom bei 0 °C in 500 mL trockenem THF suspendiert. Anschließend wurden innerhalb eines Zeitraums von 40 Minuten 50.02 g L-Prolin (**217**) in kleinen Portionen zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde die Kühlung entfernt und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden bei 0 °C 70 mL 20%-ige Kalilauge über einen Zeitraum von 40 Minuten zugetropft, während das Reaktionsgemisch mit einem KPG-Rührer kräftig gerührt wurde. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Filtration über eine Glasfritte abgetrennt, in 500 mL THF aufgenommen und ein weiteres Mal für 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nachdem erneut filtriert worden war, wurden die vereinigten Filtrate über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute:

43.5 g (0.430 mol, 99%), gelbe Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.18$ (EE), Ninhydrin.



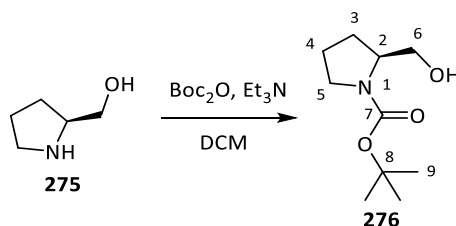
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 3.60 – 3.49 (m, 1H, H-6), 3.40 – 3.25 (m, 2H, H-2, H-6'), 3.05 (s, br., 1H, N-H), 2.91 (m, 2H, H-5, H-5'), 1.89 – 1.62 (m, 3H, H-3, H-3', H-4), 1.50 – 1.33 (m, 1H, H-4').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 64.6 (C-6), 59.7 (C-2), 46.4 (C-5), 27.7 (C-3), 26.1 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 3333 (br), 2953 (m), 2870 (m), 1629 (m), 1537 (s), 1410 (s), 1203 (m), 1044 (s), 908 (w), 813 (m).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{24} = +35.5^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl₃), Lit.⁶⁷: $+31.6^\circ$ ($c = 1.0$, Benzol, $T = 20^\circ\text{C}$).

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁶⁷

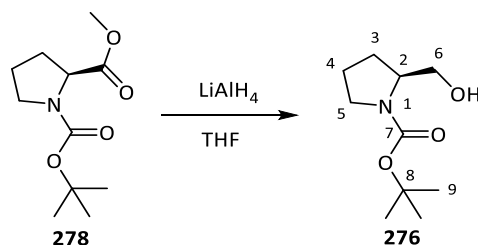
4.2.12 N-Boc-(S)-Prolinol (**276**)

43.5 g (0.430 mol, 1.0 Äq.) L-Prolinol (**275**) wurden in 500 mL trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 205 mL (1.47 mol, 3.4 Äq.) Triethylamin sowie einer Lösung von 112.6 g (0.516 mol, 1.2 Äq.) Boc-Anhydrid in 100 mL trockenem Dichlormethan versetzt. Es wurde über Nacht gerührt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließend wurden 500 mL Wasser zugesetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit 500 mL Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde der Rückstand in mehreren Portionen nacheinander mit PE/EE = 3:1 als Laufmittel an Kieselgelsäulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 65.10 g (0.323 mol, 75%), gelbliches Öl.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = -52.0^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

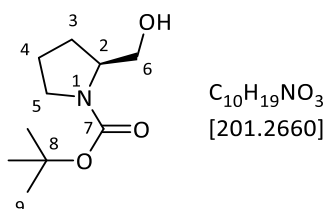
Weitere Daten siehe unten.



Zu einer Suspension von 8.0 g (0.21 mol, 1.5 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 200 mL trockenem THF wurde bei 0 °C langsam über einen Zeitraum von 40 Minuten eine Lösung von 32.0 g (0.139 mol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-L-Prolinmethylester (**278**) in 100 mL trockenem THF zugetropft. Es wurde eine weitere Stunde unter Kühlung gerührt, bevor vorsichtig 10 mL Wasser zugetropft wurden. Anschließend wurden nacheinander 10 mL 2 M Natronlauge sowie weitere 50 mL Wasser zugetropft. Nachdem sich kein Gas mehr entwickelte, wurde der ausgefallene Feststoff über eine mit Celite bepackte Glasfritte (10 x 10 cm) abfiltriert. Anschließend wurde so lange mit Ethylacetat (1.5 L) nachgespült, bis auf den Dünnschichtchromatogrammen des Filtrats kein Amin mehr nachgewiesen werden konnte (Ninhydrin). Das Filtrat wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 50 mL Toluol gelöst und zweimal mit jeweils 50 mL Wasser sowie mit 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck destillativ entfernt. Der Rückstand wurde zum Entfernen von Rest-Feuchtigkeit erneut mit 100 mL Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer von selbigem befreit.

Ausbeute: 18.0 g (89.4 mmol, 64%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.13$ (PE/EE = 4:1), Vanillin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 4.24 (s, 1H, OH), 3.93 (dddd, $^3J = 7.6$ Hz, 7.5 Hz, 5.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, H-2), 3.66 – 3.52 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.44 (ddd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.30 (ddd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 6.3 Hz, 1H, H-5'), 1.99 (dddd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz, 7.3 Hz, 1H, H-3), 1.90 – 1.69 (m, 2H, H-4, H-4'), 1.58 (dddd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 6.0 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-3'), 1.45 (s, 9H, H-9).

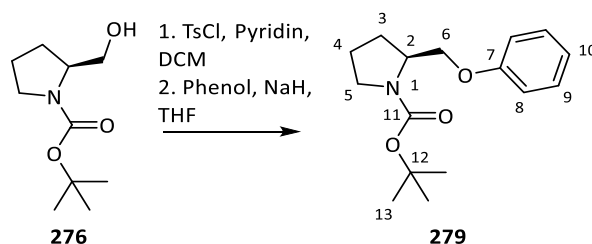
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 110.1 (C-7), 80.4 (C-8), 67.9 (C-6), 60.3 (C-2), 47.7 (C-5), 28.9 (C-3), 28.6 (C-9), 24.2 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3438 (m, br.), 2974 (m), 2880 (m), 1693 (s), 1670 (s), 1398 (s), 1366 (s), 1254 (m), 1169 (s), 1108 (m), 1051 (m), 908 (w), 860 (w), 774 (m).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = -51.8^\circ$ ($c = 0.95$, DCM), Lit.¹¹⁰: -52.7 ($c = 1.1$, $CHCl_3$, $T = 26^\circ C$).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{110,111}

4.2.13 (S)-N-Boc-2-(Phenoxymethyl)-pyrrolidin (**279**)



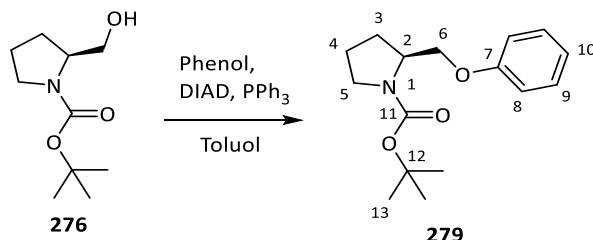
In einem 250 mL-Dreihalskolben wurden 8.95 g (44.5 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-L-Prolinol (**276**) sowie 25 mL (0.31 mol, 6.97 Äq.) Pyridin in 80 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wurde eine Lösung von 10.20 g (53.50 mmol, 1.2 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 20 mL trockenem Dichlormethan zugetropft und über Nacht gerührt. Es wurden dann 300 mL Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 60 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss am Rotationsverdampfer entfernt.

6.25 g (0.260 mol, 5.9 Äq.) Natriumhydrid wurden in 150 mL THF suspendiert und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 18.9 g (0.200 mmol, 4.5 Äq.) Phenol in 50 mL THF versetzt. Es wurde 20 Minuten gerührt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließend wurde das zuvor präparierte Tosylat, gelöst in 50 mL THF zugetropft. Es wurde über Nacht unter Argonatmosphäre unter Rückfluss erhitzt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Anschließend wurden 150 mL Diethylether zugegeben und die Lösung wurde mit 100 mL Wasser, dreimal

mit jeweils 100 mL 2 M Natronlauge sowie mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurden 9.43 g Rohprodukt erhalten, welches säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE = 20:1 bis 1:2 gereinigt wurde. Es folgte eine weitere Säulenchromatographie mit PE/EE = 20:1.

Ausbeute:

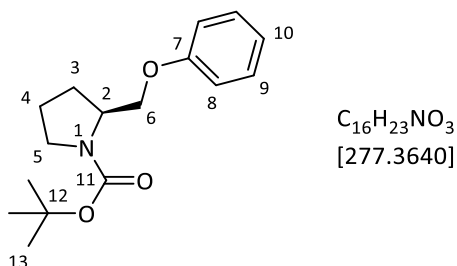
1.93 g (7.38 mmol, 17%), farblose Flüssigkeit.



5.24 g (26.0 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-L-Prolinol (**276**) wurden in 100 mL trockenem Toluol gelöst und unter Argonatmosphäre mit 8.19 g (31.2 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin sowie 3.68 g (39.1 mmol, 1.5 Äq.) Phenol versetzt. Es wurde auf 0 °C gekühlt, bevor 4.3 mL (31 mmol, 1.2 Äq.) Triethylamin sowie tropfenweise über einen Zeitraum von 90 Minuten 6.1 mL (31 mmol, 1.2 Äq.) DIAD zugetropft wurden. Nachdem 18 Stunden gerührt worden war, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmte, wurden 100 mL 2 M Natronlauge zugesetzt und es wurde 10 Minuten kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde dreimal mit jeweils 100 mL 2M Natronlauge gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit PE/EE = 25:1 bis 10:1 an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 6.19 g (22.3 mmol, 86%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.47$ (PE/EE = 4:1), Ninhydrin.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.27$ (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.6 Hz, 2H, H-9), 6.97 – 6.90 (m, 3H, H-8, H-10), 4.18 – 4.09 (m, 2H, H-6), 3.90 – 3.77 (m, 1H, H-2), 3.44 – 3.33 (m, 2H, H-5, H-5'), 2.11 – 1.92 (m, 3H, H-4, H-4', H-3), 1.92 – 1.76 (m, 1H, H-3'), 1.48 (s, 9H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 158.9$ (C-7), 155.1 (C-11), 129.6 (C-9), 120.9 (C-10), 114.7 (C-8), 79.8 (C-12), 68.3 (C-6), 56.1 (C-2), 46.7 (C-5), 28.7 (C-13), 28.2 (C-3) 24.0 (C-4).

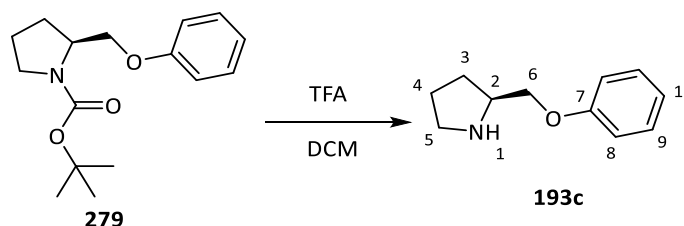
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2975 (m), 2877 (m), 1692 (s), 1600 (m), 1497 (m), 1391 (m), 1365 (m), 1288 (w), 1244 (s), 1170 (s), 1106 (m), 1040 (m), 911 (m), 884 (w), 754 (s), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3^+$): 300.1570, gefunden: 300.1568 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -69.7^\circ$ ($c = 1.0$, DCM), Lit.⁶⁴: -67.8° ($c = 1.0$, DCM).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{64,65}

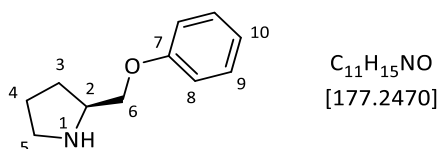
4.2.14 (S)-2-(Phenoxymethyl)-pyrrolidin (**193c**)



Bei 0 °C wurde eine Lösung von 9.00 g (32.4 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-Phenyl-L-prolinol (**279**) in 80 mL trockenem Dichlormethan über einen Zeitraum von zwei Stunden tropfenweise mit 53 mL (0.31 mol, 9.7 Äq.) Trifluoressigsäure versetzt. Anschließend wurde 30 Minuten unter Kühlung nachgerührt, bevor das Gemisch vorsichtig auf 300 mL eisgekühlte 10%-ige Natronlauge gegossen wurde. Nachdem die Phasen getrennt worden waren, wurde die wässrige Phase dreimal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter Argonatmosphäre bei 35 °C Wasserbadtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 5.56 g (31.4 mmol, 97%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.24$ (EE), Ninhydrin.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.27$ (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-9), 6.98 – 6.86 (m, 3H, H-8, H-10), 3.92 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, H-6), 3.86 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, H-6'), 3.52 (dddd, $^3J = 7.1$ Hz, 7.0 Hz, 6.8 Hz, 5.1 Hz, 1H, H-2), 3.11 – 2.87 (m, 2H, H-5), 2.58 (s, 1H, NH), 2.01 – 1.87 (m, 1H, H-3), 1.87 – 1.69 (m, 2H, H-4, H-4'), 1.57 (dddd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 6.7 Hz, 6.5 Hz, 1H, H-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 158.8$ (C-7), 129.6 (C-9), 121.0 (C-10), 114.7 (C-8), 70.3 (C-6), 57.6 (C-2), 46.4 (C-5), 27.9 (C-3), 25.1 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2958 (m), 2871 (m), 1599 (s), 1496 (s), 1458 (m), 1407 (m), 1294 (w), 1242 (ss), 1173 (m), 1038 (m), 753 (ss), 692 (s).

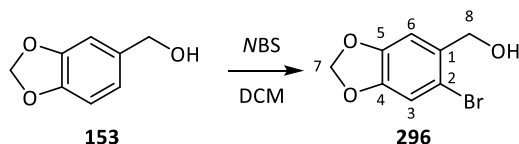
MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}^+$): 178.1226, gefunden: 178.1227 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = +6.2^\circ$ ($c = 1.1$, DCM), Lit.⁶⁴: -2.1° ($c = 0.99$, DCM, $T = 26^\circ\text{C}$).

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁶⁴

4.3 Piperonyl-Derivate

4.3.1 2-Brompiperonylalkohol (**296**)

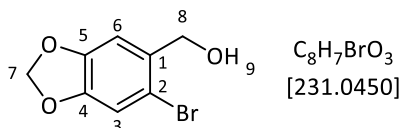


25.5 g (0.168 mol, 1.0 Äq.) Piperonylalkohol (**153**) wurden in 200 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt, bevor portionsweise über einen Zeitraum von 30 Minuten 29.8 g (0.168 mol, 1.0 Äq.) *N*-Bromsuccinimid in fester Form zugegeben wurden. Nach vollendeter Zugabe wurde weitere 30 Minuten bei 0°C sowie 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 90 mL 10%-ige Natriumthiosulfat-Lösung zugesetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit jeweils 100 mL 1 M Natronlauge sowie dreimal mit jeweils 100 mL Wasser gewaschen. Nachdem die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet worden war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute:

36.7 g (0.159 mmol, 95%), farbloser Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 2:1), Vanillin.

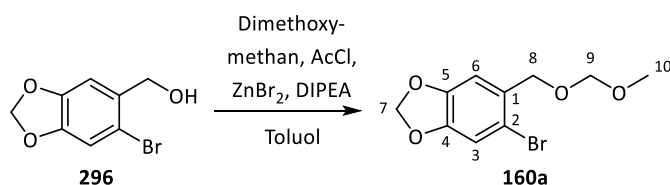


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 6.98$ (s, 1H, H-3), 6.95 (s, 1H, H-6), 5.97 (s, 2H, H-7), 4.62 (s, 2H, H-8), 2.18 (s, br., 1H, H-9).

Schmelzpunkt: 90°C (Ethanol), Lit.¹¹²: 91°C .

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.¹¹²

4.3.2 4-Brom-5-(methoxymethoxymethyl)-1,2-methylenedioxybenzol (**160a**)



Erzeugung einer MOMCl-Lösung:

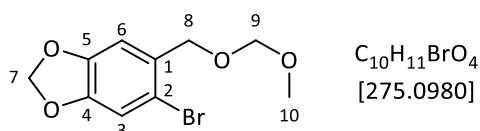
Vorsicht! MOMCl ist hochgradig krebserregend und sollte mit höchster Vorsicht gehandhabt werden. 22.1 mL (0.250 mol, 1.1 Äq.) Dimethoxymethan wurden in 60 mL trockenem Toluol vorgelegt und mit 10.2 mg (0.050 mmol, $2.0 \cdot 10^{-4}$ Äq.) Zinkbromid versetzt. Anschließend wurden über einen Tropftrichter langsam 16.1 mL (0.226 mol, 1.0 Äq.) Acetylchlorid zugetropft. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 0.1 mL des Reaktionsgemisches für eine $^1\text{H-NMR}$ -Messung in CDCl_3 entnommen. Der Anteil an nicht umgesetzten Acetylchlorid wurde über das Verhältnis der Integrale bei 2.0 ppm (Methylacetat) und 2.6 ppm (Acetylchlorid) bestimmt. Es wurden daraufhin weitere 3.3 mL (37.3 mmol, 0.17 Äq.) Dimethoxymethan zugetropft und weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erzeugte Lösung hat eine ungefähre Konzentration von 2.3 mol/L.

Schätzung:

Zu der oben beschriebenen Lösung von 18.2 g (0.226 mmol, 2.1 Äq.) *in situ* generiertem MOMCl wurden 25.4 g (0.110 mol, 1.0 Äq.) 2-Brompiperonylalkohol (**296**) in fester Form zugegeben. Anschließend wurde auf 0°C gekühlt, bevor 22.4 mL (0.132 mmol, 1.2 Äq.) Hünig-Base zugetropft wurden. Die Lösung wurde mit 30 mL trockenem Dichlormethan verdünnt und über Nacht gerührt. Anschließend wurden 100 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugesetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit jeweils 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 30.6 g (0.111 mol, 99%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.32$ (PE/EE = 4:1), Vanillin.

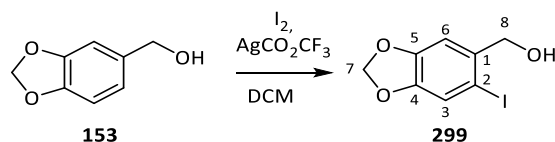


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.01$ (s, 1H, H-3), 6.97 (s, 1H, H-6), 5.97 (s, 2H, H-7), 4.73 (s, 2H, H-9), 4.57 (s, 2H, H-8), 3.43 (s, 3H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 147.9$ (C-4), 147.6 (C-5), 130.6 (C-1), 113.7 (C-2), 112.8 (C-3), 109.6 (C-6), 101.9 (C-7), 96.2 (C-9), 68.9 (C-8), 55.7 (C-10).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2938 (m), 2887 (m), 2822 (w), 1503 (m), 1478 (s), 1414 (m), 1391 (w), 1235 (s), 1148 (s), 1106 (s), 1034 (ss), 930 (m), 863 (m), 831 (m), 719 (w), 680 (w).

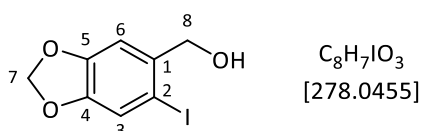
Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁴⁶

4.3.3 2-Iodpiperonylalkohol (**299**)

250 mg (1.64 mmol, 1.0 Äq.) Piperonylalkohol (**153**) wurden in 10 mL Chloroform gelöst und bei 0 °C mit 400 mg (1.81 mmol, 1.1 Äq.) Silbertrifluoracetat sowie 460 mg (1.81 mmol, 1.1 Äq.) Iod versetzt. Nachdem eine Stunde gerührt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff über Celite abfiltriert und das Filtrat mit 10 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde.

Ausbeute: 451 mg (1.62 mmol, 99%) farbloser Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.33$ (PE/EE = 4:1), Vanillin.



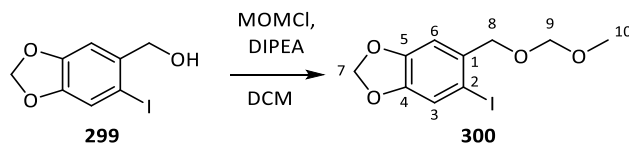
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.23 (s, 1H, H-3), 6.99 (s, 1H, H-6), 5.98 (s, 2H, H-7), 4.59 (s, 2H, H-8), 1.89 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 148.8, 148.0 (C-4, C-5), 136.4 (C-1), 118.7 (C-3), 109.2 (C-6), 101.8 (C-7), 85.5 (C-2), 69.4 (C-8).

IR ($\tilde{\nu}$ /cm⁻¹): 3266 (m, br.), 2900 (m), 1500 (m), 1477 (s), 1451 (m), 1408 (w), 1241 (s), 1102 (s), 1034 (ss), 926 (m), 858 (m), 739 (w).

Schmelzpunkt: 110 °C, Lit.¹¹³: 109.3-109.8 °C.

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.¹¹³

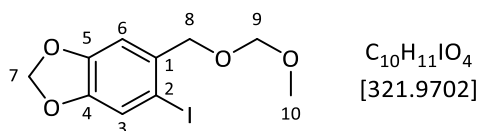
4.3.4 4-Iod-5-(methoxymethoxymethyl)-1,2-methylenedioxybenzol (**300**)

1.20 g (4.32 mmol, 1.0 Äq.) 2-Iodpiperonylalkohol (**299**) wurden in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 7.17 mL (42.2 mmol, 9.8 Äq.) Hünig-Base versetzt. Anschließend wurde langsam 1.00 mL (13.2 mmol, 3.1 Äq.) Chlormethylmethylether zugetropft und über Nacht gerührt, bevor 20 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt und dreimal mit 20 mL gesättigter Natriumchlorid-Lö-

sung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer destillativ vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mit PE/EE = 8:1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1.15 g (3.57 mmol, 83%) farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.22$ (PE/EE = 10:1).



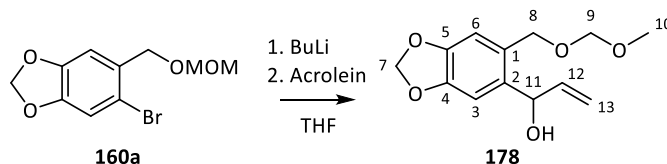
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 7.24$ (s, 1H, H-3), 6.98 (s, 1H, H-6), 5.96 (s, 2H, H-7), 4.73 (s, 2H, H-9), 4.51 (s, 2H, H-8), 3.43 (s, 3H, H-10).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 148.6$ (C-5), 148.0 (C-4), 133.8 (C-1), 118.7 (C-3), 109.5 (C-6), 86.1 (C-2), 73.3 (C-8), 55.7 (C-10).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3109 (w), 2936 (m), 2887 (m), 2822 (m), 1501 (m), 1476 (s), 1410 (m), 1389 (w), 1232 (s), 1148 (s), 1106 (s), 1035 (ss), 930 (s), 863 (m), 827 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{10}H_{11}NaO_4^+$): 344.9594, gefunden: 344.9595 $[M+Na]^+$.

4.3.5 1-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-2-propen-1-ol (**178**)

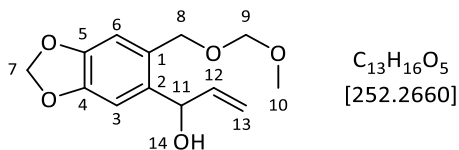


19.9 g (72.4 mmol, 1.0 Äq.) Bromid **160a** wurden in 400 mL trockenem THF vorgelegt und mittels einer Aceton-Trockeneis-Mischung auf $-78^\circ C$ gekühlt. Über einen Zeitraum von 30 Minuten wurden dann mit einem Tropftrichter 59.0 mL (0.148 mol, 2.0 Äq.) *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zugetropft. Es wurde weitere zwei Stunden unter Kühlung gerührt, bevor bei $-78^\circ C$ 10.7 mL (0.161 mol, 2.2 Äq.) Acrolein zugetropft wurden. Anschließend wurde über Nacht gerührt, wobei sich die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte. Im Anschluss wurden 400 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung sowie 160 mL Diethylether zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde fünfmal mit jeweils 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit jeweils 100 mL gesättigter Natriumhydrogensulfit-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit PE/EE = 4:1 als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute:

14.43 g (57.20 mmol, 79%), gelbliches Öl, welches in der Kälte aus Ethanol in Form eines farblosen Feststoffes kristallisiert.

Chromatographie: $R_f = 0.29$ (PE/EE = 3:1), Vanillin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 6.96$ (s, 1H, H-6), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.11 – 5.97 (m, 1H, H-12), 5.95 (s, 2H, H-7), 5.45 – 5.37 (m, 2H, H-11, H-13), 5.27 – 5.22 (m, 1H, H-13'), 4.67 (s, 2H, H-9), 4.66 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1H, H-8), 4.55 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1H, H-8'), 3.40 (s, 3H, H-10), 2.76 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-14).

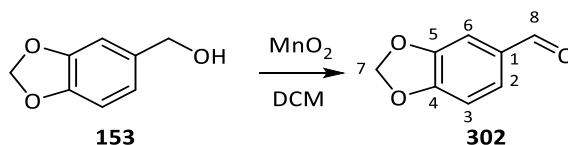
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 147.9$ (C-4), 147.1 (C-5), 139.3 (C-12), 136.0 (C-2), 128.8 (C-1), 115.0 (C-13), 110.5 (C-6), 107.9 (C-3), 101.4 (C-7), 95.6 (C-9), 70.9 (C-11), 67.1 (C-8), 55.8 (C-10).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3420 (m, br.), 2888 (m), 1503 (m), 1484 (m), 1380 (w), 1235 (m), 1146 (m), 1098 (m), 1031 (ss), 987 (m), 922 (s), 869 (m), 802 (m), 717 (w).

Schmelzpunkt: 45 °C (Ethanol).

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁴⁶

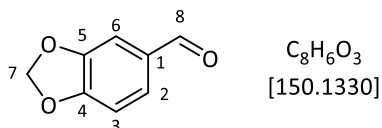
4.3.6 Piperonal (**302**)



Eine Lösung von 15.0 g (98.6 mmol, 1.0 Äq.) Piperonylalkohol (**153**) in 300 mL Dichlormethan wurden portionsweise mit 60.0 g (0.690 mol, 7.0 Äq.) synthetischem Braunstein versetzt. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde über eine mit Kieselgel bepackte Glasfritte filtriert, mit Dichlormethan nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer aus dem Filtrat entfernt.

Ausbeute: 14.3 g (95.3 mmol, 97%), gelber Feststoff.

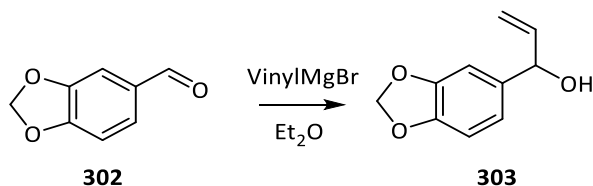
Chromatographie: $R_f = 0.20$ (PE/EE = 10:1), DNPH.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 9.81$ (s, 1H, H-8), 7.41 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-2), 7.33 (s, 1H, H-6), 6.93 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 6.07 (d, $^2J = 1.2$ Hz, 2H, H-7).

Schmelzpunkt: 36 °C, Lit.¹¹⁴: 37 – 39 °C.

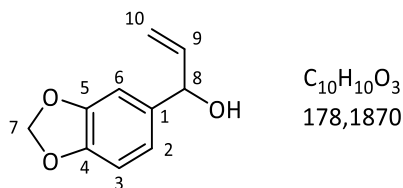
Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.¹¹⁴

4.3.7 1-((3,4-Methylenedioxy)-phenyl)-2-propenol (**303**)

10.0 g (66.6 mmol, 1.0 Äq.) Piperonal (**302**) wurden in 500 mL trockenem Diethylether gelöst und unter Kühlung im Wasserbad über einen Tropftrichter mit 110 mL (79.9 mmol, 1.2 Äq.) Vinylmagnesiumbromid-Lösung (0.7 M in THF) versetzt. Es wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor weitere 40 mL (28 mmol, 0.4 Äq.) Vinylmagnesiumbromid-Lösung zugegeben wurden. Nach weiteren 30 Minuten wurden weitere 15 mL (11 mmol, 0.1 Äq.) Vinylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft, bevor weitere 30 Minuten gerührt und das Reaktionsgemisch auf 500 g Eis gegossen wurde. Nachdem das Eis geschmolzen war, wurden die Phasen getrennt und die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit PE/EE = 5:1 als Laufmittel an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7.11 g (39.9 mmol, 60%), gelbes Öl.

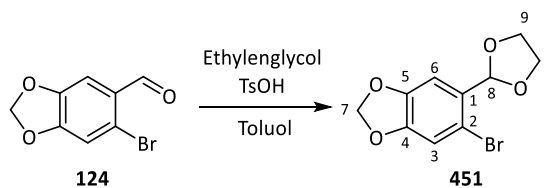
Chromatographie: $R_f = 0.44$ (PE/EE = 1:1), Vanillin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 6.87$ (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H-6), 6.82 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H-2), 6.77 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 6.01 (ddd, $^3J = 17.2$ Hz, 10.3 Hz, 5.9 Hz, 1H, H-9), 5.94 (s, 2H, H-7), 5.33 (ddd, $^3J = 17.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-10), 5.18 (ddd, $^3J = 10.3$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-10'), 5.11 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, H-8).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 148.0$ (C-5), 147.2 (C-4), 140.3 (C-9), 136.8 (C-1), 119.9 (C-2), 115.1 (C-10), 108.3 (C-8), 107.1 (C-6), 101.2 (C-7), 75.2 (C-8).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁴⁵

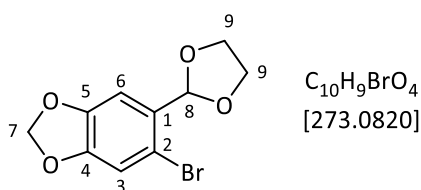
4.3.8 2-Brompiperonal-Ethylenacetal (**451**)

20.7 g (90.4 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brompiperonal (**124**) wurden zusammen mit 7.6 mL (0.14 mol, 1.5 Äq.) Ethylenglycol in 800 mL trockenem Toluol gelöst und mit 0.25 mL (1.8 mmol, 0.02 Äq.) Toluolsulfonsäure versetzt. Das Gemisch wurde unter Verwendung eines Wasserabscheiders für 42 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung abgekühlt, mit 400 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die erhaltene wässrige Phase einmal mit 200 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute:

24.2 g (88.6 mmol, 98%), hellgelber, kristalliner Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 4:1), Vanillin.



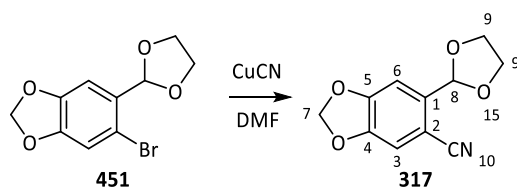
1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm = 7.18 (s, 1H, H-3), 7.04 (s, 1H, H-6), 6.09 (s, 2H, H-7), 5.86 (s, 1H, H-8), 4.12 – 4.01 (m, 2H, H-9), 4.00 – 3.87 (m, 2H, H-9').

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm = 148.89, 147.325 (C-4, C-5), 129.92 (C-1), 113.108 (C-2), 112.32 (C-3), 107.655 (C-6), 102.23 (C-8), 101.875 (C-7), 64.94 (C-9).

Schmelzpunkt: 60 °C, Lit.¹¹⁵: 65.5–66.3 °C.

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Literatur.^{115,116}

4.3.9 2-Cyanopiperonal-Ethylenglycolacetal (**317**)

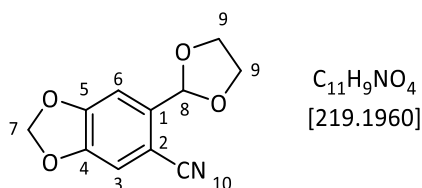


5.92 g (66.0 mmol, 1.2 Äq.) Kupfer(I)-cyanid wurden im Hochvakuum ausgeheizt und zusammen mit 15.06 g (55.1 mmol, 1.0 Äq.) Acetal **451** in 50 mL trockenem DMF gelöst. Anschließend wurde zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis die Dünnschichtchromatogramme kein Edukt mehr zeigten. Das noch heiße Reaktionsgemisch wurde zügig auf 500 mL halbkonzentrierten, wässrigen Ammoniak gegossen und 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde die blaue Lösung fünfmal mit jeweils 200 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert worden war, wurde der ölige Rückstand in 15 mL heißem Ethanol gelöst, aus dem bei -34 °C das Produkt kristallisierte.

Ausbeute:

8.97 g (40.9 mmol, 74%), gelber, kristalliner Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.41$ (PE/EE = 2:1), Vanillin.



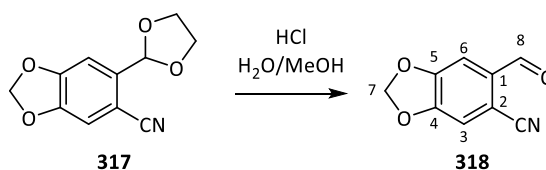
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.07 (s, 1H, H-3), 7.05 (s, 1H, H-6), 6.08 (s, 2H, H-7), 5.95 (s, 1H, H-8), 4.23 – 4.17 (m, 2H, H-9), 4.10 – 4.04 (m, 2H, H-9').

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 151.765 (C-4), 148.61 (C-5), 137.987 (C-1), 117.216 (C-10), 112.219 (C-3), 108.108 (C-6), 104.53 (C-2), 102.73 (C-8), 101.51 (C-7), 66.05.97 (C-9).

Schmelzpunkt: 93 °C (Ethanol), Lit.¹¹⁷: 92–93 °C.

Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Literatur.¹¹⁷

4.3.10 2-Cyanopiperonal (**318**)

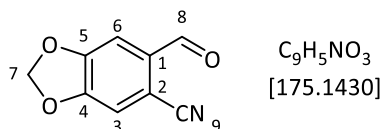


8.97 g (40.9 mmol, 1.0 Äq.) Acetal **317** wurden in 30 mL 10%-iger Salzsäure und 15 mL Methanol unter Erhitzen auf 60 °C gelöst. Nach 40 Minuten wurde abgekühlt, wobei das Produkt aus dem Reaktionsgemisch kristallisierte. Der Feststoff wurde über eine Glasfritte abfiltriert und mit 5 mL Methanol gewaschen. Das Produkt wurde abschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute:

6.52 g (37.2 mmol, 91%), beige, kristalliner Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.32$ (PE/EE = 4:1), DNPH.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 10.23 (s, 1H, H-8), 7.44 (s, 1H, H-3), 7.15 (s, 1H, H-6), 6.20 (s, 2H, H-7).

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ /ppm = 9.99 (s, 1H, H-8), 7.65 (s, 1H, H-3), 7.53 (s, 1H, H-6), 6.31 (s, 2H, H-7).

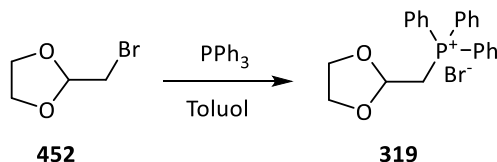
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ/ppm = 187.90 (C-8), 152.221 (C-4), 151.84 (C-5), 133.70 (C-1), 116.435 (C-9), 113.215 (C-3), 109.106 (C-6), 107.216 (C-2), 104.02 (C-7).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2923 (m), 2857 (m), 2228 (m), 1685 (s), 1597 (m), 1486 (ss), 1432 (m), 1366 (m), 1285 (s), 1112 (w), 1031 (ss), 926 (s), 896 (m), 787 (m), 741 (w).

Schmelzpunkt: 163 °C, Lit.¹¹⁸: 162–164 °C.

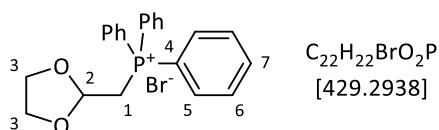
Bekannte Substanz, weitere Daten siehe Literatur.¹¹⁸

4.3.11 *P*-((1,3-Dioxolan-2-yl)-methyl)-triphenylphosphoniumbromid (**319**)



Eine Lösung von 16.5 g (98.8 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brommethyl-1,3-dioxolan (**452**) sowie 25.24 g (98.9 mmol, 1.0 Äq.) Triphenylphosphin in 500 mL trockenem Toluol wurde sieben Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff über eine Glasfritte abfiltriert und mit kaltem Aceton gewaschen.

Ausbeute: 14.1 g (32.7 mmol, 37%), gelber Feststoff.



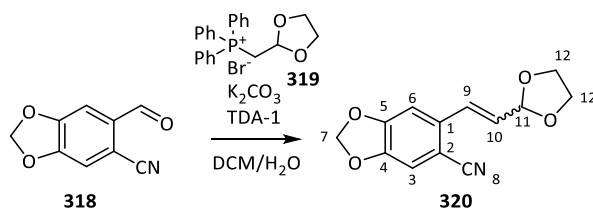
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 7.93 – 7.61 (m, 15H, H-5, H-6, H-7), 5.47 (dt, $^3J_{\text{PH}}$ = 13.3 Hz, 3J = 4.0 Hz, 1H, H-2), 4.52 (dd, $^2J_{\text{PH}}$ = 12.9 Hz, 3J = 4.0 Hz, 2H, H-1), 3.75 – 3.67 (m, 2H, H-3), 3.67 – 3.59 (m, 2H, H-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 134.769 (d, $^4J_{\text{PC}}$ = 3.2 Hz, C-7), 133.74 (d, $^2J_{\text{PC}}$ = 10.6 Hz, C-5), 130.029.98 (d, $^3J_{\text{PC}}$ = 13.0 Hz, C-6), 118.766 (d, $^1J_{\text{PC}}$ = 88.0 Hz, C-4), 98.90 (d, $^2J_{\text{PC}}$ = 4.9 Hz, C-2), 64.94 (C-3), 29.24 (d, $^1J_{\text{PC}}$ = 53.0 Hz, C-1).

Schmelzpunkt: 188 °C (Lit.¹¹⁹: 191.5 – 193 °C).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.¹¹⁹

4.3.12 2-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-vinyl)-4,5-methylenedioxybenzonnitril (**320**)

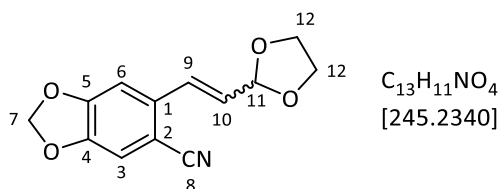


300 mg (1.71 mmol, 1.0 Äq.) 2-Cyanopiperonal (**318**) wurden zusammen mit 0.55 mL (1.7 mmol, 1.0 Äq.) TDA-1 in einem Gemisch aus 30 mL Dichlormethan und 30 mL gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung vorgelegt. Es wurden 920 mg (2.14 mmol, 1.3 Äq.) Wittig-Salz **319** hinzugefügt und zwei Stunden auf 40 °C erhitzt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wurde mit 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 20 mL Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurden sie über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit Dichlormethan als Laufmittel an Kieselgel gereinigt. Aus dem erhaltenen *E-Z*-Gemisch kann das reine *E*-Isomer durch Umkristallisation aus Ethylacetat isoliert werden.

Ausbeute:

392 mg (1.60 mmol, 93%) Isomerengemisch, beiger Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.20$ (PE/EE = 4:1), Vanillin.



Gemisch aus *E* (A) und *Z*-Isomer (B) (A/B = 1:0.7).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.15 (s, 0.7H, H-3 (B)), 7.08 (s, 1H, H-3 (A)), 7.07 (d, ³J = 15.5 Hz, 1H, H-9 (A)), 7.04 (s, 0.7H, H-6 (B)), 6.99 (s, 1H, H-6 (A)), 6.93 (d, ³J = 11.8 Hz, 0.7H, H-9 (B)), 6.17 (dd, ³J = 15.8 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-10 (A)), 6.09 (s, 1.4H, H-7 (B)), 6.07 (s, 2H, H-7 (A)), 5.87 (dd, ³J = 11.8 Hz, 7.4 Hz, 0.7H, H-10 (B)), 5.45 (dd, ³J = 5.9 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, H-11 (A)), 5.41 (dd, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 0.7H, H-11 (B)), 4.11 – 4.03 (m, 3.4H, H-12 (A+B)), 3.99 – 3.90 (m, 3.4H, H-12' (A+B)).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ /ppm = 152.01 (C-5 (A)), 151.326 (C-5 (B)), 147.78 (C-4 (A)), 147.439 (C-4 (B)), 135.20 (C-1 (A)), 134.83 (C-1 (B)), 131.546 (C-10 (B)), 130.34 (C-9 (B)), 129.769 (C-10 (A)), 128.438 (C-9 (A)), 117.659 (C-8 (A)), 117.548 (C-8 (B)), 111.62 (C-6 (B)), 111.108 (C-6 (A)), 109.41 (C-3 (B)), 105.70 (C-3 (A)), 103.985 (C-2 (B)), 103.41 (C-2 (A)), 103.01 (C-7 (B)), 102.92 (C-7 (A)), 102.30 (C-11 (A)), 98.41 (C-11 (B)), 64.70 (C-12 (B)), 64.546 (C-12 (A)).

E-Isomer:

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ /ppm = 7.52 (s, 1H, H-3), 7.39 (s, 1H, H-6), 6.89 (dd, ³J = 15.9 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, H-9), 6.48 (dd, ³J = 15.8 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-10), 6.18 (s, 2H, H-7), 5.43 (dd, ³J = 5.6 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, H-11), 4.03 – 3.81 (m, 4H, H-12, H-12').

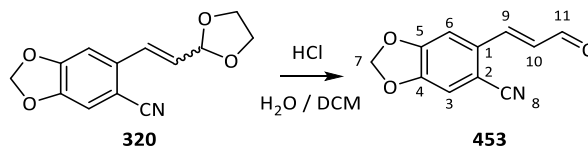
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ /ppm = 152.03 (C-5), 147.80 (C-4), 135.21 (C-1), 129.73 (C-10), 128.38 (C-9), 117.60 (C-8), 111.11 (C-6), 105.72 (C-3), 103.40 (C-2), 102.92 (C-7), 102.329 (C-11), 64.546 (C-12).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3055 (w), 2972 (m), 2894 (m), 2215 (m), 1487 (s), 1437 (m), 1363 (m), 1269 (m), 1172 (m), 1113 (m), 1031 (s), 927 (ss), 876 (s), 722 (m), 690 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NNaO}_4^+$): 268.0580, gefunden: 268.0591 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Schmelzpunkt: 106 °C (Gemisch), 171 °C (Ethylacetat, *E*-Isomer).

4.3.13 *E*-2-(3-Oxopropen-1-yl)-4,5-methylenedioxybenzonitril (**453**)

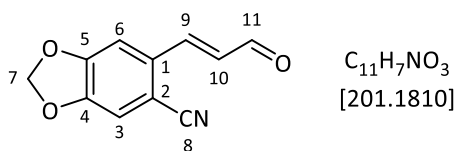


388 mg (1.58 mmol, 1.0 Äq.) Acetal **320** (*E/Z*-Isomerenmischung) wurden in 15 mL Dichlormethan gelöst und , mit 15 mL 10%-iger Salzsäure versetzt und über Nacht gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde unter Zugabe von 50 mL Ethylacetat und 20 mL Dichlormethan gelöst und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 20 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute:

309 mg (1.54 mmol, 97%), gelber Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.42$ (PE/EE = 2:1), DNPH.



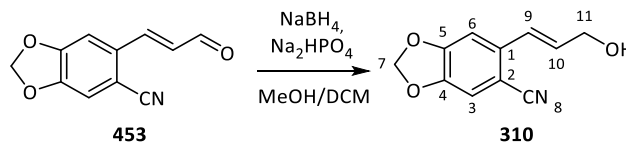
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta/\text{ppm} = 9.75$ (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.75 (s, 1H, H-3), 7.75 (d, $^3J = 15.7$ Hz, 1H, H-9), 7.56 (s, 1H, H-6), 6.99 (dd, $^3J = 15.7$ Hz, 7.5 Hz, 1H, H-10), 6.25 (s, 2H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta/\text{ppm} = 194.879$ (C-11), 152.24 (C-5), 150.00 (C-4), 146.51 (C-9), 133.219 (C-1), 130.80 (C-10), 117.217 (C-8), 112.03 (C-3), 106.985 (C-6), 106.11 (C-2), 103.56 (C-7).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3046 (m), 2219 (m), 1672 (s), 1608 (m), 1492 (s), 1369 (m), 1279 (s), 1172 (m), 1121 (s), 1061 (m), 1027 (ss), 976 (s), 922 (s), 886 (s), 847 (m) 752 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NNaO}_3^+$): 224.0318, gefunden: 224.0327 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Schmelzpunkt: 215 °C (Ethanol).

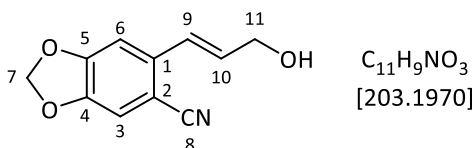
4.3.134.3.14 2-(3-Hydroxypropen-1-yl)-4,5-methylenedioxybenzonnitril (**310**)

307 mg (1.53 mmol, 1.0 Äq) Aldehyd **453** wurden in einem Gemisch aus 100 mL Methanol und 150 mL Dichlormethan vollständig gelöst, mit 2.10 g (15.3 mmol, 10 Äq.) Natriumhydrogenphosphat versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden portionsweise unter Rühren 114 mg (3.82 mmol, 2.5 Äq.) Natriumborhydrid (Granulat) zugegeben und 60 Minuten unter Kühlung und Argonatmosphäre gerührt. Es wurde dann Wasser zugesetzt, bis die Suspension in eine klare Lösung übergegangen war und mit 2 mL 2 mM Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Die leichtflüchtigen Komponenten wurden am Rotationsverdampfer entfernt, bevor der wässrige Rückstand dreimal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert wurde. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute:

231 mg (1.14 mmol, 74%), gelblicher Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.24$ (PE/EE = 2:1), Vanillin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 7.06$ (s, 1H, H-3), 6.98 (s, 1H, H-6), 6.92 (dt, $^3J = 15.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H-9), 6.39 (dt, $^3J = 15.8$ Hz, 5.6 Hz, 1H, H-10), 6.06 (s, 2H, H-7), 4.38 (dd, $^3J = 5.6$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 2H, H-11).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 152.105$ (C-5), 147.547 (C-4), 137.01 (C-1), 132.657 (C-10), 126.60 (C-9), 118.107 (C-8), 111.332 (C-3), 105.53 (C-6), 102.655 (C-2, C-7), 63.43 (C-11).

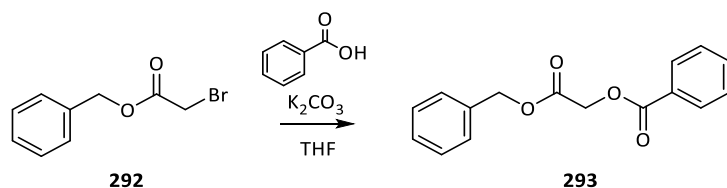
IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3440.39 (m, br.), 2923 (m), 2852.2 (m), 2222 (m), 1504 (s), 1483 (ss), 1377 (m), 1264 (s), 1165 (m), 1033 (ss), 968 (w), 930 (m), 869 (m), 738 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{11}H_9NNaO_3^+$): 226.0475, gefunden: 226.0482 $[M+Na]^+$.

Schmelzpunkt: 215 °C (Ethanol).

4.4 Carbonsäurefluoride

4.4.1 Benzyl-2-benzoyl-acetat (**293**)

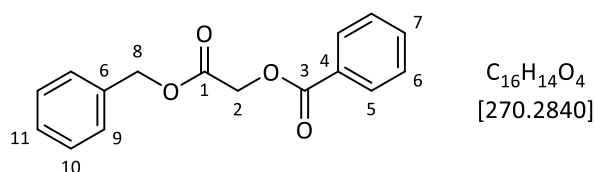


5.40 g (44.2 mmol, 1.0 Äq.) Bromessigsäurebenzylester (**292**) wurden in 120 mL trockenem Aceton gelöst und mit 7.0 mL (44.2 mmol, 1.0 Äq.) Benzoesäure sowie 6.11 g (44.2 mmol, 1.0 Äq.) Kaliumcarbonat versetzt und 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch abgekühlt und der Feststoff abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit Aceton gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute:

11.1 g (41.2 mmol, 93%), farbloser Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.24$ (PE/EE = 10:1).



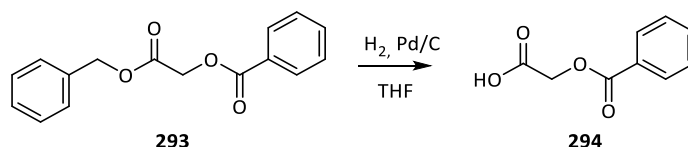
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.11$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 2H, H-5), 7.60 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 7.47 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-6), 7.40 – 7.34 (m, 5H, H-9, H-10, H-11), 5.24 (s, 2H, H-2), 4.91 (s, 2H, H-8).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2927 (m), 1720 (m), 1655 (s), 1490 (s), 1425 (s), 1369 (s), 1241 (m), 1100 (s), 1037 (s), 756 (m).

Schmelzpunkt: 60 °C, Lit.¹²⁰: 54 °C.

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.¹²⁰

4.4.2 Benzoylglycolsäure (**294**)



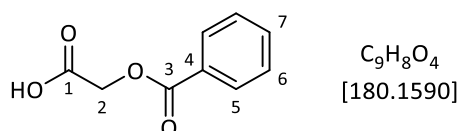
23.6 g (87.3 mmol, 1.0 Äq.) Benzylester **293** wurden in 200 mL THF gelöst und mit 9.29 g Pd auf Aktivkohle (5%) versetzt. Anschließend wurde der Kolben mit einer Membranpumpe evakuiert, bis das Lösungsmittel zu sieden begann und über einen Ballon mit Wasserstoff geflutet. Diese Prozedur wurde zweimal wiederholt, bevor über Nacht bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt

wurde. Anschließend wurde die Suspension auf eine Fritte mit Kieselgel (10x5 cm) gegeben und es wurde so lange mit Ethylacetat gespült, bis die Dünnschichtchromatographie keine UV-aktiven Substanzen im Filtrat zeigte. Das Filtrat wurde dann auf 2 mL eingengt und über einen Spritzenfilter filtriert. Dieser wurde mit 10 mL Ethylacetat nachgespült und das Lösungsmittel aus dem Filtrat am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute:

15.2 g (84.4 mmol, 97%), farbloser, kristalliner Feststoff.

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 2:1), Bromkresolgrün.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.67$ (s, br., 1H, OH), 8.09 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-5), 7.60 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-7), 7.46 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-6), 4.91 (s, 2H, H-2).

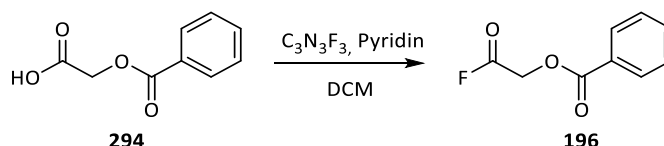
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 173.7$ (C-1), 166.0 (C-3), 133.7 (C-7), 130.1 (C-5), 129.0 (C-4), 128.7 (C-6), 60.7 (C-2).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3065 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1717 (ss), 1451 (m), 1417 (m), 1268 (m), 1239 (s), 1175 (w), 1116 (s), 1030 (m), 906 (m), 821 (w), 721 (s), 686 (w).

Schmelzpunkt: 112 °C, Lit.¹²¹: 110 °C.

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{120,121}

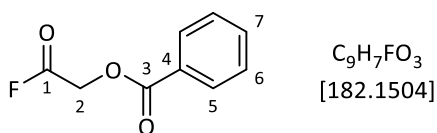
4.4.3 Benzoylglycolsäurefluorid (**196**)



1.00 g (5.55 mmol, 1.0 Äq.) Benzoylglycolsäure (**294**) wurden in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt, bevor 0.22 mL (2.8 mmol, 0.5 Äq.) trockenes Pyridin zugegeben wurden. Anschließend wurden unter Kühlung 0.48 mL (5.6 mmol, 1.0 Äq.) Cyanurfluorid zugetropft und für zwei Stunden gerührt. Das Gemisch wurde unter Argon am Rotationsverdampfer bei 35 °C Wasserbadtemperatur auf 3 mL eingengt und mit 50 mL trockenem Toluol versetzt. Die erhaltene Suspension wurde unter Verwendung einer Umkehrfritte unter Argonatmosphäre filtriert. Abschließend wurde das Filtrat unter Argon am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute:

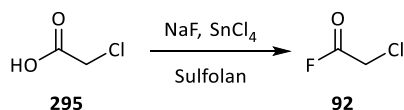
0.93 g (5.1 mmol, 92%), farblose Flüssigkeit.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 8.10$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-5), 7.63 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-7), 7.49 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-6), 5.02 (d, $^3J_{HF} = 3.5$ Hz, 1H, H-2).

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.¹²²

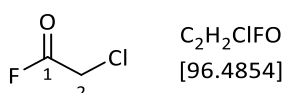
4.4.4 Chloracetylfluorid (92)



19.0 g (0.453 mol, 2.5 Äq.) Natriumfluorid wurden unter Erwärmung mittels eines warmen Wasserbads (45 °C) mit 40 mL Sulfolan in einem 100 mL Dreihalskolben zu einer homogenen Suspension vermischt. Es wurden 14.1 mL (0.177 mol, 1.0 Äq.) Chloressigsäurechlorid (**295**) sowie 3.0 mL (23 mmol, 0.13 Äq.) Zinntetrachlorid zugesetzt und der Kolben mit einer Vigreux-Kolonnen (20 cm) und einer Destillationsbrücke versehen. Anschließend wurde die Apparatur mit einem Ölbad auf 190 °C erhitzt. Sobald Kondensat in der Kolonne zu erkennen war, wurde das Ölbad mittels einer Hebebühne abgesenkt, sodass die Wärmezufuhr unterbrochen war. Es wurde zwei Minuten gewartet, bevor durch Anheben des Ölbad wieder erhitzt wurde. Dieser Vorgang wurde sieben Mal wiederholt, bevor das Produkt über die Destillationsbrücke abdestilliert wurde. Das Destillat wurde durch eine zweite Destillation über eine Vigreux-Kolonnen gereinigt.

Ausbeute:

9.50 g (98.5 mmol, 56%), farblose Flüssigkeit.



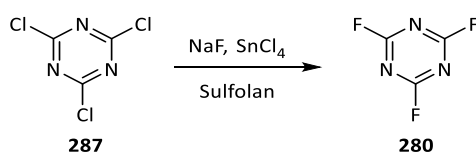
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 4.25$ (d, $^3J_{HF} = 1.1$ Hz, 2H, H-2).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 157.7$ (d, $^1J_{CF} = 357.3$ Hz, C-1), 38.3 (d, $^2J_{CF} = 77.1$ Hz, C-2).

Siedepunkt: 76 °C, Lit.¹²³: 75 – 78 °C.

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.¹²³

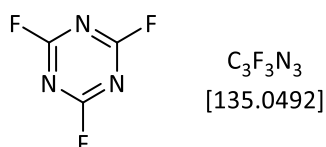
4.4.5 Cyanurfluorid (280)



In einem 100 mL-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und aufgesetzter Destillationsbrücke wurden 55.0 g (1.31 mol, 12.1 Äq.) Natriumfluorid in 40 mL Sulfolan homogenisiert. Es wurden 0.5 mL konzentrierte Schwefelsäure zugegeben und 10 Minuten vorgerührt, bevor 20.0 g (0.108 mol, 1.0 Äq.) Cyanurchlorid zugesetzt wurden. Anschließend wurde das Gemisch mit einem Heizpilz auf 180-200°C erhitzt, wobei ein farbloses Destillat mit einem Siedepunkt von 50 – 74 °C überzugehen begann. Die Temperatur des Heizpilzes wurde stufenweise bis 340 °C erhöht, sodass kontinuierlich Destillat gebildet wurde. Das Rohprodukt wurde ein weiteres Mal über eine Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute:

7.0 g (52 mmol, 48%), farblose Flüssigkeit.



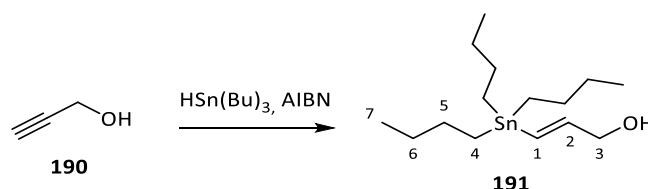
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 173.7 (dt, $^1J_{CF}$ = 240.9 Hz, $^3J_{CF}$ = 18.8 Hz).

Siedepunkt: 74 °C, Lit.⁷⁴: 72 – 73 °C.

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁷⁴

4.5 Stannane

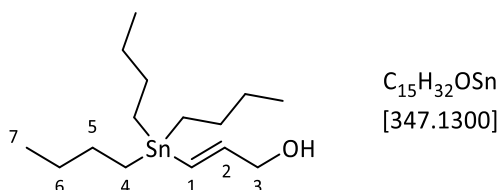
4.5.1 (E)-3-Tributylstannylpropen-1-ol (**191**)



Unter Argonatmosphäre wurden 3.50 mL (69.6 mmol, 1.0 Äq.) Propargylalkohol (**190**) mit 22.4 mL (84.8 mmol, 1.4 Äq.) Tributylzinnhydrid und 200 mg (1.21 mmol, 0.02 Äq.) AIBN drei Stunden auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde das abgekühlte Gemisch ohne weitere Aufarbeitung mit PE/EE = 20:1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 8.79 g (25.3 mmol, 42%), farblose Flüssigkeit.

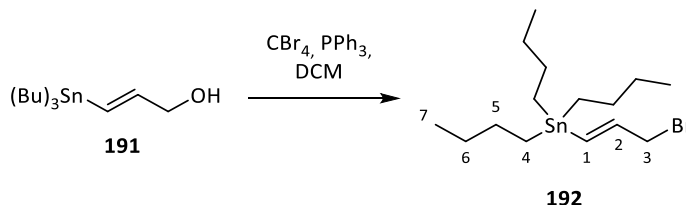
Chromatographie: R_f = 0.29 (PE/EE = 10:1), Permanganat.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 6.31 – 6.06 (m, 2H, H-1, H-2), 4.18 (dd, 3J = 6.0 Hz, 3.5 Hz, 2H, H-3), 1.60 – 1.44 (m, 6H, H-5), 1.36 – 1.24 (m, 6H, H-6), 0.99 – 0.79 (m, 15H, H-4, H-7).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{53,124}

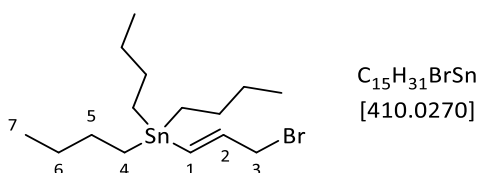
4.5.2 (*E*)-1-Brom-3-Tributylstannylprop-2-en (**192**)



4.00 g (11.5 mmol, 1.0 Äq.) Allylalkohol **191** wurden in 20 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt und mit 5.73 g (17.3 mmol, 1.5 Äq.) Tetrabromkohlenstoff versetzt. Über einen Zeitraum von 30 Minuten wurde eine Lösung von 3.32 g (12.7 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin in 20 mL Dichlormethan zuge-
tropft. Nachdem vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde das Reaktionsgemisch mit 100 mL Petrolether versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde zweimal mit jeweils 50 mL 5%-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie mit PE/EE = 95:5 als Laufmittel an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 3.69 g (9.00 mmol, 78%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: R_f = 0.63 (PE/EE = 10:1), Permanganat.



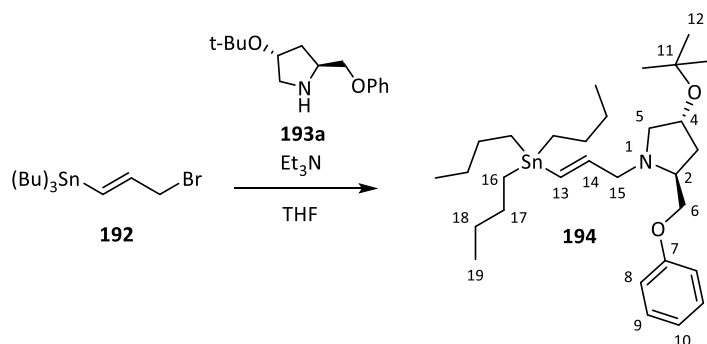
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 6.29 (dt, 3J = 18.6 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, H-1), 6.12 (dt, 3J = 18.6 Hz, 6.7 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd, 3J = 6.7 Hz, 4J = 1.0 Hz, 2H, H-3), 1.59 – 1.39 (m, 6H, H-5), 1.36 – 1.25 (m, 6H, H-6), 0.95 – 0.86 (m, 15H, H-4, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 34.9 (C-3), 28.4 (C-5), 26.9 (C-6), 13.8 (C-4), 11.1 (C-7) C-1, C-2 fehlen.

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2957.3 (s), 2924 (s), 2854 (s), 1682 (m), 1462 (s), 1377 (m), 1245 (m), 1077 (m), 877 (m), 753 (w), 691 (s).

Bekannte Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.^{53,125}

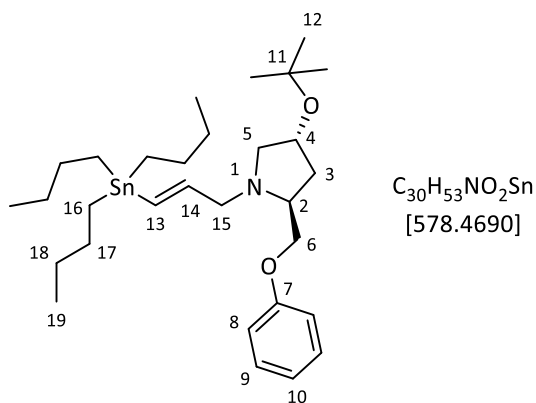
4.5.3 (2*S*,4*R*)-2-Phenoxymethyl-4-*tert*-butoxy-1-((*E*)-3-(Tributylstannyl)-prop-3-enyl)-pyrrolidin (**194**)



Eine Lösung von 800 mg (3.21 mmol, 1.0 Äq.) Auxiliar **193a** in 5 mL trockenem THF wurde bei 0 °C mit 1.32 g (3.21 mmol, 1.0 Äq.) Stannan **192** sowie 0.24 mL (3.2 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin versetzt. Es wurde 32 Stunden unter anfänglicher Kühlung gerührt, bevor 20 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugegeben wurden. Das Gemisch wurde dreimal mit jeweils 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 20 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde der Rückstand mit PE/EE = 10:1 bis 4:1 als Laufmittel an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.48 g (2.55 mmol, 80%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.45$ (PE/EE = 4:1), Ninhydrin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.27 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-9), 6.93 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-10), 6.90 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2H, H-8), 6.14 (d, $^3J = 18.8$ Hz, 1H, H-13), 6.05 (ddd, $^3J = 18.8$ Hz, 6.7 Hz, 4.9 Hz, 1H, H-14), 4.24 (ddd, $^3J = 13.9$ Hz, 7.9 Hz, 6.1 Hz, 1H, H-4), 4.04 – 3.94 (m, 1H, H-6), 3.85 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, H-6'), 3.61 (dd, $^3J = 13.2$ Hz, 4.7 Hz, 1H, H-2), 3.29 (dd, $^2J = 8.6$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 3.15 – 2.98 (m, 2H, H-15, H-15'), 2.30 (dd, $^2J = 8.6$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, H-5'), 2.15 – 1.98 (m, 1H, H-3), 1.92 (ddd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 13.2$ Hz, 5.9 Hz, 1H, H-3'), 1.53 – 1.41 (m, 6H, H-17), 1.34 – 1.23 (m, 6H, H-18), 1.18 (s, 9H, H-12), 0.91 – 0.83 (m, 15H, H-16, H-19).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 159.0 (C-7), 145.7 (C-14), 131.7 (C-13), 129.4 (C-9), 120.7 (C-10), 114.5 (C-8), 73.4 (C-11), 70.6 (C-6), 69.0 (C-4), 62.0 (C-2), 61.6 (C-5), 61.2 (C-15), 38.0 (C-3), 29.1 (C-17), 28.4 (C-12), 27.3 (C-18), 13.7 (C-16), 9.4 (C-19).

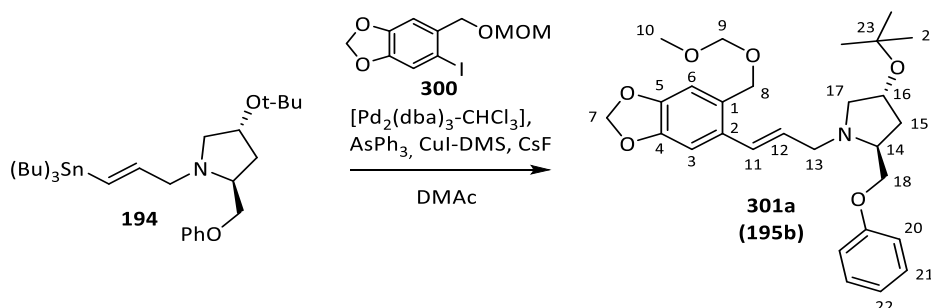
IR (ν̃/cm⁻¹): 2955 (s), 2925 (s), 1599 (s), 1496 (s), 1463 (m), 1362 (m), 1243 (s), 1194 (s), 1107 (m), 1038 (s), 992 (w), 878 (w), 752 (s), 690 (s), 668 (m).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{28} = -38.9^\circ$ ($c = 1.0$, DCM), Lit.⁵³: -36.2° ($c = 0.46$, DCM, $T = 23^\circ\text{C}$).

Bekanntes Verbindung, weitere Daten siehe Literatur.⁵³

4.6 Stille-Kupplung

4.6.1 (2*S*,4*R*)-1-((*E*)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-((methoxymethoxymethyl)-phenyl)-allyl)-4-(*tert*-butoxy)-2-(phenoxy-methyl)-pyrrolidin (**301a**)



Unter Argonatmosphäre wurden 11.5 mg (11.1 μmol , 0.04 Äq.) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ zusammen mit 49.5 mg (16.2 μmol , 0.6 Äq.) Triphenylarsin in 15 mL trockenem *N,N*-Dimethylacetamid gelöst und 10 Minuten vorgerührt. Es wurden 21.5 mg (0.105 mmol, 0.4 Äq.) Kupfer(I)-iodid-Dimethylsulfid-Komplex und 150 mg (0.987 mmol, 3.6 Äq.) Cäsiumfluorid zugegeben, bevor eine Lösung von 91.2 mg (0.283 mmol, 1.0 Äq.) Aryliodid **300** in 2.0 mL *N,N*-Dimethylacetamid zugetropft wurde. Nach Zugabe von 158.0 mg (0.273 mmol, 1.0 Äq.) Stannan **194** wurde 10 Minuten lang Argon durch das Reaktionsgemisch geleitet. Anschließend wurde 18 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Gemisch wurde mit 50 mL Ethylatetat versetzt und fünfmal mit jeweils 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es folgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit einem Gemisch aus PE/EE = 5:1 und 5% Essigsäure als Laufmittel. Dabei eluierte das Produkt als Hydroacetat. Zum Entfernen der Essigsäure wurden die entsprechenden Fraktionen mit Triethylamin basisch gestellt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert wurde.

Ausbeute: 60.2 mg (0.124 mmol, 46%), gelbes Öl.

Spektroskopische Daten: siehe Abschnitt 4.7.2.

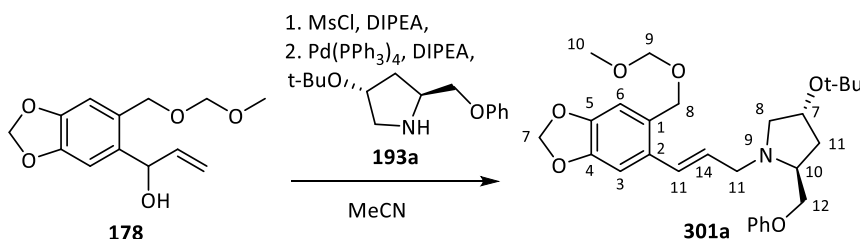
4.7 Substitution unter Allylinversion

4.7.1 Allgemeine Prozedur

Der entsprechende Allylalkohol (1.0 Äq) wurde in trockenem Acetonitril (20 mg/mL) gelöst und unter Argonatmosphäre bei 0 °C mit 1.3 Äq. Hünig-Base versetzt. Anschließend wurden 1.1 Äq. Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zugetropft und so lange bei 0 °C gerührt, bis die Dünnschichtchromatographie vollständige Mesylierung zeigte. Dann wurden zunächst im Argongegenstrom 0.03 Äq. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und eine Lösung des Pyrrolidin-Auxiliars in Acetonitril ($c = 200 \text{ mg/mL}$) zugegeben. Nachdem weitere 1.3 Äq. Hünig-Base zugetropft worden waren, wurde 18 Stunden gerührt, bevor Natriumhydrogencarbonat zugesetzt und das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert wurde. Nach

Trocknung der organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter Argon bei einer Wasserbadtemperatur von 35 °C entfernt und der Rückstand mit Gemischen aus Petrolether (PE) und Ethylacetat (EE) als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

4.7.2 (2*S*,4*R*)-1-((*E*)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-((methoxymethoxymethyl)-phenyl)-allyl)-4-(*tert*-butoxy)-2-(phenoxy)methyl)-pyrrolidin (**301a**)



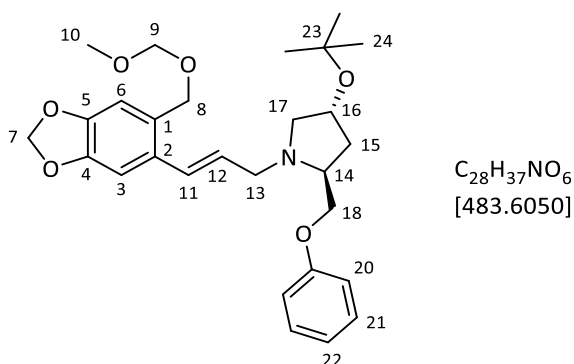
1.00 g (3.96 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **178** wurden in 15 mL trockenem Acetonitril gelöst und mit 3.4 mL (20 mmol, 5.0 Äq.) Hünig-Base versetzt, bevor auf 0 °C gekühlt und 0.40 mL (5.15 mmol, 1.3 Äq.) Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zugetropft wurden. Nach drei Stunden wurden weitere 0.04 mL (0.5 mmol, 0.13 Äq.) MsCl zugetropft und es wurde für weitere 4.5 Stunden bei 0 °C gerührt.

120 mg (0.119 mmol, 0.03 Äq.) Pd₂(dba)₃·CHCl₃ wurden zusammen mit 100 mg (0.396 mmol, 0.1 Äq.) Triphenylphosphin in 20 mL Acetonitril suspendiert. Bei Zugabe von 1.00 g Pyrrolidin **193a** entstand eine Lösung, zu der mittels einer Spitze die zuvor präparierte Mesylat-Lösung gegeben wurde. Nach zwei Stunden wurden 30 mL gesättigte Natriumcarbonat-Lösung zugegeben und das Gemisch dreimal mit jeweils 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit PE/EE = 2:1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

1.56 g (3.23 mmol, 81%), oranges Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.25$ (PE/EE = 2:1), Ninhydrin.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 7.27 (dd, ³J = 8.8 Hz, 7.3 Hz, 2H, H-21), 6.99 (s, 1H, H-3), 6.97 – 6.87 (m, 3H, H-20, H-22), 6.83 (s, 1H, H-6), 6.77 (d, ³J = 15.6 Hz, 1H, H-11), 6.12 (ddd, ³J = 15.6 Hz, 7.8 Hz, 5.9 Hz, 1H, H-12), 5.93 (s, 2H, H-7), 4.67 (s, 2H, H-9), 4.55 (s, 2H, H-8), 4.30 – 4.19 (m, 1H, H-16), 3.98 (dd,

$^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H, H-18), 3.88 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, H-18'), 3.71 (ddd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H-13), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.36 – 3.28 (m, 1H, H-17), 3.28 – 3.17 (m, 1H, H-13'), 3.17 – 3.07 (m, 1H, H-14), 2.36 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.11 – 1.98 (m, 1H, H-15), 1.94 (ddd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 6.0 Hz, 1H, H-15'), 1.18 (s, 9H, H-24).

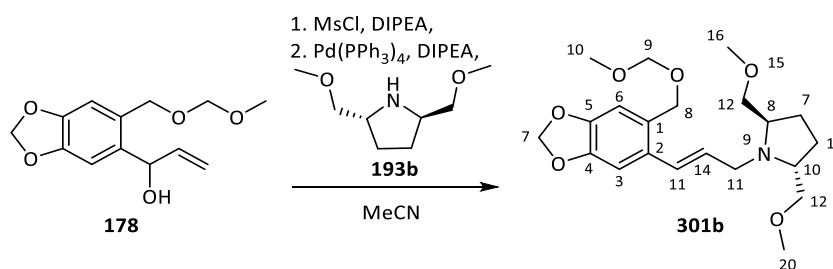
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 159.0$ (C-19), 147.8 (C-4), 147.1 (C-5), 130.6 (C-2), 129.5 (C-21), 129.0 (C-1), 128.6 (C-11), 127.9 (C-12), 120.8 (C-22), 114.6 (C-20), 109.8 (C-6), 106.0 (C-3), 101.2 (C-7), 95.6 (C-9), 73.6 (C-23), 70.9 (C-18), 69.2 (C-16), 66.9 (C-8), 61.7 (C-17), 61.1 (C-14), 57.6 (C-13), 55.6 (C-10), 38.0 (C-15), 28.6 (C-24).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2972 (m), 2930 (m), 2881 (m), 1600 (m), 1484 (s), 1362 (m), 1243 (s), 1147 (m), 1100 (m), 1035 (ss), 933 (m), 871 (w), 754 (m), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_6^+$): 484.2694, gefunden: 484.2700 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.8^\circ$ ($c = 0.94$, DCM).

4.7.3 (2S,4R)-2,5-Bis(methoxymethyl)-1-((E)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-(methoxymethoxy)methyl)-phenyl)-prop-2-enyl)-pyrrolidin (**301b**)



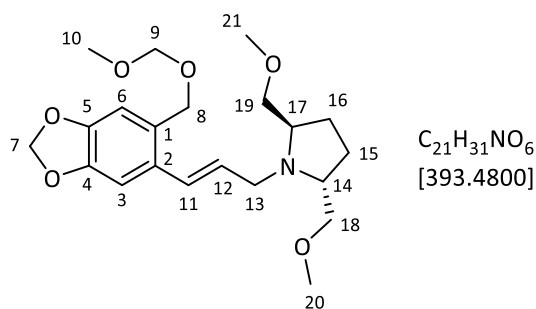
472 mg (1.88 mmol, 1.0 Äq.) Allylkohol **178** wurden in 30 mL trockenem Acetonitril gelöst und entsprechend der allgemeinen Prozedur mit 0.19 mL (2.5 mmol, 1.3 Äq.) Methansulfonsäurechlorid (MsCl) unter Zusatz von 0.64 mL (3.8 mmol, 2.0 Äq.) Hünig-Base mesyliert. Nach drei Stunden wurden 109 mg (0.0942 mmol, 0.05 Äq.) Triphenylphosphinpalladium(0) sowie 300 mg (1.88 mmol, 1.0 Äq.) Auxiliar **193b** zugesetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die anschließende wässrige Aufarbeitung folgte der allgemeinen Prozedur. Das Rohprodukt wurde mit PE/EE = 3:1 als Laufmittel an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

523 mg (1.33 mmol, 71%), orangenes Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.33$ (PE/EE = 2:1), Ninhydrin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.01 (s, 1H, H-3), 6.83 (s, 1H, H-6), 6.77 (d, $^3J = 15.7$ Hz, 1H, H-11), 6.13 (ddd, $^3J = 15.7$ Hz, 6.8 Hz, 6.5 Hz, 1H, H-12), 5.94 (s, 2H, H-7), 4.68 (s, 2H, H-9), 4.56 (s, 2H, H-8), 3.64 – 3.49 (m, 2H, H-13), 3.41 (s, 3H, H-20 oder H-21), 3.46 – 3.29 (m, 4H, H-19, H-18), 3.33 (s, 3H, H-21 o. H-20), 3.28 – 3.17 (m, 2H, H-17, H-14), 2.05 – 1.90 (m, 2H, H-16, H-15), 1.77 – 1.62 (m, 2H, H-16', H-15').

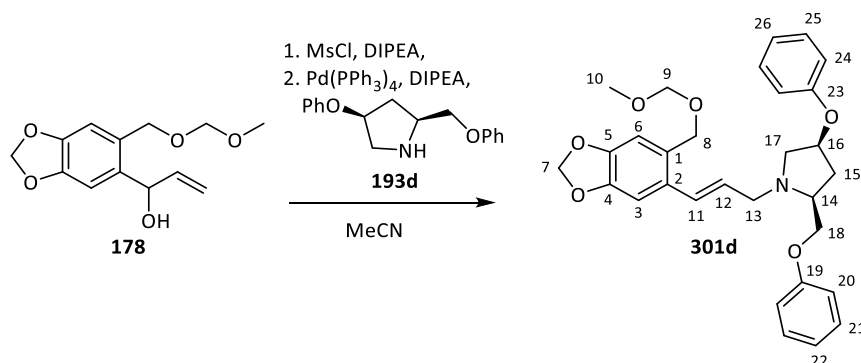
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 147.8 (C-4), 147.0 (C-5), 130.9 (C-2), 130.2 (C-12), 1285 (C-1), 127.6 (C-11), 109.8 (C-6), 106.0 (C-3), 101.2 (C-7), 95.6 (C-9), 74.3 (C-18, C-19), 67.0 (C-8), 61.1 (C-14, C-17), 59.2 (C-21), 55.6 (C-20), 51.9 (C-13), 27.2 (C-15, C-16).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2926 (m), 2880 (m), 2815 (m), 1613 (w), 1503 (w), 1483 (s), 1382 (w), 1358 (w), 1247 (m), 1146 (m), 1100 (s), 1032 (ss), 968 (m), 932 (m), 871 (m), 794 (w), 716 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{21}H_{32}NO_6^+$): 394.2224, gefunden: 394.2223 $[M+H]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = +46.7^\circ$ ($c = 0.98$, DCM).

4.7.4 (2S,4S)-1-((E)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-prop-2-enyl)-4-phenoxy-2-(phenoxy)methyl-pyrrolidin (**301d**)



Mesylierung:

4.67 g (18.5 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **178** wurden mit 1.43 mL (18.5 mmol, 1.0 Äq.) Methansulfonsäurechlorid sowie 4.1 mL (24 mmol, 1.3 Äq.) Hünig-Basis in 30 mL trockenem Acetonitril der allgemeinen Prozedur folgend mesyliert. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Die erhaltene Mesylat-Lösung hatte eine ungefähre Konzentration von 0.44 mol/L.

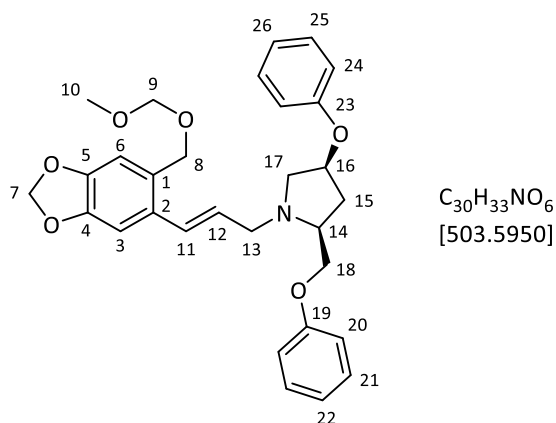
Substitution:

30.0 mg (0.0290 mmol, 0.03 Äq.) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ wurden in 10 mL trockenem Acetonitril gelöst, mit 25.3 mg (0.223 mmol, 0.1 Äq.) Triphenylphosphin versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 260 mg (0.965 mmol, 1.0 Äq.) Auxiliar **193d** sowie 0.33 mL (1.9 mmol, 2.0 Äq.) Hünig-Base zugesetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 2.6 mL (1.2 mmol, 1.2 Äq.) der Methylat-Lösung zugetropft. Nachdem 18 Stunden gerührt worden war, wurde das Reaktionsgemisch der allgemeinen Prozedur entsprechend aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit PE/EE = 5:1 an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

375 mg (0.744 mmol, 77%), orangenes Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 4:1), Ninhydrin.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.29 - 7.22$ (m, 4H, H-25, H-21), 6.99 (s, 1H, H-3), 6.97 – 6.82 (m, 7H, H-6, H-20, H-22, H-24, H-26), 6.80 (d, $^3J = 15.6$ Hz, 1H, H-11), 6.18 (ddd, $^3J = 15.6$ Hz, 7.7 Hz, 5.9 Hz, 1H, H-12), 5.94 (s, 2H, H-7), 4.85 – 4.75 (m, 1H, H-16), 4.66 (s, 2H, H-9), 4.55 (s, 2H, H-8), 4.18 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H-18), 3.99 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, H-18'), 3.82 (ddd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H, H-13), 3.44 – 3.35 (m, 1H, H-17), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.25 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-13'), 3.12 – 3.03 (m, 1H, H-14), 2.73 (dd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, H-17'), 2.57 (ddd, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 6.8 Hz, 1H, H-15), 2.05 – 1.98 (m, 1H, H-15').

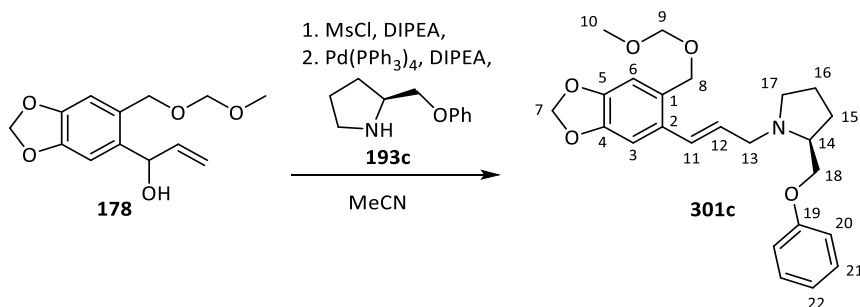
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 147.8$ (C-19, C-23), 129.6 (C-21, C-25), 120.9, 120.8 (C-22, C-26), 115.4, 114.6 (C-20, C-24), 109.8 (C-6), 106.1 (C-3), 101.3 (C-7), 95.6 (C-9), 75.4 (C-16), 71.2 (C-18), 67.0 (C-8), 62.0 (C-14), 60.2 (C-17), 57.4 (C-13), 55.6 (C-10), 36.6 (C-15).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2927 (m), 2821 (m), 1600 (s), 1485 (s), 1240 (s), 1145 (m), 1098 (w), 1037 (s), 916 (w), 752 (s).

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{21} = -5.1^\circ$ ($c = 0.98$, DCM).

Bekannte Verbindung, weitere Daten: Siehe Literatur.⁵⁴

4.7.5 (4S)-1-((E)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-prop-2-enyl)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin (**301c**)

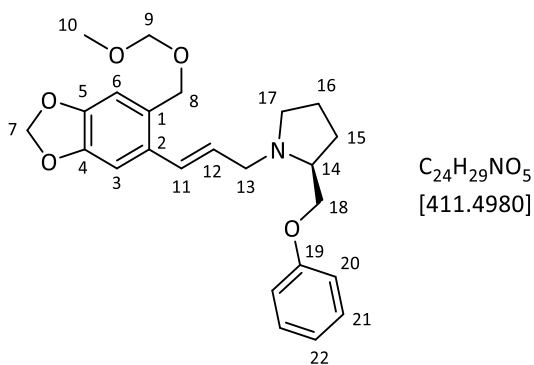


7.35 g (29.1 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **178** wurden mit 2.48 mL (32.0 mmol, 1.1 Äq.) Methansulfonsäurechlorid (MsCl) sowie 6.2 mL (36 mmol, 1.3 Äq.) Hünig-Base in 100 mL trockenem Acetonitril der allgemeinen Prozedur folgend mesyliert. Nachdem eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde auf 0 °C gekühlt und 1.00 g (0.874 mmol, 0.03 Äq.) Pd(PPh₃)₄, 4.94 g (27.9 mmol, 1.0 Äq.) Auxiliar **193c** sowie 6.3 mL (36 mmol, 1.3 Äq.) Hünig-Base zugesetzt. Nachdem zwei Stunden gerührt worden war, wurde das Reaktionsgemisch der allgemeinen Prozedur entsprechend aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit PE/EE = 4:1 bis 1:1 an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

9.66 g (23.5 mmol, 84%), oranges Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.23$ (PE/EE = 4:1), Ninhydrin.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.31 – 7.22 (m, 2H, H-21), 7.00 (s, 1H, H-3), 6.96 – 6.88 (m, 3H, H-20, H-22), 6.83 (s, 1H, H-6), 6.77 (d, ³J = 15.6 Hz, 1H, H-11), 6.15 (ddd, ³J = 15.6 Hz, 7.6 Hz, 6.1 Hz, 1H, H-12), 5.94 (s, 2H, H-7), 4.67 (s, 2H, H-9), 4.55 (s, 2H, H-8), 4.02 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H, H-18), 3.86 (dd, ²J = 9.3 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H, H-18'), 3.72 (ddd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 6.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, H-13), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.24 (ddd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 7.6 Hz, ³J = 1.2 Hz, 1H, H-13'), 3.16 (ddd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 7.2 Hz, 2.6 Hz, 1H, H-17), 3.04 – 2.90 (m, 1H, H-14), 2.40 (ddd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 9.2 Hz, 6.9 Hz, 1H, H-17'), 2.11 – 1.96 (m, 1H, H-15), 1.93 – 1.68 (m, 3H, H-15', H-16).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 159.1 (C-19), 147.8 (C-4), 147.1 (C-5), 130.7 (C-2), 129.6 (C-21), 128.7 (C-1), 128.6 (C-11), 128.5 (C-12), 120.8 (C-22), 114.7 (C-20), 109.8 (C-6), 106.0 (C-3), 101.2 (C-7), 180

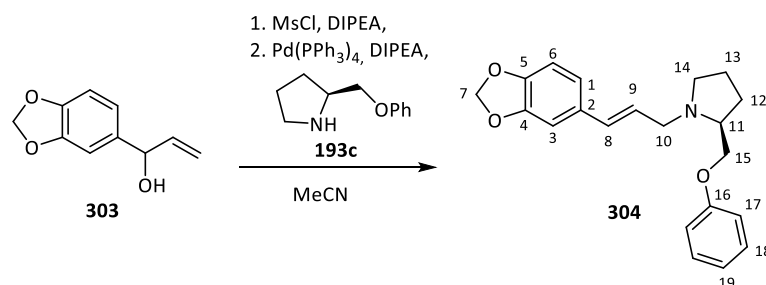
95.6 (C-9), 71.3 (C-18), 67.0 (C-8), 62.3 (C-14), 57.9 (C-13), 55.6 (C-10), 54.8 (C-17), 28.9 (C-15), 23.2 (C-16).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3060 (w), 2951 (m), 2877 (m), 1600 (s), 1586 (m), 1241 (s), 1169 (w), 1146 (m), 1098 (m), 1032 (ss), 933 (m), 871 (m), 753 (s), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_5^+$): 412.2118, gefunden: 412.2111 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -39.1^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.7.6 (4S)-1-((E)-3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-prop-2-enyl)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidin (**304**)

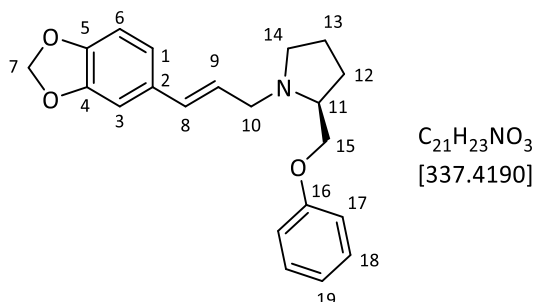


2.00 g (11.2 mmol, 1.0 Äq.) Allylalkohol **303** wurden mit 2.3 mL (14 mmol, 1.2 Äq.) Hünig-Base in 110 mL trockenem Acetonitril gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 0.96 mL (12 mmol, 1.1 Äq.) Methansulfonsäurechlorid (MsCl) versetzt. Nach vier Stunden wurden 398 mg (0.344 mmol, 0,03 Äq.) Tetrakis-triphenylphosphinpalladium(0), 1.99 g (11.2 mmol, 1.0 Äq.) Auxiliar **193c** sowie 2.3 mL (14 mmol, 1.2 Äq.) Hünig-Base hinzugegeben. Nachdem 18 Stunden gerührt worden war, wurde das Gemisch entsprechend der allgemeinen Prozedur wässrig aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mit PE/EE = 10:1 und 2% Triethylamin als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

3.06 g (9.07 mmol, 81%), rötliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.20$ (PE/EE = 4:1), Ninhydrin.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.35 - 7.17$ (m, 2H, H-18), 7.01 – 6.88 (m, 4H, H-3, H-17, H-19), 6.79 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H-1), 6.74 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 6.45 (d, $^3J = 15.8$ Hz, 1H, H-8), 6.18 (ddd, $^3J = 15.8$ Hz, 7.5 Hz, 6.1 Hz, 1H, H-9), 5.94 (s, 2H, H-7), 4.02 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, H-15),

3.86 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-15'), 3.69 (ddd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H-10), 3.31 – 3.06 (m, 2H, H-14, H-10'), 3.04 – 2.88 (m, 1H, H-11), 2.48 – 2.28 (m, 1H, H-14'), 2.16 – 1.93 (m, 1H, H-12), 1.92 – 1.65 (m, 3H, H-13, H-12').

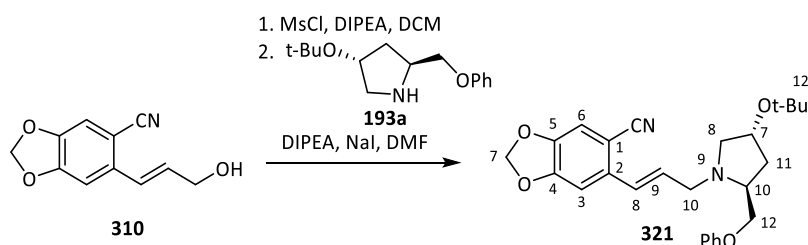
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 158.9$ (C-16), 148.0 (C-4), 147.0 (C-5), 131.8 (C-8), 131.6 (C-2), 129.4 (C-18), 125.7 (C-9), 120.9 (C-1), 120.6 (C-19), 114.5 (C-17), 108.2 (C-6), 105.7 (C-3), 101.0 (C-7), 71.1 (C-15), 62.1 (C-11), 57.6 (C-10), 54.7 (C-14), 28.7 (C-12), 23.1 (C-13).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3028 (w), 2913 (m), 2790 (m), 1600 (m), 1490 (s), 1445 (m), 1249 (ss), 1039 (s), 967 (w), 931 (w), 755 (m), 692 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$): 338.1751, gefunden: 338.1747 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -39.0^\circ$ ($c = 0.99$, DCM).

4.7.7 (2*S*,4*R*)-1-((*E*)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-cyanophenyl)-prop-2-enyl)-4-(*tert*-butoxy)-2-(phenoxy)methyl-pyrrolidin (**321**)

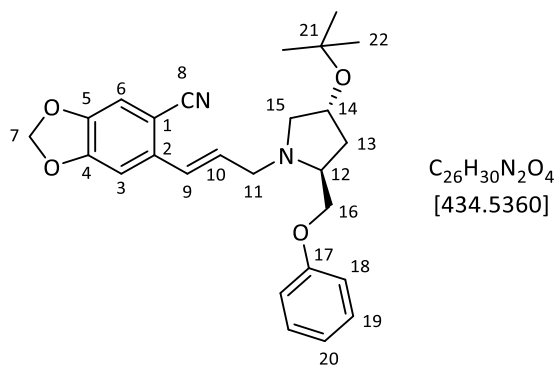


156 mg (0.767 mmol, 1.0 Äq.) Allylalkohol **310** wurden zusammen mit 0.16 mL (0.92 mmol, 1.2 Äq.) Hünig-Base in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 0.07 mL (0.8 mmol, 1.1 Äq.) Methansulfonsäurechlorid (MsCl) versetzt. Nach zwei Stunden wurde das Lösungsmittel unter Argonatmosphäre bei 35 °C Wasserbadtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 mL trockenem DMF gelöst. Anschließend wurden 191 mg (0.767 mmol, 1.0 Äq.) Auxiliar **193a** und weitere 0.16 mL (0.92 mmol, 1.2 Äq.) Hünig-Base zugetropft. Es wurden 12.0 mg (0.0801 mmol, 0.1 Äq.) Natriumiodid zugegeben und über Nacht gerührt. Dann wurden 20 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und das Gemisch wurde dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden fünfmal mit jeweils 20 mL Wasser sowie einmal mit 20 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Argon am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit PE/EE = 5:1 als Laufmittel an Kieselgelsäulen chromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

308 mg (0.709 mmol, 92%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.40$ (PE/EE = 4:1), Ninhydrin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 7.27 (dd, 3J = 8.7 Hz, 7.4 Hz, 2H, H-19), 7.02 (s, 1H, H-3), 6.96 (s, 1H, H-6), 6.95 – 6.89 (m, 3H, H-20, H-18), 6.85 (d, 3J = 15.8 Hz, 1H, H-9), 6.36 (dt, 3J = 15.8 Hz, 6.8 Hz, 1H, H-10), 6.05 (s, 2H, H-7), 4.31 – 4.19 (m, 1H, H-14), 4.07 – 3.87 (m, 2H, H-16), 3.82 – 3.66 (m, 1H, H-11), 3.42 – 3.24 (m, 2H, H-15, H-11'), 3.24 – 3.10 (m, 1H, H-12), 2.47 – 2.32 (m, 1H, H-15'), 2.11 – 1.89 (m, 2H, H-13), 1.19 (s, 9H, H-22).

1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6) δ/ppm = 7.31 (s, 1H, H-3), 7.26 (dd, 3J = 8.8 Hz, 7.3 Hz, 2H, H-19), 7.14 (s, 1H, H-6), 6.98 – 6.89 (m, 3H, H-20, H-18), 6.85 (ddd, 3J = 15.7 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-9), 6.54 (ddd, 3J = 15.7 Hz, 7.2 Hz, 5.6 Hz, 1H, H-10), 6.16 (s, 2H, H-7), 4.30 – 4.22 (m, 1H, H-14), 4.04 (dd, 2J = 9.5 Hz, 3J = 5.4 Hz, 1H, H-16), 3.88 (dd, 2J = 9.5 Hz, 3J = 5.9 Hz, 1H, H-16'), 3.80 (ddd, 2J = 14.4 Hz, 3J = 5.6 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1H, H-11), 3.37 – 3.20 (m, 2H, H-15, H-11'), 3.19 – 3.11 (m, 1H, H-12), 2.34 (dd, 2J = 9.2 Hz, 3J = 6.8 Hz, 1H, H-15'), 2.01 – 1.79 (m, 2H, H-13), 1.16 (s, 9H, H-22).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 158.9 (C-17), 152.0 (C-4), 147.3 (C-5), 137.3 (C-2), 131.2 (C-10), 129.6 (C-19), 128.0 (C-9), 121.0 (C-20), 118.1 (C-8), 114.7 (C-18), 111.2 (C-6), 105.3 (C-3), 103.9 (C-1), 102.5 (C-7), 73.7 (C-21), 70.7 (C-16), 69.2 (C-14), 61.8 (C-15), 61.1 (C-12), 57.0 (C-11), 37.9 (C-13), 28.6 (C-22).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2974 (m), 2923 (m), 2867 (w), 2224 (w), 1600 (m), 1586 (w), 1482 (ss), 1362 (m), 1242 (s), 1193 (m), 1164 (m), 1036 (ss), 965 (m), 933 (m), 870 (m), 754 (s), 692 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{26}H_{31}N_2O_4^+$): 435.2278, gefunden: 435.2273 $[M+H]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = -48.6^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

4.8 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

4.8.1 Allgemeine Prozedur

Natriumcarbonat (5.0 Äq.) wurde in einem trockenen Kolben im Vakuum (10^{-2} mbar) ausgeheizt und unter Argon mit einer Lösung des Allylamins (1.0 Äq.) in Dichlormethan (0.1 M) versetzt. Mittels eines Kryostats wurde auf die vorgesehene Temperatur gekühlt, bevor zunächst das Säurefluorid (3.0 Äq.) sowie anschließend tropfenweise Trimethylaluminium (1.5 Äq., 2 M Lösung in Toluol) zugegeben wurde. Der Reaktionsfortschritt wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt. War der Umsatz nach

18 Stunden nicht vollständig, wurden weiteres Säurefluorid sowie gegebenenfalls weiteres Trimethylaluminium zugesetzt. Sobald das Allylamin vollständig umgesetzt war, wurde das Reaktionsgemisch einer der folgenden Aufarbeitungsvarianten unterzogen:

Variante A: Hydrolyse und Filtration über Magnesiumsulfat / Kieselgel

Das noch kalte Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe weniger Tropfen dest. Wasser gequenchet. Sobald keine Gasentwicklung bei weiterer Wasserzugabe mehr beobachtet werden konnte, wurde das Gemisch mit Magnesiumsulfat versetzt und die entstandene Suspension mit Druck durch eine mit Magnesiumsulfat und Kieselgel gepackte Säule gepresst. Es wurde ausgiebig mit Dichlormethan nachgespült bis die Dünnschichtchromatographie keine UV-aktiven Verbindungen in der Waschlösung nachweisen konnte. Anschließend wurde das Lösungsmittel aus dem Filtrat an einem Rotationsverdampfer entfernt.

Variante B: Soxhlet-Extraktion

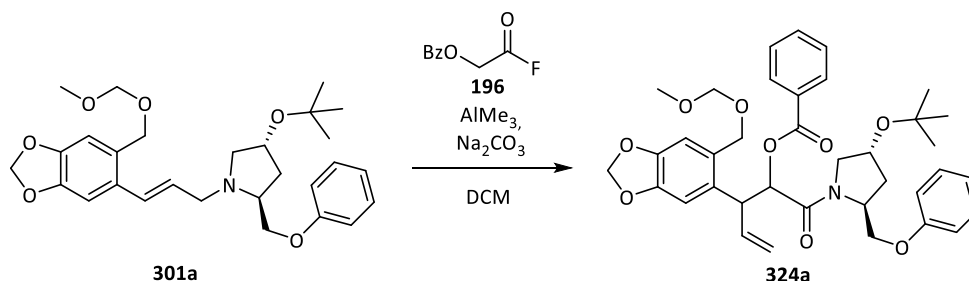
Die Aufarbeitung wurde wie bei Variante **A** beschrieben durchgeführt, wobei anstelle der Filtration eine Soxhlet-Extraktion mit Aceton (18 h) trat. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt.

Variante C: Flüssig-Flüssig-Extraktion

Das noch kalte Reaktionsgemisch wurde auf eine gesättigte Natriumkaliumtartrat-Lösung gegossen und gerührt, bis es sich auf Raumtemperatur erwärmt hatte. Anschließend wurde das Gemisch viermal mit Dichlormethan oder Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte zunächst durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel und anschließend via präparativer HPLC.

4.8.2 2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-4-pentensäure-(2S,4R-(4-tert-butoxy-2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (324a**)**



Bei -20 °C:

Es wurden 98.0 mg (0.203 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301a** mit 99.7 mg (0.547 mmol, 2.7 Äq.) *O*-Benzoyl glycolsäurefluorid (**196**) und 0.20 mL (0.40 mmol, 2.0 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2M in Toluol) entsprechend der allgemeinen Vorschrift bei -20 °C umgesetzt. Nach 24 Stunden wurden weitere

74.0 mg (0.406 mmol, 2 Äq.) Säurefluorid **196** sowie weitere 0.20 mL (0.41 mmol, 2.0 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung zugesetzt. Nach weiteren 23 Stunden bei -20 °C wurden weitere 37.6 mg (0.203 mmol, 1 Äq. Säurefluorid sowie weitere 0.10 mL (0.20 mmol) Trimethylaluminium-Lösung zugesetzt. Zwei Stunden später wurde die Reaktion entsprechend der Aufarbeitungsvariante **A** gequenchet und aufgearbeitet. Es wurde ein dunkelbraunes Öl als Rohprodukt erhalten, welches mit PE/EE = 4:1 säulenchromatographisch gereinigt wurde. Dabei wurden 87.3 mg eines Produktgemisches in Form eines gelben Öls erhalten, welches den folgenden präparativen HPLC-Trennungen unterzogen wurde:

Trennung mittels HPLC (Nucleosil 50/5 (32x238), 20% EE/Hex, 64 mL/min, 64 bar) lieferte drei Fraktionen mit Nettoretentionszeiten $t'/\text{min} = 8.56$ ((2*R*,3*S*)-**324a**), 13.03 ((2*R*,3*R*)-**324a**+**325a**), 18.95 ((2*S*,3*S*)-**324a**) (Nucleosil 50/5, analytisch, 20 % EE/Hex, 2 mL/min, 108 bar).

Die zweite Fraktion wurde nachgetrennt (Nucleosil 50/5, 32x238 mm, 2% iPr/Hex, 65 mL/min, 75 bar), sodass zwei Fraktionen erhalten wurden mit $t'/\text{min} = 10.15$ ((2*R*,3*R*)-**324a**), 14.75 (**325a**) (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 100 bar).

Ausbeute:

39.0 mg (0,0542 mmol, 29.8%) (2*R*,3*R*)-**324a**, gelbliches Öl.

10,6 mg (0,0164 mmol, 8.1%) (2*R*,3*S*)-**324a**, gelbliches Öl.

8.7 mg (0,0014 mmol, 6.6%) (2*S*,3*S*)-**324a**, gelbliches Öl.

4.0 mg (0,00097 mmol, 4.8%) **325a**, gelbliches Öl.

Bei 0° C:

1.00 g (2.07 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301a** wurden mit 1.06 g (10.3 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat, 1.51 g (8,27 mmol, 4.0 Äq) *O*-Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) und 6.2 mL (12 mmol, 6.0 Äq.) Trimethylaluminium entsprechend der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Nach 2.5 Stunden war der Umsatz vollständig (DC-Kontrolle) und das Gemisch Variante **A** folgend aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit PE/EE = 4:1 wurden 1.09 g Rohprodukt als gelbes Öl erhalten, das einer HPLC-Trennung unterzogen wurden (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 2% iPr/Hex, 64 mL/min, 71 bar). Die dritte Fraktion mit $t'/\text{min} = 3.27$ ((2*S*,3*S*)-**324a**+**325a**) (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2 mL/min, 114 bar) musste per HPLC nachgetrennt werden (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 20% EE/Hex, 64 mL/min, 70 bar).

Ausbeute:

489 mg (0.757 mmol, 37%) (2*R*,3*R*)-**324a**, gelbliches Öl.

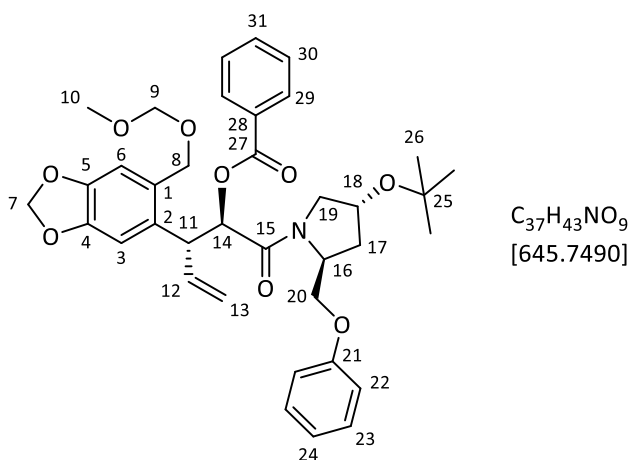
229 mg (0.355 mmol, 17%) (2*R*,3*S*)-**324a**, gelbliches Öl.

130 mg (0.201 mmol, 9.7%) (2*S*,3*S*)-**324a**, gelbliches Öl.

82 mg (0.20 mmol, 9.6%) **325a**, gelbliches Öl.

(2*R*,3*R*)-324a:

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 4:1), $k = 11.53$, $t'/\text{min} = 13.03$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 120 bar), $k = 4.55$, $t'/\text{min} = 6.60$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 155 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.83$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-29), 7.50 (tt $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-31), 7.34 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.1 Hz, 2H, H-30), 7.22 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, 7.1 Hz, 2H, H-23), 6.93 – 6.87 (m, 3H, H-24, H-22), 6.86 (s, 1H, H-6), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.12 (ddd, $^3J = 16.8$ Hz, 10.4 Hz, 7.8 Hz, 1H, H-12), 5.93 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.90 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.51 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1H, H-14), 5.21 (ddd, $^3J = 10.4$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-13), 5.19 (ddd, $^3J = 16.8$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-13'), 4.74 – 4.68 (m, 3H, H-8, H-9), 4.61 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H-8'), 4.57 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 6.9 Hz, 1H, H-18), 4.52 – 4.37 (m, 2H, H-11, H-16), 4.18 – 4.08 (m, 2H, H-19, H-20), 4.05 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 96.2$ Hz, 1H, H-20'), 3.42 (s, 3H, H-10), 3.08 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, H-19'), 2.26 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1.9 Hz, 1H, H-17), 1.91 (dt, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, H-17'), 1.21 (s, 9H, H-26).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.5$ (C-15), 166.0 (C-27), 158.7 (C-21), 147.7 (C-4), 146.5 (C-5), 135.2 (C-12), 133.3 (C-31), 131.7 (C-2), 130.1 (C-1), 129.9 (C-29), 129.5 (C-23), 129.4 (C-28), 128.4 (C-30), 120.9 (C-24), 119.1 (C-13), 114.8 (C-22), 110.2 (C-6), 107.8 (C-3), 101.3 (C-7), 95.7 (C-9), 74.7 (C-14), 74.0 (C-25), 69.4 (C-17), 67.5 (C-20), 67.1 (C-8), 55.9 (C-19), 55.7 (C-10), 53.6 (C-16), 46.4 (C-11), 36.0 (C-18), 28.5 (C-26).

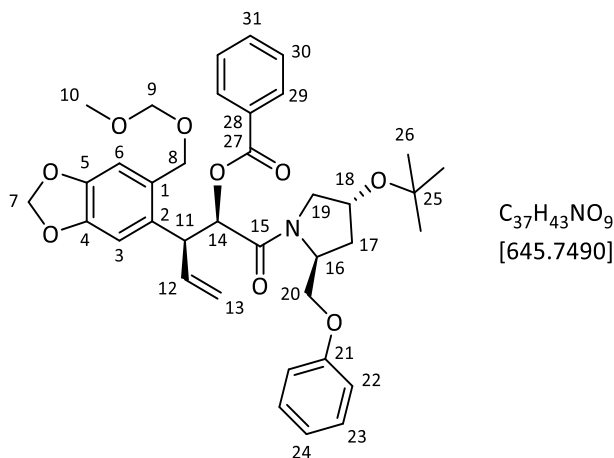
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2974 (m), 2886 (w), 1718 (s), 1654 (s), 1600 (m), 1488 (s), 1437 (m), 1268 (s), 1245 (s), 1176 (w), 1148 (w), 1099 (s), 1031 (ss), 923 (m), 866 (w), 755 (m), 713 (s), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NNaO}_9^+$): 668.2830, gefunden: 668.2832 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$,
Berechnet ($\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_9^+$): 646.3011, gefunden: 646.3000 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{31} = -63.9^\circ$ ($c = 1.5$, DCM).

(2*R*,3*S*)-324a:

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 4:1), $k = 7.44$, $t'/\text{min} = 8.56$ (Nucleosil 50/5, 3x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 120 bar), $k = 3.48$, $t'/\text{min} = 5.11$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 155 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.03$ (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, H-29), 7.56 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-31), 7.42 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, 7.7 Hz, 2H, H-30), 7.23 – 7.14 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-23), 6.93 (s, 1H, H-6), 6.87 (s, 1H, H-3), 6.92 – 6.80 (m, 3H, H-24, H-22), 6.13 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.2 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-12), 5.95 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.93 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.57 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-14), 5.17 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-13), 5.14 (ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-13'), 4.82 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8), 4.74 – 4.63 (m, 2H, H-9), 4.51 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8'), 4.49 – 4.40 (m, 1H, H-18), 4.27 – 4.17 (m, 1H, H-16), 4.06 – 3.92 (m, 3H, H-19, H-20), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.01 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-19'), 2.14 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, H-17), 1.64 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 8.5 Hz, 1H, H-17'), 1.17 (s, 9H, H-26).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.3$ (C-15), 166.1 (C-27), 158.7 (C-21), 147.5 (C-4), 146.73 (C-5), 136.8 (C-12), 133.4 (C-31), 131.2 (C-2), 130.1 (C-1), 130.1 (C-29, C28), 129.5 (C-23), 128.5 (C-30), 120.9 (C-24), 118.0 (C-13), 114.8 (C-22), 110.3 (C-6), 108.6 (C-3), 101.3 (C-7), 95.4 (C-9), 74.3 (C-14), 73.8 (C-25), 69.3 (C-17), 67.3 (C-20), 66.7 (C-8), 55.8 (C-19), 55.6 (C10), 53.5 (C-16), 45.7 (C-11), 35.8 (C-18), 28.5 (C-26).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2973 (m), 2885 (m), 1718 (s), 1652 (s), 1600 (m), 1487(s), 1435 (m), 1267 (s), 1239 (s), 1146 (w), 1098 (s), 1031 (s), 921 (s), 867 (m), 8667 (w), 754 (m), 711 (m), 691 (m).

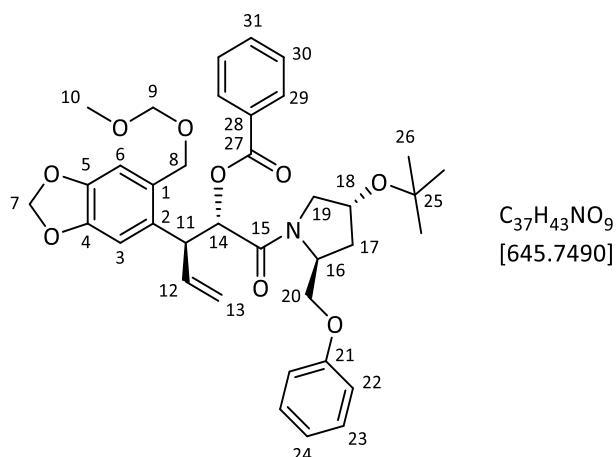
MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NNaO}_9^+$): 668.2830, gefunden: 668.2832 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{31} = -30.5^\circ$ ($c = 0.91$, DCM).

(2*S*,3*S*)-324a:

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 4:1), $k = 16.77$, $t'/\text{min} = 18.95$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20%

EE/Hex, 2 mL/min, 120 bar), $k = 4.70$, $t'_{\text{min}} = 7.42$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 155 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.89$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, H-29), 7.51 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-31), 7.36 (dd, $^3J = 7.0$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-30), 7.29 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 7.3 Hz, 2H, H-23), 6.95 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-24), 6.90 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2H, H-22), 6.83 (s, 1H, H-6), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.00 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.2 Hz, 7.8 Hz, 1H, H-12), 5.89 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.84 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 5.53 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-14), 5.03 (ddd, $^3J = 17.0$, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-13), 4.91 (ddd, $^3J = 10.2$, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-13'), 4.74 – 4.59 (m, 5H, H-16, H-18, H-8, H-9), 4.57 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H-8'), 4.38 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, 7.9 Hz, 1H, H-11), 4.16 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, H-20), 3.98 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, H-20'), 3.73 (dd, $^2J = 7.0$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 2H, H-19, H-19'), 3.40 (s, 3H, H-10), 2.22 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 2.4 Hz, 1H, H-17), 2.02 (ddd, 1H, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 8.7 Hz, H-17'), 1.23 (s, 9H, H-26).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.5$ (C-15), 166.0 (C-27), 158.7 (C-21), 147.6, 146.4 (C-5, C-4), 134.8 (C-12), 133.3 (C-31), 131.7 (C-2), 130.1 (C-1), 130.0 (C-29), 129.7 (C-23), 129.5 (C-28), 128.4 (C-30), 121.0 (C-24), 119.0 (C-13), 114.4 (C-22), 110.0 (C-6), 107.8 (C-3), 101.3 (C-7), 95.7 (C-9), 74.1 (C-14), 73.9 (C-25), 70.0 (C-17), 67.6 (C-20), 67.0 (C-8), 55.7 (C-19), 55.6 (C-10), 53.8 (C-16), 46.5 (C-11), 35.9 (C-18), 28.5 (C-26).

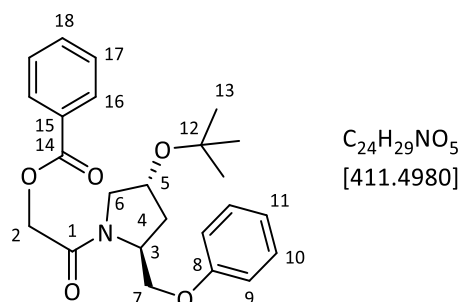
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2974 (m), 2885 (m), 1718 (s), 1653 (s), 1602 (m), 1487 (s), 1435 (m), 1267 (s), 1144 (w), 1098 (s), 1031 (s), 923 (s), 865 (m), 867 (w), 756 (m), 712 (m), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NNaO}_9^+$): 668.2830, gefunden: 668.2834 $[\text{M}+\text{Na}]^+$,

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57.2^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.8.3 2-Benzoyloxyessigsäure-((2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butoxy)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**325a**)

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 4:1), $k = 11.53$, $t'/\text{min} = 13.03$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 120 bar), $k = 12.36$, $t'/\text{min} = 13.97$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 114 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.11$ (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-16), 7.57 (tt, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-18), 7.44 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, 6.7 Hz, 2H, H-17), 7.28 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 7.3 Hz, 2H, H-10), 6.95 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H-11), 6.90 (dd, $^3J = 8.7$, 1.0 Hz, 2H, H-9), 4.90 (d, $^2J = 14.7$ Hz, 1H, H-2), 4.80 (d, $^2J = 14.7$ Hz, 1H, H-2'), 4.67 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, 6.6 Hz, 1H, H-5), 4.58 (ddt, $^3J = 9.4$ Hz, 4.5 Hz, 2.6 Hz, 1H, H-3), 4.31 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, H-7), 4.02 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, H-7'), 3.72 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H-6), 3.27 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, H-6'), 2.26 (ddd, $^2J = 12.9$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 2.6 Hz, 1H, H-4), 2.03 (ddd, $^3J = 12.9$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 8.1 Hz, 1H, H-4'), 1.33 – 1.17 (m, 9H, H-13).

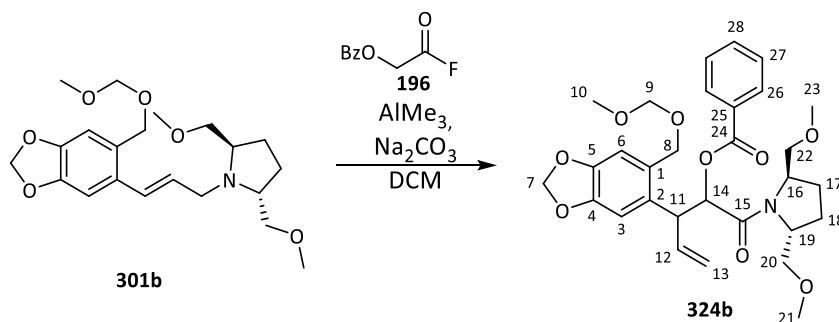
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 166.2$ (C-1), 165.7 (C-14), 158.6 (C-8), 133.4 (C-18), 130.1 (C-16), 129.7 (C-10), 129.5 (C-8), 128.5 (C-17), 121.1 (C-11), 114.6 (C-9), 74.1 (C-12), 70.0 (C-5), 67.9 (C-7), 62.4 (C-2), 56.1 (C-3), 52.9 (C-6), 36.0 (C-4), 28.5 (C-13).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3068 (w), 2974 (m), 2882 (m), 1718 (s), 1654 (s), 1600 (m), 1488 (s), 1437 (m), 1268 (s), 1244 (s), 1098 (s), 922 (m), 754 (s), 712 (s), 690 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5^+$): 434.1938, gefunden: 434.1932 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = +107.9^\circ$ ($c = 0.64$, DCM).

4.8.4 2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-((2*S*,5*S*)-2,5-bis(methoxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**324b**)



175 mg (0.445 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301b** wurden mit 236 mg (2.22 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat, 162 mg (0.890 mmol, 2.0 Äq.) *O*-Benzoylglycolsäurefluorid und 0.44 mL (0.88 mmol, 2.0 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Toluol) bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Das Quenchen erfolgte durch tropfenweise Zugabe von Wasser nach 43 h bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Die Aufarbeitung folgte Variante **B**, wobei die Soxhlet-Extraktion mit 100 mL Aceton (18h) durchgeführt wurde. Das Extrakt wurde anschließend eingengt und über einen Spritzenfilter filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und das Rohprodukt mit PE/EE = 3:1 säulenchromatographisch gereinigt wurde. Dabei wurden zwei Fraktionen ($R_f = 0.43$ (PE/EE = 2:1), $R_f = 0.31$ (PE/EE = 2:1)) (17.6 mg, 116.3 mg) erhalten.

Die zweite Fraktion wurde per HPLC nachgereinigt (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 40% EE/Hex, 64 mL/min, 77 bar).

Ausbeuten:

74.7 mg (0.134 mmol, 30%) (2*R*,3*R*)-**324b**, farbloses Öl.

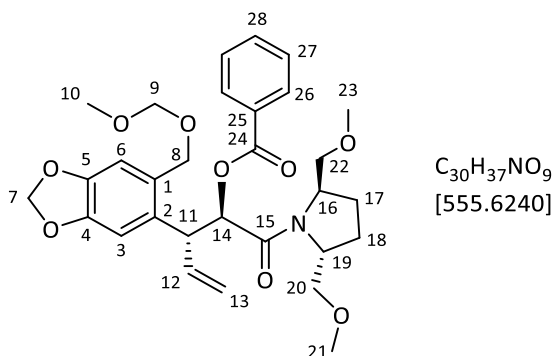
38.7 mg (0.0695 mmol, 16%) (2*R*,3*S*)-**324b**, farbloses Öl.

17.6 mg (0.0316 mmol, 7.1%) (2*S*,3*R*)-**324b**, farbloses Öl.

11.3 mg (0.0149 mmol, 3.3%) (2*S*,3*S*)-**324b**, farbloses Öl.

(2*R*,3*R*)-**324b**:

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 2:1), $k = 4.69$, $t'_r/\text{min} = 5.16$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 40% EE/Hex, 2 mL/min, 160 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 7.95 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 2H, H-26), 7.51 (tt, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H-28), 7.38 (dd, ³J = 8.4 Hz, 7.2 Hz, 2H, H-27), 6.89 (s, 1H, H-3), 6.86 (s, 1H, H-6), 6.22 (ddd, ³J = 16.9 Hz, 10.2 Hz, 7.9 Hz, 1H, H-12), 5.96 – 5.88 (m, 2H, H-7), 5.69 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-14), 5.21 (ddd, ³J = 10.2 Hz, ²J = 1.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H-13), 5.14 (ddd, ³J = 16.9 Hz, ²J = 1.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H-13'), 4.69 (s, 2H, H-9), 4.68 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-8), 4.60 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-8'), 4.39 – 4.30 (m, 1H, H-11), 4.25 (td, ³J = 7.5 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-16), 3.90 (dd, ²J = 9.7 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-20), 3.83 – 3.69 (m, 1H, H-19), 3.57 (dd, ²J = 9.2 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1H, H-22), 3.41 (s, 3H, H-10), 3.36 (s, 3H, H-23 oder H-21), 3.33 (s, 3H, H-21 o. H-23), 3.32 – 3.25 (m, 2H, H-20', H-22'), 2.09 – 1.80 (m, 4H, H-18, H-17).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 167.1 (C-15), 165.9 (C-24), 147.5, 146.5 (C-4, C-5), 135.2 (C-12), 133.3 (C-28), 131.6 (C-1), 130.0 (C-26), 129.7 (C-2), 128.4 (C-27), 118.9 (C-13), 110.2 (C-6), 108.5 (C-3), 101.3 (C-7), 95.7 (C-9), 74.6 (C-14), 72.8 (C-20), 70.9 (C-22), 67.1 (C-8), 59.2, 58.8 (C-21, C-23), 57.7 (C-19), 57.5 (C-16), 55.6 (C-10), 47.6 (C-11), 27.5 (C-18), 24.8 (C-17), C-25 fehlt.

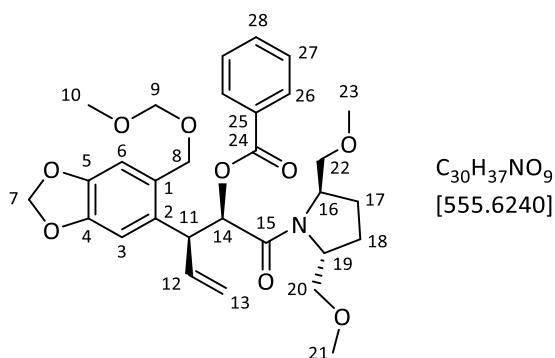
IR (ν̄/cm⁻¹): 3066 (w), 2930 (m), 1718 (s), 1651 (s), 1505 (w), 1487 (m), 1451 (m), 1422 (m), 1268 (ss), 1029 (ss), 929 (m), 710 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet (C₃₀H₃₇NNaO₉⁺): 578.2361, gefunden: 578.2372 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: [α]_D²⁵ = -29.5° (c = 1.1, DCM).

(2*R*,3*S*)-**324b**:

Chromatographie: R_f = 0.31 (PE/EE = 2:1), k = 3.93, t'_r/min = 4.32 (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 40% EE/Hex, 2 mL/min, 160 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 8.12 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-26), 7.57 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H-28), 7.45 (dd, ³J = 8.4, 7.5 Hz, 2H, H-27), 7.01 (s, 1H, H-3), 6.87 (s, 1H, H-6), 6.18 (ddd, ³J = 16.8 Hz, 10.2 Hz, 8.1 Hz, 1H, H-12), 5.93 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H-7), 5.92 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H-7'), 5.79 (d, ³J = 6.9 Hz, 1H, H-14), 5.11 (d, ³J = 10.2 Hz, 1H, H-13), 5.09 (d, ³J = 16.8 Hz, 1H, H-13'), 4.73 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, H-8), 4.70 – 4.62 (m, 2H, H-9), 4.55 (d, ²J = 12.0 Hz, 1H, H-8'), 4.33 – 4.24 (m, 1H, H-11), 4.19 (ddd, ³J = 6.8 Hz, 5.9 Hz, 2.7 Hz, 1H, H-16), 4.09 (td, ³J = 7.9 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-19), 3.61 (dd, ²J = 9.5 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1H, H-20), 3.40 (s, 3H,

H-10), 3.29 (s, 3H, H-21 oder H-23), 3.24 (s, 3H, H-21 o. H-23), 3.26 – 3.19 (m, 2H, H-20', H-22), 2.81 (dd, $^2J = 9.3$, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H-22'), 2.03 – 1.70 (m, 4H, H-18, H-17). H-16 und H-19 wurden willkürlich gewählt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.5$ (C-15), 166.1 (C-24), 147.6, 146.6 (C-5, C-4), 136.5 (C-12), 133.4 (C-28), 131.9 (C-1), 130.1 (C-26), 129.9 (C-25), 129.7 (C-2), 128.6 (C-27), 118.0 (C-13), 110.4 (C-6), 108.6 (C-3), 101.3 (C-7), 95.3 (C-9), 74.3 (C-14), 73.2 (C-20), 70.8 (C-22), 66.8 (C-8), 59.1, 58.9 (C-21, C-23), 57.6 (C-19), 57.0 (C-16), 55.6 (C-10), 47.6 (C-11), 27.1 (C-18), 24.7 (C-17). C-16 und C-19 wurden willkürlich gewählt.

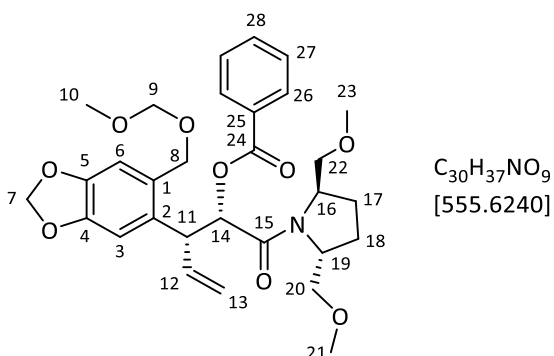
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3066 (w), 2930 (m), 1719 (s), 1649 (s), 1504 (w), 1487 (m), 1450 (m), 1422 (m), 1268 (ss), 1028 (ss), 921 (m), 710 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NNaO}_9^+$): 578.2361, gefunden: 578.2372 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +66.2^\circ$ ($c = 1.4$, DCM).

(2*S*,3*R*)-**324b**:

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 2:1), $k = 5.48$, $t'/\text{min} = 6.03$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 40% EE/Hex, 2 mL/min, 160 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.83$ (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-26), 7.49 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-28), 7.34 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-27), 6.85 (s, 1H, H-3), 6.82 (s, 1H, H-6), 6.02 (ddd, $^3J = 17.1$ Hz, 10.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, H-12), 5.95 (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H, H-14), 5.89 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.87 (d, $^3J = 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.14 (ddd, $^3J = 10.3$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H-13), 5.05 (ddd, $^3J = 17.1$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, H-13'), 4.81 – 4.68 (m, 4H, H-8, H-9, H-19), 4.65 – 4.61 (m, 1H, H-11), 4.59 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1H, H-8'), 4.33 – 4.20 (m, 1H, H-16), 3.62 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H-22), 3.43 (s, 3H, H-10), 3.38 (s, 3H, H-23 oder H-21), 3.40-3.31 (m, 2H, H-20), 3.26 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-22'), 3.18 (s, 3H, H-21 oder H-23), 2.25-2.10 (m, 1H, H-18), 2.06 – 1.89 (m, 2H, H-17), 1.87 – 1.76 (m, 1H, 18').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.6$ (C-15), 165.6 (C-24), 147.5, 146.3 (C-4, C-5), 136.5 (C-12), 133.2 (C-28), 131.8 (C-1), 130.5 (C-25), 129.9 (C-26), 129.5 (C-2), 128.4 (C-27), 118.4 (C-13), 109.7 (C-

6), 108.2 (C-3), 101.1 (C-7), 95.8 (C-9), 76.2 (C-20), 74.4 (C-14), 70.7 (C-22), 67.0 (C-8), 58.98, 58.95 (C-21, C-23), 57.9 (C-16), 57.5 (C-19), 55.6 (C-10), 45.9 (C-11), 27.8 (C-18), 25.77 (C-17).

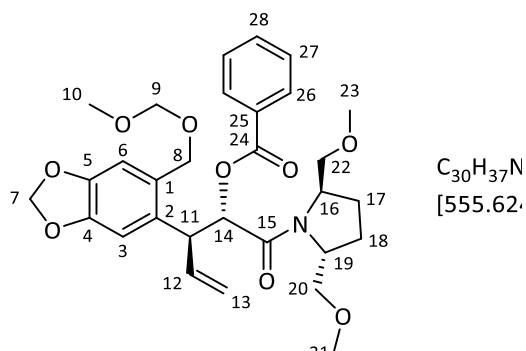
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3061 (w), 2925 (m), 1716 (s), 1647 (s), 1505 (w), 1486 (m), 1450 (m), 1427 (m), 1264 (ss), 1029 (ss), 931 (m), 712 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NNaO}_9^+$): 578.2361, gefunden: 578.2355 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +38.1^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

(2*S*,3*S*)-**324b**:

Chromatographie: $R_f = 0.43$ (PE/EE = 2:1), $k = 1.21$, $t'/\text{min} = 1.33$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 40% EE/Hex, 2 mL/min, 160 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.10$ (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-26), 7.61 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-28), 7.48 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-27), 6.98 (s, 1H, H-3), 6.93 (s, 1H, H-6), 6.15 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-14), 6.01 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.0 Hz, 8.6 Hz, 1H, H-12), 5.98 – 5.80 (m, 2H, H-7), 5.10 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H-13), 5.02 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8), 5.01 (ddd, $^3J = 10.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1H, H-13'), 4.75 – 4.68 (m, 2H, H-9), 4.64 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8'), 4.58 – 4.49 (m, 1H, H-11), 4.26 (ddd, $^3J = 7.2$ Hz, 7.1 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-19), 4.12 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, 6.6 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-16), 3.58 – 3.51 (m, 1H, H-22), 3.43 (s, 3H, H-10), 3.33 (dd, $^2J = 9.2$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-22'), 3.29 (s, 3H, H-21 oder H-23), 3.23 (s, 3H, H-23 o. H-21), 3.15 – 3.03 (m, 2H, H-20), 2.10 – 1.96 (m, 1H, H-18), 1.96 – 1.83 (m, 2H, H-17), 1.81 – 1.73 (m, 1H, H-18').

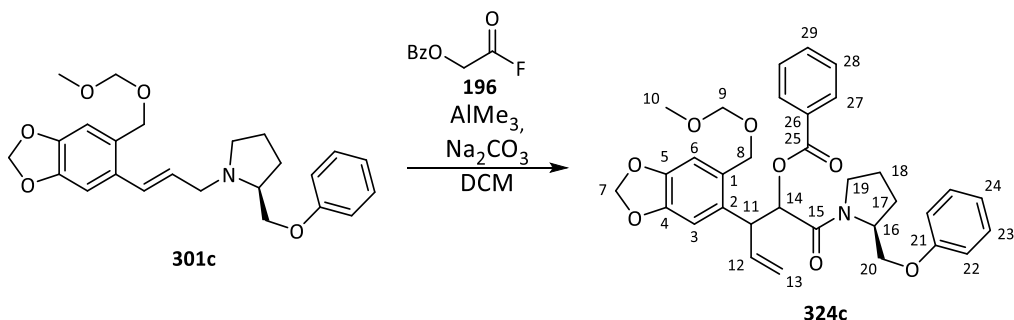
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.0$ (C-15), 166.0 (C-24), 147.3, 146.4 (C-4, C-5), 137.2 (C-12), 133.5 (C-28), 131.7 (C-1), 130.5 (C-25), 130.1 (C-26), 129.7 (C-2), 128.6 (C-27), 118.0 (C-13), 110.2 (C-6), 108.5 (C-3), 101.2 (C-7), 95.6 (C-9), 75.2 (C-20), 73.7 (C-14), 70.7 (C-22), 66.9 (C-8), 59.1, 59.0 (C21, C-23), 57.6 (C-16), 57.0 (C-19), 55.6 (C-10), 46.1 (C-11), 27.4 (C-18), 25.5 (C-17).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3065 (w), 2931 (m), 1719 (s), 1650 (s), 1506 (w), 1486 (m), 1452 (m), 1423 (m), 1266 (ss), 1029 (ss), 930 (m), 710 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NNaO}_9^+$): 578.2361, gefunden: 578.2355 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{26} = -98.0^\circ$ ($c = 0.54$, DCM).

4.8.5 2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-((S)-(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**324c**)



Bei 0 °C:

2.00 g (4.86 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301c** wurden in 60 mL Dichlormethan gelöst und mit 2.50 g (23.6 mmol, 4.9 Äq.) Natriumcarbonat, 30.0 mL (3.38 g, 18.6 mmol, 3.8 Äq.) einer Lösung von *O*-Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) in Toluol ($c = 1.13$ g/mL) sowie 3.7 mL (7.3 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Heptan) entsprechend der allgemeinen Prozedur bei 0 °C umgesetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei 0 °C wurde mit ges. Natriumkaliumtartrat-Lösung gequenchet und entsprechend Aufarbeitungs-Variante **C** verfahren (Extraktion mit Ethylacetat, 4 x 100 mL). Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE/EE = 6:1 als Laufmittel wurden zwei Fraktionen ($R_f = 0.41$ (PE/EE = 2:1), $R_f = 0.45$ (PE/EE = 2:1)) von Isomeregemischen als Rohprodukte erhalten, die per präparativer HPLC getrennt wurden (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 2% iPr/Hex, 64 mL/min, 75 bar).

Ausbeute:

1.20 g (2.09 mmol, 43%) (*2R,3R*)-**324c**, gelbliches Öl.

592 mg (1.03 mmol, 21%) (*2R,3S*)-**324c**, gelbliches Öl.

504 mg (0.879 mmol, 18%) (*2S,3S*)-**324c**, gelbliches Öl.

86 mg (0.25 mmol, 5.2%) **325c**, gelbliches Öl.

Bei -20 °C:

2.00 g (4.86 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301c** wurden mit 2.50 g (4.86 mmol, 1.0 Äq.) Natriumcarbonat, 30.0 mL (3.38 g, 18.6 mmol, 3.8 Äq.) einer Lösung von *O*-Benzoylglycolsäurefluorid (**196**) in Toluol ($c = 1.13$ g/mL) sowie 3.7 mL (7.3 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Heptan) entsprechend der allgemeinen Prozedur bei -20 °C umgesetzt. Nach Rühren über Nacht bei -20 °C wurden weitere 4.0 mL (8.0 mmol, 1.7 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Heptan) zugesetzt und über Nacht gerührt. Aufarbeitung erfolgte nach Variante **C** (Extraktion mit Ethylacetat, 4 x 100 mL). Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE = 4:1 als Laufmittel gereinigt. Die Trennung der Diastereomere erfolgte mittels präparativer HPLC (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 2% iPr/Hex, 64 mL/min, 77 bar).

Ausbeute:

1.243 g (2.167 mmol, 45%) (2*R*,3*R*)-**324c**, gelbliches Öl.

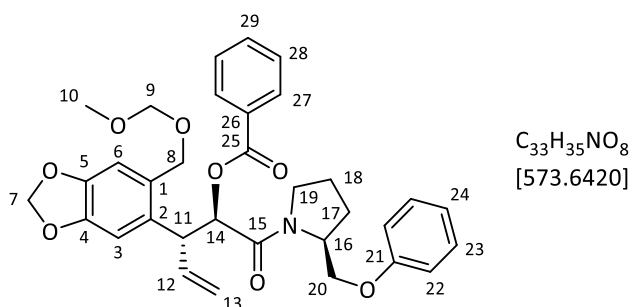
480 mg (0.837 mmol, 17%) (2*R*,3*S*)-**324c**, gelbliches Öl.

375 mg (0.654 mmol, 13%) (2*S*,3*S*)-**324c**, gelbliches Öl.

140 mg (0.475 mmol, 8%) **325c**.

(2*R*,3*R*)-324c:

Chromatographie: $R_f = 0.45$ (PE/EE = 2:1), $k = 3.48$, $t'/\text{min} = 4.31$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 118 bar).



Gemisch von Rotameren (A/B = 1:0.2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.88$ (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 2.4H, H-27 (A+B)), 7.51 (tt, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1.2H, H-29 (A+B)), 7.36 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, 7.2 Hz, 2H, H-28 (A)), 7.33 – 7.28 (m, 0.4H, H-28 (B)), 7.22 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 7.3 Hz, 2.4H, H-23 (A+B)), 7.01 – 6.97 (m, 0.2H, H-24 (B)), 6.94 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2.4H, H-22 (A+B)), 6.93 – 6.84 (m, 1H, H-24 (A)), 6.87 (s, 1H, H-6 (A)), 6.83 (s, 1H, H-3 (A)), 6.83 (s, 0.2H, H-6 (B)), 6.79 (s, 0.2H, H-3 (B)), 6.13 (ddd, $^3J = 16.6$ Hz, 10.6 Hz, 7.9 Hz, 1H, H-12 (A)), 6.06 (m, 0.2H, H-12 (B)), 5.92 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7 (A)), 5.90 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7' (A)), 5.88 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 0.2H, H-7 (B)), 5.83 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 0.2H, H-7' (B)), 5.72 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 0.2H, H-14 (B)), 5.57 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, H-14 (A)), 5.23 – 5.15 (m, 2H, H-13 (A)), 5.09 – 5.02 (m, 0.4H, H-13 (B)), 4.75 – 4.67 (m, 3.8H, H-8 (A+B), H-8' (B), H-9 (A+B)), 4.64 (d, $^2J = 11.8$ Hz, 1H, H-8' (A)), 4.58 – 4.51 (m, 0.2H, H-11 (B)), 4.50 – 4.40 (m, 2.2H, H-11 (A), H-16 (A+B)), 4.32 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-20 (A)), 4.00 – 3.90 (m, 1.2H, H-19 (A), H-20 (B)), 3.83 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, H-20' (A)), 3.79 – 3.72 (m, 0.4H, H-19 (B), H-20' (B)), 3.56 – 3.44 (m, 0.2 H, H-19' (B)), 3.43 (s, 3H, H-10 (A)), 3.40 (s, 0.6H, H-10 (B)), 3.32 (ddd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 6.7 Hz, 1H, H-19' (A)), 2.22 – 2.02 (m, 2.2H, H-17 (A+B), H-18 (A)), 1.99 – 1.81 (m, 2.4H, H-17' (A), H-18' (A+B), H-18 (B)), 1.33 – 1.18 (m, 0.2H, H-17' (B)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.5$ [167.8] (C-15), 166.1 (C-25), 158.7 [158.5] (C-21), 147.7 [147.6], 146.4 [146.3] (C-4, C-5), 135.4 [135.9] (C-12), 133.3 (C-29), 131.7 [131.6] (C-2), 130.1 (C-1), 129.9 (C-27), 129.5 (C-23), 129.4 (C-26), 128.4 (C-28), 120.8 [121.5] (C-24), 119.0 [118.9] (C-13), 114.8 (C-22), 110.2 [109.8] (C-6), 107.8 [108.0] (C-3), 101.3 [101.2] (C-7), 95.7 [95.8] (C-9), 74.6 [73.9] (C-14),

67.1 [67.2] (C-8), 66.3 [73.9] (C-20), 56.8 [57.1] (C-16), 55.7 [55.6] (C-10), 47.1 [46.7] (C-19), 46.4 [46.6] (C-11), 27.4 [29.5] (C-17), 23.9 [22.0] (C-18).

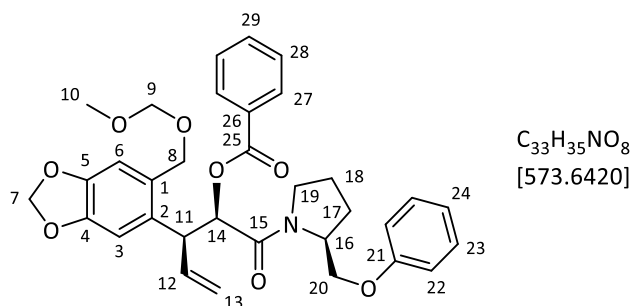
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2941 (w), 2884(w), 1718 (s), 1652 (s), 1600 (m), 1488 (m), 1450 (m), 1270 (s), 1246 (s), 1110 (m), 1035 (s), 930 (m), 756 (m), 714 (m), 691 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NNaO}_8^+$): 596.2255, gefunden: 596.2254 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -104.7^\circ$ ($c = 0.98$, DCM).

(2*R*,3*S*)-324c:

Chromatographie: $R_f = 0.41$ (PE/EE = 2:1), $k = 0.85$, $t'/\text{min} = 1.03$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 118 bar), $k = 5.44$, $t'/\text{min} = 6.31$ (Nucleosil 100/7, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 52 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.07$ (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-27), 7.57 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-29), 7.44 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-28), 7.20 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 7.2 Hz, 2H, H-23), 6.92 (s, 1H, H-3), 6.91 – 6.84 (m, 3H, H-24, H-22), 6.89 (s, 1H, H-6), 6.11 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.3 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-12), 5.98 – 5.91 (m, 2H, H-7), 5.63 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, H-14), 5.18 (d, $^3J = 17.0$ Hz, 1H, H-13), 5.14 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1H, H-13'), 4.85 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8), 4.67 (s, 2H, H-9), 4.51 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8'), 4.45 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 7.5 Hz, 1H, H-11), 4.21 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-20), 4.18 – 4.09 (m, 1H, H-16), 3.79 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 2H, H-19, H-20'), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.26 – 3.16 (m, 1H, H-19'), 2.06 – 1.95 (m, 2H, H-17, H-18), 1.81 – 1.57 (m, 2H, H-17', H-18').

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.3$ (C-15), 166.2 (C-25), 158.7 (C-21), 147.3 (C-4), 146.6 (C-5), 136.9 (C-12), 133.5 (C-29), 131.1 (C-2), 130.5 (C-1), 130.1 (C-27), 129.5 (C-23), 128.6 (C-28), 120.8 (C-24), 118.0 (C-13), 114.8 (C-22), 110.3 (C-6), 108.4 (C-3), 101.3 (C-7), 95.5 (C-9), 74.1 (C-14), 66.7 (C-8), 66.2 (C-20), 56.6 (C-16), 55.6 (C-10), 46.9 (C-19), 45.8 (C-11), 27.2 (C-17), 23.9 (C-18), C-26 fehlt.

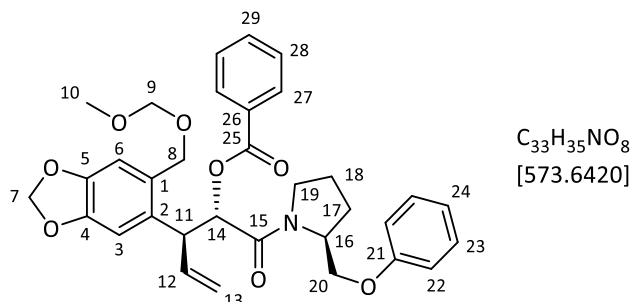
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2952 (w), 2884(w), 1718 (s), 1650 (s), 1600 (m), 1488 (m), 1438 (m), 1270 (s), 1245 (s), 1111 (m), 1038 (s), 929 (m), 757 (m), 713 (m), 691 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_8^+$): 574.2435, gefunden: 574.2463 [M+H]⁺.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.9^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

(2*S*,3*S*)-**324c**:

Chromatographie: $R_f = 0.45$ (PE/EE = 2:1), $k = 4.68$, $t'/\text{min} = 5.80$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 118 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.89$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-27), 7.51 (tt, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-29), 7.43 – 7.32 (m, 2H, H-28), 7.27 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, 7.1 Hz, 2H, H-23), 6.99 – 6.89 (m, 3H, H-24, H-22), 6.86 (s, 1H, H-6), 6.82 (s, 1H, H-3), 6.04 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.2 Hz, 7.9 Hz, 1H, H-12), 5.91 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.88 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.51 (d, $^3J = 9.3$ Hz, 1H, H-14), 5.10 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-13), 5.01 (ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-13'), 4.74 – 4.63 (m, 3H, H-8, H-9), 4.62 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H-8'), 4.56 (ddd, $^3J = 7.4$ Hz, 7.0 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-16), 4.39 (dd, $^3J = 9.3$ Hz, 7.9 Hz, 1H, H-11), 4.14 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H-20), 4.05 – 3.91 (m, 2H, H-19, H-20'), 3.57 – 3.49 (m, 1H, H-19'), 3.41 (s, 3H, H-10), 2.34 – 1.94 (m, 4H, H-17, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.6$ (C-15), 166.4 (C-25), 158.8 (C-21), 147.0, 146.4 (C-4, C-5), 134.9 (C-12), 133.4 (C-29), 131.8 (C-2), 130.1 (C-1), 130.0 (C-27), 129.6 (C-23), 129.4 (C-26), 128.5 (C-28), 120.9 (C-24), 119.2 (C-13), 114.5 (C-22), 110.1 (C-6), 107.7 (C-3), 101.3 (C-7), 95.7 (C-9), 74.4 (C-14), 67.0 (C-8), 66.7 (C-20), 56.6 (C-16), 55.7 (C-10), 47.5 (C-19), 46.7 (C-11), 27.3 (C-17), 24.7 (C-18).

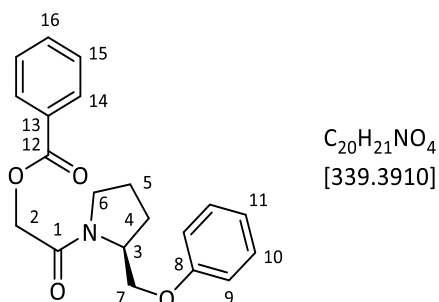
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3056 (w), 2980 (w), 2878 (w), 1718 (s), 1653 (s), 1600 (m), 1488 (m), 1451 (m), 1270 (s), 1245 (s), 1111 (m), 1035 (s), 931 (m), 756 (m), 714 (m), 692 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_8^+$): 574.2435, gefunden: 574.2448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24.4^\circ$ ($c = 0.94$, DCM).

4.8.6 2-Benzoyloxyessigsäure-((2*S*)-2-(phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**325c**)

Chromatographie: $R_f = 0.45$ (PE/EE = 2:1), $k = 10.17$, $t'/\text{min} = 12.20$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 118 bar).



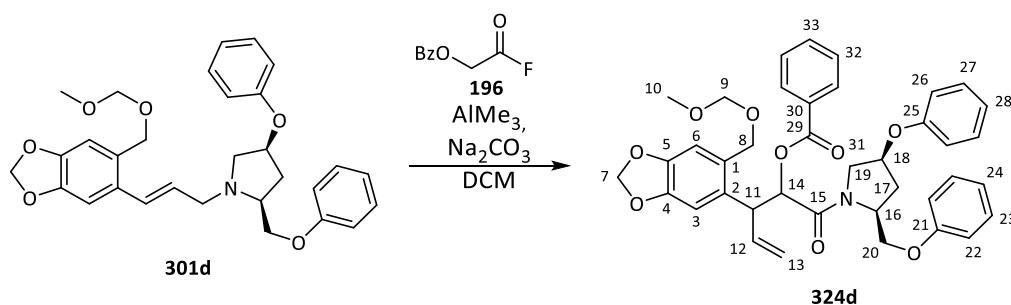
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.12$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-14), 7.57 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H-16), 7.45 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.2 Hz, 2H, H-15), 7.31 – 7.18 (m, 2H, H-10), 6.97 – 6.84 (m, 3H, H-9, H-11), 4.96 (d, $^2J = 14.6$ Hz, 1H, H-2), 4.81 (d, $^2J = 14.6$ Hz, 1H, H-2'), 4.58 – 4.41 (m, 1H, H-3), 4.21 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H-7), 4.06 (dd, $^2J = 9.7$, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, H-7'), 3.62 – 3.41 (m, 2H, H-6), 2.33 – 2.08 (m, 2H, H-4, H-5), 2.08 – 1.90 (m, 2H, H-4', H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 166.3$ (C-1), 165.7 (C-12), 158.7 (C-8), 133.4 (C-16), 130.1 (C-14), 129.6 (C-10), 128.5 (C-15), 120.9 (C-11), 114.6 (C-9), 67.0 (C-7), 62.4 (C-2), 56.8 (C-3), 46.2 (C-6), 27.2, 24.5 (C-4, C-5).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2954 (w), 2878 (w), 1727 (s), 1666 (s), 1600 (m), 1497 (m), 1442 (m), 1273 (s), 1246 (s), 1122 (m), 1040 (w), 757 (m), 712 (s), 694 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_8^+$): 362.1363, gefunden: 362.1382 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = -77.8^\circ$ ($c = 0.93$, DCM).

4.8.7 2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-phenoxy-2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**324d**)

375 mg (0.745 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301d** wurden mit 400 mg (3.77 mmol, 5.1 Äq.) Natriumcarbonat, 400 mg (2.20 mmol, 3.0 Äq.) *O*-Benzoyl glycolsäurefluorid (**196**) sowie 0.56 mL (1.1 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Toluol) bei 0 °C entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Es wurde 3 Tage bei 0 °C gerührt, bevor entsprechend der Variante C aufgearbeitet wurde (Extraktion mit

Dichlormethan, 4 x 50 mL). Nach säulenchromatographischer Reinigung mit PE/EE = 3:1 als Laufmittel wurden zwei Fraktionen erhalten ($R_f = 0.44$ (PE/EE = 2:1), $R_f = 0.36$ (PE/EE = 2:1)), die getrennt voneinander per präparativer HPLC gereinigt wurden (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 5% iPr/Hex, 64 mL/min, 100 bar).

Ausbeute:

170 mg (0.255 mmol, 34%) (2*S*,3*S*)-**324d**, farbloses Öl.

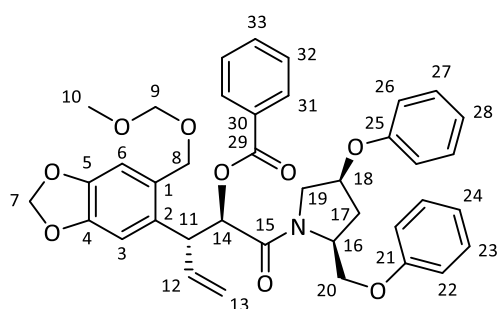
65.0 mg (0.100 mmol, 13%) (2*R*,3*R*)-**324d**, farbloses Öl.

23.2 mg (0.035 mmol, 5%) (2*R*,3*S*)-**324d**, farbloses Öl, farblose Kristalle aus Heptan.

21.7 mg (0.033 mmol, 4%) (2*S*,3*R*)-**324d**, farbloses Öl.

(2*R*,3*R*)-324d:

Chromatographie: $R_f = 0.36$ (PE/EE = 2:1), $k = 3.49$, $t'/\text{min} = 3.87$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 5% iPr/Hex, 2 mL/min, 118 bar).



$C_{39}H_{39}NO_9$
[665.7390]

Gemisch zweier Rotamere (A/B = 1:0.5).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.92 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, H-31 (A)), 7.86 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, H-31 (B)), 7.60 – 7.45 (m, 1.5H, H-33 (A+B)), 7.45 – 7.31 (m, 3H, H-32 (A+B)), 7.37 – 7.17 (m, 6H, H-23 (A+B), H-27 (A+B)), 7.06 – 6.89 (m, 4.5H, H-22 oder H-26 (A+B)), H-24 o. 28 (A+B)), 6.94 – 6.78 (m, 7.5H, H-3 (A+B), H-6 (A+B), H-24 o. H-28 (A+B), 26 o. H-22 (A+B)), 6.23 (ddd, $^3J = 16.7$ Hz, 10.5 Hz, 7.9 Hz, 1H, H-12 (A)), 6.03 (ddd, $^3J = 17.4$ Hz, 9.9 Hz, 7.5 Hz, 0.5H, H-12 (B)), 5.96 – 5.87 (m, 3H, H-7 (A+B)), 5.85 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 0.5H, H-14 (B)), 5.55 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-14 (A)), 5.39 – 5.26 (m, 0.5H, H-16 (B)), 5.30 – 5.14 (m, 2H, H-13 (A)), 5.15 – 5.06 (m, 1H, H-13 (B)), 5.02 – 4.93 (m, 0.5H, H-18 (B)), 4.85 (ddd, $^3J = 5.3$ Hz, 4.8 Hz, 2.8 Hz, 1H, H-18 (A)), 4.73 – 4.62 (m, 5.5H, H-8 (A+B), H-8' (A) H-9 (A+B)), 4.62 – 4.54 (m, 2H, H-16 (A), H-8' (B), H-11 (B)), 4.54 – 4.40 (m, 2H, H-11 (A), H-20 (A)), 4.39 – 4.19 (m, 1H, H-19 (B), H-20 (B)), 4.16 – 4.01 (m, 2.5H, H-19 (A), H-20' (A), H-20' (B)), 3.78 – 3.60 (m, 1.5H, H-19' (A+B)), 3.42 (s, 3H, H-10 (A)), 3.41 (s, 1.5H, H-10 (B)), 2.61 – 2.41 (m, 2H, H-17 (A+B), H-17' (B)), 2.14 (ddd, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 5.8 Hz, 1H, H-17' (A)).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 167.6 [168.3] (C-15), 165.9 [166.3] (C-29), 158.6 [158.4], 157.0 [156.8] (C-21, C-25), 147.7 [147.7], 146.5 [146.3] (C-4, C-5), 135.4 [135.8] (C-12), 133.4 (C-33), 131.5

[131.8] (C-2), 130.1 [130.2] (C-1), 130.0 [129.9] (C-31), 129.8 [129.9], 129.5 [129.7] (C-23, C-27), 129.3 [129.3] (C-30), 128.5 [128.4] (C-32), 121.7 [121.6], 120.7 [121.6] (C-24, C-28), 119.0 [118.9] (C-13), 115.9 [115.6] (C-26), 114.9 [115.1] (C-22), 110.3 [110.0] (C-6), 107.9 (C-3), 101.4 [101.2] (C-7), 95.8 (C-9), 76.4 [74.7] (C-18), 74.4 [74.1] (C-14), 67.2 [67.1] (C-8), 66.5 [71.4] (C-20), 56.3 [57.6] (C-16), 55.7 [55.6] (C-10), 52.7 [52.6] (C-19), 46.4 [46.8] (C-11), 32.8 [35.7] (17).

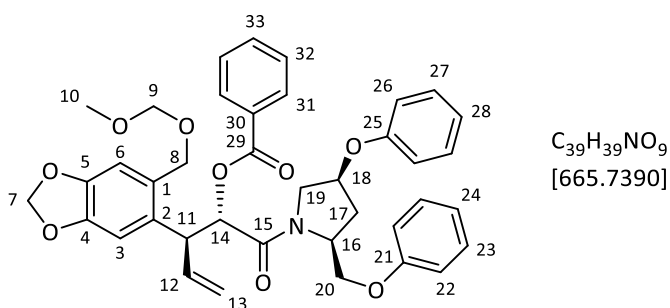
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3060 (w), 2942 (w), 1717 (s), 1655 (s), 1599 (m), 1488 (s), 1435 (m), 1267 (ss), 1240 (ss), 1107 (m), 1029 (s), 930 (w), 754 (m), 712 (m), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NNaO}_9^+$): 688.2517, gefunden: 688.2521 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -105.9^\circ$ ($c = 0.97$, DCM).

(2*S*,3*S*)-**324d**:

Chromatographie: $R_f = 0.36$ (PE/EE = 2:1), $k = 2.5$, $t'/\text{min} = 2.9$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 5% iPr/Hex, 2 mL/min, 132 bar).



Gemisch zweier Rotamere (A/B = 1:0.2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.97$ (d, $^3J = 8.3$ Hz, 0.4H, H-31 (B)), 7.92 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, H-31 (A)), 7.54 (tt, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1.2H, H-33 (A+B)), 7.39 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2.4H, H-32 (A+B)), 7.35 – 7.20 (m, 4.8H, H-23 (A+B), H-27 (A+B)), 7.01 (dd, $^3J = 7.8\text{Hz}$, $^4J = 1.1$ Hz, 2.4H, H-22 oder H-26 (A+B)), 6.99 – 6.90 (m, 2.4H, H-24 (A+B), H-28 (A+B)), 6.90 (s, 0.2H, H-6 (B)), 6.85 (d, $^3J = 7.8\text{Hz}$, 2H, H-22 o. H-26), 6.82 (s, 0.2H, H-3 (B)), 6.81 (s, 1H, H-6 (A)), 6.76 (s, 1H, H-3 (A)), 6.35 – 6.25 (m, 0.2H, H-12 (B)), 6.19 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.2 Hz, 8.2 Hz, 1H, H-12 (A)), 5.95 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 0.2H, H-7 (B)), 5.93 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 0.2H, H-7' (B)), 5.92 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7 (A)), 5.90 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7' (A)), 5.80 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 0.2H, H-14 (B)), 5.46 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, H-14 (A)), 5.26 – 5.14 (m, 2.4H, H-13 (A+B)), 5.02 – 4.97 (m, 1H, H-18 (A)), 4.93 – 4.89 (m, 0.2H, H-18 (B)), 4.81 – 4.59 (m, 6.2H, H-8 (A+B), H-9 (A+B), H-16 (A), H-20 (B)), 4.50 – 4.36 (m, 2H, H-11 (A), H-20 (A)), 4.39 – 4.30 (m, 1H, H-19 (A)), 4.28 – 4.16 (m, 0.4H, H-16 (B), H-20' (B)), 4.00 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, 1.2H, H-20 (A), H-19 (B)), 3.80 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 0.2H, H-19' (B)), 3.57 (dt, $^2J = 11.5$, $^3J = 1.4$ Hz, 1H, H-19' (A)), 3.41 (s, 3H, H-10 (A)), 3.38 (s, 0.6H, H-10 (B)), 2.51 (d, $^2J = 14.2$ Hz,

1.2H, H-17 (A+B)), 2.30 (ddd, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 5.6 Hz, 1H, 17' (A)), 1.95 (ddd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 6.3 Hz, 0.2H, H-17' (B)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.7$ [167.3] (C-15) 166.4 [165.9] (C-29), 158.6 [158.4] (C-21), 156.8 [156.7] (C-25), 147.6 [147.6] (C-4), 146.4 (C-5), 134.8 [135.4] (C-12), 133.4 [133.2] (C-33), 131.4 [131.8] (C-1), 129.9 [129.9] (C-23, C-27), 129.7 (C-31), 129.6 (C-1), 129.5 [129.5] (C-27, C-23), 129.1 (C-30), 128.4 [128.3] (C-32), 121.5 [121.4] (C-28), 120.7 [121.1] (C-24), 119.2 [118.6] (C-13), 115.5 [115.4] (C-26), 114.7 [114.9] (C-22), 110.2 [110.4] (C-6), 107.7 [107.9] (C-3), 101.3 [101.2] (C-7), 95.7 [95.7] (C-9), 76.6 [74.3] (C-18), 74.0 [73.9] (C-14), 67.1 [67.1] (C-8), 66.3 [68.0] (C-20), 55.9 [56.3] (C-16), 55.57 [55.55] (C-10), 52.9 [52.6] (C-19), 46.6 [47.2] (C-11), 32.4 [34.6] (C-17).

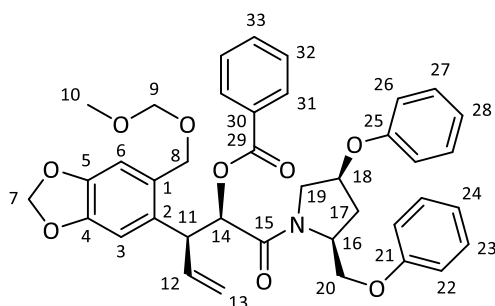
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2937 (w), 2887 (w), 1717 (s), 1656 (s), 1599 (m), 1489 (s), 1436 (m), 1271 (ss), 1241 (ss), 1110 (m), 1034 (s), 928 (w), 754 (m), 713 (m), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NNaO}_9^+$): 688.2517, gefunden: 688.2538 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +61.0^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

(2*R*,3*S*)-**324d**:

Chromatographie: $R_f = 0.44$ (PE/EE = 2:1), $k = 1.94$, $t'/\text{min} = 2.43$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 5% iPr/Hex, 2 mL/min, 118 bar).



$\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NO}_9$
[665.7390]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.10$ (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H-31), 7.61 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H-33), 7.48 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, 7.2 Hz, 2H, H-32), 7.33 – 7.20 (m, 4H, H-23, H-27), 6.97 (s, 1H, H-3), 7.06 – 6.89 (m, 4H, H-22 oder H-26, H-24, H-28), 6.93 (s, 1H, H-6), 6.83 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, H-22 o. H-26), 6.15 (ddd, $^3J = 16.9$ Hz, 10.4 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-12), 5.95 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.93 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 5.59 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H-14), 5.27 – 5.15 (m, 2H, H-13), 4.85 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1H, H-8), 4.70 (s, 2H, H-9), 4.68 – 4.64 (m, 1H, H-18), 4.55 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1H, H-8'), 4.50 – 4.47 (m, 1H, H-11), 4.42 (dd, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1H, H-20), 4.37 – 4.25 (m, 1H, H-16), 4.04 (dd, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-20'), 3.95 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H-19), 3.70 (dd, $^3J = 11.6$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, H-19'), 3.43 (s, 3H, H-10), 2.38 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1H, H-17), 2.00 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 5.8 Hz, 1H, H-17').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 167.6 (C-15), 166.1 (C-29), 158.6, 157.0 (C-21, C-25), 147.38, 146.7 (C-4, C-5), 136.6 (C-12), 133.6 (C-33), 131.0 (C-2), 130.6 (C-1), 130.1 (C-31), 129.8, 129.5 (C-23, C-27), 129.4 (C-30), 128.6 (C-32), 121.7, 120.8 (C-28, C-24), 118.2 (C-13), 115.8, 114.9 (C-22, C-26), 110.4 (C-6), 108.4 (C-3), 101.4 (C-7), 95.6 (C-9), 76.2 (C-18), 74.0 (C-14), 66.7 (C-8), 66.5 (C-20), 56.0 (C-16), 55.6 (C-10), 52.4 (C-19), 45.9 (C-11), 32.7 (C-17).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2928 (w), 2883 (w), 1718 (s), 1654 (s), 1599 (m), 1488 (s), 1435 (m), 1270 (ss), 1241 (ss), 1109 (m), 1038 (s), 930 (w), 756 (m), 713 (m), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NNaO}_9^+$): 688.2517, gefunden: 688.2526 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52.7^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

Schmelzpunkt: 74°C (Heptan).

Röntgenstrukturanalyse:

Summenformel: $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NO}_9$
 Molgewicht: 665.73 gmol^{-1}
 Raumgruppe: P2_1 (monoklin)
 Absorption: $\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$
 Kristallgröße: $(0.18 \times 0.72 \times 0.83) \text{ mm}^3$ (farblose Platte)
 Gitterkonstanten: $a = 13.0955(7) \text{ \AA}$ (berechnet aus $b = 10.7563(4) \text{ \AA}$, $\beta = 111.683(4)^\circ$)
 10705 Reflexen mit $c = 13.2747(7) \text{ \AA}$, $1.87^\circ < \theta < 28.2^\circ$
 $V = 1737.55(15) \text{ \AA}^3$, $z = 2$ $F(000) = 704$

Temperatur: -80°C

Dichte: $d_{\text{rön}} = 1.272 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung:

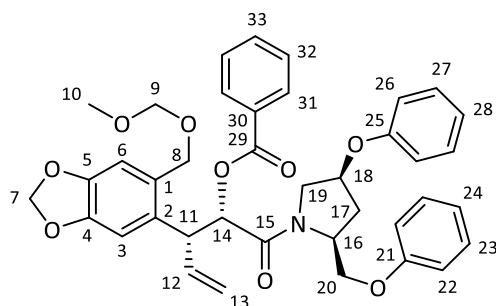
Diffraktometer: STOE IPDS 2T
 Strahlung: Mo- K_α Graphitmonochromator
 Scan – Typ: ω scans
 Scan – Breite: 1°
 Messbereich: $2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$
 $-17 \leq h \leq 17$ $-14 \leq k \leq 14$ $-17 \leq l \leq 17$
 Reflexzahl: gemessen: 13090
 unabhängige: 8549 ($R_{\text{int}} = 0.0352$)
 beobachtete: 6237 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen:	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung:	Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)
Verfeinerung:	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren). 443 verfeinerte Parameter
gewichtete Verfeinerung:	$w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0605 \cdot P)^2 + 0.0652 \cdot P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor:	$wR_2 = 0.1161$ ($R_1 = 0.041$ für beobachtete Reflexe, 0.0652 für alle Reflexe)
Fitgüte:	$S = 1.047$
Flack Parameter:	$x = -0.3(9)$ (absolute Konfiguration aus Synthese)
maximale Änderung der Parameter:	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese:	0.14, -0.16 eÅ ⁻³ .

(2*S*,3*R*)-324d:

Chromatographie: $R_f = 0.44$ (PE/EE = 2:1), $k = 1.46$, $t'/\text{min} = 1.83$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 5% iPr/Hex, 2 mL/min, 123 bar).



$C_{39}H_{39}NO_9$
[665.7390]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 8.10 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 2H, H-31), 7.59 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, H-33), 7.53 – 7.41 (m, 2H, H-32), 7.34 – 7.20 (m, 4H, H-23, H-27), 7.01 – 6.95 (m, 1H, H-24 oder H-28), 6.94 – 6.86 (m, 2H, H-22 o. H-26), 6.89 (s, 1H, H-6), 6.85 (s, 1H, H-3), 6.80 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 2H, H-22 o. H-26), 6.14 (ddd, ³*J* = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 7.2 Hz, 1H, H-12), 5.83 (d, ²*J* = 1.5 Hz, 1H, H-7), 5.67 (d, ²*J* = 1.5 Hz, 1H, H-7'), 5.39 (d, ³*J* = 10.0 Hz, 1H, H-14), 5.24 (ddd, ³*J* = 17.2 Hz, ²*J* = 1.3 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, H-13), 5.21 (ddd, ³*J* = 10.3 Hz, ²*J* = 1.3 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, H-13'), 4.93 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, H-18), 4.84 (d, ²*J* = 12.0 Hz, 1H, H-8), 4.64 (d, ²*J* = 1.0 Hz, 2H, H-9), 4.60 – 4.49 (m, 2H, H-11, H-16), 4.49 (d, ²*J* = 12.0 Hz, 1H, H-8'), 4.45 – 4.36 (m, 1H, H-19), 3.84 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, 1H, H-20), 3.64 – 3.51 (m, 1H,

H-19'), 3.47 – 3.34 (m, 1H, H-20'), 3.36 (s, 3H, H-10), 2.35 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1H, H-17), 2.17 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 5.5 Hz, 1H, H-17').

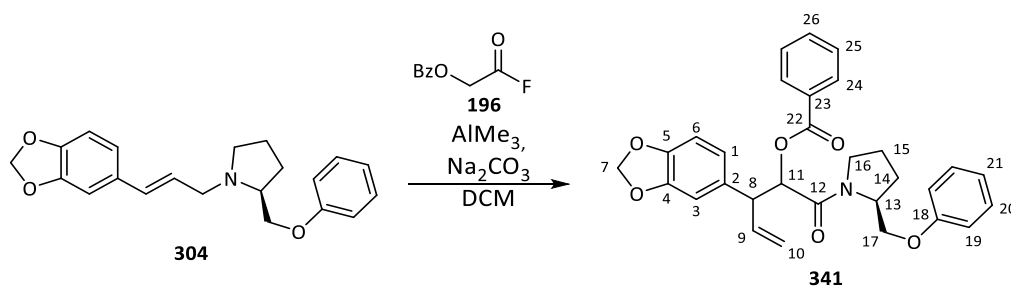
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 168.0$ (C-15), 166.7 (C-29), 158.6, 157.0 (C-21, C-25), 147.5, 147.0 (C-4, C-5), 136.8 (C-12), 133.7 (C-33), 130.4 (C-1), 130.1 (C-31), 130.1 (C-2), 129.8, 129.53 (C-23, C-27), 129.2 (C-30), 128.6 (C-32), 121.5, 120.8 (C-24, C-28), 118.0 (13), 115.4, 114.6 (C-22, C-26), 110.0 (C-6), 108.3 (C-3), 101.4 (C-7), 95.5 (C-9), 76.5 (C-18), 74.2 (C-14), 66.6 (C-8), 66.1 (C-20), 55.6 (C-10), 55.3 (C-16), 53.2 (C-19), 46.0 (C-11), 32.1 (C-17).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2953 (w), 2888 (w), 1717 (s), 1654 (s), 1600 (m), 1489 (s), 1435 (m), 1273 (ss), 1242 (ss), 1114 (m), 1039 (s), 931 (w), 756 (m), 714 (m), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{NNaO}_9^+$): 688.2517, gefunden: 688.2547 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = +51.0^\circ$ ($c = 0.98$, DCM).

4.8.8 2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxyphenyl)-4-pentensäure-((S)-(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**341**)



Bei 0 °C:

530 mg (1.29 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **304** wurden in 16 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 600 mg (5.66 mmol, 4.4 Äq.) Natriumcarbonat, 8.0 mL (4.94 mmol, 3.8 Äq.) einer Lösung von *O*-Benzoyl glyoxylsäurefluorid (**196**) in Toluol ($c = 113$ mg/mL) sowie 1.0 mL (1.9 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Heptan) entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Dabei wurde mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt und 3 Tage gerührt, während sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Aufarbeitung erfolgte entsprechend der Variante C (Extraktion mit Ethylacetat, 2 x 50 mL). Säulen chromatographische Reinigung mit PE/EE = 4:1 lieferte zwei Fraktionen ($R_f = 0.28$ (PE/EE = 4:1), $R_f = 0.30$ (PE/EE = 4:1)), wobei nur die zweite als Diastereomergemisch per präparativer HPLC nachgetrennt wurde (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 15% EE/Hex, 64 mL/min, 75 bar).

Ausbeute:

447 mg (0.895 mmol, 69%) (-)-*anti*-**341**, farbloses Öl.

158 mg (0.316 mmol, 25%) (+)-*anti*-**341**, farbloses Öl.

Bei -10 °C:

1,00 g (2.43 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **304** wurden in 30 mL trockenem Dichlormethan mit 1.20 g (7.29

mmol, 4.7 Äq.) Natriumcarbonat, 12.5 mL (1.33 g, 7.29 mmol, 3.0 Äq.) einer Lösung von *O*-Benzoylglycolsäurefluorid in Toluol ($c = 106 \text{ mg/mL}$) sowie 1.8 mL (3.7 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Heptan) bei $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Nach Rühren über Nacht wurden weitere 0.61 mL (0.12 mmol, 0.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung zugesetzt und erneut über Nacht gerührt. Anschließend wurden weitere 4.1 mL (1.8 mmol, 1 Äq.) der Säurefluorid-Lösung zuge-
tropft und weitere 8 Stunden bei $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde entsprechend Variante **C** aufgear-
beitet (Extraktion mit Ethylacetat, 2 x 50 mL). Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE/EE =
10:1 bis 4:1 als Laufmittel wurde das erhaltene Gemisch per präparativer HPLC nachgereinigt (Nucleosil
50/5, 32x250 mm, 15% EE/Hex, 64 mL/min, 75 bar).

Ausbeute:

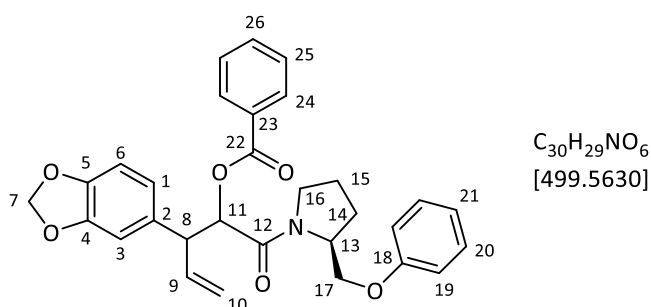
606 mg (1.21 mmol, 50%) (-)-*anti*-**341**, farbloses Öl.

103 mg (0.205 mmol, 9%) (+)-*anti*-**341**, farbloses Öl.

237 mg (0.698 mmol, 29%) **325c**, gelbliches Öl.

(-)-*anti*-341:

Chromatographie: $R_f = 0.30$ (PE/EE = 4:1), $k = 8.46$, $t'/\text{min} = 11.00$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 15%
EE/Hex, 2 mL/min, 108 bar).



Gemisch zweier Rotamere (A/B = 1:0.2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.89$ (dd, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 2.4H, H-24 (A+B)), 7.52 (tt, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 1.2H, H-26 (A+B)), 7.42 – 7.34 (m, 2.4H, H-25, (A+B)), 7.30 (dd, $^3J = 8.7 \text{ Hz}$, 7.4 Hz, 0.4H, H-20 (B)), 7.23 (dd, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, 7.3 Hz, 2H, H-20 (A)), 6.96 (dd, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J = 1.1 \text{ Hz}$, 2.4H, H-19 (A+B)), 6.89 (tt, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 1.1 Hz, 1.2H, H-21 (A+B)), 6.83 – 6.68 (m, 3.6H, H-1 (A+B), H-3 (A+B), H-6 (A+B)), 6.08 (ddd, $^3J = 17.1 \text{ Hz}$, 10.3 Hz, 8.2 Hz, 1H, H-9 (A)), 6.08 – 5.94 (m, 0.2H, H-9 (B)), 5.91 (d, $^2J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-7 (A)), 5.90 (d, $^2J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-7' (A)), 5.87 (d, $^2J = 1.5 \text{ Hz}$, 0.2H, H-7 (B)), 5.86 (d, $^2J = 1.5 \text{ Hz}$, 0.2H, H-7' (B)), 5.69 (d, $^3J = 9.6 \text{ Hz}$, 0.2H, H-11 (B)), 5.53 (d, $^3J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H, H-11 (A)), 5.21 (ddd, $^3J = 17.1 \text{ Hz}$, $^2J = 1.3 \text{ Hz}$, $^4J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H, H-10 (A)), 5.19 (ddd, $^3J = 10.3 \text{ Hz}$, $^2J = 1.3 \text{ Hz}$, $^4J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H, H-10' (A)), 5.13 – 4.99 (m, 0.6H, H-10 (B), H-13 (B)), 4.44 (ddd, $^3J = 7.7 \text{ Hz}$, 6.2 Hz, 3.3 Hz, 1H, H-13 (A)), 4.33 (dd, $^2J = 9.8 \text{ Hz}$, $^3J = 3.3 \text{ Hz}$, 1H, H-17 (A)), 4.24 – 4.15 (m, 0.2H, H-8 (B)), 4.08 (dd, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H,

H-8 (A)), 4.00 – 3.88 (m, 1.2H, H-16 (A), H-17 (B)), 3.82 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1.2H, H-17'(A+B)), 3.78 – 3.67 (m, 0.2H, H-16 (B)), 3.50 (ddd, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 3.4 Hz, 0.2H, H-16' (B)), 3.45 – 3.36 (m, 1H, H-16' (A)), 2.24 – 2.06 (m, 2.4H, H-14 (A+B), H-15 (A+B)), 2.00 – 1.80 (m, 2.4H, H-14' (A+B), H-15' (A+B)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.5$ (C-12), 166.1 (C-22), 158.7 (C-18), 147.9, 146.7 (C-4, C-5), 135.4 [136.0] (C-9), 133.4 [133.0] (C-26), 130.0 (C-24), 129.5 [129.7] (C-20), 128.5 [129.39] (C-25), 121.8 [122.0] (C-1), 120.8 [121.5] (C-21), 118.9 (C-10), 114.8 [114.8] (C-19), 108.6, 108.5 [108.9] (C-3, C-6), 101.2 [101.1] (C-7), 74.7 [74.027] (C-11), 66.217 [70.2] (C-17), 56.8 [57.0] (C-13), 51.7 [51.9] (C-8), 47.2 [46.60] (C-16), 27.4 [29.5] (C-14), 23.9 [22.0] (C-15).

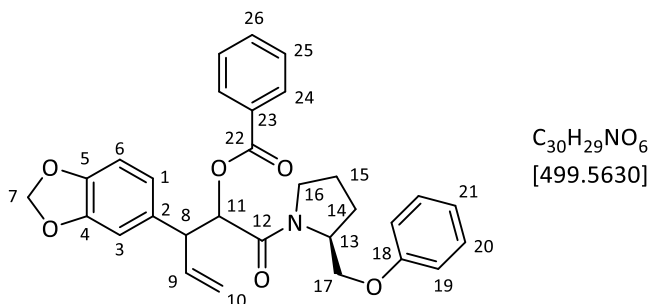
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3065 (w), 2952 (w), 2882 (w), 1718 (s), 1652 (s), 1600 (m), 1490 (s), 1442 (s), 1271 (ss), 1245 (ss), 1111 (m), 1070 (w), 1039 (s), 932 (m), 813 (w), 756 (m), 714 (s) 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NNaO}_6^+$): 522.1887, gefunden: 522.1876 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -96.6^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

(+)-*anti*-**341**:

Chromatographie: $R_f = 0.30$ (PE/EE = 4:1), $k = 10.69$, $t'/\text{min} = 13.90$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 108 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.92$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-24), 7.52 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-26), 7.38 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-25), 7.28 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 7.3 Hz, 2H, H-20), 6.97 – 6.90 (m, 3H, H-19, H-21), 6.82 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H-3), 6.75 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H-1), 6.65 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 6.03 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.3 Hz, 8.2 Hz, 1H, H-9), 5.91 – 5.86 (m, 2H, H-7), 5.49 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-11), 5.13 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-10), 5.02 (ddd, $^3J = 10.3$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-10'), 4.60 – 4.51 (m, 1H, H-13), 4.12 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, H-17), 4.07 – 3.93 (m, 3H, H-8, H-16, H-17'), 3.61 (ddd, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 4.2 Hz, 1H, H-16'), 2.24 – 1.98 (m, 4H, H-14, H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.5$ (C-12), 166.3 (C-22), 158.7 (C-18), 147.9 (C-4), 146.7 (C-5), 135.1 (C-9), 133.4 (C-26), 133.0 (C-2), 129.9 (C-24), 129.6 (C-20), 129.4 (C-23), 128.4 (C-25), 121.8 (C-

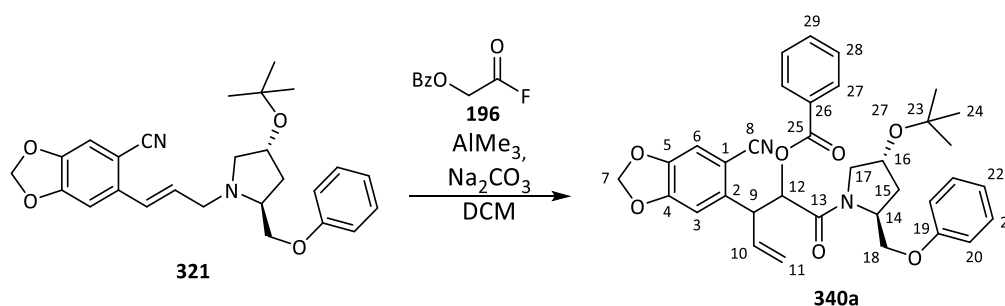
1), 120.9 (C-21), 118.8 (C-10), 114.5 (C-19), 108.6 (C-3), 108.4 (C-6), 101.1 (C-7), 74.5 (C-11), 66.8 (C-17), 56.6 (C-13), 51.8 (C-8), 47.6 (C-16), 27.2 (C-14), 24.8 (C-15).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3065 (w), 2967 (w), 2881 (w), 1717 (s), 1653 (s), 1600 (m), 1490 (s), 1442 (s), 1272 (ss), 1245 (ss), 1112 (m), 1070 (w), 1039 (s), 928 (m), 811 (w), 756 (m), 713 (s), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NNaO}_6^+$): 522.1887, gefunden: 522.1875 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +18.8^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.8.9 2-Benzoyloxy-3-[2-cyano-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**340a**)



82.0 mg (0.189 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **321** wurden mit 100 mg (0.944 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat, 1.4 mL (70 mg, 0.38 mmol, 2.0 Äq.) einer Lösung von *O*-Benzoyl-glycolsäurefluorid (**196**) in Dichlormethan/Toluol = 3:7 ($c = 50$ mg/mL) sowie 0.14 mL (0.28 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Toluol) bei -10°C entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Nach Rühren über Nacht wurde bei -10°C Wasser zugetropft und Variante **A** folgend aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit PE/EE = 1:1 wurde das erhaltene Diastereomerenmischungs via präparativer HPLC getrennt (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 20% EE/Hex, 64 mL/min, 77 bar).

Ausbeute:

41.0 mg (0.0687 mmol, 36%) (-)-*anti*-**340a**, farbloses Öl.

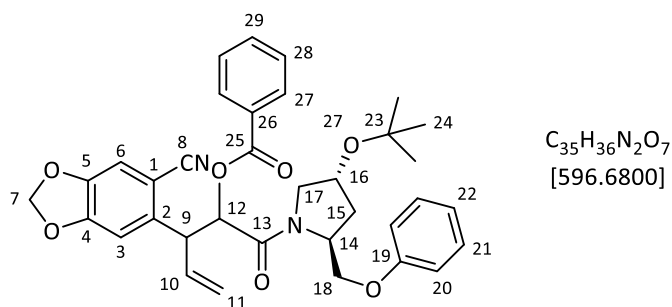
23.1 mg (0.0387 mmol, 21%) (-)-*syn*-**340a**, farbloses Öl.

13.1 mg (0.0134 mmol, 12%) (+)-*anti*-**340a**, farbloses Öl.

8.0 mg (0.022 mmol, 7%) (+)-*syn*-**340a**, farbloses Öl.

(-)-*anti*-**340a**:

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 2:1), $k = 9.75$, $t'/\text{min} = 11.31$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 126 bar).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.92 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, H-27), 7.53 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-29), 7.39 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-28), 7.22 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-21), 6.98 (s, 1H, H-6), 6.94 (s, 1H, H-3), 6.93 – 6.84 (m, 3H, H-20, H-22), 6.16 – 6.05 (m, 1H, H-10), 6.04 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H-7), 6.02 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H-7'), 5.63 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-12), 5.26 (ddd, $^3J = 16.9$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-11), 5.23 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1H, H-11'), 4.67 – 4.55 (m, 1H, H-16), 4.54 – 4.44 (m, 2H, H-9, H-14), 4.17 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H-17), 4.14 – 4.07 (m, 2H, H-18), 3.37 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-17'), 2.26 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 2.3 Hz, 1H, H-15), 1.99 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 8.7 Hz, 1H, H-15'), 1.21 (s, 9H, H-24).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 166.5 (C-13), 165.7 (C-25), 158.7 (C-19), 151.9 (C-4), 147.1 (C-5), 139.4 (C-2), 133.6 (C-10), 133.5 (C-29), 130.0 (C-27), 129.6 (C-21), 129.0 (C-26), 128.6 (C-28), 120.9 (C-22), 120.2 (C-11), 118.2 (C-8), 114.8 (C-20), 111.8 (C-6), 109.2 (C-3), 105.5 (C-1), 102.6 (C-7), 74.5 (C-12), 74.1 (C-23), 69.6 (C-16), 67.5 (C-18), 56.2 (C-14), 53.7 (C-17), 49.3 (C-9), 35.9 (C-15), 28.5 (C-24).

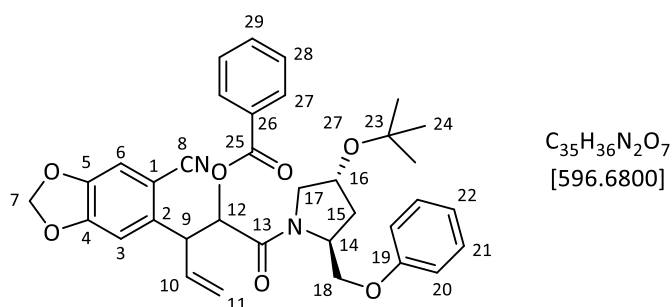
IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2974 (m), 2222 (w), 1721 (s), 1655 (s), 1599 (m), 1486 (ss), 1437 (m), 1365 (w), 1250 (ss), 1174 (m), 1104 (s), 1034 (s), 930 (m), 754 (m), 711 (s), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{35}H_{36}N_2NaO_7^+$): 619.2415, gefunden: 619.2409 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{23} = -76.7^\circ$ ($c = 1.2$, DCM).

(-)-*syn*-340a:

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 2:1), $k = 10.81$, $t'/min = 13.30$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 126 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 8.02 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 2H, H-27), 7.58 (tt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-29), 7.44 (dd, ³J = 8.4 Hz, 7.1 Hz, 2H, H-28), 7.22 (dd, ³J = 8.7 Hz, 7.5 Hz, 2H, H-21), 6.96 (s, 1H, H-3), 6.91 (tt, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H-22), 6.84 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 2H, H-20), 6.72 (s, 1H, H-6), 6.14 (ddd, ³J = 17.0 Hz, 10.2 Hz, 8.1 Hz, 1H, H-10), 6.02 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H-7), 6.00 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H-7'), 5.72 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, H-12), 5.26 (d, ³J = 17.0 Hz, 1H, H-11), 5.21 (d, ³J = 10.2 Hz, 1H, H-11'), 4.63 – 4.53 (m, 1H, H-16), 4.49 (dd, ³J = 8.3 Hz, 8.1 Hz, 1H, H-9), 4.39 (dd, ³J = 8.9 Hz, 6.5 Hz, 1H, H-14), 4.10 – 3.99 (m, 2H, H-17, H-18), 3.92 (dd, ²J = 9.7 Hz, ³J = 2.8 Hz, 1H, H-18'), 3.42 (dd, ²J = 10.3 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H, H-17'), 2.19 (ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 6.5 Hz, 2.8 Hz, 1H, H-15), 1.86 (ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 8.3 Hz, 8.1 Hz, 1H, H-15'), 1.19 (s, 9H, H-24).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 165.8 (C-13), 165.7 (C-25), 158.7 (C-19), 151.7 (C-4), 145.0 (C-5), 139.1 (C-2), 134.9 (C-10), 133.6 (C-29), 130.1 (C-27), 129.5 (C-21), 129.2 (C-26), 128.6 (C-28), 120.9 (C-22), 119.5 (C-11), 118.2 (C-8), 114.7 (C-20), 111.7 (C-6), 109.5 (C-3), 105.0 (C-1), 102.6 (C-7), 74.9 (C-12), 74.1 (C-23), 69.7 (C-16), 67.3 (C-18), 56.1 (C-14), 54.0 (C-17), 49.0 (C-9), 35.6 (C-15), 28.4 (C-24).

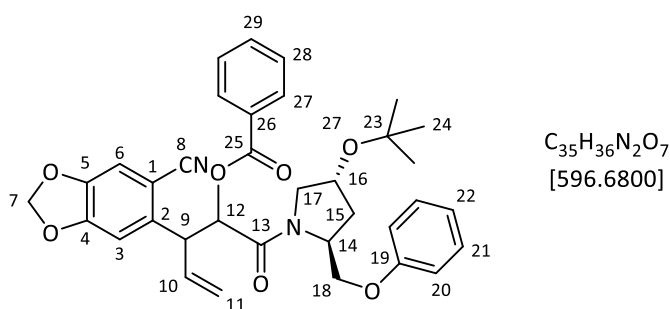
IR (ν̃/cm⁻¹): 2974 (m), 2223 (w), 1723 (s), 1656 (s), 1600 (m), 1486 (ss), 1365 (w), 1249 (ss), 1174 (m), 1106 (s), 1036 (s), 930 (m), 755 (m), 712 (s), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet (C₃₅H₃₆N₂O₇⁺): 619.2415, gefunden: 619.2408 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: [α]_D²³ = -21.8° (c = 1.4, DCM).

(+)-*anti*-**340a**:

Chromatographie: R_f = 0.27 (PE/EE = 2:1), k = 8.75, t'_r/min = 10.68 (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 126 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 8.00 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H-27), 7.56 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H-29), 7.49 – 7.34 (m, 2H, H-28), 7.34 – 7.17 (m, 2H, H-21), 7.02 (s, 1H, H-3), 6.97 – 6.92 (m, 1H, H-22), 6.86 (d, ³J = 7.8 Hz, 2H, H-20), 6.70 (s, 1H, H-6), 6.11 – 5.94 (m, 1H, H-10), 6.00 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H-7), 5.95 (d, ²J = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.69 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-12), 5.14 (ddd, ³J = 17.0 Hz, ²J = 1.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H-11), 5.02 (ddd, ³J = 10.3, ²J = 1.2 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-11'), 4.78 – 4.64 (m, 1H, H-16), 4.63 – 4.53 (m, 1H, H-14), 4.48 (dd, ³J = 7.9 Hz, 8.0 Hz, 1H, H-9), 4.05 (dd, ²J = 9.6 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1H, H-18), 3.96 (dd, ²J = 9.8

Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, H-17), 3.86 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H-18'), 3.75 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, H-17'), 2.23 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 3.0 Hz, 1H, H-15), 2.09 – 1.90 (m, 1H, H-15'), 1.25 (s, 9H, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 166.5$ (C-13), 165.8 (C-25), 158.7 (C-19), 151.7 (C-4), 146.97 (C-5), 139.2 (C-2), 133.7 (C-10), 133.5 (C-29), 130.0 (C-27), 129.6 (C-21), 129.3 (C-26), 128.6 (C-28), 120.9 (C-22), 119.9 (C-11), 118.3 (C-8), 114.5 (C-20), 111.5 (C-6), 109.6 (C-3), 105.2 (C-1), 102.5 (C-7), 74.1 (C-23), 73.8 (C-12), 70.0 (C-16), 67.3 (C-18), 55.9 (C-14), 53.9 (C-17), 49.3 (C-9), 35.7 (C-15), 28.5 (C-24).

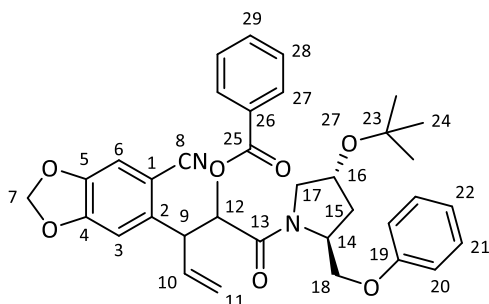
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2973 (m), 2222 (w), 1721 (s), 1657 (s), 1600 (m), 1486 (ss), 1435 (m), 1365 (w), 1248 (ss), 1174 (m), 1107 (s), 1035 (s), 931 (m), 755 (m), 712 (s), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_7^+$): 619.2415, gefunden: 619.2427 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{23} = +40.5^\circ$ ($c = 0.62$, DCM).

(+)-*syn*-340a:

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 2:1), $k = 8.27$, $t'/\text{min} = 9.84$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 126 bar).



$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$
[596.6800]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.08$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-27), 7.58 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-29), 7.45 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-28), 7.31 – 7.27 (m, 2H, H-21), 6.93 (s, 1H, H-3), 6.97 – 6.88 (m, 1H, H-22), 6.83 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H-20), 6.81 (s, 1H, H-6), 6.24 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.2 Hz, 8.3 Hz, 1H, H-10), 5.82 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.79 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 5.63 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-12), 5.10 (ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H-11), 5.04 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-11'), 4.64 – 4.51 (m, 2H, H-14, H-16), 4.34 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, 6.5 Hz, 1H, H-9), 4.08 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-18), 3.94 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, H-17), 3.78 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1H, H-18'), 3.68 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, H-17'), 2.16 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 3.2 Hz, 1H, H-15), 2.09 – 1.91 (m, 1H, H-15'), 1.22 (s, 9H, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 166.5$ (C-13), 165.9 (C-25), 158.8 (C-19), 151.7 (C-4), 146.99 (C-5), 139.6 (C-2), 134.0 (C-10), 133.5 (C-29), 130.1 (C-27), 129.7 (C-21), 129.2 (C-26), 128.6 (C-28), 121.0 (C-

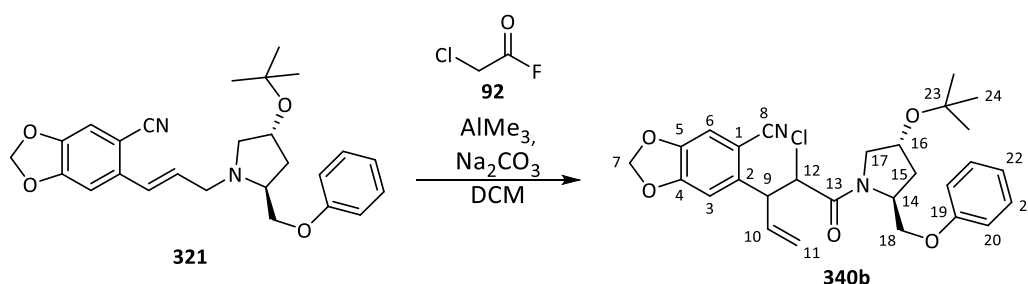
22), 119.6 (C-11), 114.4 (C-20), 111.8 (C-6), 109.7 (C-3), 104.5 (C-1), 102.5 (C-7), 74.0 (C-23), 73.5 (C-12), 70.1 (C-16), 67.9 (C-18), 55.7 (C-14), 54.2 (C-17), 49.5 (C-9), 35.8 (C-15), 28.5 (C-24), C-8 fehlt.

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2976 (m), 2221 (w), 1721 (s), 1657 (s), 1599 (m), 1484 (ss), 1433 (m), 1365 (w), 1250 (ss), 1174 (m), 1107 (s), 1035 (s), 930 (m), 754 (m), 711 (s), 688 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_7^+$): 619.2415, gefunden: 619.2444 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +56.6^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.8.10 2-Chlor-3-[2-cyano-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäure-(2S,4R-(4-tert-butoxy-2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**340b**)



68.0 mg (0.156 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **321** wurden mit 83.0 mg (0.782 mmol, 5.0 Äq.) Natriumcarbonat, 30.2 mg (0.313 mmol, 2.0 Äq.) Chloroacetylfluorid (**92**) sowie 0.23 mL (0.47 mmol, 3.0 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 m in Toluol) bei -10°C entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Nach 18 Stunden wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 3 Tropfen Wasser gequenchet und entsprechend Variante **A** aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit PE/EE = 3:1 erfolgte eine präparative HPLC-Trennung (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 20% EE/Hex, 64 mL/min, 75 bar). Die erste Fraktion mit $t'/\text{min} = 3.51$ wurde an der HPLC nachgetrennt (Whelko SS, 35x250 mm, 20% EE/Hex, 30 mL/min, 64 bar).

Ausbeute:

33.6 mg (65.7 μmol , 42%) Hauptdiastereomer, farbloses Öl.

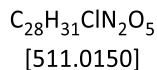
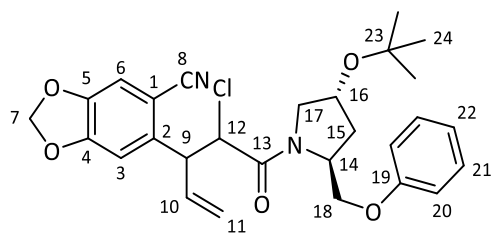
13.3 mg (26.0 μmol , 17%) Nebendiastereomer I, farbloses Öl.

7.7 mg (14 μmol , 9%) Nebendiastereomer II, farbloses Öl.

3.8 mg (7.4 μmol , 5%) Nebendiastereomer III, farbloses Öl.

Hauptdiastereomer:

Chromatographie: $R_f = 0.25$ (PE/EE = 3:1), $k = 6.17$, $t'/\text{min} = 7.40$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 145 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 7.27 (dd, ³J = 8.7 Hz, 7.4 Hz, 2H, H-21), 7.03 (s, 1H, H-6), 6.94 (tt, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-22), 6.90 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 2H, H-20), 6.82 (s, 1H, H-3), 6.07 (s, 2H, H-7), 6.05 – 5.94 (m, 1H, H-10), 5.20 (d, ³J = 10.4 Hz, 1H, H-11), 5.17 (d, ³J = 17.0 Hz, 1H, H-11'), 4.78 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, H-12), 4.70 – 4.60 (m, 1H, H-16), 4.59 – 4.51 (m, 1H, H-14), 4.41 (dddd, ³J = 10.1 Hz, 7.4 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-9), 4.29 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H, H-18), 4.03 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 2.7 Hz, 1H, H-18'), 3.91 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H, H-17), 3.41 (dd, ²J = 9.9 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1H, H-17'), 2.28 (ddd, ²J = 12.8 Hz, ³J = 6.7 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-15), 2.03 (ddd, ²J = 12.8 Hz, ³J = 8.6 Hz, 8.6 Hz, 1H, H-15'), 1.23 (s, 9H, 24).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 166.1 (C-13), 158.7 (C-19), 151.9 (C-4), 147.1 (C-5), 139.7 (C-2), 134.5 (C-10), 129.7 (C-21), 121.1 (C-22), 120.1 (C-11), 118.3 (C-8), 114.7 (C-20), 112.1 (C-6), 110.0 (C-3), 105.1 (C-1), 102.7 (C-7), 74.2 (C-23), 69.8 (C-16), 67.5 (C-18), 56.8 (C-12), 56.3 (C-14), 54.1 (C-17), 51.6 (C-9), 36.3 (C-15), 28.5 (C-24).

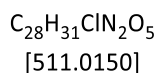
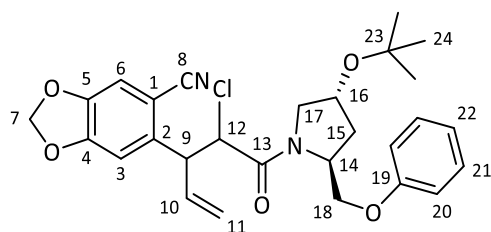
IR (ν̃/cm⁻¹): 2975 (m), 2223 (w), 1655 (s), 1599 (m), 1487 (ss), 1427 (m), 1365 (w), 1287 (w), 1248 (ss), 1190 (m), 1036 (s), 930 (m), 755 (s), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet (C₂₈H₃₁ClN₂NaO₅⁺): 533.1814, gefunden: 533.1808 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: [α]_D²⁵ = -65.8° (c = 0.99, DCM).

Nebendiastereomer I:

Chromatographie: R_f = 0.25 (PE/EE = 3:1), k = 7.27, t'_r/min = 8.72 (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 145 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 7.26 (dd, ³J = 8.7 Hz, 7.4 Hz, 2H, H-21), 6.94 (tt, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-22), 6.88 – 6.81 (m, 3H, H-6, H-20), 6.74 (s, 1H, H-3), 6.11 (ddd, ³J = 16.9 Hz, 10.2 Hz, 7.9 Hz, 1H, H-10), 6.02 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H-7), 6.00 (d, ²J = 1.3 Hz, 1H, H-7'), 5.26 (d, ³J = 10.2 Hz, 1H, H-11), 5.20 (d, ³J = 16.9 Hz, 1H, H-11'), 4.73 (d, ³J = 10.2 Hz, 1H, H-12), 4.70 – 4.56 (m, 1H, H-16), 4.44 – 4.29

(m, 2H, H-9, H-14), 4.15 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, H-18), 3.98 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H-17), 3.86 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1H, H-18'), 3.41 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, H-17'), 2.21 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 2.5 Hz, 1H, H-15), 1.92 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 8.1 Hz, 1H, H-15'), 1.23 (s, 9H, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 165.6$ (C-13), 158.7 (C-19), 151.8 (C-4), 146.9 (C-5), 140.2 (C-2), 135.4 (C-10), 129.6 (C-21), 121.1 (C-22), 119.6 (C-11), 118.3 (C-8), 114.7 (C-20), 112.3 (C-6), 109.2 (C-3), 104.5 (C-1), 102.6 (C-7), 74.2 (C-23), 69.8 (C-16), 67.3 (C-18), 57.6 (C-12), 56.2 (C-14), 54.0 (C-17), 51.1 (C-9), 36.0 (C-15), 28.50 (C-24).

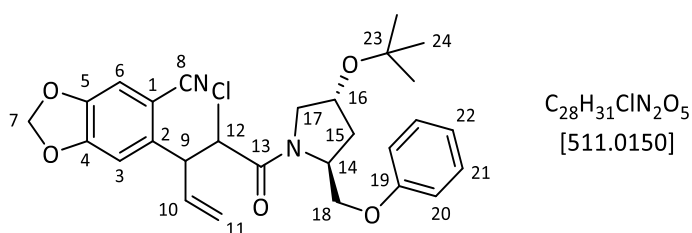
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2974 (m), 2222 (w), 1655 (s), 1600 (m), 1485 (ss), 1426 (m) 1365 (w), 1288 (w), 1250 (ss), 1188 (m), 1036 (s), 930 (m), 754 (s), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{NaO}_5^+$): 533.1814, gefunden: 533.1806 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10.6^\circ$ ($c = 0.92$, DCM).

Nebendiastereomer II:

Chromatographie: $R_f = 0.25$ (PE/EE = 3:1), $k = 5.25$, $t'/\text{min} = 6.30$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 145 bar), $k = 2.77$, $t'/\text{min} = 4.15$ (Whelko SS, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 21 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.31 - 7.27$ (m, 2H, H-21), 6.99 (s, 1H, H-6), 6.95 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-22), 6.87 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 2H, H-20), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.03 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H-7), 5.97 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H-7'), 5.97 - 5.85 (m, 1H, H-10), 5.06 (ddd, $^3J = 17.1$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-11), 4.91 (ddd, $^3J = 10.3$, $^2J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H-11'), 4.83 (d, $^3J = 10.2$ Hz, 1H, H-12), 4.70 - 4.61 (m, 1H, H-16), 4.62 - 4.57 (m, 1H, H-14), 4.40 - 4.30 (m, 1H, H-9), 4.24 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, H-18), 3.94 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1H, H-18'), 3.88 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, H-17), 3.51 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, H-17'), 2.26 (ddd, $^2J = 12.9$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 2.9 Hz, 1H, H-15), 2.06 (ddd, $^2J = 12.9$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 8.3 Hz, 1H, H-15'), 1.23 (s, 9H, H-24).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 166.0$ (C-13), 158.7 (C-19), 151.9 (C-4), 147.1 (C-5), 139.8 (C-2), 134.1 (C-10), 129.7 (C-21), 121.1 (C-22), 120.0 (C-11), 118.4 (C-8), 114.5 (C-20), 112.2 (C-6), 110.3 (C-3), 104.8 (C-1), 102.6 (C-7), 74.2 (C-23), 69.9 (C-16), 67.8 (C-18), 56.5 (C-12), 56.4 (C-14), 54.6 (C-17), 52.4 (C-9), 36.4 (C-15), 28.5 (C-24).

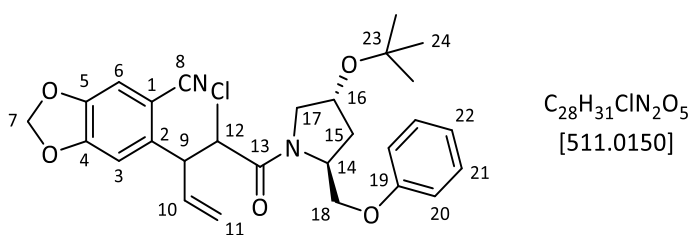
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2974 (m), 2223 (w), 1656 (s), 1599 (m), 1487 (ss), 1429 (m) 1365 (w), 1287 (w), 1247 (ss), 1190 (m), 1036 (s), 930 (m), 754 (s), 690 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{NaO}_5^+$): 533.1814, gefunden: 533.1818 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +52.6^\circ$ ($c = 0.26$, DCM).

Nebendiastereomer III:

Chromatographie: $R_f = 0.25$ (PE/EE = 3:1), $k = 5.25$, $t'/\text{min} = 6.30$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 147 bar), $k = 1.72$, $t'/\text{min} = 2.58$ (Whelko SS, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 21 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta/\text{ppm} = 7.32 - 7.22$ (m, 2H, H-21), 6.95 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, H-22), 6.70 (d, ³J = 7.7 Hz, 2H, H-20), 6.69 (s, 1H, H-3), 6.58 (s, 1H, H-6), 6.19 (ddd, ³J = 17.5 Hz, 10.1 Hz, 7.8 Hz, 1H, H-10), 5.60 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, H-7), 5.56 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, H-7'), 5.25 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, H-11), 5.13 (d, ³J = 17.5 Hz, 1H, H-11'), 4.90 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, H-12), 4.71 – 4.55 (m, 1H, H-16), 4.49 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-14), 4.20 (dd, ³J = 9.0 Hz, 8.5 Hz, 1H, H-9), 3.92 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, H-17), 3.83 (dd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 2.7 Hz, 1H, H-18), 3.60 (dd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 1.3 Hz, 1H, H-18'), 3.50 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, H-17'), 2.23 – 2.11 (m, 1H, H-15), 2.08 – 1.93 (m, 1H, H-15'), 1.22 (s, 9H, H-24).

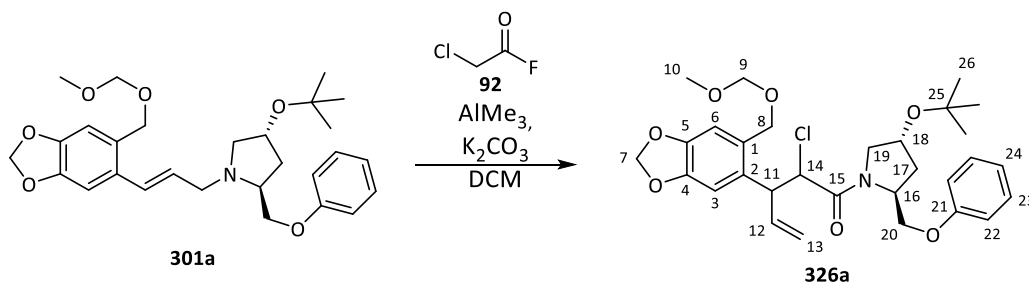
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta/\text{ppm} = 158.8$ (C-19), 151.5 (C-4), 140.1 (C-2), 134.8 (C-10), 129.6 (C-21), 120.9 (C-22), 119.7 (C-11), 117.5 (C-8), 114.2 (C-20), 112.1 (C-6), 110.4 (C-3), 103.5 (C-1), 102.4 (C-7), 74.1 (C-23), 69.9 (C-16), 67.7 (C-18), 56.5 (C-12), 55.9 (C-14), 54.8 (C-17), 52.9 (C-9), 36.2 (C-15), 28.5 (C-24), C-5, C-13 fehlen.

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2927 (m), 2224 (w), 1657 (s), 1601 (m), 1489 (ss), 1431 (m) 1374 (w), 1295 (w), 1251 (ss), 1191 (m), 1037 (s), 930 (m), 756 (m), 693 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{NaO}_5^+$): 533.1814, gefunden: 533.1818 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -17.3^\circ$ ($c = 0.23$, DCM).

4.8.11 2-Chlor-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-penten- säure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxy-methyl)-pyrrolidinyl)-amid (**326a**)



Bei -20 °C:

150 mg (0.310 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301a** wurden mit 200 mg (1.45 mmol, 4.7 Äq.) Kaliumcarbonat, 120 mg (1.24 mmol, 4.0 Äq.) Chloroacetylfluorid (**92**) sowie 0.93 mL (1.9 mmol, 6.0 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Toluol) bei -20 °C entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von 0.5 mL Wasser gequencht und entsprechend der Variante **A** aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit PE/EE = 3:1 an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Das dabei erhaltene Gemisch wurde via präparativer HPLC (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 20% EE/Hex, 64 mL/min, 72 bar) getrennt, wobei zwei Fraktionen erhalten wurden. Die später eluierende Fraktion ($t'/\text{min} = 7.32$) wurde ein weiteres Mal mittels HPLC (Nucleosil Diol 100/7, 35x250 mm, 15% EE/Hex, 64 mL/min, 75 bar) gereinigt.

Ausbeute:

85.8 mg (0.153 mmol, 49%) (2*R*,3*R*)-**326a**, gelbliches Öl.

15.5 mg (0.0277 mmol, 9%), (2*R*,3*S*)-**326a**, gelbliches Öl.

Bei -30 °C:

50.0 mg (0.103 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301a** wurden mit 70.0 mg Kaliumcarbonat (0.507 mmol, 4.9 Äq.), 40.0 mg (0.415 mmol, 4.0 Äq.) Chloroacetylfluorid sowie 0.21 mL (0.41 mmol, 4.0 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Toluol) entsprechend der allgemeinen Prozedur bei -30 °C umgesetzt. Nach 2.5 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von 0.5 mL Wasser gequencht und entsprechend der Variante **A** aufgearbeitet. Die Trennung und Reinigung der erhaltenen Diastereomere erfolgte wie oben beschrieben.

Ausbeute:

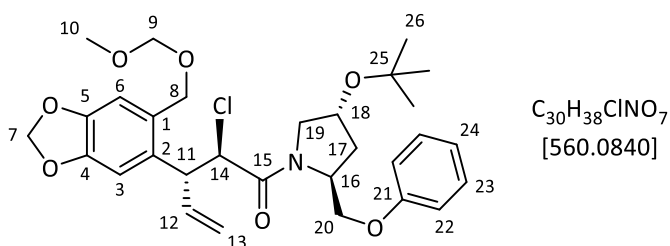
26.7 mg (47.7 μmol , 46%) (2*R*,3*R*)-**326a**.

3.4 mg (6.1 μmol , 6%) (2*R*,3*S*)-**326a**.

(2*R*,3*R*)-**326a**:

Chromatographie: $R_f = 0.24$ (PE/EE = 4:1), $k = 4.11$, $t'/\text{min} = 7.32$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex,

2 mL/min, 142 bar), $k = 4.85$, $t'_{\text{min}} = 6.01$ (Nucleosil Diol 100/7, 4x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 142 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.27$ (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 7.3 Hz, 2H, H-23), 6.98 – 6.85 (m, 4H, H-6, H-24, H-22), 6.73 (s, 1H, H-3), 6.01 – 5.91 (m, 3H, H-7, H-12), 5.13 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1H, H-13), 5.07 (d, $^3J = 17.1$ Hz, 1H, H-13'), 4.73 – 4.63 (m, 4H, H-18, H-8, H-9), 4.57 – 4.50 (m, 3H, H-14, H-16, H-8'), 4.46 – 4.36 (m, 1H, H-11), 4.27 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1H, H-20), 4.04 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, H-20'), 3.94 – 3.82 (m, 1H, H-19), 3.42 (s, 3H, H-10), 3.22 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H, H-19'), 2.28 (ddd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1.9 Hz, 1H, H-17), 2.01 (ddd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 8.8 Hz, 1H, H-17'), 1.23 (s, 9H, H-26).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 166.9$ (C-15), 158.7 (C-21), 147.7 (C-4), 146.6 (C-5), 136.6 (C-12), 132.0 (C-2), 130.5 (C-1), 129.7 (C-23), 121.1 (C-24), 118.5 (C-13), 114.7 (C-22), 110.2 (C-6), 107.5 (C-3), 101.4 (C-7), 95.7 (C-9), 74.1 (C-25), 69.7 (C-18), 67.6 (C-20), 67.1 (C-8), 58.1 (C-14), 56.1 (C-16), 55.7 (C-10), 53.9 (C-19), 47.4 (C-11), 36.3 (C-17), 28.5 (C-26).

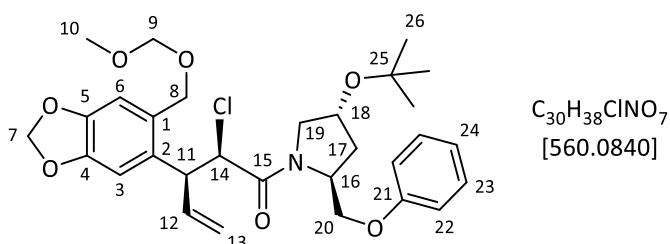
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2973 (m), 1657 (s), 1599 (m), 1488 (s), 1424 (m) 1364 (w), 1240 (s), 1192 (m), 1147 (w), 1099 (m), 1035 (ss), 930 (m), 755 (m), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{ClNNaO}_7^+$): 582.2229, gefunden: 582.2213 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -69.2^\circ$ ($c = 0.93$, DCM).

(2*R*,3*S*)-**326a**:

Chromatographie: $R_f = 0.24$ (PE/EE = 4:1), $k = 3.20$, $t'_{\text{min}} = 3.90$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 120 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.30 - 7.21$ (m, 2H, H-23), 6.93 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-24), 6.86 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2H, H-22), 6.86 (s, 1H, H-6), 6.65 (s, 1H, H-3), 6.07 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 2H, H-13, H-13')

10.3 Hz, 7.4 Hz, 1H, H-12), 5.94 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.93 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.18 (ddd, $^3J = 10.3$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-13), 5.11 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-13'), 4.87 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, H-8), 4.66 (s, 2H, H-9), 4.65 – 4.59 (m, 1H, H-18), 4.53 (d, $^3J = 10.1$ Hz, 1H, H-14), 4.53 (d, $^2J = 11.9$ Hz, 1H, H-8'), 4.33 – 4.21 (m, 2H, H-11, H-16), 4.19 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, H-20), 3.96 – 3.81 (m, 2H, H-19, H-20'), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.14 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, H-19'), 2.17 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H-17), 1.83 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 8.7 Hz, 1H, H-17'), 1.21 (s, 9H, H-26).

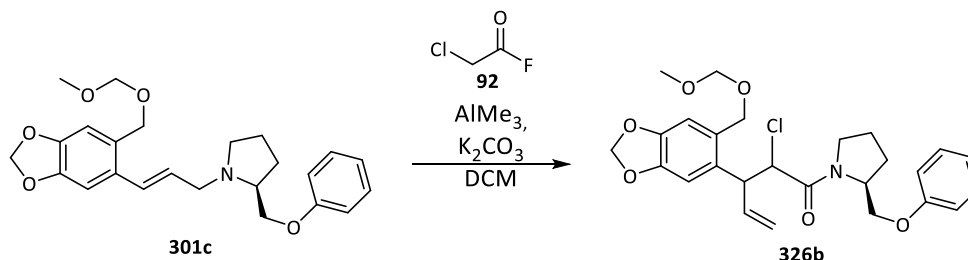
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 166.7$ (C-15), 158.7 (C-21), 147.5 (C-4), 146.5 (C-5), 137.3 (C-12), 132.5 (C-2), 130.2 (C-1), 129.6 (C-23), 121.1 (C-24), 118.2 (C-13), 114.7 (C-22), 110.5 (C-6), 107.1 (C-3), 101.3 (C-7), 95.6 (C-9), 74.1 (C-25), 69.6 (C-18), 67.4 (C-20), 67.1 (C-8), 58.2 (C-14), 55.9 (C-16), 55.6 (C-10), 53.7 (C-19), 46.9 (C-11), 36.2 (C-17), 28.5 (C-26).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2927 (m), 1656 (s), 1600 (m), 1488 (s), 1427 (m) 1364 (w), 1240 (s), 1147 (w), 1101 (m), 1038 (ss), 921 (m), 755 (m), 692 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{ClNNaO}_7^+$): 582.2229, gefunden: 582.2227 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -9.5^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.8.12 2-Chlor-3-[4,5-(methylendioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-4-pentensäure-((2S)-(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**326b**)



3.32 g (8.07 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **301c** wurden mit 2.50 g (18.1 mmol, 2.3 Äq.) Kaliumcarbonat, 2.80 g (29.0 mmol, 3.6 Äq.) Chloracetylfluorid (**92**) sowie 6.05 mL (12.1 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 m in Toluol) in 65 mL trockenem Dichlormethan entsprechend der allgemeinen Prozedur bei 0 °C umgesetzt. Dabei wurde das Trimethylaluminium über einen Zeitraum von 40 Minuten zur gekühlten Suspension hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht wurden vorsichtig 20 mL gesättigte Natriumkaliumtartrat-Lösung zugesetzt und entsprechend Variante **C** aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE = 8:1 bis 4:1 an Kieselgel gereinigt.

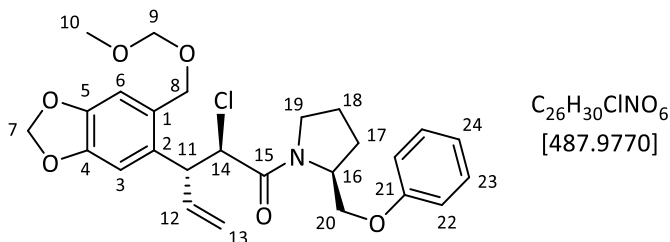
Ausbeute:

2.69 g (5.52 mmol, 68%) *anti*-**326b** ((2*R*,3*R*)/(2*S*,3*S*) = 73:27), gelbliches Öl.

300 mg (0.625 mmol, 8%) *syn*-**326b** ((2*R*,3*S*)/(2*S*,3*R*) = 81:19), gelbliches Öl.

anti-326b:

Chromatographie: $R_f = 0.23$ (PE/EE = 4:1), $k = 4.43$, $t'/\text{min} = 5.18$ (Nucleosil Diol 100/7, 4x250 mm, 2% iPr./Hex, 2mL/min, 46 bar).



Gemisch aus zwei Diastereomeren (A/B = 1:0.4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.31$ (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 7.4 Hz, 0.8H, H-23 (B)), 7.31 – 7.22 (m, 2H, H-23, (A)), 7.01 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 0.4H, H-24 (B)), 6.97 – 6.90 (m, 4.2H, H-6 (B), H-24 (A), H-22 (A+B)), 6.89 (s, 1H, H-6 (A)), 6.75 (s, 1H, H-3 (A)), 6.70 (s, 0.4H, H-3 (B)), 6.06 – 5.84 (m, 4.2H, H-12 (A+B), H-7 (A+B)), 5.14 (ddd, $^3J = 10.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-13 (A)), 5.07 (d, $^3J = 17.0$ Hz, 1H, H-13' (A)), 4.99 (d, $^3J = 17.3$ Hz, 0.4H, H-13 (B)), 4.97 (d, $^3J = 10.5$ Hz, 0.4H, H-14 (B)), 4.92 (ddd, $^3J = 10.4$, $^2J = 1.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 0.4H, H-13' (B)), 4.71 – 4.63 (m, 4.2H, H-8 (A+B), H-9 (A+B)), 4.62 – 4.53 (m, 3.2H, H-14 (A), H-8' (A+B), H-11 (B), H-16 (B)), 4.53 – 4.44 (m, 1H, H-16 (A)), 4.44 – 4.36 (m, 1H, H-11 (A)), 4.26 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H-20 (A)), 4.16 – 4.05 (m, 0.4H, H-20 (B)), 4.00 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H-20' (A)), 3.90 – 3.85 (m, 0.4H, H-20' (B)), 3.74 – 3.64 (m, 1.4H, H-19 (A+B)), 3.62 – 3.56 (m, 0.4H, H-19' (B)), 3.43 (s, 4H, 10 (A), H-19' (A)), 3.42 (s, 1.2H, H-10 (B)), 2.25 – 2.09 (m, 2.8H, H-17 (A+B), H-18 (A+B)), 2.02 – 1.90 (m, 2.8H, H-17' (A+B), H-18' (A+B)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.2$ (C-15, B), 166.9 (C-15, A), 158.7 (C-21, A), 158.2 (C-21, B), 147.7 (C-4, A), 147.6 (C-4, B), 146.5 (C-5, A), 146.4 (C-5, B), 136.9 (C-12, B), 136.6 (C-12, A), 132.3 (C-2, B), 132.1 (C-2, A), 130.4 (C-1, B), 130.4 (C-1, A), 129.8 (C-23, B), 129.5 (C-23, A), 121.8 (C-24, B), 120.9 (C-24, A), 118.6 (C-13, B), 118.5 (C-13, A), 114.8 (C-22, B), 114.7 (C-22, A), 110.2 (C-6, A), 110.0 (C-6, B), 107.7 (C-3, B), 107.5 (C-3, A), 101.3 (C-7, A), 101.2 (C-7, B), 95.8 (C-9, B), 95.7 (C-9, A), 70.2 (C-20, B), 67.1 (C-8, B), 67.1 (C-8, A), 66.4 (C-20, A), 58.2 (C-14, A), 57.6 (C-14, B), 56.9 (C-16, B), 56.8 (C-16, A), 55.7 (C-10, A), 55.6 (C-10, B), 47.7, 47.50, 47.40 (C-19 (A+B), C11 (A)), 46.2 (C-11, B), 28.9 (C-17, B), 27.4 (C-17, A), 24.1 (C-18, A), 22.3 (C-18, B).

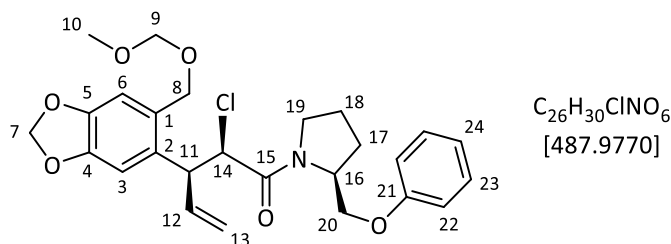
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2951 (m), 2882 (m), 1654 (s), 1599 (m), 1488 (s), 1426 (s), 1242 (s), 1147 (w), 1099 (w), 1034 (ss), 927 (m), 863 (w), 755 (m), 735 (w), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNNaO}_6^+$): 510.1654, gefunden: 510.1653 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = -71.7^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

syn-326b:

Chromatographie: $R_f = 0.32$ (PE/EE = 4:1), $k = 13.2$, $t'_R = 17.1$ (Nucleosil 50/5, 4x250 mm, 20% EE/Hex, 2 mL/min, 108 bar).



Gemisch aus 3 Komponenten (A/B/C = 1:0.3:0.2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.34 – 7.15 (m, 3H, H-23 (A, B, C)), 7.00 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 0.3H, H-24 (B)), 6.97 – 6.82 (m, 4H, H-6 (C), H-24 (A+C), H-22 (A+B)), 6.87 (s, 1H, H-6 (A)), 6.72 (s, 0.3H, H-6 (B)), 6.75 – 6.73 (m, 0.2H, H-22 (C)), 6.69 (s, 0.3H, H-3 (B)), 6.67 (s, 1H, H-3 (A)), 6.62 (s, 0.2H, H-3 (C)), 6.09 (ddd, $^3J = 17.4$ Hz, 10.2 Hz, 7.5 Hz, 1.3H, H-12 (A+B)), 5.93 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7 (A)), 5.91 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7' (A)), 5.85 (d, $^2J = 1.6$ Hz, 0.3H, H-7 (B)), 5.80 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 0.3H, H-7' (B)), 5.78 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 0.2H, H-7 (C)), 5.56 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 0.2H, H-7' (C)), 5.23 – 5.12 (m, 1H, H-13 (B+C), H-13' (B+C)), 5.20 (d, $^3J = 10.2$ Hz, 1H, H-13 (A)), 5.12 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-13' (A)), 4.98 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 0.3H, H-8 (B)), 4.88 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8 (A)), 4.79 (d, $^3J = 10.2$ Hz, 0.3H, H-14 (B)), 4.72 – 4.41 (m, 0.6H, H-8 (C) H-8' (C), H-14 (C)), 4.68 – 4.61 (m, 3H, H-9 (A, B, C)), 4.60 (d, $^3J = 10.2$ Hz, 1H, H-14 (A)), 4.54 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 0.3H, H-8' (B)), 4.53 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8' (A)), 4.43 – 4.35 (m, 0.6H, H-11 (B), H-16 (B)), 4.34 – 4.26 (m, 1H, H-11 (A)), 4.22 – 4.10 (m, 2H, H-16 (A), H-20 (A)), 3.99 – 3.94 (m, 0.4H, H-20 (C), H-20' (C)), 3.91 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, H-20' (A)), 3.80 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 0.3H, H-20 (B)), 3.74 – 3.65 (m, 1.5H, H-19 (A+C), H-20' (B)), 3.64 – 3.55 (m, 0.3H, H-19 (B)), 3.50 – 3.45 (m, 0.2H, H-19' (C)), 3.40 (s, 3H, C-10 (A)), 3.39 (s, 0.9H, C-10 (B)), 3.37 (s, 0.6H, H-10 (C)), 3.36 – 3.28 (m, 1H, H-19' (A)) 2.29 – 1.70 (m, 6H, H-17 (A, B, C), H-18 (A, B, C)).

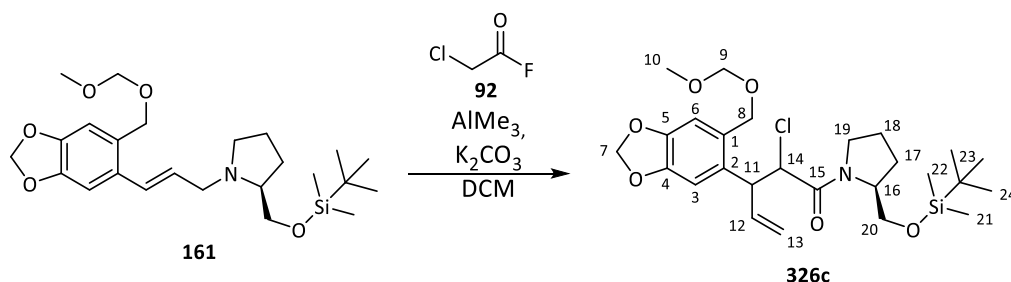
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 166.7 (C-15, A), 166.6 (C-15, B), 166.4 (C-15, C), 158.6 (C-21, A), 158.5 (C-21, C), 158.1 (C-21, B), 147.2 (C-4, B), 147.2 (C-4, A), 147.0 (C-4, C), 146.4 (C-5, A), 146.3 (C-5, C) 146.3 (C-5, B), 137.5 (C-12, B), 137.2 (C-12, A), 136.9 (C-12, C), 132.5 (C-2, B), 132.3 (C-2, A), 131.7 (C-2, C), 130.4 (C-1, C), 130.3 (C-1, A), 130.3 (C-1, B), 129.6 (C-23, B), 129.5 (C-23, C), 129.4 (C-23, A), 121.1 (C-24, B), 120.8 (C-24, A), 120.7 (C-24, C), 118.2 (C-13, C), 118.1 (C-13, A), 117.9 (C-13, B), 114.8 (C-22, B), 114.6 (C-22, A), 114.2 (C-22, C), 110.4 (C-6, A+B), 110.0 (C-6, C), 107.2 (C-3, B), 106.9 (C-3, A), 106.7 (C-3, C), 101.2 (C-7, A), 101.1 (C-7, B), 101.1 (C-7, C), 95.5 (C-9, A), 95.4 (C-9, B), 95.4 (C-9, C), 69.9 (C-20, B), 69.4 (C-20, C), 67.0 (C-8, B), 66.9 (C-8, A), 66.8 (C-8, C), 66.2 (C-20, A), 58.4 (C-14, C), 58.1 (C-14, A), 58.0 (C-14, B), 57.0 (C-16, B), 56.4 (C-16, A), 56.1 (C-16, C), 55.5 (C-10, A+C), 55.5 (C-10, B), 47.5 (C-19, C), 47.2 (C-19, A), 47.1 (C-11, A), 46.9 (C-11, B), 46.7 (C-11, C), 46.5 (C-19, B), 28.9 (C-17, B), 27.6 (C-17, C), 27.2 (C-17, A), 24.3 (C-18, C), 24.0 (C-18, A), 21.8 (C-18, B).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3069 (w), 2951 (m), 2882 (m), 1653 (s), 1599 (m), 1488 (s), 1427 (s), 1244 (s), 1147 (w), 1100 (w), 1038 (ss), 929 (m), 872 (w), 756 (m), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNNaO}_6^+$): 510.1654, gefunden: 510.1652 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -40.5^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.8.13 2-Chlor-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-penten- säure-((S)-2-(tert-butyl-dimethylsiloxy-methyl)-pyrrolidiny)-amid (**326c**)



500 mg (1.11 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin **161** wurden in 20 mL trockenem Dichlormethan mit 600 mg (4.34 mmol, 3.9 Äq.) Kaliumcarbonat, 392 mg (3.34 mmol, 3.0 Äq.) Chloracetylfluorid (**92**) sowie 0.83 mL (1.7 mmol, 1.5 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung (2 M in Toluol) bei 0 °C entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Nach Rühren über Nacht war der Umsatz unvollständig, sodass weitere 161 mg (1.67 mmol, 1.5 Äq.) Chloracetylfluorid (**92**) und weitere 0.42 mL (0.83 mmol, 0.8 Äq.) Trimethylaluminium-Lösung zugesetzt wurde und erneut über Nacht gerührt wurde. Anschließend wurden vorsichtig 10 mL gesättigte Natriumkaliumtartrat-Lösung zugesetzt und entsprechend Variante **C** aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE = 10:1 bis 3:1 an Kieselgel gereinigt. Das Rohprodukt wurde via präparativer HPLC nachgetrennt (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 20% EE/Hex, 64 mL/min, 72 bar).

Ausbeute:

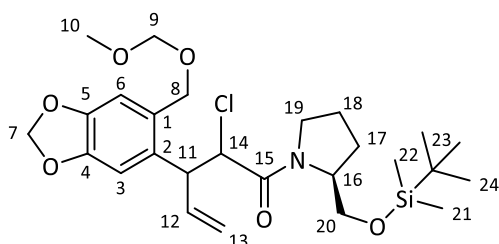
347.4 mg (0.610 mmol, 60%) *anti*-**326c**, gelbliches Öl.

68.0 mg (0.234 mmol, 21%) **327e**, gelbliches Öl.

65.7 mg (0.200 mmol, 18%) **328**, gelbliches Öl.

anti-**326c**:

Chromatographie: $R_f = 0.18$ (PE/EE = 4:1).



$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClNO}_6\text{Si}$
[526.1420]

Gemisch von zwei Rotameren (A/B = 1:0.3), dritte Komponente in geringem Maße vorhanden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 6.90 (s, 0.3H, H-6 (B)), 6.89 (s, 1H, H-6 (A)), 6.74 (s, 1H, H-3 (A)), 6.71 (s, 0.3H, H-3 (B)), 6.04 – 5.84 (m, 3.9H, H-12 (A+B), H-7 (A+B)), 5.13 (ddd, ³J = 10.4 Hz, ²J = 1.3 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H-13 (A)), 5.11 (ddd, ³J = 10.5 Hz, ²J = 1.3 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 0.3H, H-13 (B)), 5.07 (ddd, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.3 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 0.3H, H-13' (B)), 5.05 (ddd, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.3 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H-13' (A)), 4.74 – 4.61 (m, 3.9H, H-8 (A+B), H-9 (A+B)), 4.61 – 4.49 (m, 2.9H, H-14 (A+B), H-8' (A+B), H-11 (B)), 4.38 (dd, ³J = 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, H-11 (A)), 4.22 – 4.14 (m, 1H, H-16 (A)), 4.14 – 4.07 (m, 0.3H, H-16 (B)), 3.76 – 3.72 (m, 2H, H-20 (A)), 3.71 – 3.67 (m, 0.3H, H-19 (B)), 3.65 – 3.58 (m, 1H, H-19 (A)), 3.54 (dd, ²J = 10.3 Hz, ³J = 6.2 Hz, 0.6H, H-20 (B)), 3.49 (dd, ²J = 9.6, ³J = 6.2 Hz, 0.3H, H-19' (B)), 3.44 (s, 0.9H, H-10 (B)), 3.43 (s, 3H, H-10 (A)), 3.41 – 3.34 (m, 1H, H-19' (A)), 2.18 – 2.01 (m, 2H, H-17 (A), H-18 (A)), 2.01 – 1.96 (m, 0.6H, H-17 (B)), 1.96 – 1.80 (m, 2.6H, H-17' (A), H-18' (A) H-18 (B)), 0.92 (s, 2.7H, H-24 (B)), 0.86 (s, 9H, H-24 (A)), 0.11 (s, 0.9H, H-21 oder H-22 (B)), 0.10 (s, 0.9H, H-22 oder 21 (B)), 0.04 (s, 3H, H-21 oder 22 (A)), 0.03 (s, 3H, H-22 oder 21 (A)).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 166.4 [166.7] (C-15), 147.5 (C-4), 146.3 (C-5), 136.6 [136.7] (C-12), 132.04 [132.0] (C-2), 130.3 [130.5] (C-1), 118.3 [118.7] (C-13), 110.0 (C-6), 107.5 (C-3), 101.2 (C-7), 95.7 [95.8] (9), 67.0 [67.0] (C-8), 62.1 [65.5] (C-20), 59.0 [59.2] (C-16), 58.1 [57.6] (C-14), 55.6 [55.6] (C-10), 47.5 [46.4] (C-19), 47.4 (C-11), 27.0 [28.3] (C-17), 25.9 [26.0] (C-24), 25.7 [24.1] (C-18), -5.4 [-5.2] (C-21 oder 22).

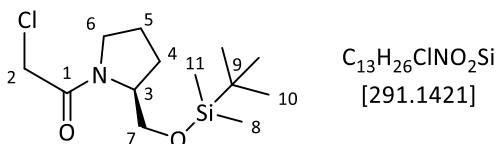
IR (ν̄/cm⁻¹): 2955 (m), 2928 (m), 2882 (m), 2852 (m), 1656 (s), 1505 (m), 1488 (s), 1425 (s), 1251 (m), 1147 (m), 1099 (s), 1038 (ss), 933 (m), 837 (s), 778 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet (C₂₆H₄₀ClNNaO₆Si⁺): 548.2206, gefunden: 548.2201 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: [α]_D²² = -72.9° (c = 1.0, DCM).

327e:

Chromatographie: R_f = 0.18 (PE/EE = 4:1).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 4.40 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, H-2), 4.19 – 4.10 (m, 1H, H-3), 4.10 (d, ²J = 12.1 Hz, 1H, H-2'), 3.76 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H, H-7), 3.69 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1H, H-7'), 3.61 – 3.43 (m, 2H, H-6), 2.14 – 1.95 (m, 2H, H-4, H-5), 1.95 – 1.85 (m, 2H, H-4', H-5'), 0.87 (s, 9H, H-10), 0.04 (s, 3H, H-8 oder H-11), 0.02 (s, 3H, H-11 o. H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 164.9 (C-1), 62.4 (C-7), 59.2 (C-3), 47.6 (C-6), 42.1 (C-2), 27.0 (C-4), 25.9 (C-10), 24.5 (C-5), -5.4, -5.5 (C-8, C-9).

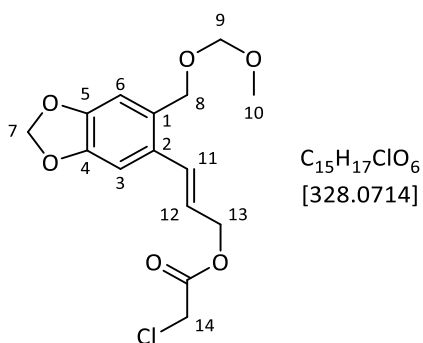
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2955 (m), 2858 (m), 1654 (s), 1422 (m), 1257 (m), 1100 (m), 838 (s), 778 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{ClNO}_2\text{Si}^+$): 292.1494, gefunden: 292.1493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -54.0^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

328:

Chromatographie: $R_f = 0.15$ (PE/EE = 4:1).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 7.00 (s, 1H, H-3), 6.93 (d, $^3J = 15.7$ Hz, 1H, H-11), 6.84 (s, 1H, H-6), 6.10 (dt, $^3J = 15.7$ Hz, 6.6 Hz, 1H, H-12), 5.96 (s, 2H, H-7), 4.83 (dd, $^3J = 6.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-13), 4.68 (s, 2H, H-9), 4.55 (s, 2H, H-8), 4.10 (s, 2H, H-14), 3.41 (s, 3H, H-10).

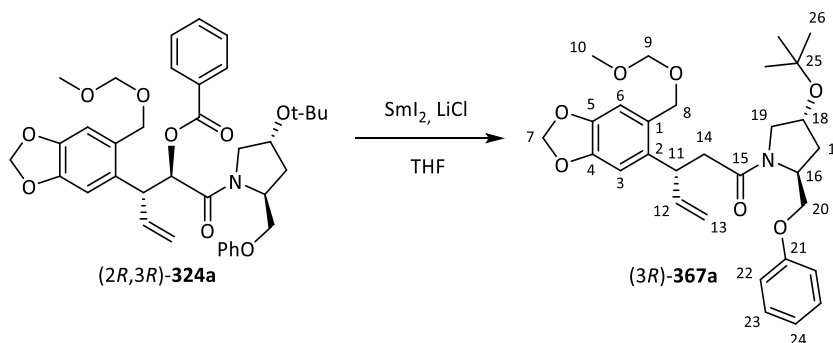
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 167.2 (C-19), 147.9 (C-4), 147.8 (C-5), 132.0 (C-11), 129.5 (C-1), 129.5 (C-2), 122.6 (C-12), 110.0 (C-6), 106.0 (C-3), 101.4 (C-7), 95.6 (C-9), 67.0 (C-13), 66.8 (C-8), 55.7 (C-10), 41.0 (C-14).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2955 (m), 2926 (m), 2881 (m), 2857 (m), 1760 (s), 1486 (m), 1423 (m), 1257 (s), 1101 (m), 1038 (m), 838 (s), 780 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNaO}_6^+$): 351.0606, gefunden: 351.0611 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4.9 Derivatisierung von Umlagerungsprodukten

4.9.1 (3R)-3-[4,5-(Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]-4-pentensäure-(2S,4R)-(4-tert-butoxy-2-phenoxy-methyl)-pyrrolidinyl)-amid ((3R)-367a)



Präparation der Samarium(II)-iodid-Lösung:

1,2-Diodethan wurde vor dem Einsatz in der Reaktion in Diethylether (frei von Stabilisatoren) gelöst (1 g / 20 mL) und mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung (40 mL) gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Trocknung des gereinigten 1,2-Diodethans im Hochvakuum ist nicht möglich, da die Verbindung sublimiert.

160 mg (0.569 mmol, 6.5 Äq.) 1,2-Diodethan wurden in 3.5 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 100 mg (0.665 mmol, 7.6 Äq.) Samarium versetzt. Die zunächst gelbe Suspension wurde unter Lichtausschluss über Nacht gerührt, wobei eine tiefblaue Lösung entstand.

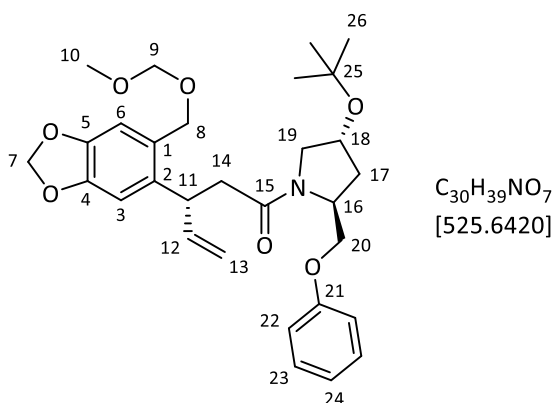
Reduktion:

80.0 mg (1.89 mmol, 21.6 Äq.) Lithiumchlorid wurden im Hochvakuum ausgeheizt, mittels einer Spritze mit der Samarium(II)-iodid-Lösung versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 50.0 mg (0.0875 mmol, 1.0 Äq.) (2R,3R)-324a in 0.5 mL THF zugetropft. Nachdem zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde das Reaktionsgemisch mit 5 mL Natriumsulfit-Lösung versetzt und dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit PE/EE = 6:1 bis 4:1 chromatographiert.

Ausbeute:

12.1 mg (0.0230 mmol, 26%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.20$ (PE/EE = 4:1).



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 7.32 – 7.20 (m, 2H, H-23), 6.93 (tt, 3J = 7.4 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H, H-24), 6.81 (dd, 3J = 8.8 Hz, 4J = 1.1 Hz, 2H, H-22), 6.73 (s, 1H, H-6), 6.70 (s, 1H, H-3), 5.98 (ddd, 3J = 17.3 Hz, 10.4 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-12), 5.88 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H-7), 5.83 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H-7'), 5.05 (ddd, 3J = 10.4 Hz, 2J = 1.4 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, H-13), 4.97 (ddd, 3J = 17.2 Hz, 2J = 1.4 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H, H-13'), 4.74 – 4.47 (m, 5H, H-16, H-18, H-8, H-9), 4.44 (d, 2J = 11.6 Hz, 1H, H-8'), 4.32 – 4.15 (m, 1H, H-11), 4.09 (dd, 2J = 9.7 Hz, 3J = 4.2 Hz, 1H, H-20), 3.84 (dd, 2J = 9.7 Hz, 3J = 2.6 Hz, 1H, H-20'), 3.58 (dd, 2J = 9.9 Hz, 3J = 7.3 Hz, 1H, H-19), 3.34 (s, 3H, H-10), 3.22 (dd, 2J = 9.9 Hz, 3J = 6.6 Hz, 1H, H-19'), 2.67 (dd, 2J = 14.9 Hz, 3J = 7.7 Hz, 1H, H-14), 2.55 (dd, 2J = 14.9, 3J = 6.9 Hz, 1H, H-14'), 2.17 (ddd, 2J = 12.7 Hz, 3J = 6.8 Hz, 2.2 Hz, 1H, H-17), 1.96 (ddd, 2J = 12.7 Hz, 3J = 8.8 Hz, 8.8 Hz, 1H, H-17'), 1.20 (s, 9H, H-26).

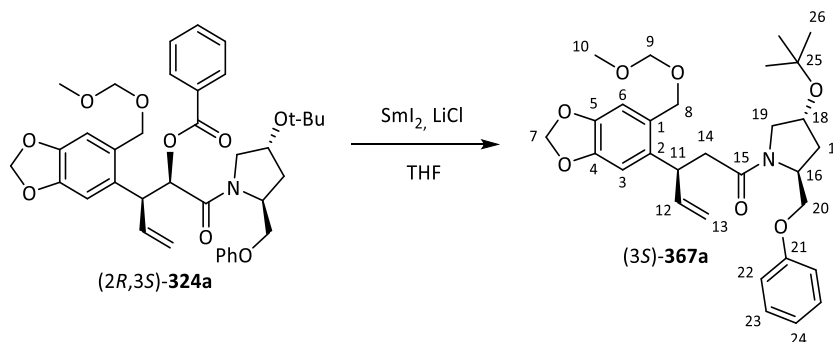
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 170.3 (C-15), 158.7 (C-21), 147.5 (C-4), 145.9 (C-5), 140.8 (C-12), 135.7 (C-2), 129.6 (C-23), 129.1 (C-1), 120.9 (C-24), 114.6, 114.4 (C-13, C-22), 110.1 (C-6), 107.6 (C-3), 101.1 (C-7), 95.7 (C-9), 73.9 (C-25), 69.9 (C-18), 68.1 (C-20), 67.1 (C-8), 55.5, 55.4 (C-10, C-16), 54.3 (C-19), 40.5 (C-14), 40.0 (C-11), 36.3 (C-17), 28.5 (C-26).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3064 (w), 2971 (m), 1640 (s), 1600 (m), 1487 (s), 1422 (m), 1239 (s), 1147 (m), 1100 (s), 1038 (ss), 920 (m), 867 (w), 755 (m), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{30}H_{39}NNaO_7^+$): 548.2619, gefunden: 548.2613 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{26} = -0.75^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

4.9.2 (3S)-3-[4,5-(Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-(2S,4R-(4-tert-butoxy-2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid ((3S)-**367a**)



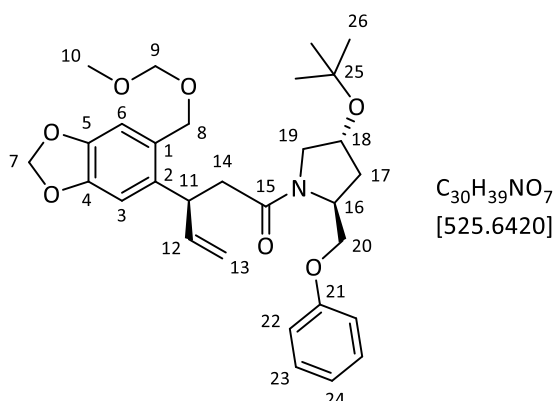
160 mg (0.568 mmol, 6.3 Äq.) 1,2-Diodethan wurden in 3.5 mL trockenem THF gelöst und mit 100 mg (0.568 mmol, 7.4 Äq.) Samarium versetzt. Die Suspension wurde unter Lichtausschluss über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

70.0 mg (1.65 mmol, 18.4 Äq.) Lithiumchlorid wurden im Hochvakuum ausgeheizt und mit einer Lösung von 51.33 mg (0.0898 mmol, 1.0 Äq.) (2R,3S)-**324a** in 2 mL THF versetzt. Nachdem 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde die Samarium(II)-iodid-Lösung tropfenweise zugegeben und weitere 2.5 Stunden gerührt. Anschließend wurden 5 mL gesättigte Natriumsulfit-Lösung zugegeben und das Gemisch wurde dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 20 mL gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE = 4:1 gereinigt.

Ausbeute:

12.2 mg (0.0232 mmol, 26%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 2:1).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.28 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 7.3 Hz, 2H, H-23), 6.94 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-24), 6.88 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 2H, H-22), 6.85 (s, 1H, H-6), 6.68 (s, 1H, H-3), 6.04 – 5.81 (m, 3H, H-7, H-12), 4.97 – 4.86 (m, 2H, H-13, H-13'), 4.74 – 4.58 (m, 4H, H-18, H-8, H-9), 4.53 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1H, H-8'), 4.50 – 4.44 (m, 1H, H-16), 4.27 – 4.19 (m, 2H, H-11, H-20), 3.92 (dd, $^2J = 9.7$ Hz, $^3J =$

2.6 Hz, 1H, H-20'), 3.75 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, H-19), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.17 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-19'), 2.64 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-14), 2.57 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H-14'), 2.20 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 2.2 Hz, 1H, H-17), 1.94 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H, H-17'), 1.21 (s, 9H, H-26).

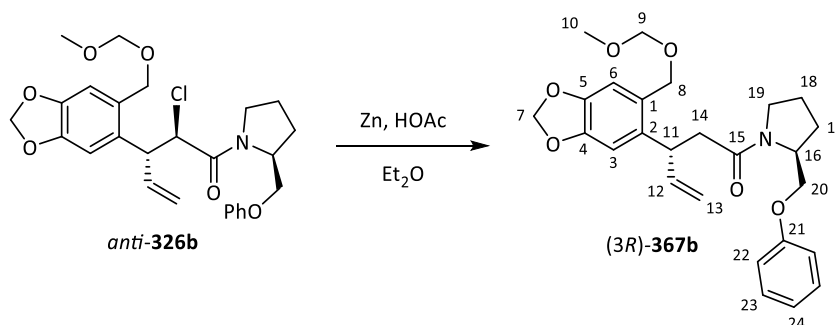
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 158.8$ (C-21), 147.5 (C-4), 146.0 (C-5), 140.7 (C-12), 135.8 (C-2), 129.7 (C-13), 129.6 (C-23), 129.1 (C-1), 121.0 (C-24), 114.5 (C-22), 114.5 (C-13), 110.0 (C-6), 107.6 (C-3), 101.1 (C-7), 95.8 (C-9), 73.9 (C-25), 69.9 (C-18), 68.2 (C-20), 67.1 (C-8), 55.6 (C-10), 55.5 (C-16), 54.4 (C-19), 40.4 (C-14), 39.7 (C-11), 36.4 (C-17), 28.5 (C-26).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2975 (m), 2931 (m), 2871 (m), 1643 (s), 1600 (m), 1487 (s), 1423 (m), 1240 (s), 1147 (m), 1101 (s), 1038 (ss), 920 (m), 755 (m), 694 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NO}_7^+$): 526.2799, gefunden: 526.2785 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -23.5^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

4.9.3 (3R)-3-[4,5-(Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-4-pentensäure-((S)-(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid ((3R)-367b)

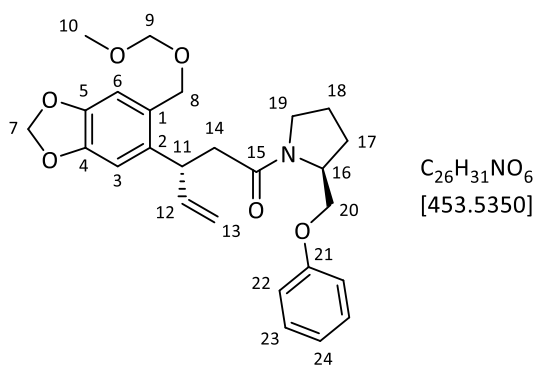


612 mg (1.25 mmol, 1.0 Äq.) *anti*-**326b** (Diastereomerenmischung, (2*R*,3*R*)/(2*S*,3*S*) = 73:27) wurden in 5.0 mL Diethylether gelöst und mit 2.00 g (3.06 mmol, 24.4 Äq.) Zinkstaub sowie 0.7 mL Eisessig versetzt. Die Suspension wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über eine Glasfritte filtriert. Es wurde gründlich mit 50 mL Diethylether nachgespült, bevor das Filtrat mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen wurde. Die wässrige Phase wurde mit 20 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck destillativ entfernt.

Ausbeute:

526 mg (1.16 mmol, 92%) (3*R*)-**367b** ((3*R*)/(3*S*) = 73:27), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.41$ (PE/EE = 2:1).



Gemisch von zwei Komponenten (A/B = 1:0.3).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 7.35 – 7.20 (m, 2.6H, H-23 (A+B)), 6.99 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 0.3H, H-24 (B)), 6.95 – 6.83 (m, 3.9H, H-24 (A), H-22 (A+B), H-6 (B)), 6.79 (s, 1H, H-6 (A)), 6.71 (s, 1H, H-3 (A)), 6.69 (s, 0.3H, H-3 (B)), 6.07 – 5.94 (m, 1.3H, H-12 (A+B)), 5.93 – 5.90 (m, 0.6H, H-7 (B)), 5.89 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7 (A)), 5.87 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7' (A)), 5.05 (ddd, $^3J = 10.4$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-13 (A)), 5.01 – 4.91 (m, 1.6H, H-13 (B), H-13' (A+B)), 4.74 – 4.60 (m, 3.9H, H-8 (A+B), H-9 (A+B)), 4.58 – 4.48 (m, 1.3H, H-8' (A+B)), 4.46 – 4.35 (m, 1H, H-16 (A)), 4.34 – 4.28 (m, 0.3H, H-11 (B)), 4.28 – 4.20 (m, 1H, H-11 (A)), 4.17 – 4.08 (m, 0.3H, H-16 (B)), 4.00 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-20 (A)), 3.89 (dd, $^2J = 9.4$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 0.3H, H-20 (B)), 3.82 (dd, $^2J = 9.6$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1.3H, H-20' (A+B)), 3.58 – 3.42 (m, 2.6H, H-19 (A+B)), 3.40 (s, 0.9H, H-10 (B)), 3.37 (s, 3H, H-10 (A)), 2.87 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 0.3H, H-14 (B)), 2.77 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 0.3H, H-14' (B)), 2.70 (dd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H-14 (A)), 2.61 (dd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, H-14' (A)), 2.16 – 2.00 (m, 2.3H, H-17 (A+B), H-18 (A)), 2.00 – 1.76 (m, 2.9H, H-17' (A+B), H-18' (A+B), H-18 (B)).

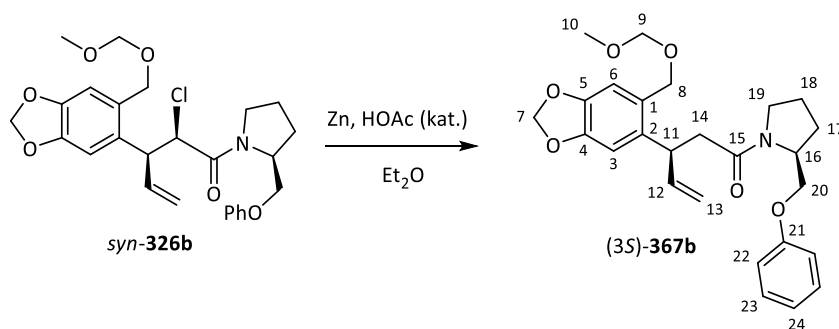
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 170.2 [170.1] (C-15), 158.8 [158.8] (C-21), 147.4 [147.5] (C-4), 145.90 [145.9] (C-5), 140.91 [140.7] (C-12), 135.6 [135.8] (C-2), 129.7 [129.2] (C-21), 129.5 [129.5] (C-23), 129.1 [129.3] (C-1), 120.7 [120.8] (C-24), 114.5 [114.6] [114.5] (C-22, C-13), 109.9 (C-6), 107.5 [107.6] (C-3), 101.1 (C-7), 95.7 [95.8] (C-9), 67.1 [67.2] (C-8), 67.0 [69.0] (C-20), 56.0 [56.1] (C-16), 55.5 [55.6] (C-10), 47.7 [45.7] (C-19), 40.6 [40.5] (C-14), 40.1 [39.8] (C-11), 27.5 [28.8] (C-17), 24.4 [22.0] (C-18).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3069 (w), 2921 (m), 2880 (m), 1634 (s), 1599 (m), 1486 (s), 1420 (s), 1240 (s), 1146 (m), 1099 (m), 1038 (ss), 1032 (ss), 918 (m), 870 (w), 755 (s), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{26}H_{31}NNaO_6^+$): 476.2044, gefunden: 476.2051 [$M+Na$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{21} = -24.8^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.9.4 (3S)-3-[4,5-(Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]-4-pentensäure-((S)-(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid ((3S)-**367b**)

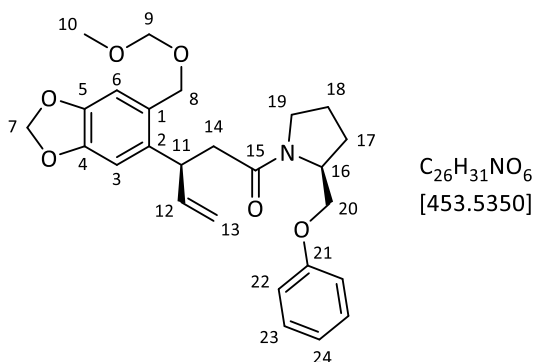


116 mg (0.238 mmol, 1.0 Äq.) *syn*-**326b** ((2*R*,3*S*)/(2*S*,3*R*) = 81:19) wurden in 20 mL Diethylether gelöst und mit 300 mg (4.59 mmol, 19.3 Äq.) Zinkstaub sowie 0.1 mL Eisessig versetzt. Nach Rühren über Nacht wurden weitere 600 mg (9.18 mmol, 38.6 Äq.) Zinkstaub zugesetzt und erneut über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Glasfritte filtriert und mit 20 mL Diethylether nachgespült. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit PE/EE = 3:1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

35.0 mg (0.0772 mmol, 32%) (3*S*)-**367b** ((3*S*)/(3*R*) = 81:19), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.35$ (PE/EE = 2:1).



Gemisch von zwei Komponenten (A/B = 1:0.2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.32 – 7.22 (m, 2.4H, H-23 (A+B)), 7.01 – 6.91 (m, 0.2H, H-24 (B)), 6.95 – 6.84 (m, 3H, H-22 (A), 24 (A)), 6.86 (s, 1H, H-6 (A)), 6.87 – 6.77 (m, 0.6H, H-6 (B) H-22 (B)), 6.70 (s, 1H, H-3 (A)), 6.69 (s, 0.2H, H-3 (B)), 6.03 – 5.93 (m, 1.2H, H-12 (A+B)), 5.93 – 5.91 (m, 2H, H-7 (A)), 5.87 (d, ²*J* = 1.5 Hz, 0.2H, H-7 (B)), 5.86 (d, ²*J* = 1.5 Hz, 0.2H, H-7' (B)), 5.05 (d, ³*J* = 10.3 Hz, 0.2H, H-13 (B)), 4.99 (d, ³*J* = 10.4 Hz, 1H, H-13 (A)), 4.94 (d, ³*J* = 17.3 Hz, 1.2H, H-13' (A+B)), 4.75 – 4.62 (m, 3.6H, H-8 (A+B), H-9 (A+B)), 4.61 – 4.50 (m, 1H, H-8' (A)), 4.45 – 4.35 (m, 1H, H-16 (A)), 4.36 – 4.21 (m, 1.4H, H-11 (A+B), H-16 (B)), 4.12 (dd, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, 1H, H-20 (A)), 4.01 (dd, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H, H-20' (A)), 3.86 – 3.74 (m, 0.4H, H-8' (B), H-20 (B)), 3.71 (dd, ²*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 7.7 Hz, 0.2H, H-20' (B)), 3.63 – 3.50 (m, 1.2H, H-19 (A+B)), 3.50 – 3.42 (m, 0.2H, H-19' (B)) 3.40 (s, 3H, H-10 (A)), 3.37 (s, 0.6H, H-10

(B)) 3.39 – 3.33 (m, 1H, H-19' (A)), 2.87 (dd, $^2J = 15.1$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, 0.2H, H-14 (B)), 2.70 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1.2H, H-14' (B), H-14 (A)), 2.59 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-14' (A)), 2.28 – 1.99 (m, 2.2H, H-17 (A+B), H-18 (A)), 2.03 – 1.74 (m, 2.6H, H-17' (A+B) H-18' (A+B), H-18 (B)).

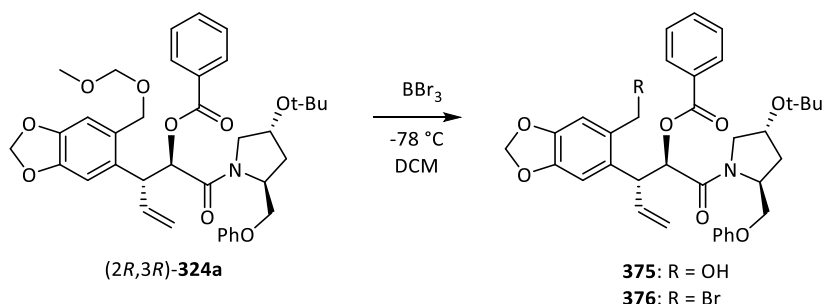
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 170.0$ [170.2] (C-15), 158.8 [158.2] (C-21), 147.4 [147.4] (C-4), 145.8 [145.9] (C-5), 140.6 [140.8] (C-12), 135.7 [135.7] (C-2), 129.4 [129.6] (C-23), 129.1 [129.1] (C-1), 120.7 [121.3] (C-24), 114.5 [114.4] (C-22), 114.4 [114.5] (C-13), 109.9 [109.9] (C-6), 107.5 [107.4] (C-3), 101.0 (C-7), 95.7 [95.7] (C-9), 67.1 [68.6] (C-20), 66.9 [67.0] (C-8), 56.0 [56.7] (C-16), 55.5 [55.9] (C-10), 47.6 [45.8] (C-19), 40.4 [40.2] (C-14), 39.7 [40.0] (C-11), 27.5 [28.8] (C-17), 24.3 [21.8] (C-18).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2929 (m), 2881 (m), 1637 (s), 1599 (m), 1487 (s), 1421 (s), 1242 (s), 1147 (m), 1100 (m), 1036 (ss), 929 (m), 867 (w), 756 (s), 693 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NNaO}_6^+$): 476.2044, gefunden: 476.2043 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -69.6^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.9.5 (2*R*,3*R*)-2-Benzoyl-3-[2-bromomethyl-4,5-(methylenedioxy)-phenyl]-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxy-methyl)-pyrrolidinyl)-amid (**376**)



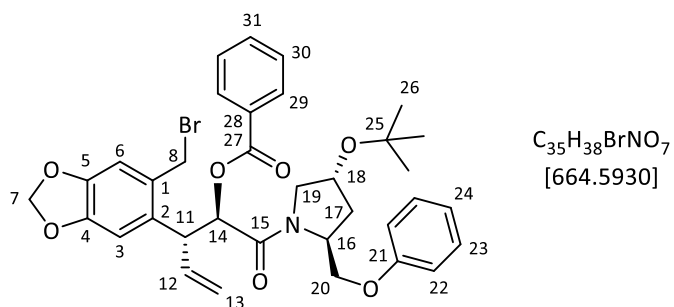
93.5 mg (0.145 mmol, 1.0 Äq.) Amid (2*R*,3*R*)-**324a** wurden in 2.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mittel Aceton-Trockeneis-Bad auf -78°C gekühlt. Anschließend wurden 0.14 mL (1.5 mmol, 1.0 Äq.) Bortribromid-Lösung (1 M in Heptan) zugetropft und 15 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wurden in der Kälte 3 mL Wasser zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 10 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter reduziertem Druck destillativ entfernt worden war, wurde der Rückstand mit PE/EE = 4:1 bis 1:1 als Laufmittel an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

20.3 mg (30.5 μmol , 21%) **376**, farbloses Öl.

16.3 mg (27.1 μmol , 15%) **375**, farbloses Öl.

376:

Chromatographie: $R_f = 0.34$ (PE/EE = 4:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.84 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 2H, H-29), 7.51 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-31), 7.35 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-30), 7.22 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.2 Hz, 2H, H-23), 6.94 – 6.86 (m, 3H, H-24, H-22), 6.82 (s, 1H, H-3), 6.78 (s, 1H, H-6), 6.12 (dddd, $^3J = 16.9$ Hz, 10.3 Hz, 7.7 Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-12), 5.99 – 5.85 (m, 2H, H-7), 5.56 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-14), 5.29 – 5.23 (m, 2H, H-13, H-13'), 4.74 (d, $^2J = 10.4$ Hz, 1H, H-8), 4.62 – 4.55 (m, 1H, H-18), 4.54 – 4.46 (m, 3H, H-11, H-16, H-8'), 4.18 – 4.06 (m, 3H, H-19, H-20, H-20'), 3.14 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-19'), 2.26 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 2.0 Hz, 1H, H-17), 1.94 (ddd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 8.7 Hz, 1H, H-17'), 1.21 (s, 9H, H-26).

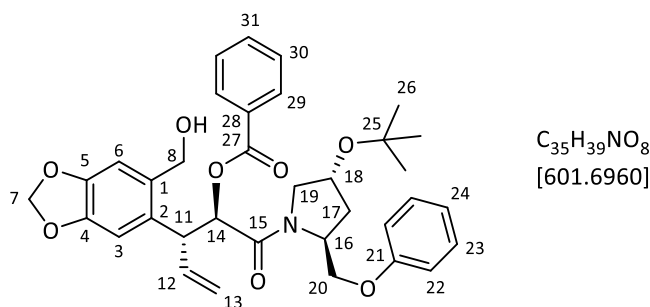
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 167.3 (C-15), 165.9 (C-27), 158.7 (C-21), 148.6 (C-4), 146.7 (C-5), 134.7 (C-12), 133.4 (C-31), 132.3 (C-2), 129.9 (C-29), 129.6 (C-23), 129.2 (C-28), 1285 (C-30), 120.9 (C-24), 119.7 (C-13), 114.8 (C-22), 110.5 (C-6), 108.1 (C-3), 101.6 (C-7), 74.4 (C-14), 74.1 (C-25), 69.5 (C-18), 67.5 (C-20), 56.0 (C-16), 53.8 (C-19), 46.4 (C-11), 36.0 (C-17), 32.1 (C-8), 28.5 (C-26), C-1 fehlt.

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2945 (m), 1717 (s), 1653 (s), 1600 (m), 1490(s), 1265 (s), 1101 (s), 1029 (s), 925 (s), 866 (m), 756 (m), 710 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{35}H_{38}BrNNaO_7^+$): 686.1724, 688.1704, gefunden: 686.1730, 688.1709 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{26} = -90.9^\circ$ ($c = 0.90$, DCM).

375:

Chromatographie: $R_f = 0.31$ (PE/EE = 1:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.83 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-29), 7.50 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, 31), 7.21 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-30), 7.22 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 7.2 Hz, 2H, H-23), 6.90 – 6.85 (m, 3H, H-24, H-22), 6.87 (s, 1H, H-6), 6.84 (s, 1H, H-3), 6.10 (ddd, $^3J = 16.9$ Hz, 10.3 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-12), 5.92 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.88 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.59 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-14), 5.21 (ddd, $^3J = 10.4$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-13), 5.19 (ddd, $^3J = 16.8$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-13'), 4.75 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H-8), 4.69 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1H, H-8'), 4.57 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, 6.4 Hz, 1H, H-18), 4.53 – 4.42 (m, 2H, H-11, H-16), 4.15 – 4.02 (m, 3H, H-19, H-20, H-20'), 3.19 (dd, $^2J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-19'), 2.26 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 2.3 Hz, 1H, H-17), 1.95 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 8.5 Hz, 1H, H-17'), 1.21 (s, 9H, H-26).

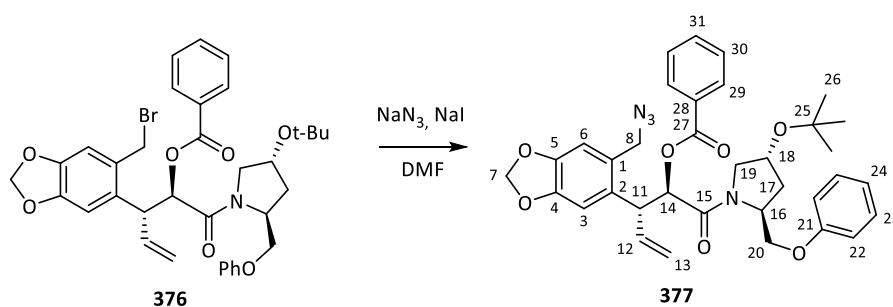
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 167.8 (C-15), 166.1 (C-27), 158.7 (C-21), 147.6 (C-4), 146.6 (C-5), 135.6 (C-12), 133.4 (C-31), 130.8 (C-2), 129.9 (C-29), 129.6 (C-23), 129.2 (C-28), 128.5 (C-30), 121.0 (C-24), 119.1 (C-13), 114.8 (C-22), 109.9 (C-6), 107.9 (C-3), 101.3 (C-7), 74.6 (C-14), 74.1 (C-25), 69.5 (C-18), 67.5 (C-20), 63.1 (C-8), 56.1 (C-16), 53.9 (C-19), 46.3 (C-11), 36.1 (C-17), 28.5 (C-26), C-1 fehlt.

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2950 (m), 1716 (s), 1654 (s), 1598 (m), 1490(s), 1265 (s), 1098 (s), 1030 (s), 925 (s), 866 (m), 755 (m), 712 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{35}H_{39}NNaO_8^+$): 624.2568, gefunden: 624.2566 [$M+Na$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{26} = -61.4^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

4.9.6 (2*R*,3*R*)-3-[2-Azidomethyl-4,5-(methylenedioxy)-phenyl]-2-benzoyl-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxy-methyl)-pyrrolidinyl)-amid (**377**)

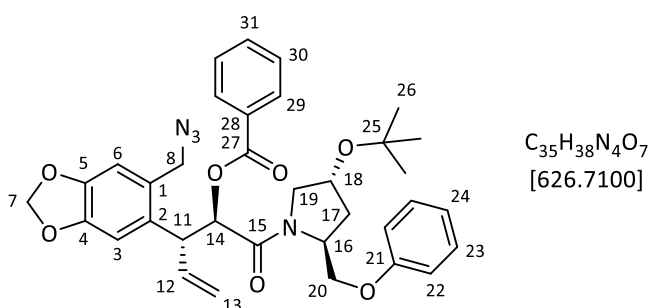


18.0 mg (0.0271 mmol, 1.0 Äq.) Bromid **376** wurden in 2.0 mL trockenem DMF gelöst und mit 2.3 mg (0.035 mmol, 1.3 Äq.) Natriumazid sowie 1.0 mg (6.7 μ mol, 0.25 Äq.) Natriumiodid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und das Gemisch wurde dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden fünfmal mit jeweils 10 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit PE/EE = 4:1 bis EE (rein) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

15.3 mg (0.0244 mmol, 90%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.25$ (PE/EE = 4:1), Vanillin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.80 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-29), 7.50 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-31), 7.34 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-30), 7.22 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 7.3 Hz, 2H, H-23), 6.94 – 6.86 (m, 3H, H-24, H-22), 6.85 (s, 1H, H-6), 6.77 (s, 1H, H-3), 6.06 (ddd, $^3J = 16.9$ Hz, 10.3 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-12), 5.96 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.93 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.53 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H-14), 5.25 – 5.14 (m, 2H, H-13, H-13'), 4.65 – 4.54 (m, 1H, H-18), 4.54 – 4.46 (m, 2H, H-16, H-8), 4.39 (dd, $^3J = 9.4$ Hz, 7.7 Hz, 1H, H-11), 4.33 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 1H, H-8'), 4.19 – 4.11 (m, 2H, H-19, H-20), 4.08 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1H, H-20'), 3.20 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-19'), 2.27 (ddd, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 2.2 Hz, 1H, H-17), 1.94 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 8.5 Hz, 1H, H-17'), 1.22 (s, 9H, H-26).

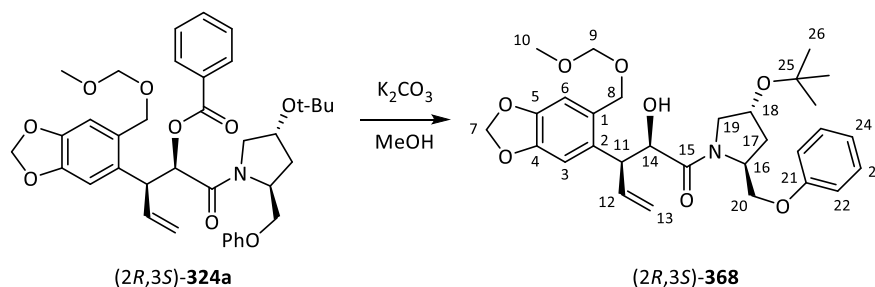
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 167.4 (C-15), 165.9 (C-27), 158.7 (C-21), 148.2 (C-4), 146.7 (C-5), 134.9 (C-12), 133.4 (C-31), 131.8 (C-2), 129.9 (C-29), 129.6 (C-23), 128.4 (C-30), 127.6 (C-1), 120.9 (C-24), 119.6 (C-13), 114.8 (C-22), 110.3 (C-6), 108.1 (C-3), 101.6 (C-7), 74.5 (C-14), 74.1 (C-25), 69.6 (C-18), 67.5 (C-20), 56.0 (C-16), 53.8 (C-19), 52.6 (C-8), 46.5 (C-11), 36.1 (C-17), 28.5 (C-26).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2954 (m), 2100 (m), 1719 (s), 1654 (s), 1600 (m), 1489(s), 1268 (s), 1039 (s), 930 (s), 839 (m), 755 (m), 712 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{35}H_{38}N_4NaO_7^+$): 649.2633, gefunden: 649.2628 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{27} = -47.0^\circ$ ($c = 0.8$, DCM).

4.9.7 (2*R*,3*S*)-2-Hydroxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxy-methyl)-pyrrolidinyl)-amid ((2*R*,3*S*)-**368**)

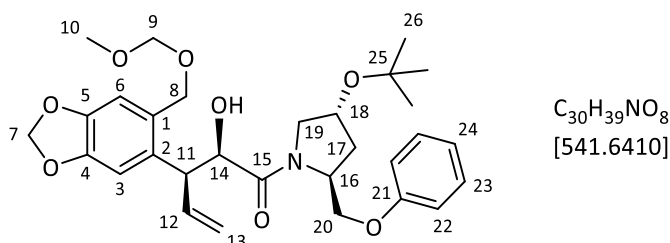


60.0 mg (0.105 mmol, 1.0 Äq.) Amid (2*R*,3*S*)-**324a** wurden in 2.0 mL trockenem Methanol gelöst und mit 400 mg (2.89 mmol, 27.6 Äq.) Kaliumcarbonat versetzt. Es wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor 10 mL Wasser zugesetzt wurden und dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit PE/EE = 2:1 als Laufmittel an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute:

57.0 mg (0.105 mmol, quantitativ), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 2:1), Vanillin.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 7.27 (dd, ³*J* = 8.7 Hz, 7.4 Hz, 2H, H-23), 7.24 (s, 1H, H-3), 6.94 (tt, ³*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, H-24), 6.87 (dd, ³*J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 2H, H-22), 6.81 (s, 1H, H-6), 6.10 (ddd, ³*J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 7.8 Hz, 1H, H-12), 5.97 – 5.90 (m, 2H, H-7), 5.16 (ddd, ³*J* = 10.2 Hz, ²*J* = 1.4 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, H-13), 5.02 (ddd, ³*J* = 17.1 Hz, ²*J* = 1.4 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, H-13'), 4.68 – 4.56 (m, 3H, H-18, H-9), 4.57 (d, ²*J* = 11.9 Hz, 1H, H-8), 4.50 (d, ²*J* = 11.9 Hz, 1H, H-8'), 4.47 – 4.41 (m, 1H, H-16), 4.39 (d, ³*J* = 3.5 Hz, 1H, H-14), 4.34 (dd, ²*J* = 9.8 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1H, H-20), 4.04 – 3.97 (m, 2H, H-11, H-20'), 3.67 (dd, ²*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, H-19), 3.38 (s, 3H, H-10), 3.26 (dd, ²*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, H-19'), 2.24 (ddd, ²*J* = 12.7 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 2.0 Hz, 1H, H-17), 1.95 (ddd, ²*J* = 12.7 Hz, ³*J* = 8.8 Hz, 8.6 Hz, 1H, H-17'), 1.21 (s, 9H, H-26).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm = 171.9 (C-15), 158.6 (C-21), 147.7 (C-4), 146.3 (C-5), 136.0 (C-12), 134.2 (C-2), 129.7 (C-23), 128.5 (C-1), 121.2 (C-24), 118.0 (C-13), 114.5 (C-22), 110.5 (C-6), 109.9 (C-3),

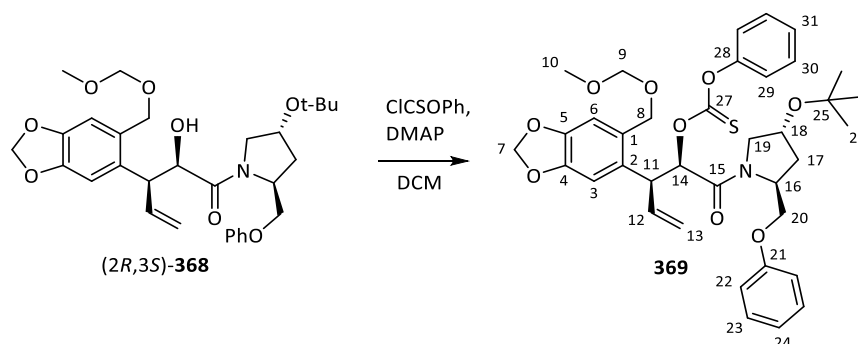
101.2 (C-7), 94.8 (C-9), 74.0 (C-25), 73.2 (C-14), 69.5 (C-18), 67.5 (C-20), 66.8 (C-8), 56.7 (C-16), 55.6 (C-10), 52.9 (C-19), 46.8 (C-11), 36.3 (C-17), 28.5 (C-26).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3399 (m, br.), 3073 (s), 2972 (m), 1637 (s), 1600 (m), 1486(s), 1377 (m), 1365 (m), 1238 (s), 1098 (s), 1035 (ss), 920 (m), 755 (m), 692 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NNaO}_8^+$): 564.2568, gefunden: 564.2587 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +3.4^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.9.8 (2*R*,3*S*)-3-[4,5-(Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]-2-phenoxythi-carbonyloxy-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**369**)

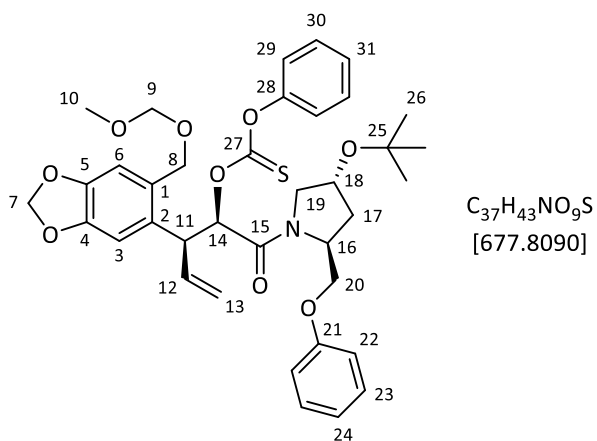


43 mg (0.075 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol (*2R,3S*)-**368** wurden in 7mL Dichlormethan gelöst und mit 1.0 mg (7.9 μmol , 0.1 Äq.) *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) versetzt. Anschließend wurden langsam 16 μL (0.12 mmol, 1.5 Äq.) Chlorthioameisensäurephenylester zugetropft. Nachdem 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurden 50 mL Ammoniumchlorid-Lösung zugesetzt und das Gemisch wurde dreimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit PE/EE = 3:1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

45 mg (0.066 mmol, 84%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.22$ (PE/EE = 4:1).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.37 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.0 Hz, 2H, H-30), 7.33 – 7.19 (m, 3H, H-23, H-31), 7.11 – 7.03 (m, 2H, H-29), 6.92 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-24), 6.87 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 2H, H-22), 6.85 (s, 1H, H-3), 6.84 (s, 1H, H-6), 6.16 (ddd, $^3J = 17.1$ Hz, 10.2 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-12), 5.96 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 2H, H-7), 5.67 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-14), 5.19 (ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-13), 5.13 (ddd, $^3J = 17.1$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-13'), 4.71 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8), 4.68 – 4.58 (m, 2H, H-9), 4.55 – 4.43 (m, 2H, H-18, H-8'), 4.38 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz, 1H, H-11), 4.34 – 4.28 (m, 1H, H-16), 4.13 – 3.95 (m, 3H, H-19, H-20, H-20'), 3.39 (s, 3H, H-10), 2.98 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-19'), 2.15 (ddd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1.8 Hz, 1H, H-17), 1.75 – 1.63 (m, 1H, H-17'), 1.17 (s, 9H, H-26).

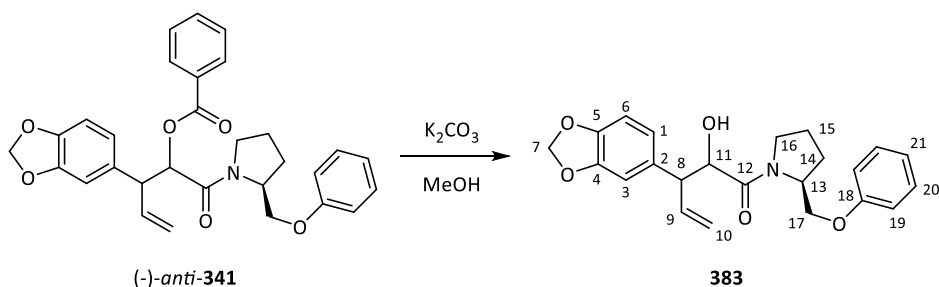
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 194.2 (C-27), 166.0 (C-15), 158.7 (C-21), 153.5 (C-28), 147.6 (C-4), 146.8 (C-5), 135.9 (C-12), 131.1 (C-2), 129.8 (C-1), 129.6 (C-23, C-30), 126.7 (C-31), 121.9 (C-29), 121.0 (C-24), 118.3 (C-13), 114.7 (C-22), 110.5 (C-6), 109.3 (C-3), 101.4 (C-7), 95.3 (C-9), 82.5 (C-14), 73.8 (C-25), 69.4 (C-18), 67.2 (C-20), 66.7 (C-8), 56.2 (C-16), 55.6 (C-10), 53.4 (C-19), 45.7 (C-11), 35.9 (C-17), 28.5 (C-26).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2975 (m), 1745 (m), 1656 (s), 1599 (m), 1489 (s), 1363 (w), 1237 (s), 1205 (s), 1100 (m), 1035 (ss), 927 (m), 756 (m), 691 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{37}H_{43}NNaO_9S^+$): 700.2551, gefunden: 700.2543 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{24} = -36.6^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.9.9 2-Benzoyl-3-[4,5-(methylenedioxy)-phenyl]-4-pentensäure-((S)-(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**383**)

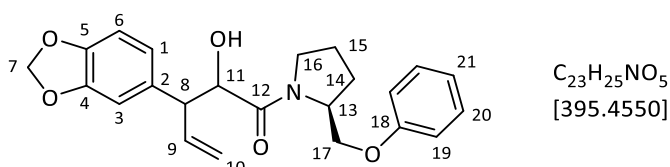


550 mg (1.10 mmol, 1.0 Äq.) Amid (-)-*anti*-**341** wurden in 7 mL Methanol gelöst und mit 300 mg (2.17 mmol, 2.0 Äq.) Kaliumcarbonat versetzt. Nachdem 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurden 30 mL Wasser zugesetzt und es wurde dreimal mit jeweils 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit PE/EE = 10:1 bis EE (rein) als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute:

385 mg (0.974 mmol, 88%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.21$ (PE/EE = 4:1), Vanillin.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.32 - 7.21$ (m, 2H, H-20), 6.96 – 6.88 (m, 3H, H-19, H-21), 6.78 – 6.71 (m, 2H, H-3, H-6), 6.64 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 6.17 (ddd, $^3J = 17.4$ Hz, 9.9 Hz, 8.3 Hz, 1H, H-9), 5.94 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.93 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 5.22 – 5.15 (m, 2H, H-10, H10'), 4.47 (d, $^3J = 5.4$ Hz, 1H, H-11), 4.36 (ddd, $^3J = 7.0$ Hz, 6.8 Hz, 3.1 Hz, 1H, H-13), 4.21 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H-17), 4.02 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, H-17'), 3.62 – 3.49 (m, 2H, H-8, H-16), 3.31 (ddd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 7.1 Hz 1H, H-16'), 2.20 – 2.06 (m, 2H, H-14, H-15), 2.03 – 1.94 (m, 1H, H-14'), 1.94 – 1.85 (m, 1H, H-15').

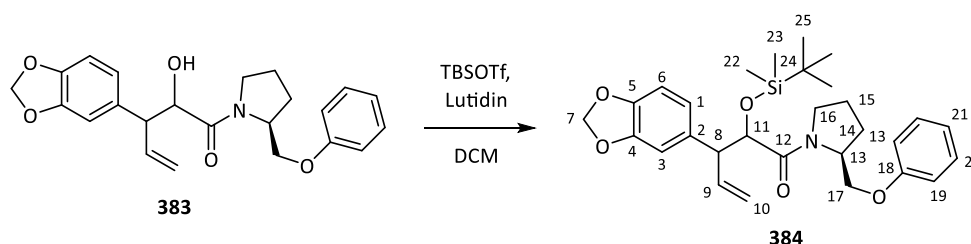
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 171.5$ (C-12), 158.7 (C-18), 147.9 (C-4), 146.9 (C-5), 137.1 (C-9), 132.6 (C-2), 129.6 (C-20), 121.8 (C-1), 121.0 (C-21), 117.5 (C-10), 114.6 (C-19), 109.0, 108.5 (C-3, C-6), 101.1 (C-7), 73.0 (C-11), 66.7 (C-17), 57.1 (C-13), 53.9 (C-8), 46.9 (C-16), 27.5 (C-14), 24.2 (C-15).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3389 (m, br.), 2976 (m), 2881 (m), 1634 (s), 1600 (m), 1490 (s), 1443 (m), 1381 (w), 1245 (s), 1080 (m), 1039 (ss), 927 (m), 756 (m), 730 (w), 693 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_5^+$): 396.1805, gefunden: 396.1795. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{26} = -66.1^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

4.9.10 2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-[4,5-(methylenedioxy)-phenyl]-4-pentensäure-((*S*)-(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**384**)

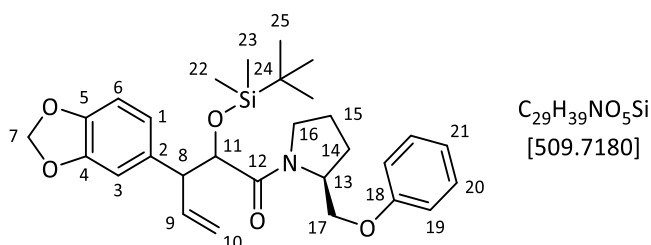


146 mg (0.369 mmol, 1.0 Äq.) Alkohol **383** wurden in 6 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 80 μ L (0.689 mmol, 1.9 Äq.) Lutidin und tropfenweise 0.17 mL (0.74 mmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf) zugesetzt. Nach einer Stunde bei 0 °C wurden 10 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und das Gemisch wurde zweimal mit jeweils 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit reinem Petrolether bis PE/EE = 4:1 gereinigt.

Ausbeute:

158 mg (0.310 mmol, 84%), farblose Flüssigkeit.

Chromatographie: $R_f = 0.40$ (PE/EE = 4:1), Vanillin.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 7.27 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, 7.3 Hz, 2H, H-20), 6.96 – 6.89 (m, 3H, H-19, H-21), 6.78 – 6.67 (m, 3H, H-3, H-1, H-6), 5.98 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, 10.2 Hz, 8.8 Hz, 1H, H-9), 5.92 – 5.89 (m, 2H, H-7), 5.04 (ddd, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-10), 4.96 (ddd, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1H, H-10'), 4.48 – 4.40 (m, 1H, H-13), 4.36 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, H-11), 4.19 (dd, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, H-17), 4.03 – 3.91 (m, 2H, H-16, H-17'), 3.59 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, 8.8 Hz, 1H, H-8), 3.45 (ddd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 6.9 Hz, 1H, H-16'), 2.11 – 2.00 (m, 2H, H-14, H-15), 1.99 – 1.90 (m, 1H, H-14'), 1.90 – 1.78 (m, 1H, H-15'), 0.72 (s, 9H, H-25), -0.13 (s, 3H, H-22 oder H-23), -0.24 (s, 3H, H-23 oder H-22).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 170.4 (C-12), 158.8 (C-18), 147.7 (C-4), 146.4 (C-5), 136.4 (C-39), 134.8 (C-2), 129.5 (C-20), 122.0 (C-1), 120.7 (C-21), 117.6 (C-10), 114.6 (C-19), 109.1, 108.3 (C-3, C-6),

101.0 (C-7), 79.3 (C-11), 67.0 (C-17), 56.7 (C-13), 54.8 (C-8), 46.8 (C-16), 26.8 (C-14), 25.7 (C-25), 25.0 (C-15), 18.1 (C-24), -5.1, -5.5 (C-23, C-22).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3069 (w), 2929 (m), 2856 (m), 1634 (s), 1600 (m), 1490 (s), 1442 (m), 1244 (s), 1100 (s), 1039 (s), 924 (m), 754 (m), (w), 691 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NaNO}_5\text{Si}^+$): 532.2490, gefunden: 532.2474 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

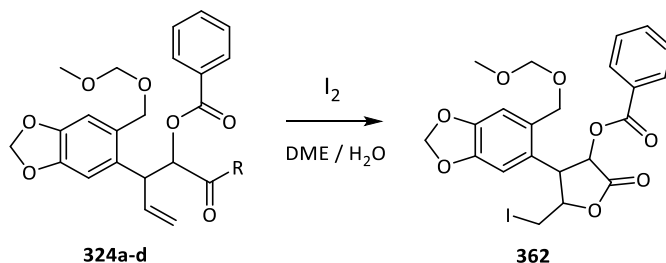
Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -51.6^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

4.10 Iodlactonisierung

4.10.1 Allgemeine Prozedur

Das entsprechende 4-Pentensäureamid (1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Dimethoxyethan (DME) und Wasser (DME/ $\text{H}_2\text{O} = 4:1$, $c = 20$ mg/mL) gelöst und mit Iod (2.0 Äq.) versetzt. Unter Lichtausschluss wurde über Nacht gerührt, bevor gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung zugesetzt und das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert wurde. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (PE/EE) als Laufmittel gereinigt. Die erhaltenen Epimerengemische wurden gegebenenfalls per präparativer HPLC getrennt.

4.10.2 3-Benzoyl-5-iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (**362**)



D-xylo- und L-arabino-**362** aus (2*R*,3*R*)-**324a**:

200 mg (0.350 mmol, 1.0 Äq.) 4-Pentensäureamid (2*R*,3*R*)-**324a** wurden in einem Gemisch aus 8.0 mL DME und 4.0 mL Wasser gelöst und mit 180 mg (0.709 mmol, 2.0 Äq.) Iod versetzt. Nachdem 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt worden war, wurden 15 mL gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung zugesetzt und es wurde mit 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wurde weitere zwei Male mit Ethylacetat extrahiert, bevor die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet wurden und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck destillativ entfernt wurde. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit PE/EE = 6:1 wurden 139 mg (74%) eines Epimerengemisches als Rohprodukt erhalten (farbloses Öl). Dieses konnte via präparativer HPLC angereichert werden (Nucleosil 50/5, 32x250 mm, 15% EE/Hex, 64 mL/min, 75 bar).

Ausbeute:

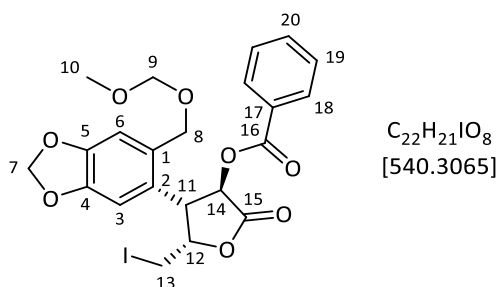
18.0 mg (0.033 mmol, 10%) D-xylo-**362**, farbloses Öl.

69.7 mg (0.129 mmol, 37%) Mischfraktion (xylo/arabino = 6:1), farbloses Öl.

46.4 mg (0.0859 mmol, 25%) L-arabino-**362**, farbloses Öl.

D-xylo-362:

Chromatographie: $R_f = 0.21$ (PE/EE = 4:1), $k = 7.93$, $t'/\text{min} = 9.91$ (Nucleosil 50/5, 3x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 104 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.03$ (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-18), 7.58 (tt, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-20), 7.44 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.2 Hz, 2H, H-19), 6.97 (s, 1H, H-3), 6.86 (s, 1H, H-6), 6.33 (d, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-14), 6.01 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.98 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 5.19 (td, $^3J = 8.2$ Hz, 4.5 Hz, 1H, H-12), 4.68 – 4.61 (m, 2H, H-9), 4.56 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H-8), 4.48 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, H-8'), 4.41 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, 8.0 Hz, 1H, H-11), 3.38 (s, 3H, H-10), 3.17 – 2.99 (m, 2H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 170.8$ (C-15), 165.3 (C-16), 148.5 (C-4), 147.7 (C-5), 134.0 (C-20), 130.6 (C-1), 130.3 (C-18), 129.8 (C-17), 128.6 (C-19), 125.3 (C-2), 111.7 (C-6), 107.5 (C-3), 101.9 (C-7), 95.5 (C-9), 80.3 (C-12), 70.0 (C-14), 67.4 (C-8), 55.9 (C-10), 46.3 (C-11), 2.7 (C-13).

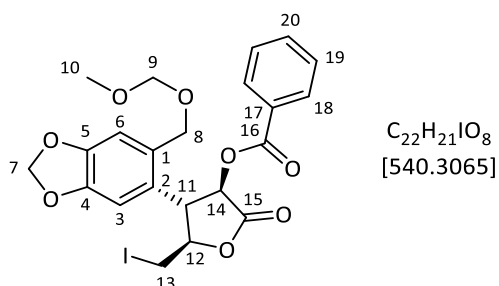
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2926 (m), 1796 (s), 1727 (s), 1602 (w), 1507 (m), 1490 (m), 1264 (s), 1121 (s), 1097 (m), 1070 (w), 1029 (ss), 990 (m), 930 (m), 866 (w), 801 (w), 755 (m), 711 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{IO}_8$): 563.0173, gefunden: 563.0178 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = +107.9^\circ$ ($c = 1.3$, DCM).

L-arabino-362:

Chromatographie: $R_f = 0.21$ (PE/EE = 4:1), $k = 8.80$, $t'/\text{min} = 11.00$ (Nucleosil 50/5, 3x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 104 bar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 8.02 (dd, ³J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 2H, H-18), 7.57 (dd, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H-20), 7.43 (dd, ³J = 8.3 Hz, 7.4 Hz, 2H, H-19), 6.93 (s, 1H, H-3), 6.77 (s, 1H, H-6), 6.01 – 5.98 (m, 2H, H-7), 5.95 (d, ³J = 10.5 Hz, 1H, H-14), 4.54 (d, ²J = 11.7 Hz, 1H, H-8), 4.52 – 4.44 (m, 3H, H-12, H-9), 4.45 (d, ²J = 11.7 Hz, 2H, H-8'), 4.11 (dd, ³J = 10.5 Hz, 9.2 Hz, 1H, H-11), 3.54 (dd, ²J = 11.4 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1H, H-13), 3.40 – 3.30 (m, 1H, H-13'), 3.26 (s, 3H, H-10).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 169.8 (C-15), 165.0 (C-16), 148.7 (C-4), 147.6 (C-5), 133.9 (C-20), 130.9 (C-1), 130.2 (C-18), 128.6 (C-19), 128.0 (C-2), 111.1 (C-6), 106.5 (C-3), 101.9 (C-7), 95.4 (C-9), 81.1 (C-12), 75.6 (C-14), 67.1 (C-8), 55.6 (C-10), 48.5 (C-11), 4.9 (C-13), C-17 fehlt.

IR (ν̄/cm⁻¹): 2926 (m), 1797 (s), 1730 (s), 1602 (w), 1506 (m), 1490 (m), 1267 (s), 1120 (s), 1070 (w), 1033 (ss), 994 (m), 930 (m), 867 (w), 801 (w), 754 (m), 710 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet (C₂₂H₂₁INaO₈⁺): 563.0173, gefunden: 563.0173 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: [α]_D³⁰ = +67.0° (c = 0.64, DCM).

Tabelle 28: Weitere Ansätze, Durchführung nach allgemeiner Prozedur.

Edukt	Stoffmenge / mmol	Ausbeute / %	Epimerenver- hältnis (xylo/arabino)	[α] _D / °
(2S,3S)- 324a	0.0350	79	1:0.5	-81.6 (c = 1.0, T = 23 °C)
(2R,3R)- 324b	0.116	70	1:0.4	+101.8 (c = 1.0, T = 26 °C)
(2S,3S)- 324b	0.0203	56	1:0.84	-74.1 (c = 0.45, T = 26 °C)
(2R,3R)- 324c	0.0387	72	1:0.6	+78.6 (c = 0.98, T = 26 °C)
(2S,3S)- 324c	0.0180	72	1:0.5	-76.4 (c = 0.64, T = 26 °C)
(2S,3S)- 324d	0.0562	68	1:0.65	-92.6 (c = 1.0, T = 26 °C)
(2R,3R)- 324d	0.0541	68	1:0.6	+101.8 (c = 1.0, T = 21 °C)

L-lyxo- und D-ribo-**362** aus (2R,3S)-**324a**:

66 mg (0.12 mmol, 1.0 Äq.) des 4-Pentensäureamids (2R,3S)-**324a** wurden in einem Gemisch aus 2.6 mL DME und 0.7 mL Wasser gelöst, mit 60 mg (0.24 mmol, 2.1 Äq.) Iod versetzt und unter Lichtausschluss

18 Stunden gerührt. Anschließend wurde mit 20 mL gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gequenchet und das Gemisch mit 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wurde zwei weitere Male mit jeweils 20 mL Ethylacetat extrahiert, bevor die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde mit PE/EE = 6:1 als Laufmittel säulenchromatographisch gereinigt, wobei 45.3 mg (77%) des Epimerengemisches isoliert wurden. Die Epimere wurden via präparativer HPLC getrennt (Nucleosil Diol 100/7, 32x250 mm, 10% EE/Hex, 64 mL/min, 75 bar).

Ausbeute:

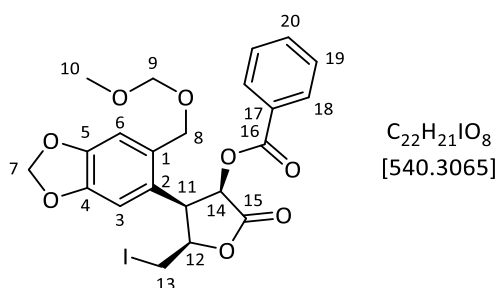
10.1 mg (0.0187 mmol, 16%) *L*-lyxo-**362**, farbloses Öl.

12.5 mg (0.0231 mmol, 20%) Mischfraktion, farbloses Öl.

14.9 mg (0.0276 mmol, 24%) *D*-ribo-**362**, farbloses Öl.

L-lyxo-**362**:

Chromatographie: $R_f = 0.33$ (PE/EE = 4:1), $k = 11.15$, $t'/\text{min} = 13.38$ (Nucleosil Diol 100/7, 3x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 77 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.75$ (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-18), 7.51 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-20), 7.38 – 7.29 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-19), 6.76 (s, 1H, H-6), 6.72 (s, 1H, H-3), 6.06 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, H-14), 5.99 (s, 2H, H-7), 5.03 (td, $^3J = 7.2$ Hz, 5.4 Hz, 1H, H-12), 4.64 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 5.4 Hz, 1H, H-11), 4.51 – 4.46 (m, 4H, H-8, H-9), 3.26 (s, 3H, H-10), 3.24 – 3.15 (m, 2H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 172.0$ (C-15), 165.1 (C-16), 147.9, 147.5 (C-4, C-5), 133.8 (C-20), 131.7 (C-1), 130.0 (C-18), 128.5 (C-19), 128.5 (C-17), 123.4 (C-2), 111.1 (C-6), 108.1 (C-3), 101.7 (C-7), 95.2 (C-9), 80.6 (C-12), 71.2 (C-14), 67.2 (C-8), 55.6 (C-10), 43.9 (C-11), 0.18 (C-13).

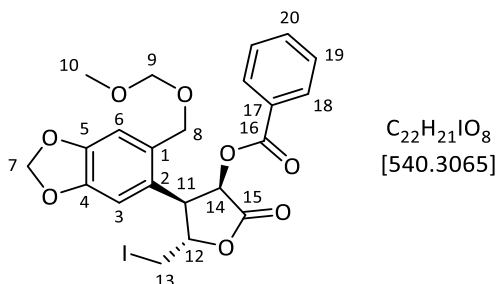
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2924 (m), 1797 (s), 1728 (s), 1602 (w), 1506 (m), 1490 (m), 1266 (s), 1127 (s), 1033 (ss), 982 (m), 929 (m), 871 (w), 796 (w), 712 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{INaO}_8^+$): 563.0173, gefunden: 563.0201 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{23} = -114.3^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

D-ribo-362:

Chromatographie: $R_f = 0.33$ (PE/EE = 4:1), $k = 11.85$, $t'/\text{min} = 14.22$ (Nucleosil Diol 100/7, 3x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 77 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 7.77$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-18), 7.53 (tt, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-20), 7.43 – 7.29 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.1 Hz, 2H, H-19), 6.76 (s, 1H, H-3), 6.73 (s, 1H, H-6), 6.03 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, H-14), 5.92 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.86 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 4.76 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-12), 4.63 – 4.55 (m, 2H, H-9), 4.56 – 4.46 (m, 2H, H-8), 4.23 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, 4.8 Hz, 1H, H-11), 3.57 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, H-13), 3.47 (dd, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H, H-13'), 3.34 (s, 3H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 171.4$ (C-15), 164.8 (C-16), 148.2 (C-4), 147.2 (C-5), 133.8 (C-20), 130.5 (C-1), 129.9 (C-18), 128.5 (C-19), 127.2 (C-2), 110.9 (C-6), 108.2 (C-3), 101.6 (C-7), 95.2 (C-9), 83.2 (C-12), 69.8 (C-14), 67.2 (C-8), 55.7 (C-10), 45.5 (C-11), 6.4 (C-13), C-17 fehlt.

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2920 (m), 1800 (s), 1728 (s), 1600 (w), 1507 (m), 1491 (m), 1264 (s), 1125 (s), 1032 (ss), 981 (m), 929 (m), 871 (w), 801 (w), 710 (s).

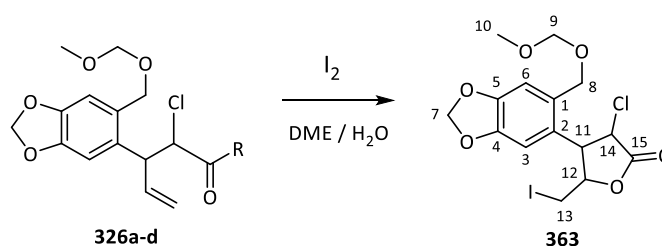
MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{IO}_8^+$): 563.0173, gefunden: 563.0155 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +48.3^\circ$ ($c = 1.4$, DCM).

Tabelle 29: Weitere Ansätze, Durchführung entsprechend der allgemeinen Prozedur.

Edukt	Stoffmenge / mmol	Ausbeute / %	Epimerenver- hältnis (<i>lyxo/ribo</i>)	$[\alpha]_D$ / °
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 324b	0.0108	55	0.35:1	-12.0 ($c = 0.25$, $T = 28$ °C)
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 324b	0.0090	62	0.1:1	+41.9 ($c = 0.13$, T $= 22$ °C)
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 324c	0.0436	78	1:0.7	-48.3 ($c = 1.1$, $T = 26$ °C)
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 324d	0.0185	45	1:0.3	-92.5 ($c = 0.41$, $T =$ 26 °C)
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 324d	0.0257	79	1:1.1	+13.5 ($c = 1.1$, $T = 26$ °C)

4.10.3 3-Chlor-5-iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (**363**)



D-xylo- und L-arabino-**363** aus (2*R*,3*R*)-**326a**:

47.0 mg (0.0839 mmol, 1.0 Äq.) Pentensäureamid (2*R*,3*R*)-**326a** wurden mit 42.6 mg (0.168 mmol, 2.0 Äq.) Iod in einem Gemisch aus 2.0 mL Dimethoxyethan (DME) und 0.5 mL Wasser entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt (18 h). Nach Säulenchromatographie mit PE/EE = 6:1 wurden 28.0 mg (0.0592 mmol, 73%) eines Epimerengemisches als gelbliches Öl erhalten. Dieses wurde via präparativer HPLC (Whelko SS, 32x250 mm, 15% EE/Hex, 64 mL/min, 50 bar) präparativ getrennt.

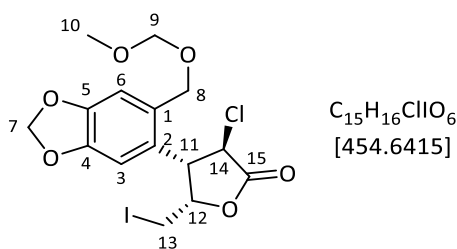
Ausbeute:

20.0 mg (0.0440 mmol, 52 %) D-xylo-**363**, farbloses Öl.

7.7 mg (0.017 mmol, 20 %) L-arabino-**363a**, farbloses Öl.

D-xylo-**363**:

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 4:1), $k = 1.90$, $t'/\text{min} = 2.79$ (Whelko SS, 4.6x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 19 bar).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 6.87 (s, 1H, H-6), 6.66 (s, 1H, H-3), 6.01 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H-7), 6.00 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.32 – 5.13 (m, 1H, H-12), 4.66 (s, 2H, H-9), 4.63 (d, 3J = 5.7 Hz, 1H, H-14), 4.59 – 4.45 (m, 2H, H-8), 4.21 (dd, 3J = 6.6 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-11), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.15 – 3.03 (m, 2H, H-13).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 171.0 (C-15), 148.5 (C-4), 147.8 (C-5), 130.6 (C-1), 125.9 (C-2), 111.8 (C-6), 106.6 (C-3), 102.0 (C-7), 95.7 (C-9), 81.4 (C-12), 67.8 (C-8), 55.9 (C-10), 55.5 (C-14), 49.9 (C-11), 0.89 (C-13).

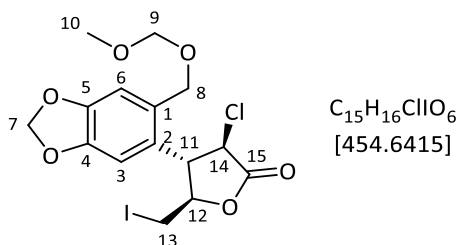
IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2953 (m), 2881 (m), 1793 (s), 1507 (s), 1490 (s), 1397 (m), 1275 (w), 1203 (w), 1147 (s), 1029 (ss), 989 (s), 929 (m), 876 (w), 737 (w), 674 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{15}H_{16}ClIO_6^+$): 476.9572, gefunden: 476.9566 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = +78.3^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

L-arabino-363:

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 4:1), $k = 2.20$, $t'/min = 3.23$ (Whelko SS, 4.6x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 19 bar).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 6.87 (s, 1H, H-6), 6.75 (s, 1H, H-3), 6.01 (d, 2J = 1.3 Hz, 1H, H-7), 6.01 (d, 2J = 1.3 Hz, 1H, H-7'), 4.71 – 4.66 (m, 2H, H-9), 4.62 (d, 2J = 11.7 Hz, 1H, H-8), 4.58 (d, 3J = 10.0 Hz, 1H, H-14), 4.53 (d, 2J = 11.7 Hz, 1H, H-8'), 4.47 (ddd, 3J = 8.3 Hz, 5.8 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-12), 3.96 (dd, 3J = 10.0 Hz, 8.3 Hz, 1H, H-11), 3.50 (dd, 2J = 11.4 Hz, 3J = 4.3 Hz, 1H, H-13), 3.41 (s, 3H, H-10), 3.33 (dd, 2J = 11.4 Hz, 3J = 5.8 Hz, 1H, H-13').

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm = 169.7 (C-15), 148.8 (C-4), 147.8 (C-5), 131.3 (C-1), 127.7 (C-2), 111.3 (C-6), 106.0 (C-3), 102.0 (C-7), 95.7 (C-9), 82.6 (C-12), 67.1 (C-8), 59.2 (C-14), 55.9 (C-10), 52.1 (C-11), 4.4 (C-13).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2923 (m), 1793 (s), 1506 (s), 1489 (s), 1398 (m), 1320 (w), 1253 (m), 1146 (s), 1030 (ss), 974 (m), 929 (m), 868 (w), 838 (w), 735 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{215}H_{116}ClInaO_6^+$): 476.9572, gefunden: 476.9577 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = -20.0^\circ$ ($c = 0.7$, DCM).

Tabelle 30: Weitere Ansätze, Durchführung entsprechend der allgemeinen Prozedur.

Edukt	Stoffmenge / mmol	Ausbeute / %	Epimerenverhältnis (xylo / arabino)	$[\alpha]_D / ^\circ$
<i>anti</i> - 326b	0.15	67	3.0:1	+37.0 ($c = 1.0$, $T = 23^\circ C$) ($x/a = 9.5:1$) +5.1 ($c = 0.92$, $T = 23^\circ C$) ($x/a = 0.4:1$)
<i>anti</i> - 326c	0.171	58	2.4:1	+76.3 ($c = 0.90$, $T = 22^\circ C$) (xylo) +1.3 ($c = 0.98$, $T = 22^\circ C$) ($x/a = 2.3:1$)

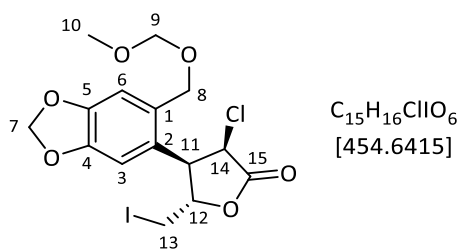
D-ribo-**363** aus (2*R*,3*S*)-**326a**:

34.6 mg (0.0618 mmol, 1.0 Äq.) 4-Pentensäureamid (2*R*,3*S*)-**326a** wurden mit 31.4 mg (0.124 mmol, 2.0 Äq.) Iod in einem Gemisch aus 1.4 mL Dimethoxyethan und 0.4 mL Wasser entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt. Nach zwei Tagen des Rührens bei Raumtemperatur wurde wie in der allgemeinen Vorschrift aufgearbeitet. Anschließend erfolgte säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit PE/EE = 4:1 als Laufmittel. Es wurden 15.9 mg (0.0350 mmol, 57 %) eines einzigen Epimeres als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute:

15.9 mg (0.0350 mmol, 57 %) D-ribo-**363**, farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.21$ (PE/EE = 4:1), $k = 2.20$, $t'/min = 5.27$ (Whelko RR, 4.6x250 mm, 12% EE/Hex, 2 mL/min, 22 bar).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 6.86$ (s, 1H, H-6), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.01 (s, 2H, H-7), 4.72 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, H-14), 4.71 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1H, H-8), 4.67 – 4.59 (m, 3H, H-12, H-9), 4.44 (d, $^2J = 12.1$ Hz, 1H, H-

8'), 4.09 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, 6.4 Hz, 1H, H-11), 3.60 (dd, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-13), 3.37 (s, 3H, H-10), 3.30 (dd, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H, H-13').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 170.1$ (C-15), 147.9, 147.6 (C-4, C-5), 131.2 (C-1), 125.0 (C-2), 111.4 (C-6), 109.2 (C-3), 101.9 (C-7), 95.3 (C-9), 79.8 (C-12), 67.9 (C-8), 56.7 (C-14), 55.9 (C-10), 49.2 (C-11), 5.2 (C-13).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2930 (m), 2886 (m), 1791 (s), 1506 (s), 1489 (s), 1391 (w), 1353 (w), 1147 (s), 1098 (m), 1029 (ss), 984 (s), 928 (m), 864 (w), 817 (w), 737 (m), 636 (m).

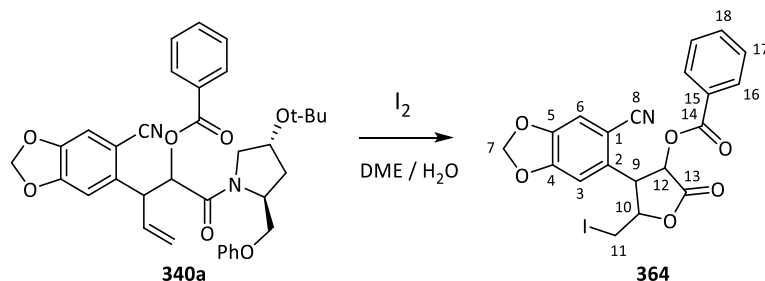
MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{215}\text{H}_{16}\text{ClINaO}_6^+$): 476.9572, gefunden: 476.9571 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +63.4^\circ$ ($c = 0.30$, DCM).

Tabelle 31: Weiterer Ansatz, Durchführung entsprechend der allgemeinen Prozedur.

Edukt	Stoffmenge / mmol	Ausbeute / %	Epimerenverhältnis (<i>lyxo/ribo</i>)	$[\alpha]_{\text{D}}$ / °
<i>syn</i> - 326b	0.0717	52	0:1	+59.4 ($c = 0.27$, $T = 21^\circ\text{C}$)

4.10.4 3-Benzoyl-5-iodmethyl-4-[2-cyano-4,5-(methylenedioxy)-phenyl]- γ -butyrolacton (**364**)



(+)-*xylo*- und (+)-*arabino*-**364** aus (-)-*anti*-**340a**:

23.9 mg (0.0401 mmol, 1.0 Äq.) 4-Pentensäureamid (-)-*anti*-**340a** wurden in einem Gemisch aus 2.0 mL Dimethoxyethan und 1.0 mL Wasser mit 20.0 mg (0.0801 mmol, 2.0 Äq) Iod entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt und aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit PE/EE = 10:1 bis 4:1 wurden zwei Epimere als Produkte erhalten.

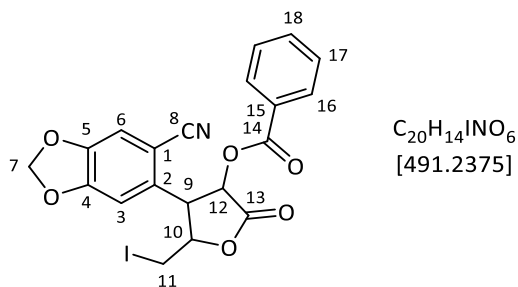
Ausbeute:

4.3 mg (8.8 μmol , 22%) (+)-*xylo*-**364**, farbloses Öl.

7.2 mg (15 μmol , 37%) (+)-*arabino*-**364**, farbloses Öl.

(+)-xylo-364:

Chromatographie: $R_f = 0.25$ (PE/EE = 4:1).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 8.06 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-16), 7.61 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-18), 7.46 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-17), 7.14 (s, 1H, H-6), 7.08 (s, 1H, H-3), 6.48 (d, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, H-12), 6.15 (d, $^2J = 1.2$ Hz, 1H, H-7), 6.11 (d, $^2J = 1.2$ Hz, 1H, H-7'), 5.33 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, 6.4 Hz, 5.1 Hz, 1H, H-10), 4.55 (dd, $^3J = 10.0$ Hz, 8.1 Hz, 1H, H-9), 3.17 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H, H-11), 3.02 (dd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-11').

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 169.9 (C-13), 165.3 (C-14), 152.7 (C-4), 148.3 (C-5), 134.3 (C-18), 132.4 (C-2), 130.4 (C-16), 128.8 (C-17), 128.1 (C-15), 117.5 (C-8), 112.5 (C-6), 108.7 (C-3), 106.2 (C-1), 103.2 (C-7), 77.4 (C-10), 68.8 (C-12), 48.2 (C-9), 1.5 (C-11).

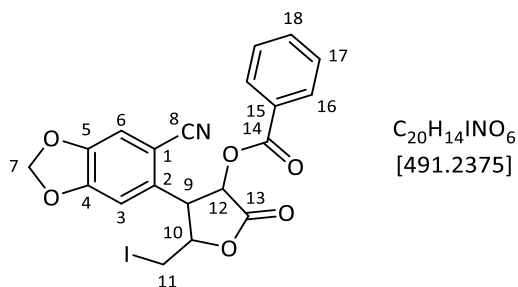
IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2922 (m), 2852 (w), 2220 (w), 1798 (s), 1730 (s), 1507 (s), 1489 (s), 1453 (w), 1353 (w), 1265 (s), 1177 (w), 1121 (s), 1070 (m), 1035 (s), 992 (m), 930 (m), 872 (w), 799 (w), 712 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{20}H_{14}INNaO_6^+$): 513.9758, gefunden: 513.9761 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{25} = +117.8^\circ$ ($c = 0.39$, DCM).

(+)-arabino-364:

Chromatographie: $R_f = 0.13$ (PE/EE = 4:1).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 8.06 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-16), 7.60 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-18), 7.45 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, 7.4 Hz, 2H, H-17), 7.03 (s, 1H, H-6), 6.98 (s, 1H, H-3), 6.14 – 6.10 (m, 2H, H-7), 6.08 (d, $^3J = 10.6$ Hz, 1H, H-12), 4.59 (ddd, $^3J = 9.3$ Hz, 5.7 Hz, 4.8 Hz, 1H, H-10), 4.13 (dd, $^3J = 10.7$ Hz, 9.3 Hz, 1H, H-9), 3.51 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, H-11), 3.42 (dd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H, H-11').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 168.7 (C-13), 165.2 (C-14), 152.8 (C-4), 148.4 (C-5), 134.5 (C-2), 134.2 (C-18), 130.4 (C-16), 128.8 (C-17), 128.1 (C-15), 117.4 (C-8), 112.3 (C-6), 107.4 (C-3), 106.4 (C-1), 103.2 (C-7), 79.9 (C-10), 74.2 (C-12), 52.1 (C-9), 2.9 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2923 (m), 2853 (w), 2222 (w), 1800 (s), 1730 (s), 1506 (s), 1488 (s), 1452 (w), 1365 (w), 1266 (s), 1176 (w), 1119 (s), 1070 (m), 1035 (s), 998 (m), 930 (m), 871 (w), 799 (w), 737 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{INO}_6^+$): 513.9758, gefunden: 513.9774 [M+Na].

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48.9^\circ$ ($c = 0.69$, DCM).

Tabelle 32: Weiterer Ansatz, Durchführung entsprechend der allgemeinen Prozedur.

Edukt	Stoffmenge / mmol	Ausbeute / %	Epimeren- verhältnis (xylo/ara- bino)	$[\alpha]_{\text{D}}$ / °
(+)-anti- 340a	0.0124	62	0.2:1	-103.1 ($c = 0.5$, $T = 25^\circ\text{C}$) (xylo) -38.6 ($c = 0.31$, $T = 25^\circ\text{C}$) (arabino)

(-)-lyxo- und (+)-ribo-**364** aus (-)-syn-**340a**:

13.9 mg (0.0233 mmol, 1.0 Äq.) 4-Pentensäureamid (-)-syn-**340a** wurden mit 11.8 mg (0.0455 mmol, 2.0 Äq.) Iod in einem Gemisch aus 0.6 mL Dimethoxyethan und 0.15 mL Wasser entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt und aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung erfolgte an Kieselgel mit PE/EE = 8:1 als Laufmittel.

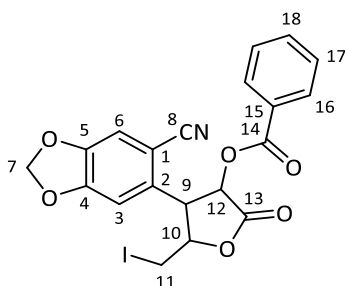
Ausbeute:

4.6 mg (9.36 μmol , 40%) (-)-lyxo-**364**, farbloses Öl.

3.2 mg (6.51 μmol , 28%) (+)-ribo-**364**, farbloses Öl.

(-)-lyxo-**364**:

Chromatographie: $R_f = 0.29$ (PE/EE = 4:1).



$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{INO}_6$
[491.2375]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 7.82 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 2H, H-16), 7.56 (tt, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-18), 7.38 (dd, ³J = 8.3 Hz, 7.5 Hz, 2H, H-17), 7.01 (s, 1H, H-6), 6.80 (s, 1H, H-3), 6.15 – 6.07 (m, 3H, H-12, H-7), 5.07 (ddd, ³J = 8.0 Hz, 6.9 Hz, 5.1 Hz, 1H, H-10), 4.88 (dd, ³J = 8.1 Hz, 5.1 Hz, 1H, H-9), 3.24 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 6.9 Hz, 1H, H-11), 3.02 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1H, H-11').

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 171.2 (C-13), 164.6 (C-14), 152.0 (C-4), 148.2 (C-5), 134.1 (C-18), 130.4 (C-2), 130.1 (C-16), 128.7 (C-17), 128.0 (C-15), 117.4 (C-8), 112.3 (C-6), 108.4 (C-3), 108.3 (C-1), 103.1 (C-7), 79.3 (C-10), 70.9 (C-12), 47.0 (C-9), -1.6 (C-11).

IR (ν̄/cm⁻¹): 2925 (m), 2853 (w), 2223 (w), 1799 (s), 1730 (s), 1506 (s), 1488 (s), 1452 (w), 1338 (w), 1260 (s), 1177 (w), 1125 (s), 1036 (s), 984 (w), 930 (m), 873 (w), 738 (m), 712 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet (C₂₀H₁₄INNaO₆⁺): 513.9758, gefunden: 513.9756 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: [α]_D²¹ = -165.0° (c = 0.19, DCM).

(+)-*ribo*-**364**:

Chromatographie: R_f = 0.21 (PE/EE = 4:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 7.82 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 2H, H-16), 7.56 (tt, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-18), 7.39 (dd, ³J = 8.3 Hz, 7.4 Hz, 2H, H-17), 6.99 (s, 1H, H-6), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.10 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, H-12), 6.05 (d, ²J = 1.2 Hz, 1H, H-7), 6.01 (d, ²J = 1.2 Hz, 1H, H-7'), 4.85 (ddd, ³J = 5.9 Hz, 5.8 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-10), 4.37 (dd, ³J = 8.8 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-9), 3.52 (dd, ³J = 5.8 Hz, ²J = 1.4 Hz, 2H, H-11).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ/ppm = 170.4 (C-13), 164.5 (C-14), 152.3 (C-4), 147.9 (C-5), 134.1 (C-18), 130.0 (C-16), 128.7 (C-17), 128.1 (C-15), 117.2 (C-8), 112.0 (C-6), 108.4 (C-3), 106.6 (C-1), 103.0 (C-7), 82.4 (C-10), 69.0 (C-12), 29.9 (C-9), 1.8 (C-11), C-2 fehlt.

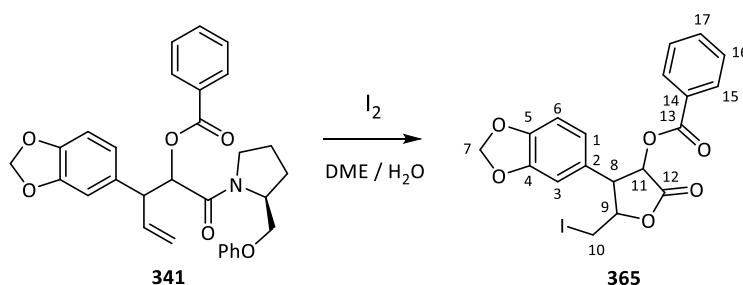
IR (ν̄/cm⁻¹): 2925 (m), 2854 (w), 2223 (w), 1800 (s), 1732 (s), 1507 (s), 1489 (s), 1452 (w), 1338 (w), 1269 (s), 1177 (w), 1119 (s), 1036 (s), 984 (w), 930 (m), 873 (w), 797 (m), 711 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet (C₂₀H₁₄INNaO₆⁺): 513.9758, gefunden: 513.9760 [M+Na]⁺.

Polarimetrie: [α]_D²¹ = +134.4° (c = 0.1, DCM).

Tabelle 33: Weiterer Ansatz, Durchführung entsprechend der allgemeinen Prozedur.

Edukt	Stoffmenge / mmol	Ausbeute / %	Epimerenver- hältnis (<i>lyxo/ribo</i>)	$[\alpha]_D$ / °
(+)- <i>syn</i> - 340a	0.0126	70	1.7:1	+138 ($c = 0.2$, $T = 25\text{ °C}$) (<i>lyxo</i>) -105 ($c = 0.2$, $T = 25\text{ °C}$) (<i>ribo</i>)

4.10.5 3-Benzoyl-5-iodmethyl-4-(4,5-methylenedioxyphenyl)- γ -butyrolacton (**365**)

19.5 mg (0.0390 mmol, 1.0 Äq) 4-Pentensäureamid (-)-*anti*-**341** wurden in einem Gemisch aus 0.8 mL Dimethoxyethan und 0.2 mL Wasser mit 19.8 mg (0.0781 mmol, 2.0 Äq.) Iod entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt und aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung erfolgte an Kieselgel mit PE/EE = 6:1 als Laufmittel.

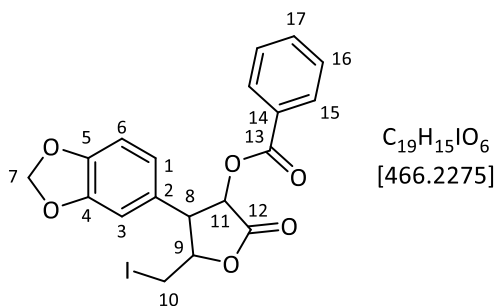
Ausbeute:

9.5 mg (0.020 mmol, 52%) (+)-*xylo*-**365**, farbloses Öl.

4.6 mg (9.9 μ mol, 25%) (+)-*arabino*-**365**, farbloses Öl.

(+)-*arabino*-**365**:

Chromatographie: $R_f = 0.40$ (PE/EE = 4:1).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm = 8.04 (dd, $^3J = 8.5\text{ Hz}$, $^4J = 1.3\text{ Hz}$, 2H, H-15), 7.59 (tt, $^3J = 7.5\text{ Hz}$, $^4J = 1.3\text{ Hz}$, 1H, H-17), 7.44 (dd, $^3J = 8.5\text{ Hz}$, 7.5 Hz , 2H, H-16), 6.86 – 6.73 (m, 3H, H-3, H-1, H-6), 6.14 (d, $^3J = 11.1\text{ Hz}$, 1H, H-11), 5.98 (s, 2H, H-7), 4.25 (ddd, $^3J = 9.5\text{ Hz}$, 4.8 Hz , 3.6 Hz , 1H, H-9), 3.68 (dd, $^3J = 11.1$

Hz, 9.5 Hz, 1H, H-8), 3.59 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-10), 3.35 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, H-10').

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 169.8$ (C-12), 165.2 (C-13), 148.9, 148.3 (C-4, C-5), 134.1 (C-17), 130.4 (C-15), 128.8 (C-16), 128.7 (C-14), 127.4 (C-2), 121.6 (C-1), 109.3 (C-6), 107.8 (C-3), 101.8 (C-7), 80.0 (C-9), 73.7 (C-11), 53.7 (C-8), 5.0 (C-10).

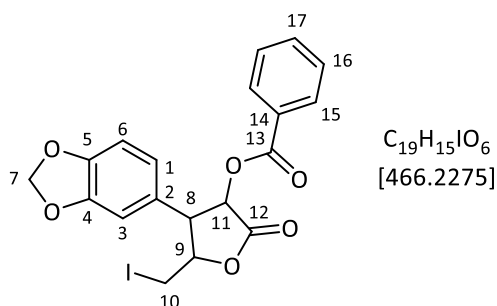
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2925 (s), 2853 (m), 1796 (s), 1729 (s), 1506 (m), 1451 (m), 1262 (s), 1119 (s), 1038 (s), 997 (w), 934 (w), 712 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{I}\text{NaO}_6^+$): 488.9806, gefunden: 488.9799 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +65.3^\circ$ ($c = 0.38$, DCM).

(+)-xylo-365:

Chromatographie: $R_f = 0.47$ (PE/EE = 4:1).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.04$ (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-15), 7.59 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-17), 7.45 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-16), 7.18 – 7.08 (m, 3H, H-3, H-1, H-6), 6.21 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-11), 5.99 (s, 2H, H-7), 5.08 (ddd, $^3J = 7.7$ Hz, 7.7 Hz, 5.3 Hz, 1H, H-9), 4.08 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, 7.7 Hz, 1H, H-8), 3.22 – 2.93 (m, 2H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 171.0$ (C-12), 165.3 (C-13), 148.7 (C-4), 148.0 (C-5), 134.0 (C-17), 130.3 (C-15), 128.7 (C-16), 128.5 (C-14), 126.0 (C-2), 121.6 (C-1), 109.1 (C-6), 108.4 (C-3), 101.7 (C-7), 80.5 (C-9), 70.7 (C-11), 49.9 (C-8), 2.0 (C-10).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2924 (s), 2853 (m), 1802 (s), 1732 (s), 1506 (m), 1451 (m), 1271 (s), 1120 (s), 1039 (s), 993 (w), 801 (w), 710 (s).

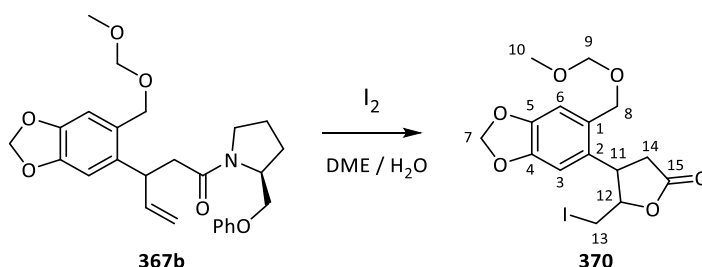
MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{I}\text{NaO}_6^+$): 488.9806, gefunden: 488.9819 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +134.2^\circ$ ($c = 0.89$, DCM).

Tabelle 34: Weiterer Ansatz, Durchführung entsprechend der allgemeinen Prozedur.

Edukt	Stoffmenge / mmol	Ausbeute / %	Epimeren- verhältnis (xylo/ara- bino)	$[\alpha]_D$ / °
(+)- <i>anti</i> - 341	0.0799	60	2.7:1	-140,1 ($c = 1.1$, $T = 28$ °C) (<i>xylo</i>) -68.6 ($c = 0.35$, $T = 28$ °C) (<i>arabino</i>)

4.10.6 5-Iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (**370**)



1.40 g (3.09 mmol, 1.0 Äq.) 4-Pentensäureamid (3*R*)-**367b** (Gemisch (3*R*/3*S*) = 73:27) wurden in einem Gemisch aus 56 mL Dimethoxyethan und 14 mL Wasser mit 1.75 g (6.17 mmol, 2.0 Äq.) Iod entsprechend der allgemeinen Prozedur umgesetzt und aufgearbeitet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erfolgte mit PE/EE = 4:1 als Laufmittel.

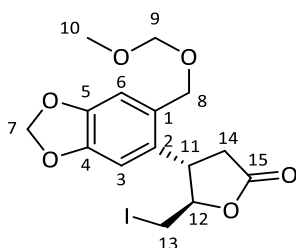
Ausbeute:

439 mg (1.05 mmol, 34%) *trans*-(3*R*)-**370** (*EE* = 44%), gelbliches Öl.

379 mg (0.902 mmol, 29%) *cis*-(3*R*)-**370** (*EE* = 46%), gelbliches Öl.

trans-(3*S*)-**370**:

Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 4:1), $k = 22.7$, $t'_R/\text{min} = 15.9$ (Nucleosil 50/5, 3x250 mm, 15% EE/Hex, 2 mL/min, 96 bar), $k = 4.96$ (NP), 5.6 (HP), $t'_R/\text{min} = 13.9$ (NP), 15.6 (HP) (Whelko SS, 4.6x250 mm, 10% EE/Hex, 2 mL/min, 22 bar).



$C_{15}H_{17}IO_6$
[420.1995]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 6.80$ (s, 1H, H-6), 6.77 (s, 1H, H-3), 5.98 (s, 2H, H-7), 4.66 (s, 2H, H-9), 4.61 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1H, H-8), 4.47 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1H, H-8'), 4.39 (ddd, $^3J = 6.8$ Hz, 4.5 Hz, 4.4 Hz, 252

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm = 6.84 (s, 1H, H-6), 6.69 (s, 1H, H-3), 6.00 – 5.97 (m, 2H, H-7), 4.99 (ddd, $^3J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz, 6.6 Hz, 1H, H-12), 4.65 (d, $^3J = 0.6$ Hz, 2H, H-9), 4.58 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1H, H-8), 4.51 (d, $^3J = 11.6$ Hz, 1H, H-8'), 4.16 (ddd, $^3J = 8.9$ Hz, 6.8 Hz, 5.0 Hz, 1H, H-11), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.13 – 2.91 (m, 3H, H-14, H-13), 2.78 (dd, $^2J = 17.8$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, H-14').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm = 174.6 (C-15), 148.8, 147.0 (C-4, C-5), 132.7 (C-2), 129.4 (C-1), 110.9 (C-6), 106.4 (C-3), 101.7 (C-7), 95.6 (C-9), 84.5 (C-12), 67.5 (C-8), 55.8 (C-10), 42.2 (C-10), 38.4 (C-14), 7.1 (C-13).

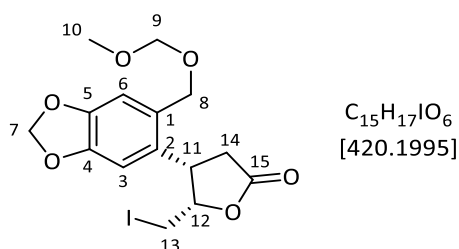
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2925 (m), 1784 (s), 1506 (s), 1490 (s), 1267 (w), 1238 (w), 1148 (m), 1099 (m), 1034 (ss), 982 (w), 930 (m), 868 (w), 751 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{IO}_6^+$): 442.9962, gefunden: 442.9951 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -23.9^\circ$ ($c = 1.0$, DCM, $EE = 44\%$, via analytische HPLC).

cis-(3*S*)-**370**:

Chromatographie: $R_f = 0.19$ (PE/EE = 4:1), $k = 7.42$ (HP), 8.44 (NP), $t'/\text{min} = 13.8$ (HP), 15.7 (NP) (Whelko SS, 4.6x250 mm, 10% EE/Hex, 2 mL/min, 22 bar).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm = 6.84 (s, 1H, H-6), 6.69 (s, 1H, H-3), 6.00 – 5.97 (m, 2H, H-7), 4.99 (ddd, $^3J = 6.8$ Hz, 6.8 Hz, 6.6 Hz, 1H, H-12), 4.65 (d, $^3J = 0.6$ Hz, 2H, H-9), 4.58 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1H, H-8), 4.51 (d, $^3J = 11.6$ Hz, 1H, H-8'), 4.16 (ddd, $^3J = 8.9$ Hz, 6.8 Hz, 5.0 Hz, 1H, H-11), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.13 – 2.91 (m, 3H, H-14, H-13), 2.78 (dd, $^2J = 17.8$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H, H-14').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm = 175.3 (C-15), 148.4 (C-4), 147.2 (C-5), 129.7 (C-2), 129.5 (C-1), 111.2 (C-6), 107.0 (C-3), 101.8 (C-7), 95.6 (C-9), 83.5 (C-12), 67.6 (C-8), 55.8 (C-10), 39.4 (C-11), 36.7 (C-14), 1.9 (C-13).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2927 (m), 1782 (s), 1506 (s), 1491 (s), 1263 (w), 1238 (w), 1170 (m), 1099 (m), 1036 (ss), 997 (w), 930 (m), 874 (w), 742 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{IO}_6^+$): 442.9962, gefunden: 442.9961 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +20.6^\circ$ ($c = 0.71$, DCM, $EE = 46\%$, via analytische HPLC).

Edukt	Stoff- menge / mmol	Aus- beute / %	EE / %	Epimerenver- hältnis (<i>trans/cis</i>)	t'/min	Drehwert, gemessen / °
(3 <i>S</i>)- 367a	0.0228	62	100	0.71:1		+44.9 (<i>c</i> = 0.19, <i>T</i> = 21 °C) (<i>trans</i>) -50.5 (<i>c</i> = 0.29, <i>T</i> = 21 °C) (<i>cis</i>)
(3 <i>R</i>)- 367a	0.0171	64	100	1.1:1	<i>trans</i> : 16.6 <i>cis</i> : 13.5	-49.6 (<i>c</i> = 0.22, <i>T</i> = 21 °C) (<i>trans</i>) +49.4 (<i>c</i> = 0.15, <i>T</i> = 21 °C) (<i>cis</i>)

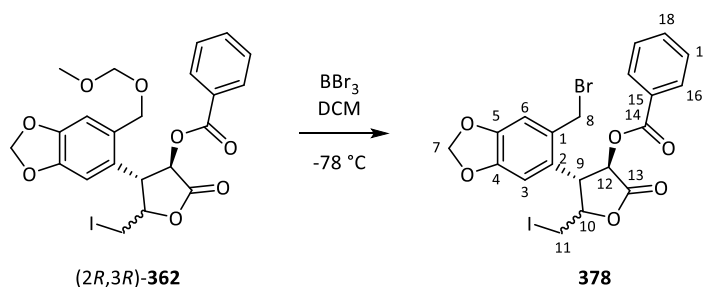
4.11 Derivatisierung von Iodlactonen

4.11.1 Darstellung von benzylichen Bromiden

Allgemeine Prozedur

Das entsprechende Iodlacton (1.0 Äq.) wurde unter Lichtausschluss in trockenem Dichlormethan (*c* = 100 mg/mL) gelöst und mittels eines Aceton-Trockeneis-Gemisches auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde unter Rühren langsam eine Lösung von Bortribromid in Heptan (1M, 1.0 Äq.) zugetropft. Anschließend wurde 10 Minuten unter Kühlung gerührt, bevor bei -78 °C Wasser zugesetzt wurde. Anschließend wurde die Kühlung entfernt, sodass sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase zwei Mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE als Laufmittel gereinigt.

4.11.2 (2*R*,3*R*)-3-Benzoyl-5-iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(bromomethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (**387**)



111.0 mg (0.205 mmol, 1.0 Äq.) eines Epimerengemisches von Iodlacton (2*R*,3*R*)-**362** (*xylo/arabino* = 59:41) wurden in 2 mL trockenem Dichlormethan gelöst und bei -78 °C mit 0.21 mL (0.21 mmol, *c* = 1

mol/L) einer Bortribromid-Lösung in Heptan versetzt. Nach 10 Minuten wurde 1.0 mL Wasser zugesetzt und entsprechend der allgemeinen Prozedur aufgearbeitet. Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit PE/EE = 4:1 konnten die beiden Epimere voneinander getrennt werden.

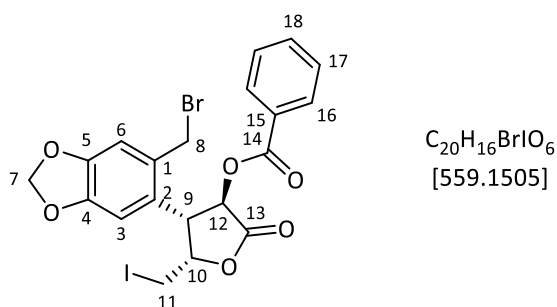
Ausbeute:

52.1 mg (0.0932 mmol, 45%) D-xylo-**387**, farbloses Öl.

42.9 mg (0.0767 mmol, 37%) L-arabino-**387**, farbloses Öl.

D-xylo-**387**:

Chromatographie: $R_f = 0.30$ (PE/EE = 4:1).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 8.04$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-16), 7.59 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-18), 7.44 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-17), 6.94 (s, 1H, H-3), 6.86 (s, 1H, H-6), 6.27 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H-12), 6.03 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H-7), 6.00 (d, $^2J = 1.3$ Hz, 1H, H-7'), 5.33 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, 7.6 Hz, 5.4 Hz, 1H, H-10), 4.54 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, H-8), 4.46 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, H-8'), 4.41 (dd, $^3J = 9.4$ Hz, 7.8 Hz, 1H, H-9), 3.19 – 3.10 (m, 2H, H-11).

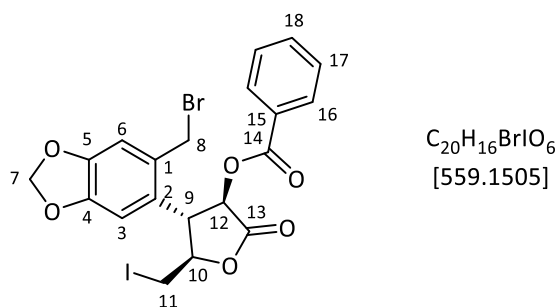
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 170.4$ (C-13), 165.3 (C-14), 149.2 (C-4), 148.1 (C-5), 134.1 (C-18), 130.6 (C-15), 130.3 (C-16), 128.7 (C-17), 128.4 (C-2), 125.2 (C-1), 111.5 (C-6), 107.7 (C-3), 102.2 (C-7), 79.1 (C-10), 70.3 (C-12), 46.1 (C-9), 31.5 (C-8), 2.3 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2925 (m), 2854 (w), 1797 (s), 1728 (s), 1506 (s), 1490 (s), 1452 (w), 1404 (w), 1265 (ss), 1210 (m), 1175 (m), 1119 (ss), 1069 (w), 1038 (s), 997 (m), 933 (m), 908 (m), 732 (s), 710 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{20}H_{16}BrINaO_6^+$): 580.9068, 582.9047, gefunden: 580.9030, 582.9030 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{28} = +125.1^\circ$ ($c = 0.83$, DCM).

D-arabino-387:

Chromatographie: $R_f = 0.23$ (PE/EE = 4:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 8.04 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, H-16), 7.58 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-18), 7.43 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-17), 6.92 (s, 1H, H-3), 6.78 (s, 1H, H-6), 6.12 – 5.88 (m, 3H, H-12, H-7), 4.58 – 4.45 (m, 2H, H-10, H-8), 4.43 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, H-8'), 4.08 (dd, $^3J = 10.5$ Hz, 9.1 Hz, 1H, H-9), 3.59 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, H-11), 3.40 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H-11').

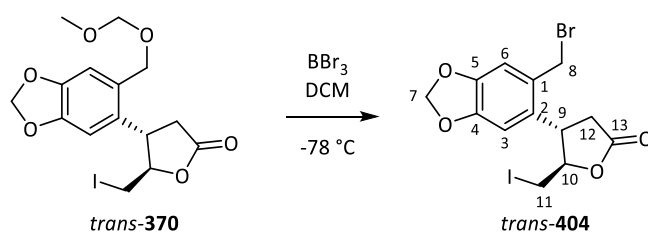
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 169.5 (C-13), 165.1 (C-14), 149.5 (C-4), 147.9 (C-5), 134.0 (C-18), 130.9 (C-15), 130.3 (C-16), 128.7 (C-17), 128.4 (C-2), 127.6 (C-1), 110.9 (C-6), 106.7 (C-3), 102.2 (C-7), 80.7 (C-10), 75.1 (C-12), 48.6 (C-9), 31.4 (C-8), 4.9 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2928 (m), 1797 (s), 1726 (s), 1506 (s), 1491 (s), 1265 (ss), 1214 (m), 1120 (ss), 1073 (w), 1039 (s), 999 (m), 933 (m), 911 (m), 729 (m), 711 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{20}H_{16}BrINaO_6^+$): 580.9068, 582.9047, gefunden: 580.9070, 582.9035 $[M+H]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{26} = +41.5^\circ$ ($c = 0.86$, DCM).

4.11.3 (3S,4R)-5-Iodmethyl-4-[4,5-(methylendioxy)-2-(bromomethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (*trans*-404)

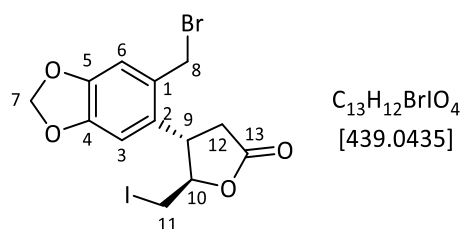


90.0 mg (0.214 mmol, 1.0 Äq.) teilracemisches Iodlacton *trans*-370 ($ee = 44\%$) wurden in 1.7 mL trockenem Dichlormethan gelöst und bei $-78^\circ C$ tropfenweise mit 0.21 mL (2.14 mmol, 1 Äq., $c = 1$ mol/L) einer Lösung von Bortribromid in Heptan versetzt. Nach 10 Minuten wurden in der Kälte 3.0 mL Wasser zugeetzt und entsprechend der allgemeinen Prozedur aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer unter Lichtausschluss wurde auf eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts verzichtet, da sich das Produkt während der Prozedur zersetzt und kein Reinheitsgewinn erzielt werden konnte.

Ausbeute:

94.0 mg (0.214 mmol, quantitativ.), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.35$ (PE/EE = 4:1).

**trans-404:**

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 6.79$ (s, 1H, H-6), 6.75 (s, 1H, H-3), 5.99 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 2H, H-7), 4.63 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1H, H-8), 4.50 – 4.37 (m, 2H, H-10, H-8'), 3.81 (ddd, $^3J = 9.4$ Hz, 8.5 Hz, 6.6 Hz, 1H, H-9), 3.52 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H, H-11), 3.42 (dd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1H, H-11'), 3.19 (dd, $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, 1H, H-12), 2.63 (dd, $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, H-12').

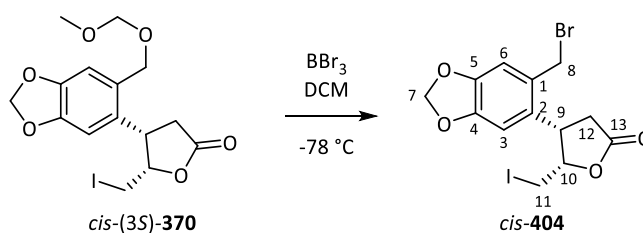
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 174.2$ (C-13), 149.5 (C-4), 147.2 (C-5), 132.8 (C-2), 129.4 (C-1), 110.5 (C-6), 106.8 (C-3), 102.0 (C-7), 84.1 (C-10), 42.2 (C-9), 38.1 (C-12), 32.2 (C-8), 7.1 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3050 (w), 2985 (w), 2906 (m), 1778 (s), 1505 (s), 1489 (s), 1390 (m), 1321 (m), 1262 (s), 1169 (s), 1037 (s), 984 (m), 932 (m), 873 (m), 736 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{13}H_{12}BrIO_4^+$): 460.8856, gefunden: 460.8844 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{24} = -16.07^\circ$ ($c = 0.98$ DCM).

4.11.4 (3*S*,4*S*)-5-Iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(bromomethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (*cis*-404)

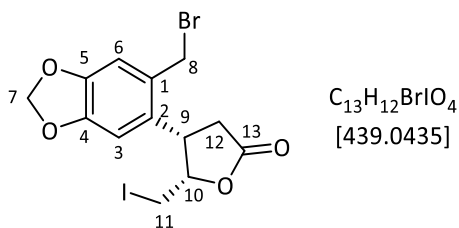


52.0 mg (0.124 mmol, 1.0 Äq) des teilracemischen Iodlactons *cis*-(3*S*)-**370** ($ee = 46\%$) wurden in 1.0 mL Dichlormethan gelöst und bei $-78^\circ C$ tropfenweise mit 0.12 mL (0.12 mmol, 1.0 Äq., $c = 1$ mol/L) einer Lösung von Bortribromid in Heptan versetzt. Nach 10 Minuten wurden in der Kälte 2 mL Wasser zugeetzt. Der Ansatz wurde entsprechend der allgemeinen Prozedur aufgearbeitet. Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde verzichtet.

Ausbeute:

53.5 mg (0.122 mmol, 98%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.36$ (PE/EE = 4:1).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 6.81$ (s, 1H, H-6), 6.66 (s, 1H, H-3), 6.05 – 5.96 (m, 2H, H-7), 5.06 (ddd, $^3J = 7.2$ Hz, 7.0 Hz, 6.5 Hz, 1H, H-10), 4.64 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, H-8), 4.43 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, H-8'), 4.18 (ddd, $^3J = 9.0$ Hz, 6.5 Hz, 3.9 Hz, 1H, H-9), 3.19 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H-11), 3.11 (dd, $^2J = 17.9$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-12), 3.00 (dd, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, H-11'), 2.74 (dd, $^2J = 17.9$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1H, H-12').

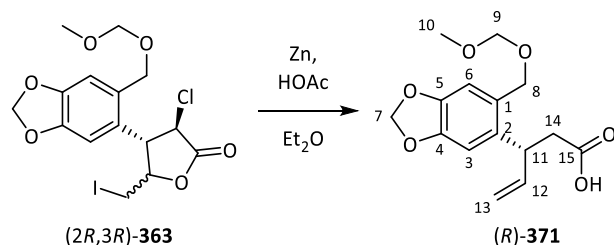
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) $\delta/ppm = 175.3$ (C-13), 149.2 (C-4), 147.5 (C-5), 129.9 (C-2), 129.6 (C-1), 110.9 (C-6), 107.2 (C-3), 102.1 (C-7), 82.5 (C-10), 39.2 (C-9), 37.3 (C-12), 32.5 (C-8), 1.5 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3050 (w), 2919 (m), 1779 (s), 1505 (s), 1489 (s), 1390 (m), 1322 (m), 1263 (s), 1169 (s), 1038 (s), 998 (m), 933 (m), 874 (m), 737 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{13}H_{12}BrINaO_4^+$): 460.8856, gefunden: 460.8858 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{24} = +30.0^\circ$ ($c = 0.98$ DCM).

4.11.5 *R*-3-(4,5-Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-pent-4-ensäure ((*R*)-**375**)

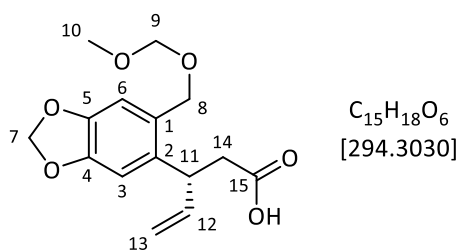


100.0 mg (0.220 mmol, 1.0 Äq.) Iodlacton (2*R*,3*R*)-**363** (Gemisch, *xylo/arabino* = 72:28) wurden in 5.0 mL Diethylether gelöst und mit 150.0 mg (2.29 mmol, 10.4 Äq.) Zinkpulver sowie 3 Tropfen Eisessig versetzt. Es wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit PE/EE= 1:2 als Laufmittel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

21.7 mg (0.0660 mmol, 30%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.20$ (PE/EE = 1:1), Bromkresolgrün.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 6.84 (s, 1H, H-3), 6.69 (s, 1H, H-6), 6.04 – 5.83 (m, 3H, H-7, H-12), 5.13 – 5.00 (m, 2H, H-13), 4.67 (d, 2J = 1.1 Hz, 2H, H-9), 4.62 – 4.53 (m, 2H, H-8), 4.14 (ddd, 3J = 8.3 Hz, 6.4 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1H, H-11), 3.41 (s, 3H, H-10), 2.76 (dd, 2J = 15.8 Hz, 3J = 8.3 Hz, 1H, H-14), 2.69 (dd, 2J = 15.8 Hz, 3J = 6.9 Hz, 1H, H-14').

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 177.4 (C-15), 147.8 (C-4), 146.2 (C-5), 139.9 (C-12), 134.9 (C-2), 128.8 (C-1), 115.0 (C-13), 110.3 (C-6), 107.5 (C-3), 101.3 (C-7), 95.6 (C-9), 67.1 (C-8), 55.6 (C-10), 39.8, 39.8 (C-11, C-14).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3129 (m, br), 2890 (m), 1708 (s), 1504 (s), 1487 (s), 1379 (w), 1265 (m), 1236 (m), 1146 (s), 1098 (s), 1032 (ss), 919 (s), 869 (m), 736 (m).

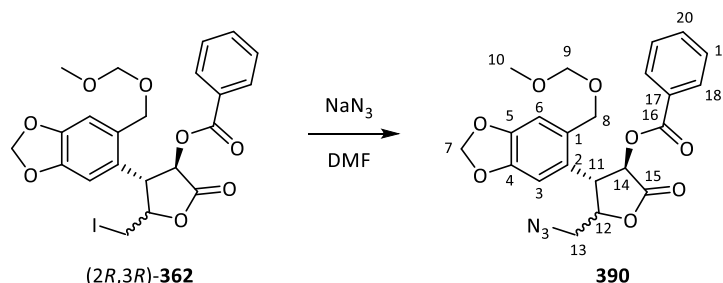
MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{15}H_{18}NaO_6^+$): 317.0996, gefunden: 317.0999 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{21} = +24.3^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

Tabelle 35: Weiterer Ansatz, Durchführung wie für (2R,3R)-363a beschrieben.

Edukt	Stoffmenge / mmol	Ausbeute / %	$[\alpha]_D$ / °
(2R,3S)-363	0.0339	35	-17.3 ($c = 0.30$, $T = 24^\circ C$)

4.11.6 (2R,3S)-5-Azidomethyl-3-benzoyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (**390**)



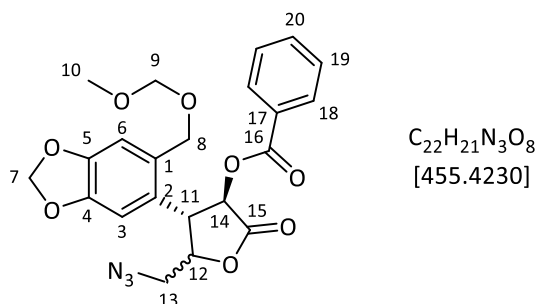
41.0 g (0.0759 mmol, 1.0 Äq.) eines Epimerengemisches (*xylo/arabino* = 59:41) von Iodlacton (2R,3R)-362 wurden in 1.0 mL trockenem DMF gelöst und mit 8.0 mg (0.12 mmol, 1.6 Äq.) Natriumazid versetzt. Nach Rühren über Nacht wurden 5.0 mL Wasser zugesetzt und die Lösung wurde mit 5 mL Ethylacetat

extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend fünfmal mit jeweils 10 mL Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck destillativ entfernt.

Ausbeute:

32.6 mg (0.0716 mmol, 94%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.17$ (PE/EE = 4:1).



Gemisch von zwei Epimeren (A/B = 1:0.7).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 8.02 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 3.4H, H-18 (A+B)), 7.65 – 7.50 (m, 1.7H, H-20 (A+B)), 7.50 – 7.34 (m, 3.4H, H-19 (A+B)), 7.17 (s, 1H, H-3 (A)), 6.95 (s, 0.7H, H-3 (B)), 6.82 (s, 1H, H-6 (A)), 6.76 (s, 0.7H, H-6 (B)), 6.55 (d, $^3J = 11.4$ Hz, 1H, H-14 (A)), 6.07 – 5.90 (m, 4.1H, H-7 (A+B), H-14 (B)), 5.04 (ddd, $^3J = 8.6$ Hz, 3.3 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-12 (A)), 4.66 – 4.60 (m, 2.7H, H-9 (A), H-12 (B)), 4.54 (d, $^2J = 11.6$ Hz, 1H, H-8 (A)), 4.51 – 4.40 (m, 4.8H, H-8 (B), H-8' (A+B), H-9 (B), H-11 (A)), 4.28 (dd, $^3J = 10.9$ Hz, 9.8 Hz, 0.7H, H-11 (B)), 3.70 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 0.7H, H-13 (B)), 3.53 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1H, H-13 (A)), 3.41 (dd, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 0.7H, H-13' (B)), 3.37 (s, 3H, H-10 (A)), 3.28 (s, 2.1H, H-10 (B)), 3.21 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1H, H-13' (A)).

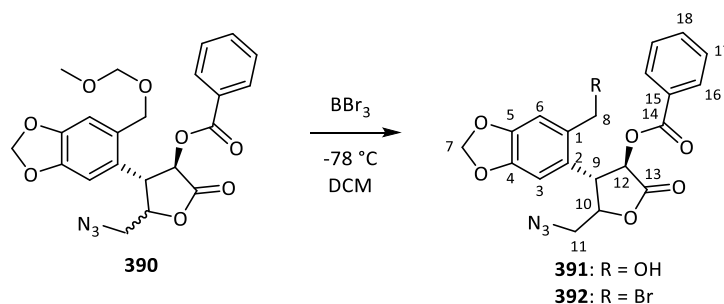
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 171.2 (C-15, A), 170.0 (C-15, B), 165.2 (C-16, A), 165.0 (C-16, B), 148.6 (C-4, B), 148.4 (C-4, A), 147.5 (C-5, A+B), 133.8 (C-20, B), 133.7 (C-20, A), 130.8 (C-17, B), 130.4 (C-17, A), 130.1 (C-18, A), 130.0 (C-18, B), 128.6 (C-2, A), 128.6 (C-2, B), 128.5 (C-19, B), 128.4 (C-19, A), 127.4 (C-1, B), 125.2 (C-1, A), 111.4 (C-6, A), 111.0 (C-6, B), 107.6 (C-3, A), 106.4 (C-3, B), 101.7 (C-7, B), 101.7 (C-7, A), 95.4 (C-9, A), 95.2 (C-9, B), 81.0 (C-12, A), 78.1 (C-12, B), 74.9 (C-14, B), 69.6 (C-14, A), 67.3 (C-8, A), 66.7 (C-8, B), 55.7 (C-10, A), 55.5 (C-10, B), 51.3 (C-13, A), 51.2 (C-13, B), 45.6 (C-11, A), 44.2 (C-11, B).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2925 (m), 2112 (s), 1797 (s), 1729 (s), 1507 (m), 1490 (m), 1268 (s), 1175 (m), 1117 (s), 1031 (ss), 930 (m), 878 (w), 802 (w), 736 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{22}H_{21}N_3NaO_8^+$): 478.1221, gefunden: 478.1241 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{24} = +163.9^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.11.7 (2*R*,3*S*)-5-Azidomethyl-3-benzoyl-4-[2-(bromomethyl)-4,5-(methylenedioxy)-phenyl]- γ -butyrolacton (**392**)



29.0 mg (0.0637 mmol, 1.0 Äq.) Azid **390** wurden in 1.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden langsam 0.07 mL (0.07 mmol, 1.1 Äq.) einer Lösung von Bortribromid (1 M in Heptan) zugetropft. Nach 15 Minuten wurde in der Kälte 2 mL Wasser zugegeben und das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige wurde weitere drei Mal mit jeweils 4 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel säulenchromatographisch mit PE/EE = 4:1 bis 1:1 gereinigt.

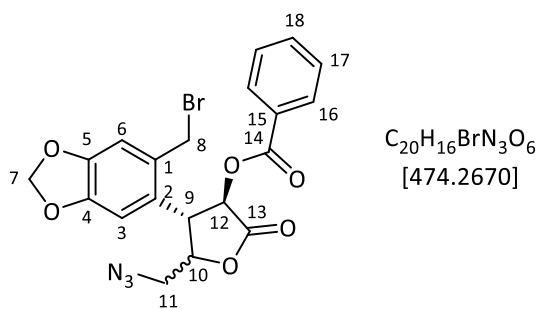
Ausbeute:

23.7 mg (50.2 μmol , 79%) **392**, farbloses Öl.

5.0 mg (15 μmol , 19%) **391**, farbloses Öl.

392:

Chromatographie: $R_f = 0.26$ (PE/EE = 4:1).



Gemisch zweier Epimere (A/B = 1:0.5).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm = 8.10 – 7.99 (m, 3H, H-16 (A+B)), 7.62 – 7.53 (m, 1.5H, H-18 (A+B)), 7.49 – 7.37 (m, 3H, H-17 (A+B)), 7.17 (s, 1H, H-3 (A)), 6.91 (s, 0.5H, H-3 (B)), 6.83 (s, 1H, H-6 (A)), 6.77 (s, 0.5H, H-6 (B)), 6.54 (d, $^3J = 11.1$ Hz, 1H, H-12 (A)), 6.06 – 5.97 (m, 3H, H-7 (A+B)), 5.21 (ddd, $^3J = 8.6$ Hz, 3.4 Hz, 2.9 Hz, 1H, H-10 (A)), 4.69 – 4.60 (m, 0.5H, H-10 (B)), 4.55 (d, $^2J = 10.8$ Hz, 1H, H-8 (A)), 4.51 – 4.36 (m, 3H, H-9 (A), H-8 (B), H-8' (A+B)), 4.25 (dd, $^3J = 10.8$ Hz, 9.7 Hz, 0.5H, H-9 (B)), 3.78 (dd, $^2J =$

13.9 Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 0.5H, H-11 (B)), 3.63 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-11 (A)), 3.48 (dd, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 0.5H, H-11' (B)), 3.30 (dd, $^2J = 13.6$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1H, H-11' (A)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 171.0$ (C-13, A), 169.8 (C-13, B), 165.3 (C-14, A), 165.2 (C-14, B), 149.5 (C-4, B), 149.3 (C-4, A), 148.1 (C-5, A), 147.9 (C-5, B), 134.0 (C-18, B), 134.0 (C-18, A), 131.1 (C-15, B), 130.6 (C-15, A), 130.3 (C-16, A+B), 128.7 (C-17, B), 128.6 (C-17, A), 128.4 (C-2, B), 127.1 (C-2, A), 125.0 (C-1, A+B), 111.3 (C-6, A), 110.9 (C-6, B), 108.0 (C-3, A), 106.6 (C-3, B), 102.2 (C-7, A+B), 80.7 (C-10, B), 74.5 (C-12, B), 69.7 (C-12, A), 51.3 (C-11, A), 51.3 (C-11, B) 45.7 (C-9, A), 44.4 (C-9, B), 31.5 (C-8, A), 31.1 (C-8, B), C-10 (A) verdeckt durch CDCl_3 .

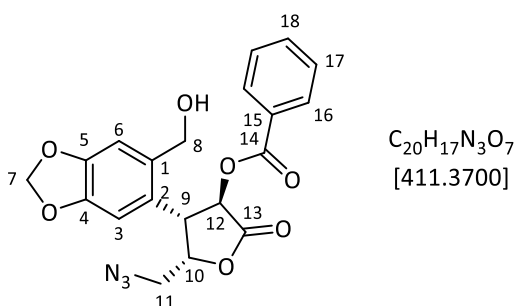
IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3065 (w), 2918 (m), 2116 (s), 1798 (s), 1729 (s), 1601 (m), 1507 (s), 1491 (s), 1451 (m), 1267 (ss), 1176 (m), 1117 (s), 1038 (s), 932 (m), 876 (w), 712 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{NaO}_6^+$): 496.0115, gefunden: 496.0114 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +179.5^\circ$ ($c = 0.55$, DCM).

Chromatographie: $R_f = 0.10$ (PE/EE = 2:1), Vanillin.

391:



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.03$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-16), 7.57 (tt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-18), 7.42 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.6 Hz, 2H, H-17), 7.18 (s, 1H, H-3), 6.81 (s, 1H, H-6), 6.53 (d, $^3J = 11.1$ Hz, 1H, H-12), 6.01 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.98 (d, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 5.13 (ddd, $^3J = 8.6$ Hz, 3.5 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-10), 4.66 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8), 4.55 (d, $^2J = 12.0$ Hz, 1H, H-8'), 4.49 (dd, $^3J = 11.1$ Hz, 8.6 Hz, 1H, H-9), 3.55 (dd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H, H-11), 3.25 (dd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1H, H-11').

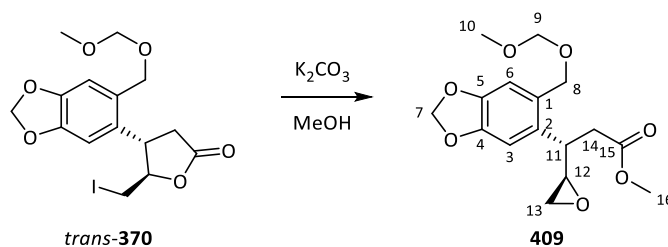
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 171.4$ (C-13), 165.4 (C-14), 148.5 (C-4), 147.6 (C-5), 133.9 (C-18), 133.4 (C-15), 130.3 (C-16), 128.8 (C-2), 128.6 (C-17), 125.2 (C-1), 110.7 (C-6), 108.0 (C-3), 101.8 (C-7), 78.5 (C-10), 69.9 (C-12), 64.0 (C-8), 51.5 (C-11), 45.8 (C-9).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3506 (m, br.), 2923 (m), 2116 (s), 1794 (s), 1728 (s), 1602 (m), 1506 (s), 1490 (s), 1450 (m), 1267 (ss), 1177 (m), 1115 (s), 1038 (s), 930 (m), 873 (w), 713 (s), 623 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{NaO}_7^+$): 434.0959, gefunden: 434.0979 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{24} = +200.4^\circ$ ($c = 0.41$, DCM).

4.11.8 (S)-Methyl-3-(4,5-methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-3-((R)-oxiranyl)-propanoat (**409**)

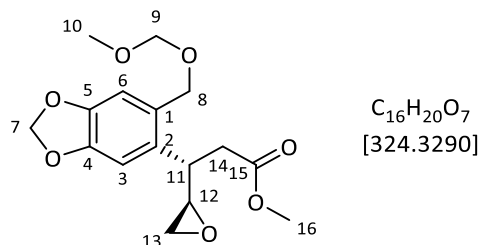


38.6 mg (0.0919 mmol, 1.0 Äq.) Iodlacton *trans*-**370** (teiltracemisch) wurden unter Zusatz von 25.0 mg (0.181 mmol, 2.0 Äq.) Kaliumcarbonat in 2.0 mL Methanol gelöst. Nach 60 Minuten des Rührens bei Raumtemperatur hatte sich das Edukt vollständig aufgelöst. Nach weiteren 10 Minuten wurden 5 mL Wasser zugesetzt und das Gemisch wurde dreimal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck destillativ entfernt.

Ausbeute:

27.1 mg (0.0836 mmol, 91%), farbloses Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.29$ (PE/EE = 4:1).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 6.83$ (s, 1H, H-6), 6.81 (s, 1H, H-3), 5.98 – 5.89 (m, 2H, H-7), 4.70 – 4.64 (m, 3H, H-8, H-9), 4.44 (d, $^2J = 11.5$ Hz, 1H, H-8'), 3.59 (s, 3H, H-16), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.32 (ddd, $^3J = 8.7$ Hz, 6.3 Hz, 6.1 Hz, 1H, H-11), 3.08 (ddd, $^3J = 6.7$ Hz, 3.9 Hz, 2.7 Hz, 1H, H-12), 2.84 (dd, $^2J = 15.8$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, H-14), 2.73 – 2.60 (m, 3H, H-14', H-13, H-13').

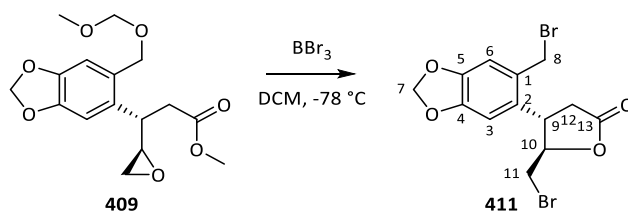
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 172.2$ (C-15), 147.9 (C-4), 146.4 (C-5), 133.3 (C-2), 129.3 (C-1), 110.6 (C-6), 107.4 (C-3), 101.4 (C-7), 95.6 (C-9), 67.2 (C-8), 55.6 (C-10), 55.5 (C-12), 51.8 (C-16), 46.9 (C-13), 39.1 (C-11), 37.8 (C-14).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3003 (w), 2923 (m), 1737 (s), 1506 (s), 1489 (s), 1439 (m), 1377 (m), 1240 (m), 1148 (s), 1100 (m), 1038 (ss), 992 (w), 929 (m), 849 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_7^+$): 347.1101, gefunden: 347.1092 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = +3.8^\circ$ ($c = 1.2$, DCM).

4.11.9 (3*S*,4*R*)-5-Brommethyl-4-[2-brommethyl-4,5-(methylenedioxy)-phenyl]- γ -butyrolacton (**411**)



24.0 mg (0.0740 mmol, 1.0 Äq.) Epoxid **409** (teiltracemisch) wurden in 1.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und per Aceton-Trockeneis-Gemisch auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurden 0.07 mL (0.074 mmol, 1 Äq.) einer Lösung von Bortribromid (1 M in Heptan) zugetropft. Nach 10 Minuten des Rührens bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden in der Kälte 2 mL Wasser zugegeben und das Gemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE = 6:1 gereinigt.

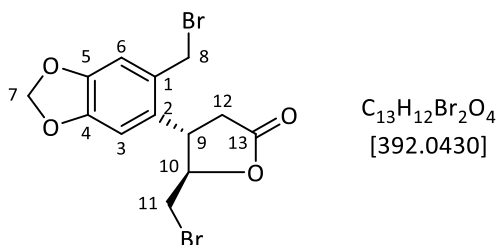
Ausbeute:

12.2 mg (0.0311 mmol, 42%) **411**, farbloses Öl.

1.0 mg (4.0 μmol , 5%) **412**.

411:

Chromatographie: $R_f = 0.35$ (PE/EE = 4:1).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 6.79$ (s, 1H, H-6), 6.74 (s, 1H, H-3), 5.99 (d, $^2J = 0.7$ Hz, 2H, H-7), 4.72 (ddd, $^3J = 6.3$ Hz, 4.3 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-10), 4.60 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1H, H-8), 4.44 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1H, H-8'), 3.95 (ddd, $^3J = 9.5$ Hz, 8.0 Hz, 6.3 Hz, 1H, H-9), 3.72 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1H, H-11), 3.61 (dd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H, H-11'), 3.19 (dd, $^2J = 18.2$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, 1H, H-12), 2.62 (dd, $^2J = 18.2$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-12').

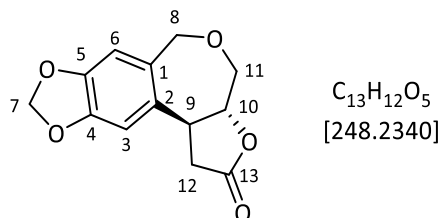
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 174.5$ (C-13), 149.6 (C-4), 147.2 (C-5), 133.1 (C-2), 129.3 (C-1), 110.5 (C-6), 106.7 (C-3), 102.0 (C-7), 84.0 (C-10), 40.1 (C-9), 37.9 (C-12), 33.5 (C-11), 32.0 (C-8).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2918 (w), 1782 (s), 1506 (s), 1490 (s), 1263 (s), 1191 (m), 1038 (s), 997 (m), 933 (m), 737 (m).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{13}H_{13}Br_2O_4^+$): 390.9176, 392.9155, 394.9135 gefunden: 390.916, 392.914, 394.9116 $[M+H]^+$.

412:

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = -18.3^\circ$ ($c = 0.98$, DCM).



Chromatographie: $R_f = 0.27$ (PE/EE = 4:1).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 6.67 (s, 1H, H-6), 6.57 (s, 1H, H-3), 5.99 – 5.93 (m, 2H, H-7), 5.10 (d, $^2J = 15.4$ Hz, 1H, H-8), 4.87 – 4.71 (m, 2H, H-8', H-10), 3.99 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, 1H, H-11), 3.81 (dd, $^2J = 13.5$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1H, H-11'), 3.75 (ddd, $^3J = 11.0$ Hz, 10.0 Hz, 8.4 Hz, 1H, H-9), 3.00 (dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 11.0$ Hz, 1H, H-12), 2.76 (dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, 1H, H-12').

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 176.4 (C-13), 147.8 (C-4), 147.1 (C-5), 129.1 (C-2), 128.0 (C-1), 111.4 (C-6), 107.7 (C-3), 101.6 (C-7), 83.0 (C-10), 73.2 (C-8), 68.9 (C-11), 44.0 (C-9), 36.2 (C-12).

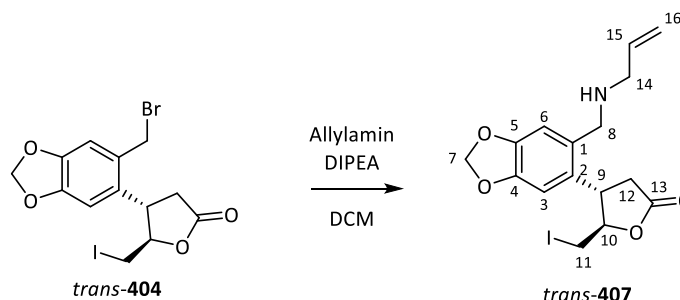
IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2931 (m), 1781 (s), 1505 (s), 1488 (s), 1234 (s), 1169 (m), 1040 (ss), 934 (m), 837 (m).

MS (FD): $m/z = 248.3$.

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{13}H_{13}NaO_5^+$): 249.0757, gefunden: 249.0750 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = -13.6^\circ$ ($c = 0.10$, DCM).

4.11.10 (3*S*,4*R*)-4-[2-Allylaminomethyl-4,5-(methylenedioxy)-phenyl]-5-iodmethyl- γ -butyrolacton (*trans*-407)



28.0 mg (0.0638 mmol, 1.0 Äq.) teiltracemisches Bromid *trans*-404 wurden in 0.5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 4.8 μ L (0.064 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin in Form von 0.24 mL einer Stammlösung in Dichlormethan ($c = 0.27$ mol/L) sowie 11 μ L (0.064 mmol, 1.0 Äq.) Hünig-Base durch Zugabe von 0.55 mL einer Stammlösung in Dichlormethan ($c = 0.12$ mol/L) versetzt. Das Gemisch wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 5 mL Dichlormethan verdünnt, mit 10 mL

Wasser sowie 5 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit PE/EE = 2:1 als Laufmittel gereinigt.

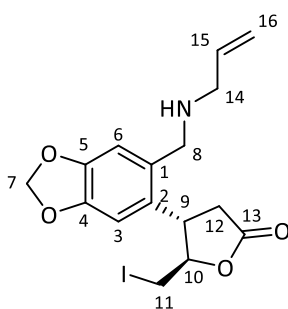
Ausbeute:

17.0 mg (0.0409 mmol, 64%) *trans*-**407**, gelbliches Öl.

2.2 mg (7.6 μ mol, 12%) **406**.

trans-**407**:

Chromatographie: R_f = 0.16 (PE/EE = 2:1), Ninhydrin.



$C_{16}H_{18}INO_4$
[415.2275]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 6.77 (s, 1H, H-6), 6.53 (s, 1H, H-3), 5.96 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H-7), 5.94 (d, 2J = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.69 (dddd, 3J = 16.8 Hz, 10.2 Hz, 6.5 Hz, 5.6 Hz, 1H, H-15), 5.24 – 5.13 (m, 2H, H-16, H-16'), 4.47 (d, 2J = 16.3 Hz, 1H, H-8), 4.28 (dddd, 2J = 15.5 Hz, 3J = 5.6 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-14), 4.21 (d, 2J = 16.3 Hz, 1H, H-8'), 3.85 – 3.76 (m, 2H, H-14', H-10), 3.47 – 3.38 (m, 2H, H-9, H-11), 3.33 (dd, 2J = 10.3 Hz, 3J = 7.2 Hz, 1H, H-11'), 3.16 (dd, 2J = 13.7 Hz, 3J = 9.0 Hz, 1H, H-12), 2.89 (dd, 2J = 13.7 Hz, 3J = 5.6 Hz, 1H, H-12').

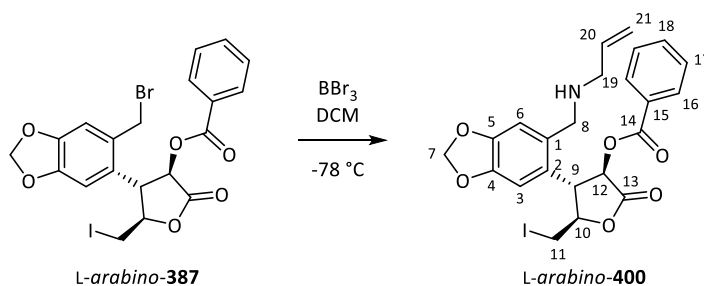
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 172.8 (C-13), 147.7 (C-4), 146.3 (C-5), 133.4 (C-15), 131.7 (C-2), 129.3 (C-1), 118.2 (C-16), 110.8 (C-6), 109.3 (C-3), 101.6 (C-7), 76.5 (C-10), 51.4 (C-8), 49.3 (C-14), 43.7 (C-9), 33.6 (C-12), 11.2 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3373 (m, br.), 2921 (m), 1784 (s), 1630 (s), 1505 (s), 1487 (s), 1416 (m), 1352 (m), 1265 (m), 1234 (s), 1165 (m), 1037 (ss), 930 (m), 870 (m), 780 (w), 736 (m), 700 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{16}H_{20}INNaO_4^+$): 438.0173, gefunden: 438.0181 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{21} = +16.2^\circ$ (c = 0.55, DCM).

4.11.11 (2*R*,3*R*,4*R*)-4-[2-Allylaminomethyl-4,5-(methylenedioxy)-phenyl]-2-benzoyloxy-5-iodomethyl- γ -butyrolacton (L-*arabino*-400)

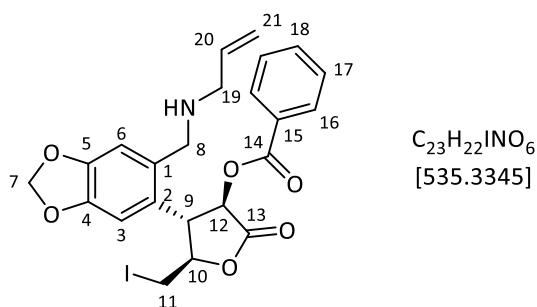


25.0 mg (0.0447 mmol, 1.0 Äq.) Bromid *arabino*-387 wurden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 3.4 μL (0.045 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin in Form einer Stammlösung in Dichlormethan ($c = 1.3 \text{ mol/L}$) versetzt. Anschließend wurden 15 μL (0.089 mmol, 2.0 Äq.) Hünig-Base zugesetzt und bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit PE/EE = 4:1 gereinigt.

Ausbeute:

13.8 mg (0.0258 mmol, 58%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.41$ (PE/EE = 2:1), Ninhydrin.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 8.14$ (dd, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, 2H, H-16), 7.60 (tt, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-18), 7.48 (dd, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 7.1 Hz , 2H, H-17), 6.94 (s, 1H, H-3), 6.57 (s, 1H, H-6), 6.13 (d, $^3J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, H-12), 5.99 (s, 2H, H-7), 5.75 (dddd, $^3J = 17.3 \text{ Hz}$, 10.2 Hz , 6.2 Hz , 6.0 Hz , 1H, H-20), 5.36 – 5.16 (m, 2H, H-21, H-21'), 5.08 (d, $^2J = 17.3 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.27 (dddd, $^2J = 15.2 \text{ Hz}$, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, 1.3 Hz , 1H, H-19), 4.13 (dddd, $^2J = 15.2 \text{ Hz}$, $^3J = 6.2 \text{ Hz}$, $^4J = 1.4 \text{ Hz}$, 1.3 Hz , 1H, H-19'), 4.03 (d, $^2J = 17.3 \text{ Hz}$, 1H, H-8'), 3.87 – 3.73 (m, 1H, H-10), 3.71 – 3.58 (m, 1H, H-9), 3.54 (dd, $^2J = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H, H-11), 3.32 (dd, $^2J = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, H-11').

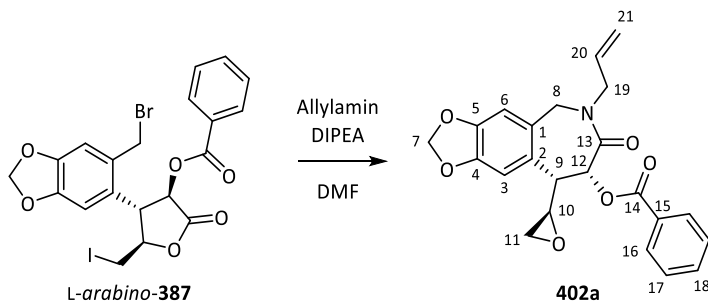
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 169.8$ (C-13), 166.0 (C-14), 147.6 (C-4), 147.3 (C-5), 133.7 (C-18), 132.4 (C-20), 130.2 (C-16), 129.2 (C-15), 128.9 (C-2), 128.7 (C-17), 127.2 (C-1), 119.2 (C-21), 111.0 (C-3), 108.9 (C-6), 101.8 (C-7), 74.4 (C-10), 71.3 (C-12), 51.7 (C-8), 50.5 (C-19), 49.0 (C-9), 12.6 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3365 (m, br.), 2935 (m), 1784 (s), 1629 (s), 1503 (s), 1490 (s), 1350 (m), 1234 (s), 1166 (m), 1038 (ss), 930 (m), 780 (w), 735 (m), 798 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{23}H_{22}INNaO_6^+$): 558.0384, gefunden: 558.0365 $[M+Na]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{24} = +53.1^\circ$ ($c = 0.90$, DCM).

4.11.12 (8*R*,9*S*)-6-Allyl-8-benzoyloxy-9-((*R*)-oxiran-2-yl)-tetrahydro-5*H*-[1,3]-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-7-on (**402a**)

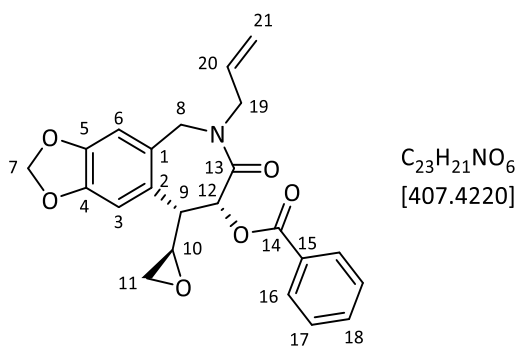


56.4 mg (0.101 mmol, 1.0 Äq.) Bromid *L-arabino-387* wurden in 3.0 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 40 μ L (0.24 mmol, 2.3 Äq.) Hünig-Base sowie 7.6 μ L (0.10 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin in Form einer Stammlösung in DMF ($c = 0.44$ mol/L) versetzt. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde dann mit 10 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden viermal mit jeweils 20 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck destillativ entfernt. Da NMR-spektroskopisch fast nur offenkettiges Monosubstitutionsprodukt (*L-arabino-400*) festgestellt werden konnte, wurde das Produkt erneut in 5 mL DMF gelöst, mit 30 μ L (0.18 mmol, 1.8 Äq.) Hünig-Base versetzt und für 18 Stunden auf 85 °C erhitzt. Anschließend erfolgte erneut die oben beschriebene wässrige Aufarbeitung. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit PE/EE = 6:1 unter Zusatz von 3% Eisessig chromatographiert.

Ausbeute:

23.0 mg (0.0565 mmol, 56%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.30$ (PE/EE = 4:1), $k = 8.6$, $t'_R/\text{min} = 15.5$ (Nucleosil 50/5, 3x250 mm, 2% iPr/Hex, 2 mL/min, 111 bar).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta/\text{ppm} = 8.17$ (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-16), 7.59 (tt, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-18), 7.47 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 7.3 Hz, 2H, H-17), 6.70 (s, 1H, H-3), 6.54 (s, 1H, H-6), 6.27 (d, $^3J =$

3.3 Hz, 1H, H-12), 5.96 (s, 2H, H-7), 5.68 (dddd, $^3J = 17.1$ Hz, 10.1 Hz, 6.3 Hz, 6.2 Hz, 1H, H-20), 5.25 (dd, $^3J = 17.1$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-21), 5.20 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, 1H, H-21'), 5.05 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H, H-8), 4.21 (dddd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1.2 Hz, 1H, H-19), 4.03 (dddd, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1.2 Hz, 1H, H-19'), 3.94 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H, H-8'), 3.64 (dd, $^3J = 3.7$ Hz, 3.3 Hz, 1H, H-9), 3.53 (ddd, $^3J = 3.8$ Hz, 3.7 Hz, 2.6 Hz, 1H, H-10), 2.59 (dd, $^2J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H, H-11), 2.11 – 1.93 (m, 1H, H-11').

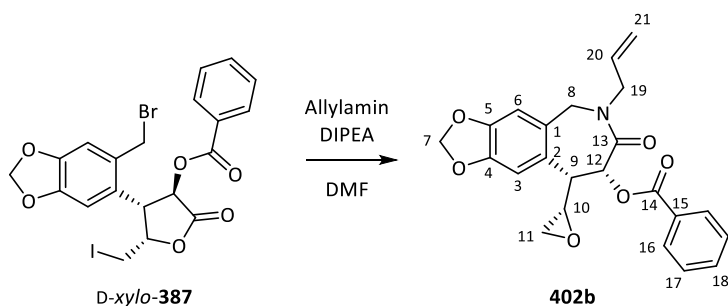
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta/\text{ppm} = 167.7$ (C-13), 165.9 (C-14), 147.1, 146.9 (C-4, C-5), 133.6 (C-18), 132.6 (C-20), 130.2 (C-16), 129.5 (C-15), 128.6 (C-17), 127.6 (C-2), 125.5 (C-1), 119.0 (C-21), 112.4 (C-3), 108.6 (C-6), 101.6 (C-7), 70.8 (C-12), 51.6 (C-10), 51.1 (C-8), 50.3 (C-19), 44.0 (C-9), 43.7 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3440 (m, br.), 3059 (m), 2924 (m), 1723 (s), 1676 (s), 1506 (m), 1488 (s), 1451 (m), 1276 (s), 1251 (s), 1229 (s), 1176 (m), 1114 (s), 1070 (m), 1037 (s), 930 (m), 866 (m), 782 (w), 735 (s), 708 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6^+$): 430.1261, gefunden: 430.1251 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -91.5^\circ$ ($c = 1.2$, DCM).

4.11.13 (8*R*,9*S*)-6-Allyl-8-benzoyloxy-9-((*S*)-oxiran-2-yl)-tetrahydro-5*H*-[1,3]-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-7-on (**402b**)

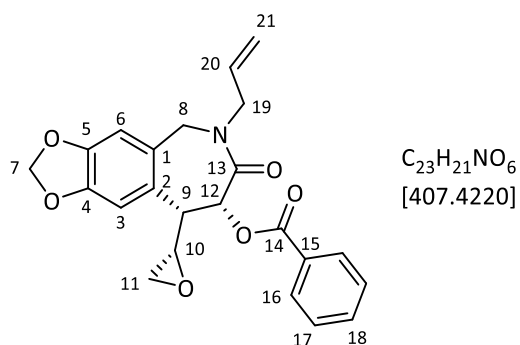


55.4 mg (0.0991 mmol, 1.0 Äq.) Bromid *D*-xylo-**387** wurden in 3 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 40 μL (0.24 mmol, 2.3 Äq.) Hünig-Base sowie 7.4 μL (0.099 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin in Form einer Stammlösung in DMF ($c = 0.44$ mol/L) versetzt. Nachdem 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurden 10 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und das Gemisch wurde dreimal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit jeweils 20 mL Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Da das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts auf unvollständigen Umsatz hinwies, wurde es erneut in 3.0 mL DMF gelöst, mit 30 μL (0.17 mmol, 1.7 Äq.) Hünig-Base versetzt und erneut 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde wie oben beschrieben wässrig aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt mit PE/EE = 4:1 mit 2% Essigsäure an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

16.6 mg (0.0407 mmol, 41%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.35$ (PE/EE = 4:1 + 2% HOAc).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 8.08 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, H-16), 7.60 (tt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-18), 7.48 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 2H, H-17), 6.99 (s, 1H, H-3), 6.56 (s, 1H, H-6), 6.24 (d, $^3J = 3.1$ Hz, 1H, H-12), 6.05 – 5.91 (m, 2H, H-7), 5.72 (dddd, $^3J = 17.1$ Hz, 10.1 Hz, 6.1 Hz, 6.0 Hz 1H, H-20), 5.24 (dd, $^3J = 17.1$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-21), 5.19 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, 1H, H-21'), 5.10 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H, H-8), 4.29 (dddd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1.3 Hz, 1H, H-19), 4.07 (dddd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1.3 Hz, 1H, H-19'), 3.96 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H, H-8'), 3.04 (dd, $^2J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H, H-11), 2.98 (dd, $^2J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1H, H-11'), 2.94 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, 3.6 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-10), 2.89 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, 3.2 Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, H-9)

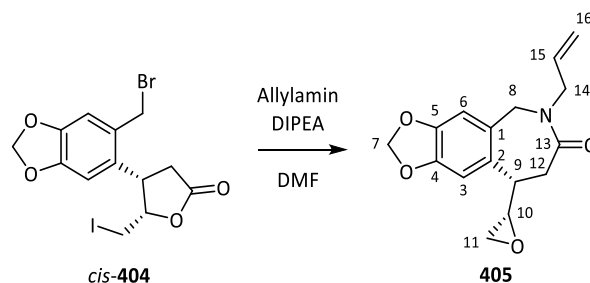
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 167.6 (C-13), 166.0 (C-14), 147.6, 147.1 (C-4, C-5), 133.6 (C-18), 132.9 (C-20), 130.0 (C-16), 129.6 (C-15), 129.4 (C-2), 128.6 (C-17), 127.0 (C-1), 118.7 (C-21), 112.0 (C-3), 108.8 (C-6), 101.6 (C-7), 70.5 (C-12), 54.1 (C-10), 51.3 (C-8), 50.4 (C-19), 48.0 (C-11), 47.5 (C-9).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 3069 (m), 2920 (m), 1725 (s), 1679 (s), 1506 (s), 1489 (s), 1419 (w), 1276 (s), 1251 (s), 1230 (ss), 1175 (m), 1114 (s), 1036 (s), 930 (m), 878 (w), 798 (w), 761 (w), 735 (m), 708 (s).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{23}H_{21}NNaO_6^+$): 430.1261, gefunden: 430.1257 [M+Na] $^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{24} = -66.9^\circ$ ($c = 1.0$, DCM).

4.11.14 (S)-6-Allyl-9-((S)-oxiran-2-yl)-tetrahydro-5H-[1,3]-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin-7-on (**405**)



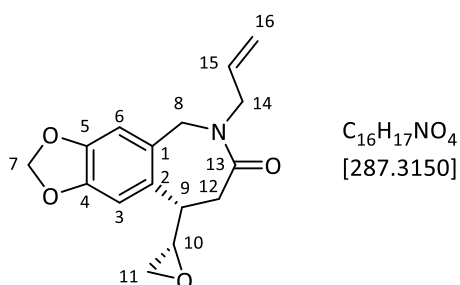
38.0 mg (0.0866 mmol, 1.0 Äq.) Dihalogenid *cis*-**404** (teiltracemisch) wurden in 3.0 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 6.5 μ L (0.087 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin in Form einer Stammlösung in DMF ($c = 1.33$ mol/L) sowie 30 μ L (0.17 mmol, 2.0 Äq.) Hünig-Base versetzt. Nachdem 16 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt worden war, wurden 10 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und das Gemisch wurde dreimal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit jeweils 20 mL Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt mit PE/EE = 4:1 an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute:

13.9 mg (0.0484 mmol, 56%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.13$ (PE/EE = 2:1).



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 6.64 (s, 2H, H-3, H-6), 5.99 – 5.93 (m, 2H, H-7), 5.96 – 5.78 (m, 1H, H-15), 5.26 – 5.17 (m, 2H, H-16, H-16'), 4.85 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, 5.5 Hz, 2.5 Hz, 1H, H-10), 4.01 (d, $^2J = 15.1$ Hz, 1H, H-8), 3.88 – 3.69 (m, 2H, H-9, H-8), 3.29 – 3.08 (m, 2H, H-14), 3.01 (dd, $^2J = 17.6$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, H-12), 2.95 – 2.88 (m, 1H, H-11), 2.84 (dd, $^2J = 17.6$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, 1H, H-12'), 2.63 (dd, $^2J = 13.7$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H-11').

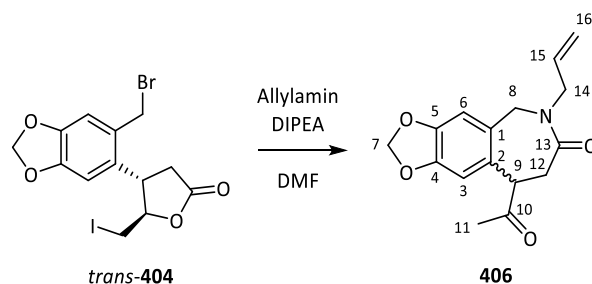
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 176.3 (C-13), 147.3, 147.1 (C-4, C-5), 134.9 (C-15), 129.2 (C-2), 127.9 (C-1), 118.9 (C-16), 110.0, 109.8 (C-3, C-6), 101.5 (C-7), 81.0 (C-10), 60.6 (C-14), 58.0 (C-8), 53.0 (C-11), 42.8 (C-9), 35.7 (C-12).

IR ($\tilde{\nu}/cm^{-1}$): 2919 (m), 1773 (s), 1505 (s), 1489 (s), 1347 (w), 1233 (m), 1178 (m), 1033 (s), 928 (s), 886 (w), 738 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($C_{16}H_{18}NO_4^+$): 288.1230, gefunden: 288.1221 $[M+H]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_D^{22} = +18.7^\circ$ ($c = 1.1$, DCM).

4.11.15 9-Acetyl-6-allyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-[1,3]-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin-7-on (406)

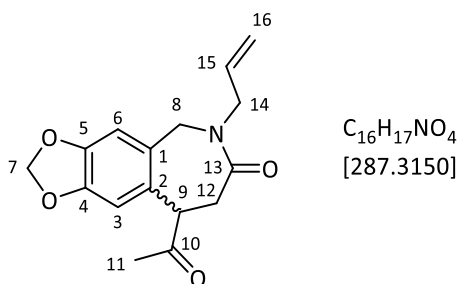


40.0 mg (0.0911 mmol, 1.0 Äq.) Dihalogenid *trans*-**404** (teiltracemisch) wurden in 3.0 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 6.8 μ L (0.091 mmol, 1.0 Äq.) Allylamin in Form einer Stammlösung in DMF ($c = 1.33$ mol/L) sowie 35 μ L (0.021 mmol, 2.3 Äq.) Hünig-Base versetzt. Nachdem 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde das Gemisch mit 10 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und viermal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden viermal mit jeweils 20 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit PE/EE = 2:1 bis 1:1 an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute:

10.2 mg (0.0355 mmol, 39%), gelbliches Öl.

Chromatographie: $R_f = 0.14$ (PE/EE = 2:1).



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 6.59 – 6.56 (m, 2H, H-3, H-6), 5.98 – 5.95 (m, 2H, H-7), 5.68 (dddd, $^3J = 17.4$ Hz, 9.8 Hz, 6.4 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-15), 5.22 – 5.14 (m, 2H, H-16, H-16'), 4.56 (d, $^2J = 16.1$ Hz, 1H, H-8), 4.23 (dddd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1.4 Hz 1H, H-14), 4.06 (dd, $^3J = 9.1$ Hz, 6.4 Hz, 1H, H-9), 4.00 (d, $^2J = 16.1$ Hz, 1H, H-8'), 3.82 (dddd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1.4 Hz, 1H, H-14'), 3.36 (dd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, 1H, H-12), 2.90 (dd, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-12'), 2.18 (s, 3H, H-11).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm = 207.2 (C-10), 170.6 (C-13), 147.8, 146.8 (C-4, C-5), 133.4 (C-15), 129.5 (C-1), 128.3 (C-2), 118.1 (C-16), 111.0 (C-3), 109.8 (C-6), 101.6 (C-7), 53.5 (C-9), 50.71 (C-8), 49.5 (C-14), 35.9 (C-12), 28.1 (C-11).

IR ($\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2916 (w), 1712 (s), 1655 (s), 1505 (s), 1488 (s), 1417 (w), 1363 (m), 1234 (s), 1161 (w), 1038 (s), 930 (s), 870 (w).

MS (HR-ESI): Berechnet ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4^+$): 310.1050, gefunden: 310.1043 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Polarimetrie: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -0.3^\circ$ ($c = 0.75$, DCM).

Literatur

- (1) S. Funayama, G. A. Cordell, *Alkaloids: A treasury of poisons and medicines*, Elsevier, Amsterdam, Boston, Heidelberg, **2015**.
- (2) M. F. Roberts, M. Wink, *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Springer, Boston, **1998**.
- (3) S. W. Pelletier, *The nature and definition of an alkaloid*. In *Alkaloids. Chemical and biological perspectives*; S. W. Pelletier, Ed.; Wiley, New York, **1983**.
- (4) M. Delepine, *J. Chem. Educ.* **1951**, *28*, 454.
- (5) H. Karasek, U. Merbold, *Pflanzen und Umwelt*, Wissen Media, Gütersloh, **2006**.
- (6) J.-L. Reymond, *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 1569–1570.
- (7) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 109–131.
- (8) A. Ladenburg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2578–2583.
- (9) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- (10) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751.
- (11) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657.
- (12) H. L. Kimmel, J. A. O'Connor, F. I. Carroll, L. L. Howell, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2007**, *86*, 45–54.
- (13) C. W. Fennell, J. van Staden, *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *78*, 15–26.
- (14) a) C. A. M. Louw, T.J.C. Regnier, L. Korsten, *J. Ethnopharmacol.* **2002**, *82*, 147–154; b) N. Rønsted, V. Savolainen, P. Mølgaard, A. K. Jäger, *Biochem. Syst. Ecol.* **2008**, *36*, 417–422;
- (15) M.-J. R. Howes, P. J. Houghton, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2003**, *75*, 513–527.
- (16) H. Am Mucke, *Future Sci. OA.* **2015**, *1*, FSO73.
- (17) M. L. Leporatti, S. Ivancheva, *J. Ethnopharmacol.* **2003**, *87*, 123–142.
- (18) A. Cimmino, M. Masi, M. Evidente, S. Superchi, A. Evidente, *Chirality* **2017**, *29*, 486–499.
- (19) a) A. Evidente, A. Kornienko, *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 449; b) F. Lefranc, S. Sauvage, G. van Goietsenoven, V. Mégalizzi, D. Lamoral-Theys, O. Debeir, S. Spiegl-Kreinecker, W. Berger, V. Mathieu, C. Decaestecker, R. Kiss, *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 1739–1750; c) G. van Goietsenoven, V. Mathieu, F. Lefranc, A. Kornienko, A. Evidente, R. Kiss, *Med. Res. Rev.* **2013**, *33*, 439–455.
- (20) D. Enders, A. Lenzen, M. Backes, C. Janeck, K. Catlin, M.-I. Lannou, J. Runsink, G. Raabe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10538–10551.
- (21) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 886–905.
- (22) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 363–381.
- (23) F. Rook, A. M. Takos, *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 11713–11741.
- (24) M. B. Kilgore, T. M. Kutchan, *Phytochem. Rev.* **2016**, *15*, 317–337.
- (25) M. Gehling, A. Göhr, D. Gondol, J. Lenz, O. Lockhoff, *Cripowelline und synthetische Derivate*, Offenlegungsschrift, **1996**, DE19610279A1.
- (26) R. Velten, C. Erdelen, M. Gehling, A. Göhr, D. Gondol, J. Lenz, O. Lockhoff, U. Wachendorff, D. Wendisch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1737–1740.
- (27) H.-P. Antonicek, P. Jeschke, R. Velten, *Cripowelline und synthetische Derivate davon als Arzneimittel*, Patentschrift, **2005**, DE102005029126A1.

- (28) M. Gehling, O. Weber, *Verwendungen von Cripowellinen und deren Derivate zur Behandlung von Tumorerkrankungen*, Patentschrift, **2006**, DE102006045097A1.
- (29) D. G. I. Kingston, C. C. Presley, P. Krai, S. Dalal, Q. Su, M. Cassera, M. Goetz, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5418–5422.
- (30) W. Janning, E. Knust, *Genetik: Allgemeine Genetik - Molekulare Genetik - Entwicklungsgenetik*, Thieme, Stuttgart, **2008**.
- (31) Robert Koch Institut, *Krebs in Deutschland für 2013/1014*, 11. Ausgabe.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf.
- (32) L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157–3166.
- (33) A. C. Cope, E. M. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441–444.
- (34) D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847–1882.
- (35) A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002.
- (36) a) M. J. S. Dewar, E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7127–7131; b) R. L. Vance, N. G. Rondan, K. N. Houk, F. Jensen, W. T. Borden, A. Komornicki, E. Wimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2314–2315; c) O. Wiest, K. A. Black, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10336–10337; d) M. J. S. Dewar, C. Jie, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 511–519; e) M. M. Davidson, I. H. Hillier, M. A. Vincent, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *246*, 536–540.
- (37) a) S. Nowaczyk, C. Alayrac, V. Reboul, P. Metzner, M.-T. Averbuch-Pouchot, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7841–7848; b) S. Gül, F. Schoenebeck, V. Aviyente, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2115–2118.
- (38) a) S. J. Danishefsky, J. E. Audia, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1371–1374; b) J. J. Gajewski, J. L. Jimenez, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 468–474.
- (39) E. J. Corey, D. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026–4028.
- (40) D. Enders, M. Knopp, J. Runsink, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2278–2280.
- (41) U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3773–3780.
- (42) U. Nubbemeyer, S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, *Synlett* **1999**, *1*, 25–28.
- (43) S. Laabs, *Diastereoselektive Synthese von cis-Arylprolinen durch auxiliarkontrillierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung*. Dissertation, FU Berlin, **2011**.
- (44) N. Friedemann, *Totalsynthese von (–)Δ⁹(11)-C/D-cis-Methylöstradiol über die Auxiliarkontrollierte Aza-Claisen Umlagerung*. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2012**.
- (45) U. Nubbemeyer, S. Laabs, W. Münch, J. W. Bats, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1317–1334.
- (46) M. Vanecek, *Untersuchungen zur asymmetrischen Totalsynthese von Cripowellin*. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2009**.
- (47) a) C. Janeck, *Versuche zur Synthese des Aglycons der Cripowelline A und B*. Dissertation, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, **2000**; b) A. Lenzen, *Asymmetrische Synthesen von Attenol A und B 1 (+)-Strictifolion und des 1-epi-Aglycons der Cripowelline A und B*. Dissertation, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, **2005**.
- (48) M. Backes, *Versuche zur ersten Totalsynthese des Aglycons der Cripowelline A und B und erste asymmetrische Synthese von Tropional*. Dissertation, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, **2004**.
- (49) D. Enders, A. Lenzen, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3832–3835.

- (50) B. Moon, S. Han, Y. Yoon, H. Kwon, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1031–1034.
- (51) E. Klöppel, *Synthese von Cripowellin-Vorstufen*. Staatsexamensarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2004**.
- (52) M. Meuser, *Auxiliar-gesteuerte Synthese von optisch aktiven Cripowellin-Vorstufen*. Staatsexamensarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2010**.
- (53) T. Judt, *Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen-Umlagerung in der totalsynthese von optisch aktiven Cripowellin-Vorstufen*. Masterarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2012**.
- (54) L. Trippe, *Auxiliare für die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung abgeleitet von cis-Hydroxy-L-prolin*. Bachelorarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2015**.
- (55) U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3677–3686.
- (56) M. S. Oderinde, H. N. Hunter, S. W. Bremner, M. G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 175–182.
- (57) a) D. Barker, C. E. Rye, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6636–6648; b) P. Metz, B. Hungerhoff, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4442–4448.
- (58) a) R. L. Johnson, M. C. Evans, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9801–9808; b) J. S. Sabol, P. P. Waid, G. A. Flynn, E. W. Huber, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4091–4094; c) A. Salmon, B. Carboni, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 31–37; d) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151–7157.
- (59) a) N. Kubodera, H. Sasaki, K. Eto, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Heterocycles* **2011**, *83*, 1385; b) A. Li, K. C. Nicolaou, M. Bian, Z. Wang, X. Xiong, Y. Sun, C. Matera, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8078–8081; c) M. Isobe, S. Takai, N. Sawada, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3225–3231.
- (60) a) F. Leonetti, G. Muncipinto, A. Stefanachi, O. Nicolotti, S. Cellamare, M. Catto, L. Pisani, G. Pellegrino, A. Carotti, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4114–4116; b) S. Chavan, A. Pathak, K. Pawar, *Synthesis* **2015**, *47*, 955–960; c) K. Sugimoto, Y. Kobayashi, A. Hori, T. Kondo, N. Toyooka, H. Nemoto, Y. Matsuya, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7681–7685; d) T. A. Moss, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 993–997.
- (61) a) P. P. Nicholas, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5266–5272; b) H. Ohmori, T. Takanami, H. Shimada, M. Masui, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2558–2560.
- (62) J. S. Sabol, R. J. Cregge, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3377–3380.
- (63) Y. Yamamoto, J. I. Hoshino, Y. Fujimoto, J. Ohmoto, S. Sawada, *Synthesis* **1993**, *1993*, 298–302.
- (64) J. Donges, *Enantioselektive Synthese von Virginiae Butanolid A-Vorstufen*. Masterarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2017**.
- (65) K. Kopka, A. Faust, P. Keul, S. Wagner, H.-J. Breyholz, C. Höltke, O. Schober, M. Schäfers, B. Levkau, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6704–6715.
- (66) D. Lee, S. A. Long, J. H. Murray, J. L. Adams, M. E. Nuttall, D. P. Nadeau, K. Kikly, J. D. Winkler, C.-M. Sung, M. D. Ryan, M. A. Levy, P. M. Keller, W. E. DeWolf, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2015–2026.
- (67) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933–2960.
- (68) G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631–2643.
- (69) T. Jia, *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 325–328.
- (70) D. A. Dickman, A. I. Meyers, G. A. Smith, R. E. Gawley, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 136.
- (71) H. Zhao, A. Thurkauf, *Synlett* **1999**, *1999*, 1280–1282.

- (72) R. L. Elliott, H. Kopecka, D. E. Gunn, N.-H. Lin, D. S. Garvey, K. B. Ryther, M. W. Holladay, D. J. Anderson, J. E. Campbell, J. P. Sullivan, M. J. Buckley, K. L. Gunther, A. B. O'Neill, M. W. Decker, S. P. Arnerić, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2283–2288.
- (73) a) S. Webster, J. Seckl, B. Walker, P. Ward, T. Pallin, *Amido-Thiophene Compounds and their Use*, Patentschrift, **2009**, WO 2009/112845; b) S. O'Connor, L. Nelson, *Inhibitors of Protein Isoprenyl Transferases*, Patentschrift, **2001**, US6277871; c) G. Rütter, U. Koch, P. Nussbaumer, C. Schultz-Fademrecht, J. Eickhoff, *Pharmaceutically Active Disubstituted Triazine Derivatives*, Patentschrift, **2012**, WO2012117048.
- (74) U. Nubbemeyer, S. Groß, S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, N. Zhang, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 711–714.
- (75) M. Perscheid, *Aufbau von 2-alkinyl-substituierten Azepanen und Piperidinen und deren Aza-Claisen-Umlagerungen zu Allenyllactamen*. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2010**.
- (76) M. Berliner, K. Belecki, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 102.
- (77) H. J. Kim, S.-h. Choi, B.-s. Jeon, N. Kim, R. Pongdee, Q. Wu, H.-w. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13553–13557.
- (78) A. Sorg, R. Brückner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4523–4526.
- (79) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808–4839.
- (80) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595.
- (81) L. S. Liebeskind, G. P. Roth, V. Farina, E. Peña-Cabrera, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2191–2194.
- (82) J. E. Baldwin, S. P. H. Mee, V. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132–1136.
- (83) V. Farina, S. Kapadia, B. Krishnan, C. Wang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905–5911.
- (84) D. C. Harrowven, M. I.T. Nunn, D. R. Fenwick, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7345–7347.
- (85) R. Rekula, Prasad, Pragati, Kiran, Naga, *Cu-Mediated Annulation for the effective Synthesis of 3-Substituted Phthalides*, Patentschrift, **2013**, WO 2013/102935 A2.
- (86) C. Rolando, N. Daubresse, C. Francesch, F. Mhamdi, *Synthesis* **1994**, *1994*, 369–371.
- (87) N. Kümmerer, *Aufbau von optisch aktiven Vorstufen zur Totalsynthese von (+)-Crinamin*. Masterarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2016**.
- (88) a) K. Starowieyski, S. Pasynkiewicz, M. Boleslawski, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 393–400; b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315–5316.
- (89) T. D. W. Claridge, *High-resolution NMR techniques in organic chemistry*, 3. Aufl., Elsevier, Amsterdam, London, **2016**.
- (90) Simpkins, Nigel S., Hughes, Adam D., D. A. Price, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1295–1304.
- (91) a) J. Poznański, A. Ejchart, K. L. Wierzchowski, M. Ciurak, *Biopolymers* **1993**, *33*, 781–795; b) H. Paulsen, K. Todt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 899–900.
- (92) a) E. V. van der Eycken, D. S. Ermolat'ev, J. B. Bariwal, H. P. L. Steenackers, S. C. J. de Keersmaecker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9465–9468; b) C. M. Marson, K. C. Yau, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7459–7469; c) T. Matsumura, M. Akiba, S. Arai, M. Nakagawa, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1265–1268.
- (93) a) S. Dey, P. U. Karabal, A. Sudalai, *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1559–1565; b) A. Sudalai, D. A. Devalankar, P. U. Karabal, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1280–1285.
- (94) A.R. Chamberlin, M. Dezube, P. Dussault, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4611–4614.

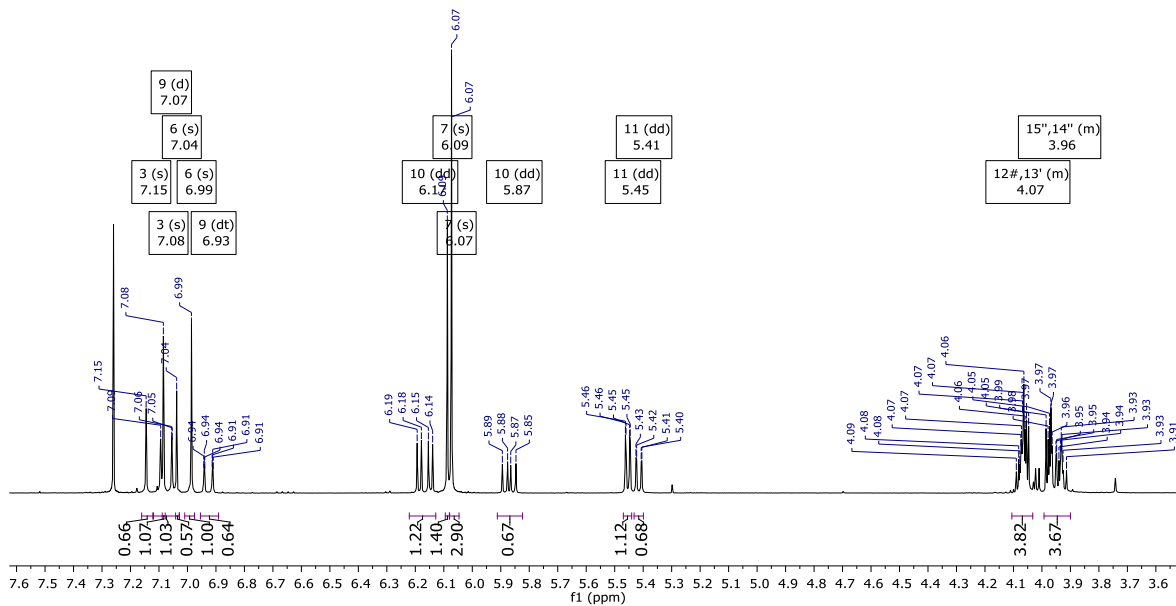
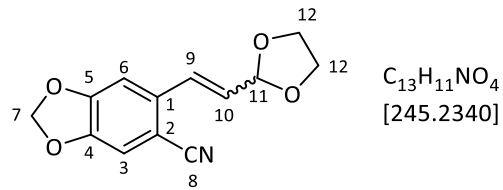
- (95) P. A. Bartlett, J. Myerson, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3950–3952.
- (96) J. S. Yadav, B. Suresh, P. Srihari, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2509–2513.
- (97) R. K. Boeckman, J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1411–1414.
- (98) a) X. Hu, N. Kim, L. Grinius, C. Morris, C. Wallace, G. Mieling, T. Demuth, *Synthesis* **2003**, *2003*, 1732–1738; b) B. R. McDonald, A. E. Nibbs, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 98–101.
- (99) C. Bolm, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 245–256.
- (100) T. Okachi, N. Murai, M. Onaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 85–87.
- (101) G. Bélanger, M. Dupuis, R. Larouche-Gauthier, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3215–3221.
- (102) a) N. Makita, Y. Hoshino, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 941–943; b) W. Zhang, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 286–287.
- (103) E. Torres, Y. Chen, I. C. Kim, P. L. Fuchs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3124–3131.
- (104) a) L. Quteishat, A. Panossian, F. Le Bideau, R. Alsalm, P. Retailleau, C. Troufflard, E. Rose, F. Dumas, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *776*, 35–42; b) Y. Onozaki, N. Kurono, H. Senboku, M. Tokuda, K. Orito, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5486–5495; c) G. Lahm, J.-G. Deichmann, A. L. Rauen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2010–2016; d) C. Wu, M. F. Chan, F. Stavros, B. Raju, I. Okun, S. Mong, K. M. Keller, T. Brock, T. P. Kogan, R. A. Dixon, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1690–1697.
- (105) A. Lewis, J. Wilkie, T. J. Rutherford, D. Gani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3777–3794.
- (106) M. Kassiou, C. Beinart, S. D. Banister, C. S.P. McErlean, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5345–5347.
- (107) N. K. Sharma, C. R. Gade, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 5424–5428.
- (108) J. Reichertz, *Enantioselektive Synthese von Virginiae Butanolid Vorstufen*. Masterarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2015**.
- (109) J. Häusler, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *1992*, 1231–1237.
- (110) R. Breinbauer, J. Ivkovic, C. Lembacher-Fadum, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10456–10460.
- (111) Wills, Martin, Morris, David J., A. S. Partridge, C. V. Manville, D. T. Racys, G. Woodward, G. Docherty, M. Wills, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 209–212.
- (112) J. Mann, S. E. Piper, Yeung, Lilan K. P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2081–2088.
- (113) M. Matveenko, O. J. Kokas, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3683–3685.
- (114) V. P. Kashparova, V. A. Klushin, I. Y. Zhukova, I. S. Kashparov, D. V. Chernysheva, I. B. Il'chibaeva, N. V. Smirnova, E. S. Kagan, V. M. Chernyshev, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3517–3521.
- (115) Ham, Jungyeob, Kim, Taejung, K. H. Jeong, K. S. Kang, M. Nakata, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1704–1712.
- (116) a) A. E. Gatland, B. S. Pilgrim, P. A. Procopiou, T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14555–14558; b) P. Bałczewski, M. Koprowski, A. Bodzioch, B. Marciniak, E. Rózycka-Sokołowska, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2899–2902;
- (117) W.-J. Cho, T. N. Le, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 476–480.
- (118) W.-J. Cho, T. N. Le, S. G. Gang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2768–2772.
- (119) T. M. Cresp, M. V. Sargent, P. Vogel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 37–41.
- (120) Barratt, Brendon J. W., C. J. Easton, D. J. Henry, Li, Iris H. W., L. Radom, J. S. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13306–13311.

-
- (121) G. Z. Raskil'dina, Y. Legostaeva, L. Garifullina, R. Sultanova, G. Ishmuratov, S. Zlotskii, *Lett. Org. Chem.* **2016**, *13*, 652–656.
- (122) A. Sudau, *Synthesis and Reactions of Planar Chiral Azoninones - Total Syntheses of Pumiliotoxins*. Dissertation, Freie Universität Berlin, **2002**.
- (123) U. Nubbemeyer, A. Sudau, W. Münch, J.-W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3304–3314.
- (124) K. C. Nicolaou, G. Bellavance, M. Buchman, K. K. Pulukuri, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15636–15639.
- (125) A. S.-Y. Lee, C.-W. Wu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12531–12542.

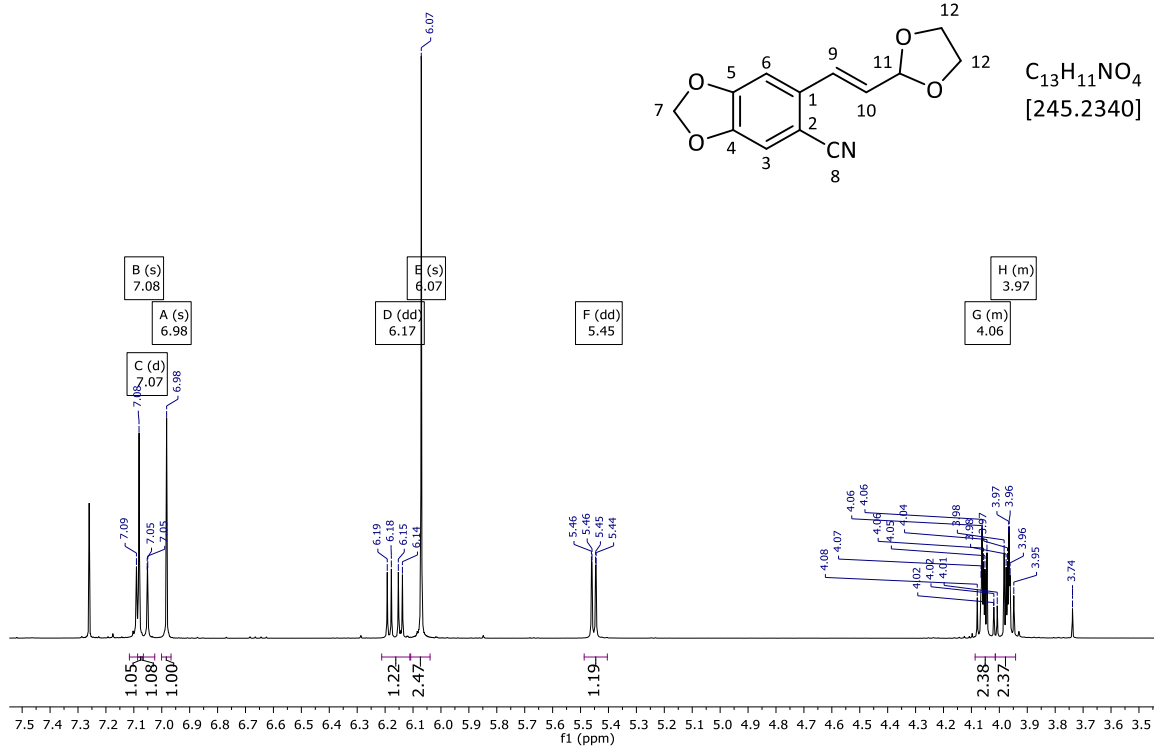
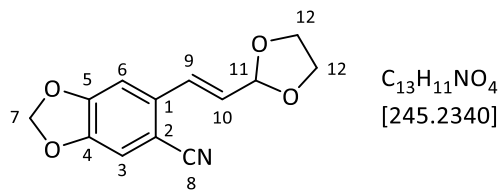
Spektrenanhang

2-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-vinyl)-4,5-methylenedioxybenzonnitril (320)

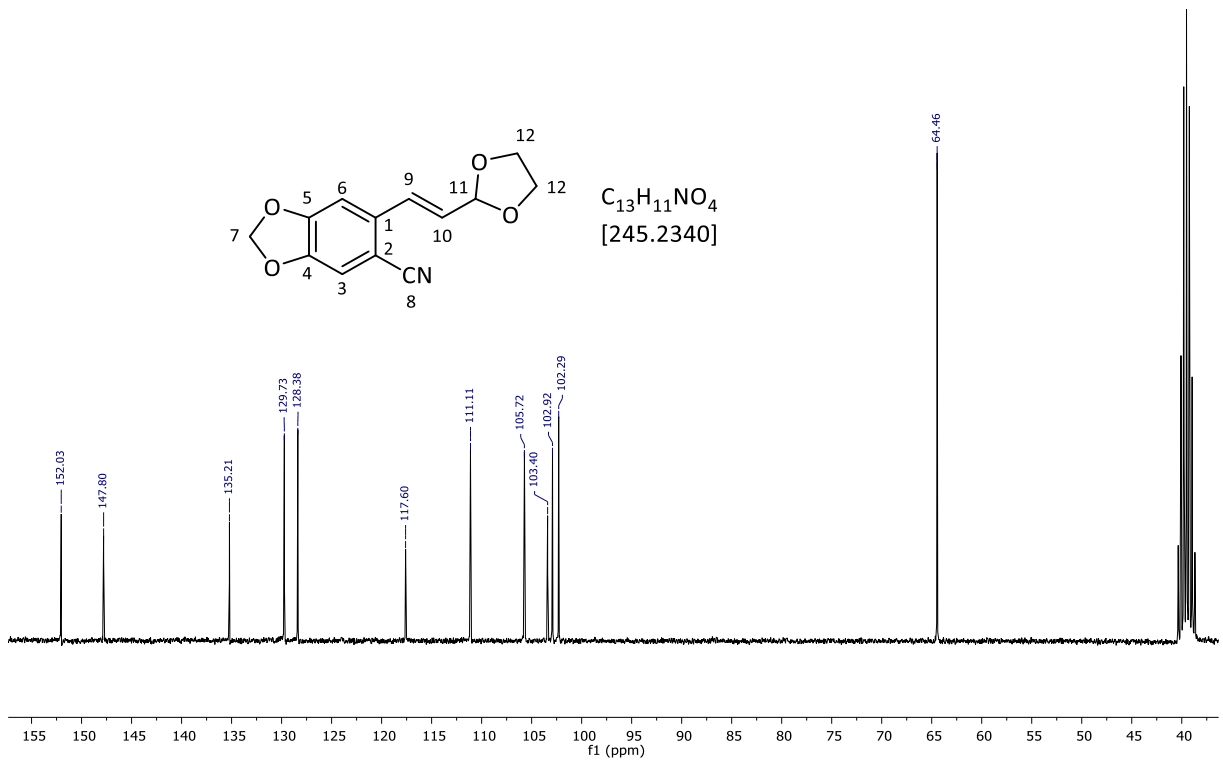
238/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2R2b
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1601B} tag 38



409/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2R2-F1.1
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1601D} tag 9

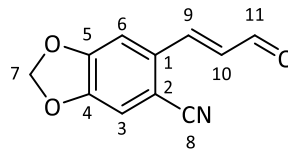


144.2.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS2R2c1.1
c13_1h.bbfo DMSO {C:\Bruker\av300\automation\3-1803B} nacht 44

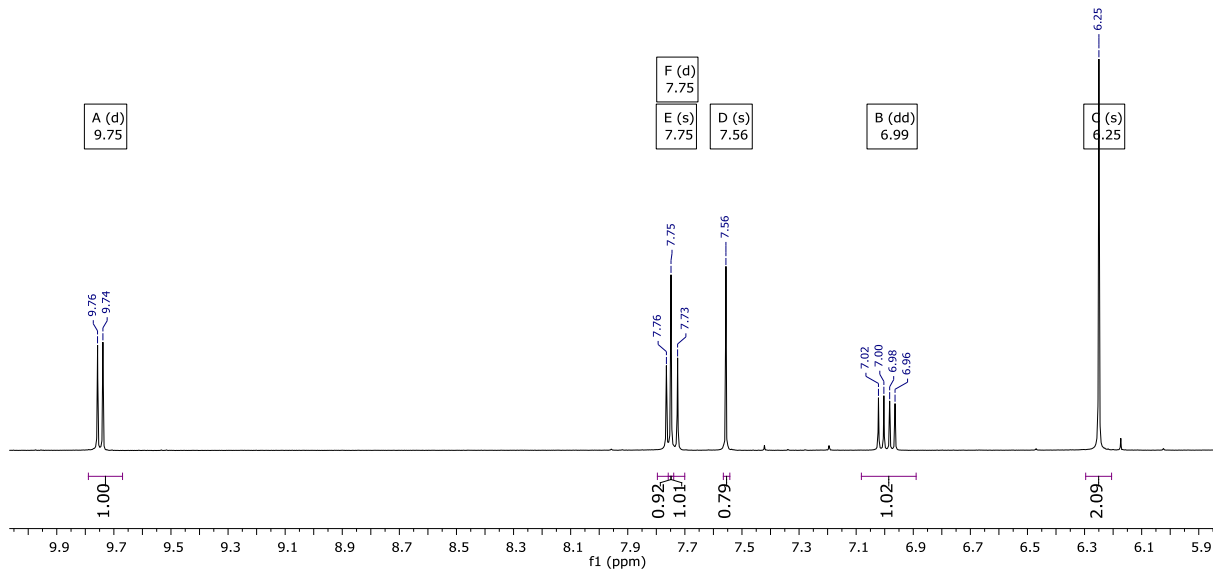


E-2-(3-Oxopropen-1-yl)-4,5-methylenedioxybenzonnitril (453)

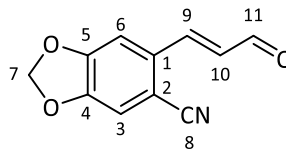
406.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2R2-F22-34
 h1_64.bbfo DMSO {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1512C} tag 6



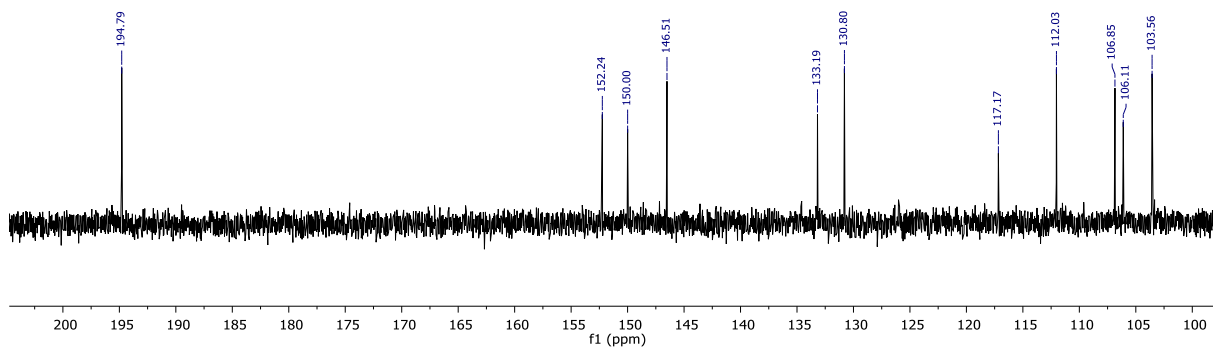
$C_{11}H_7NO_3$
 [201.1810]



355/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2R2-F22-34
 c13_2h.bbfo DMSO {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1601C} nacht 55

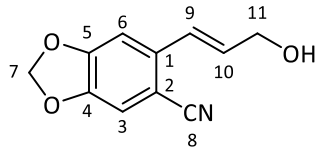


$C_{11}H_7NO_3$
 [201.1810]

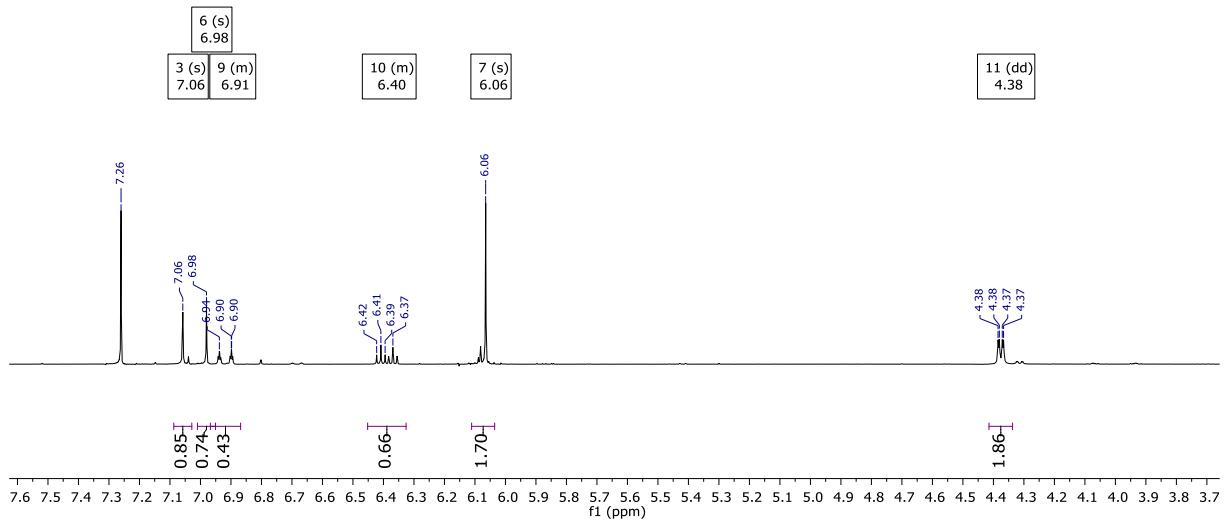


2-(3-Hydroxypropen-1-yl)-4,5-methylenedioxybenzonnitril (310)

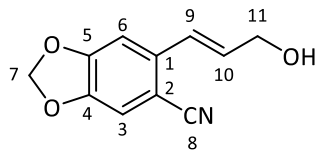
529/1
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS2R4
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1601B} tag 29



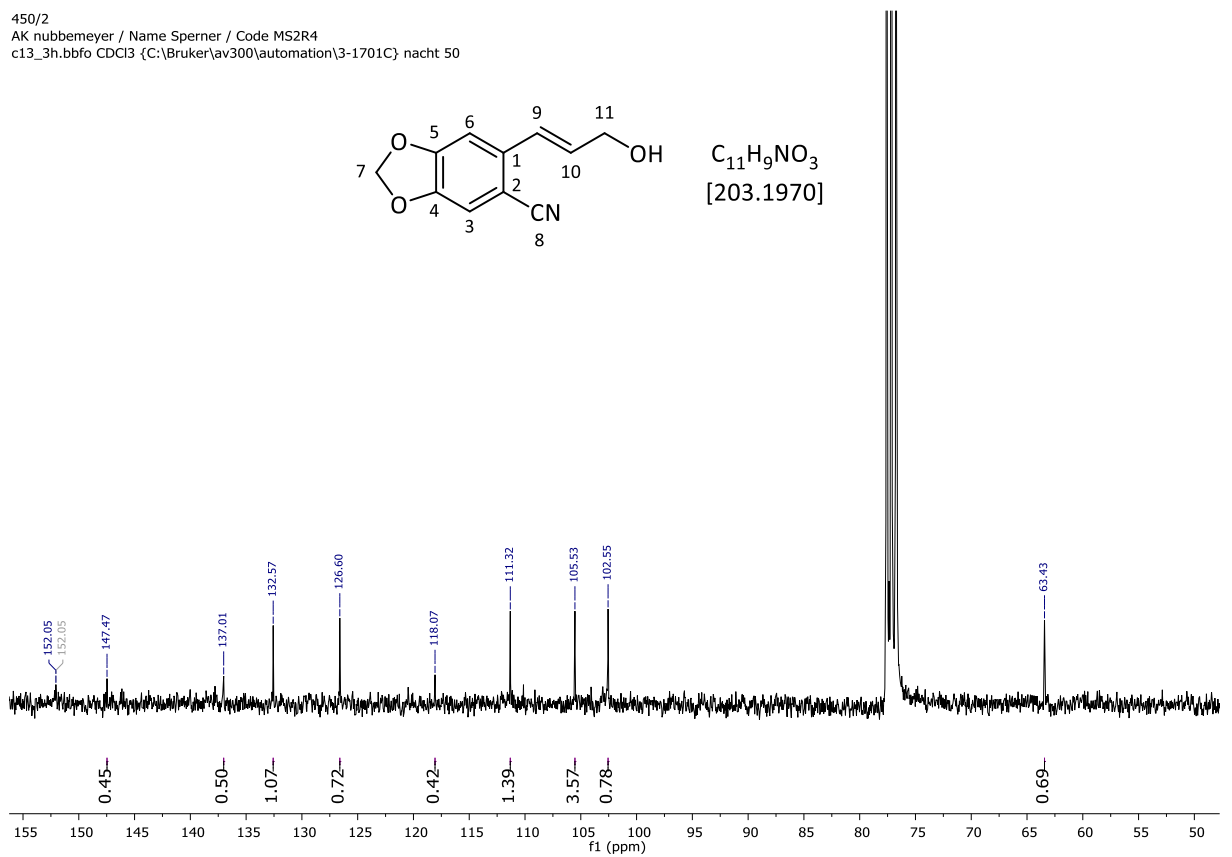
$C_{11}H_9NO_3$
 [203.1970]



450/2
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS2R4
 c13_3h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1701C} nacht 50

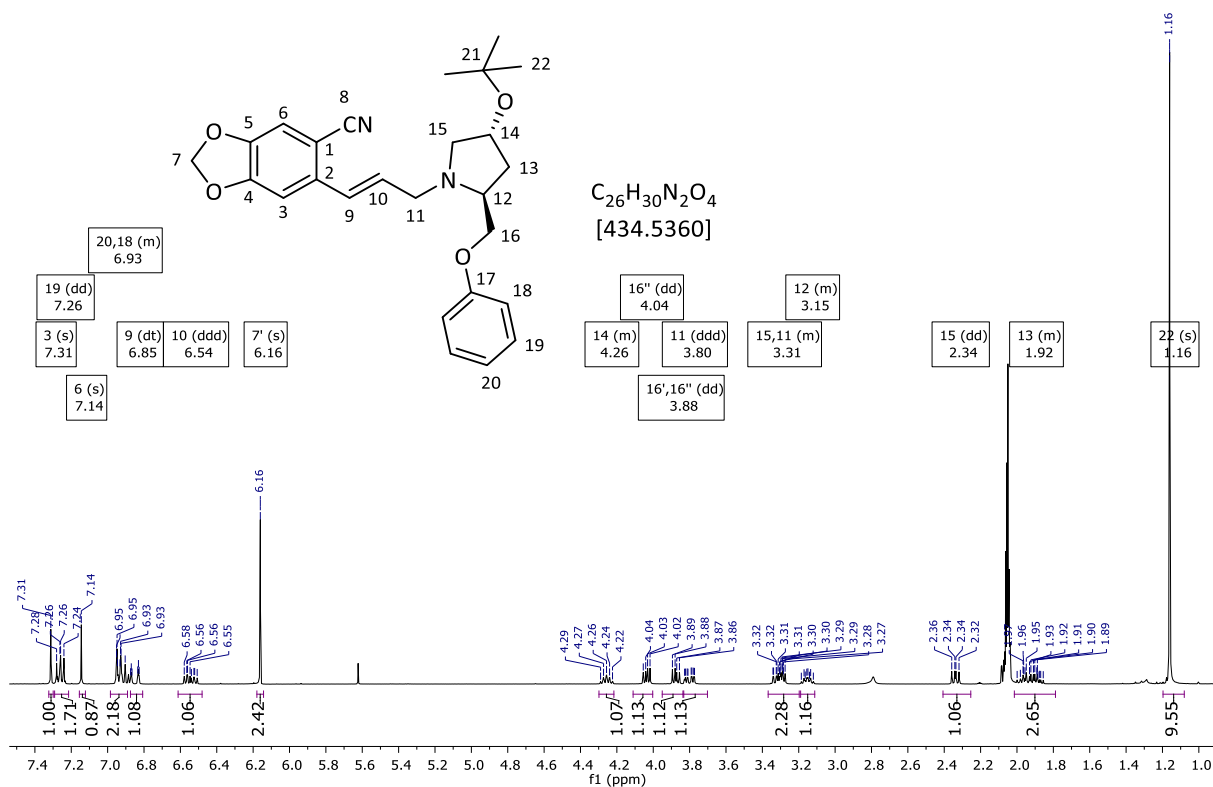


$C_{11}H_9NO_3$
 [203.1970]

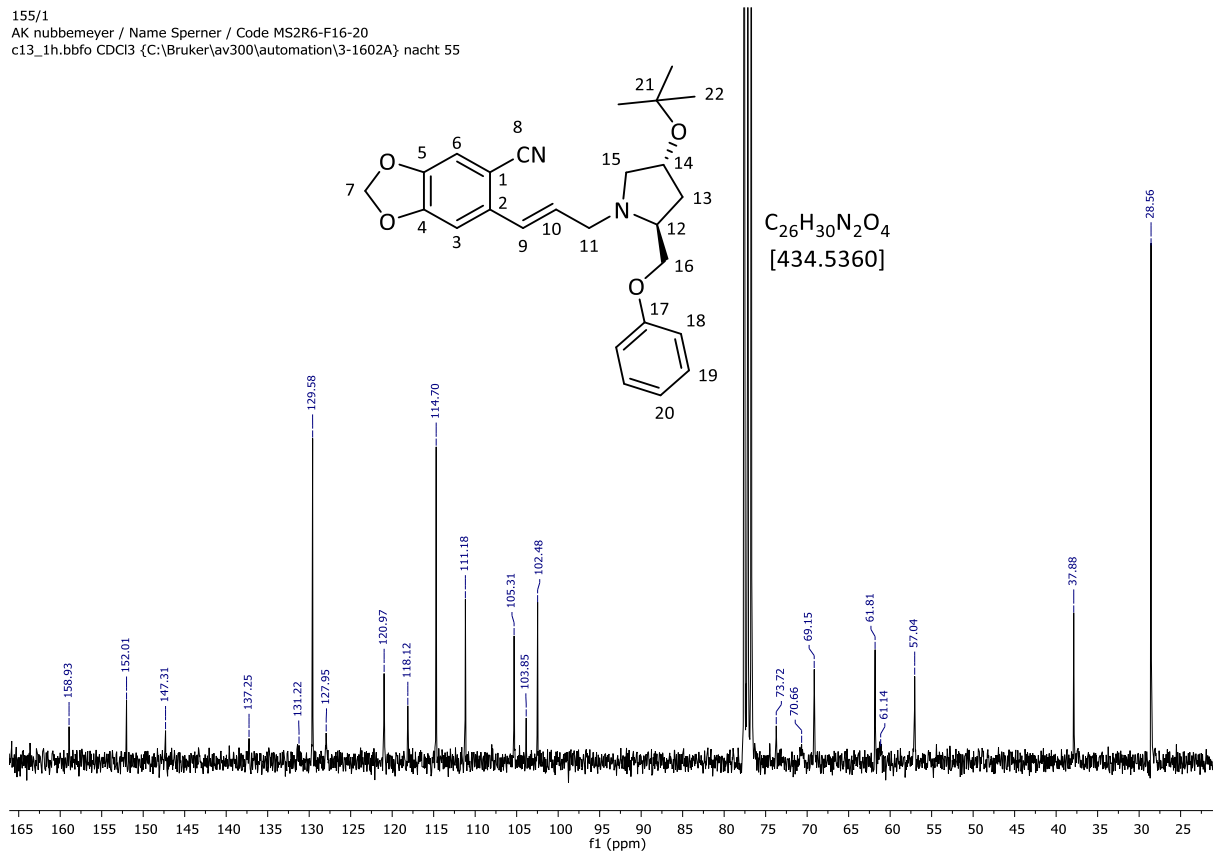


(2*S*,4*R*)-1-((*E*)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-cyanophenyl)-prop-2-enyl)-4-(*tert*-butoxy)-2-(phenoxy)methyl)-pyrrolidin (321)

426/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS6R2-F21-30
 h1_64.bbfo Acetone {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1602A} tag 26

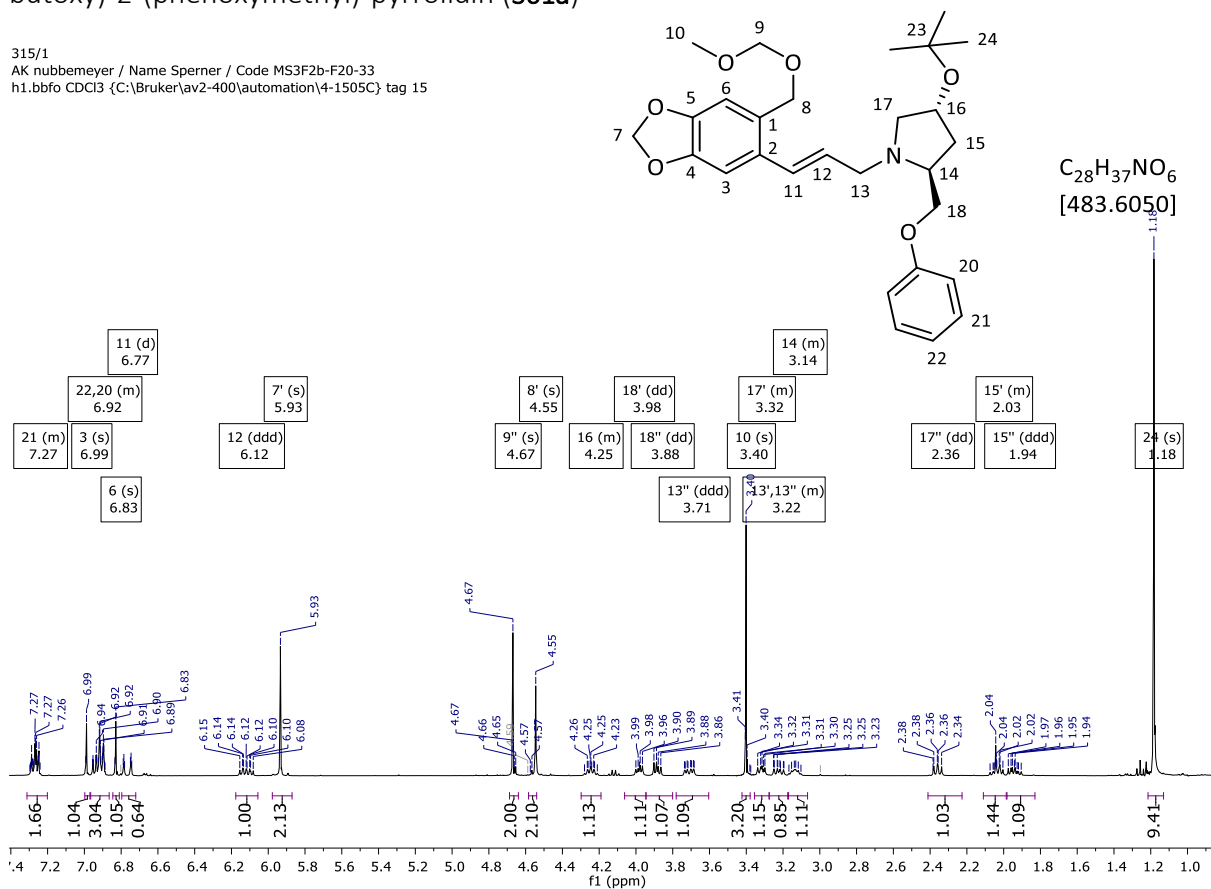


155/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2R6-F16-20
 c13_1h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av300\automation\3-1602A} nacht 55

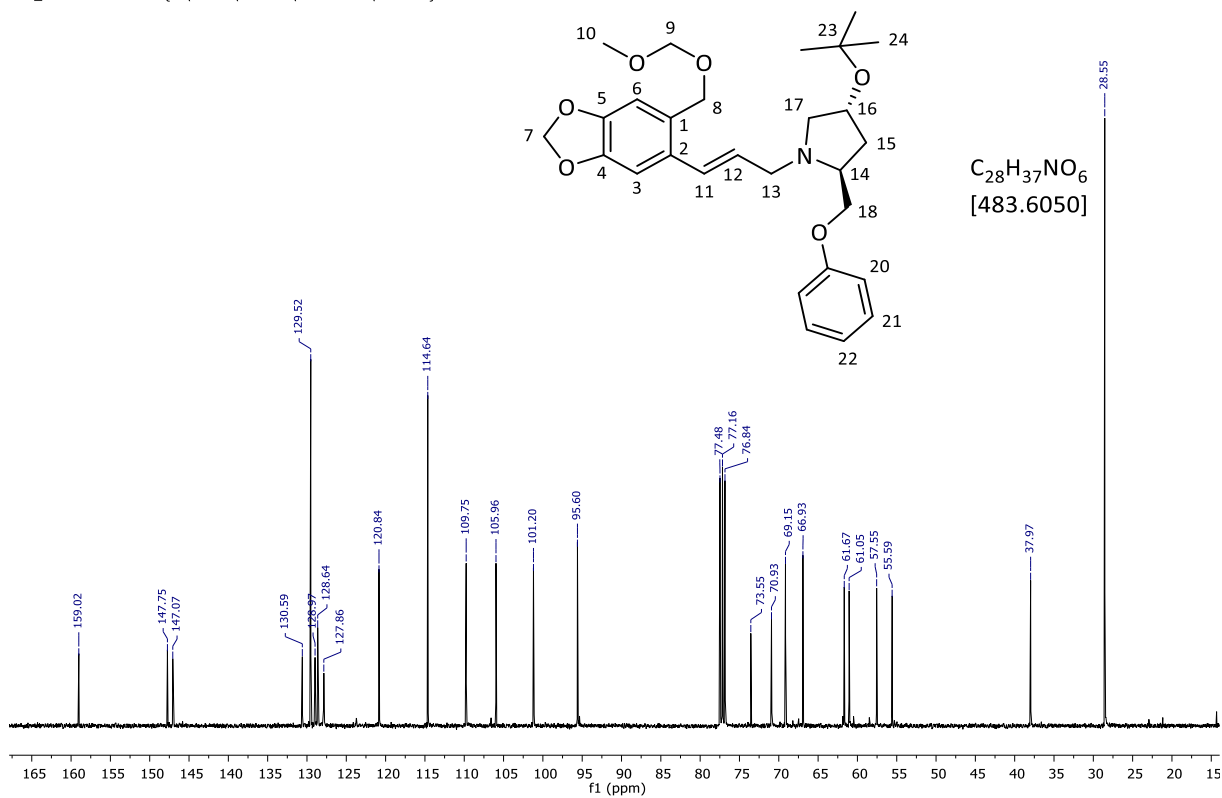


(2*S*,4*R*)-1-((*E*)-3-(4,5-Methyendioxy-2-((methoxymethoxymethyl)-phenyl)-allyl)-4-(*tert*-butoxy)-2-(phenoxy-methyl)-pyrrolidin (**301a**)

315/1
AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3F2b-F20-33
h1.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1505C} tag 15

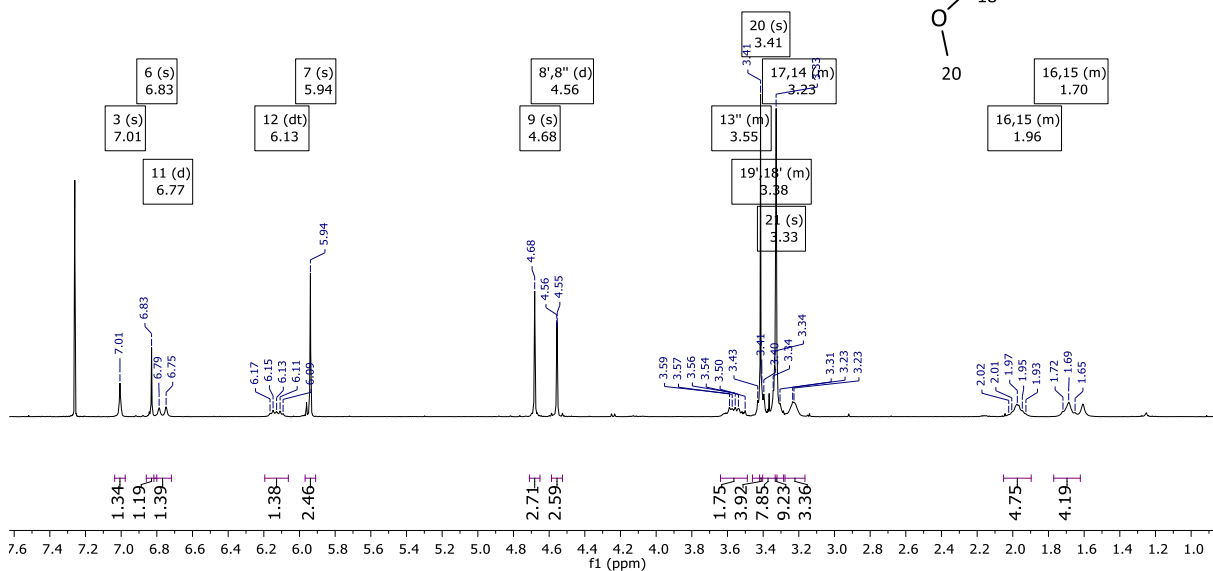
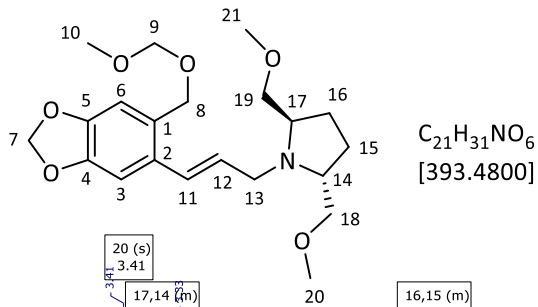


245/1
AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3F2-F20-33
c13_30min.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1505C} nacht 45

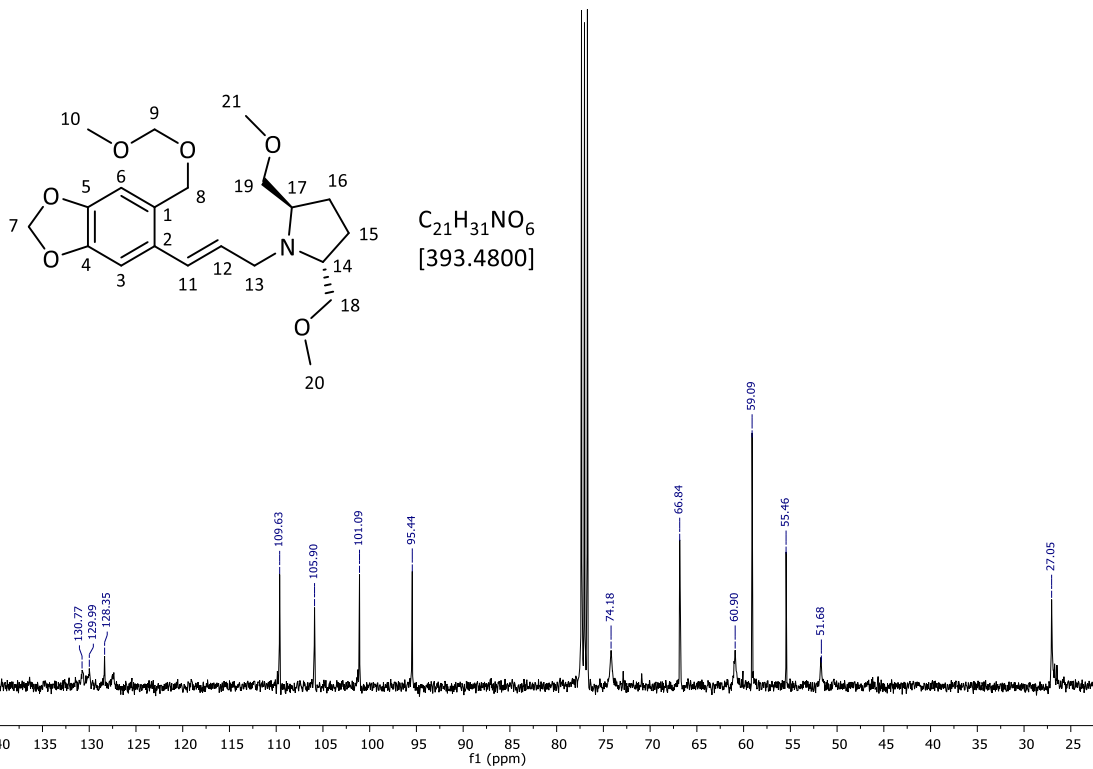


(2*S*,4*R*)-2,5-Bis(methoxymethyl)-1-((*E*)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-prop-2-enyl)-pyrrolidin (**301b**)

140/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code M51V4-F7-15
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1603D} tag 40

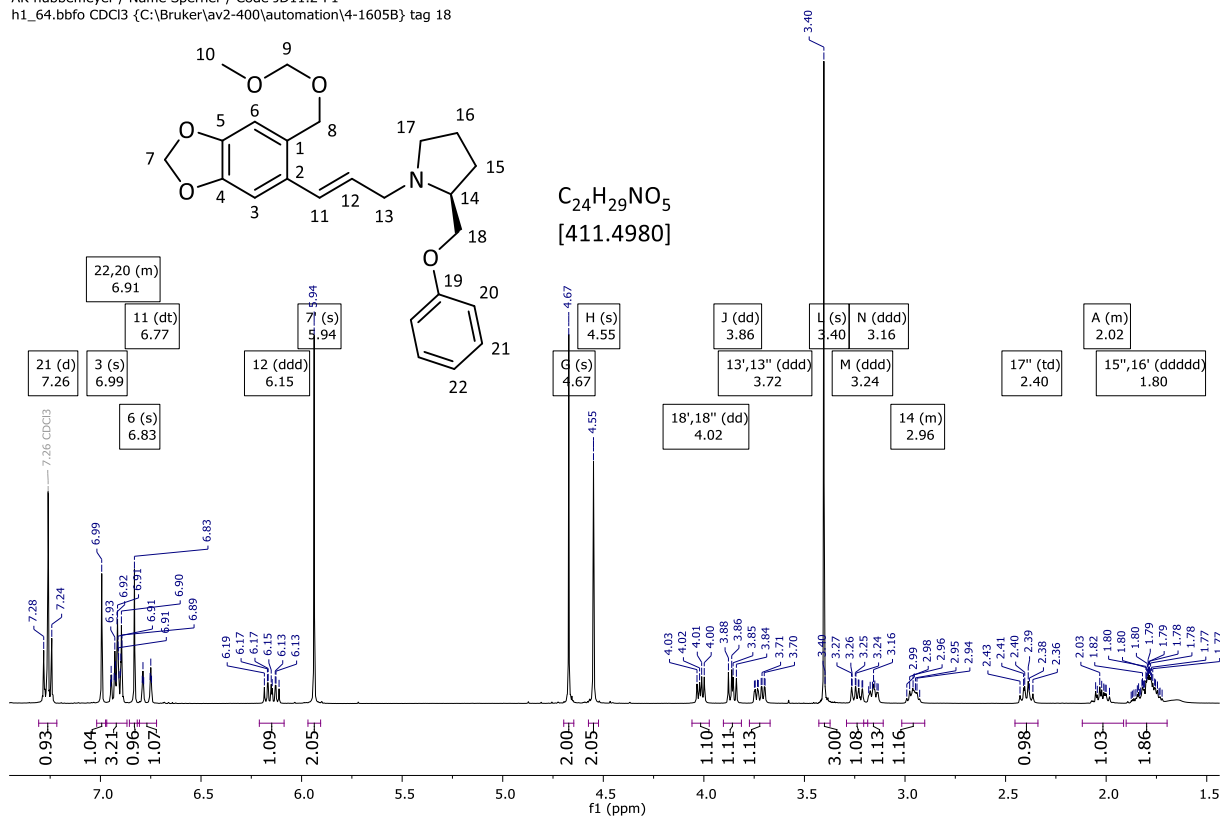


242/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code M51V4-F7-16
 c13_30min.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1701B} Nacht 42

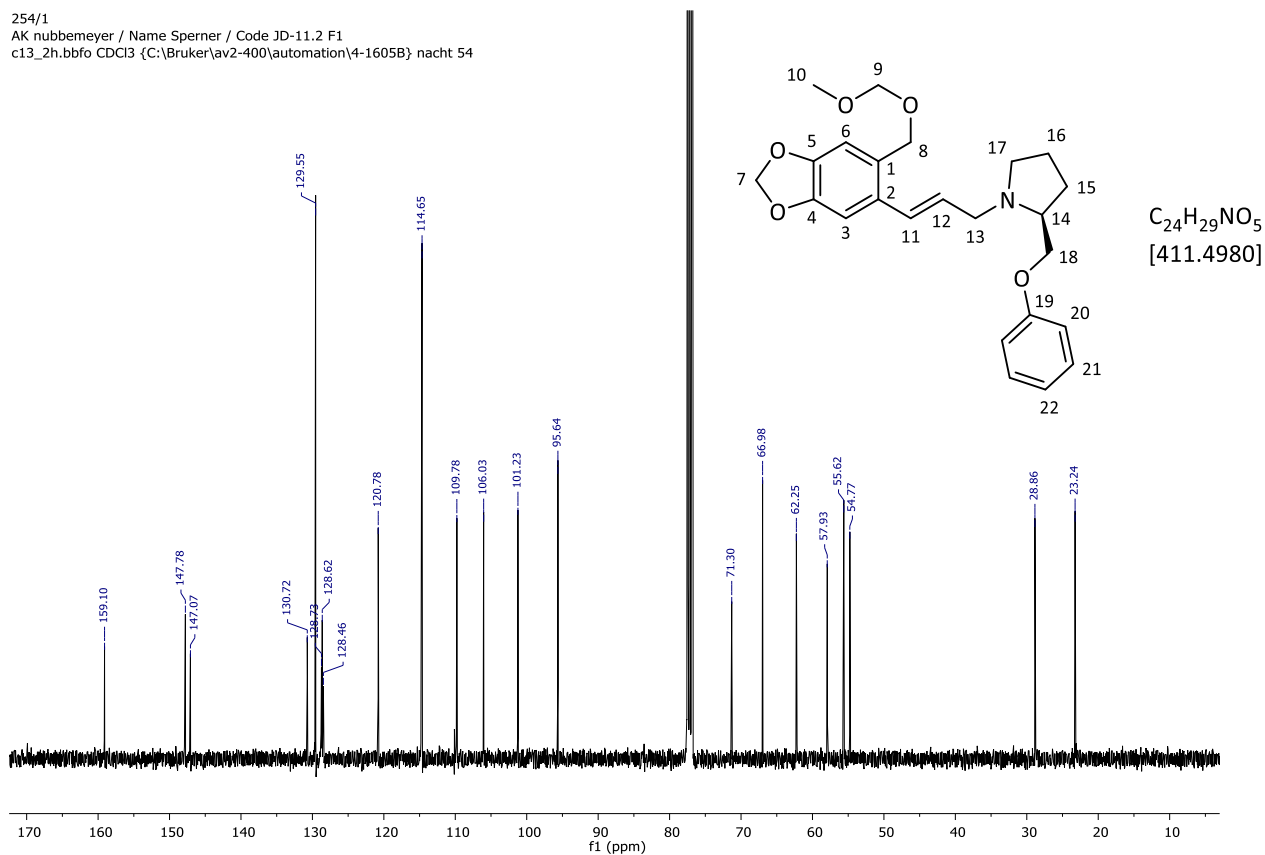


(4S)-1-((E)-3-(4,5-Methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-prop-2-enyl)-2-(phenoxy-methyl)-pyrrolidin (301c)

518.1.fid
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code JD11.2-F1
 h1_64.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1605B} tag 18

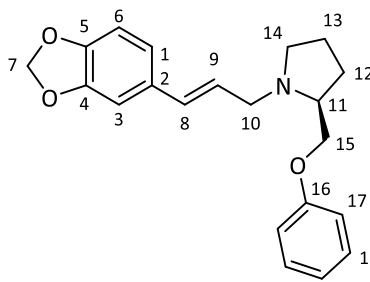


254/1
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code JD-11.2 F1
 c13_2h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1605B} nacht 54

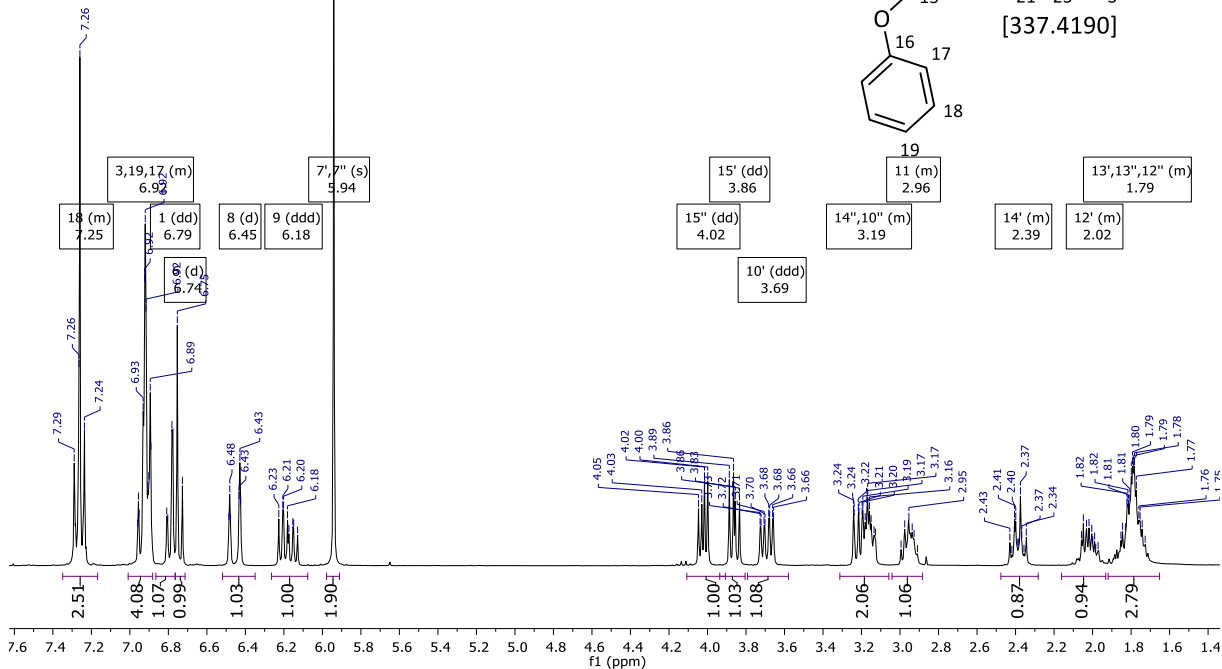


(4S)-1-((E)-3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-prop-2-enyl)-2-(phoxymethyl)-pyrrolidin (304)

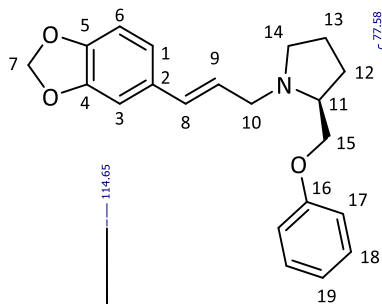
511.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1AE3-S2-F2
 h1.bbfo CDCl3 (C:\Bruker\av300\automation\3-1704C) tag 11



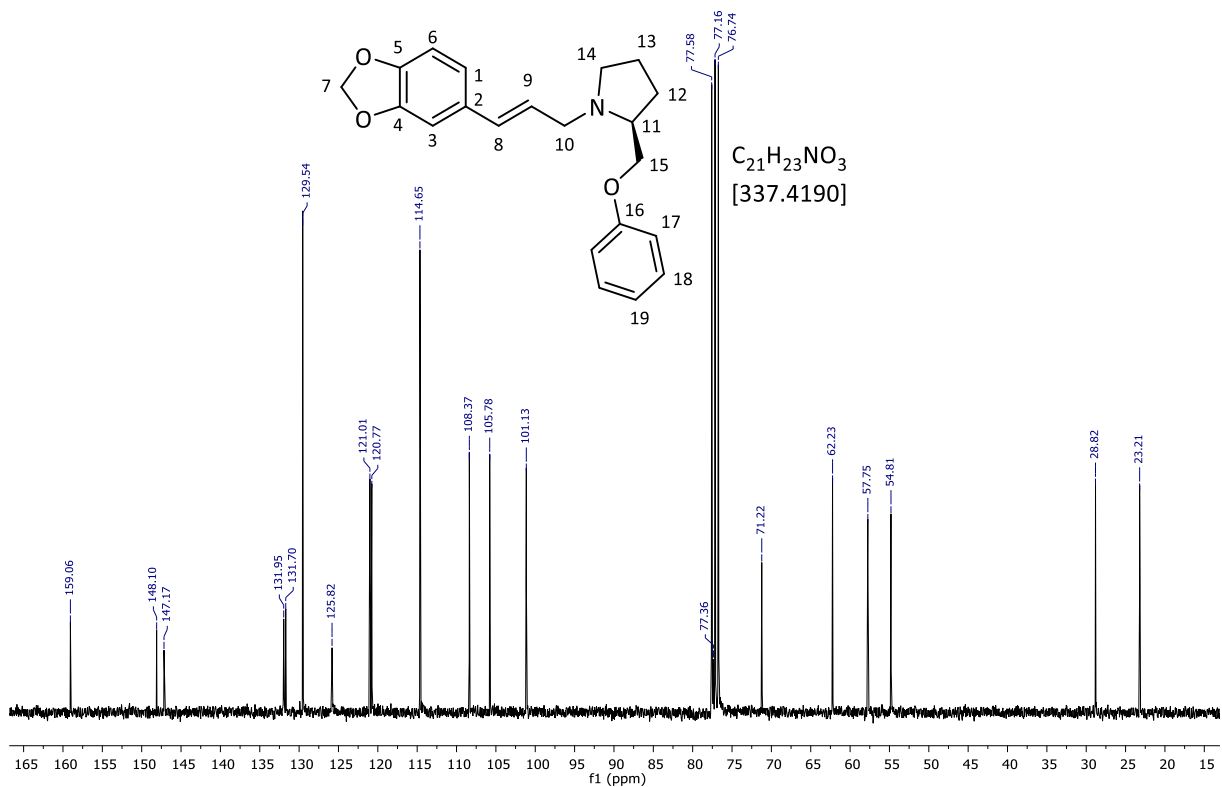
C₂₁H₂₃NO₃
 [337.4190]



155.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1AE3-S2-F2
 c13_1h.bbfo CDCl3 (C:\Bruker\av300\automation\3-1704D) nacht 55



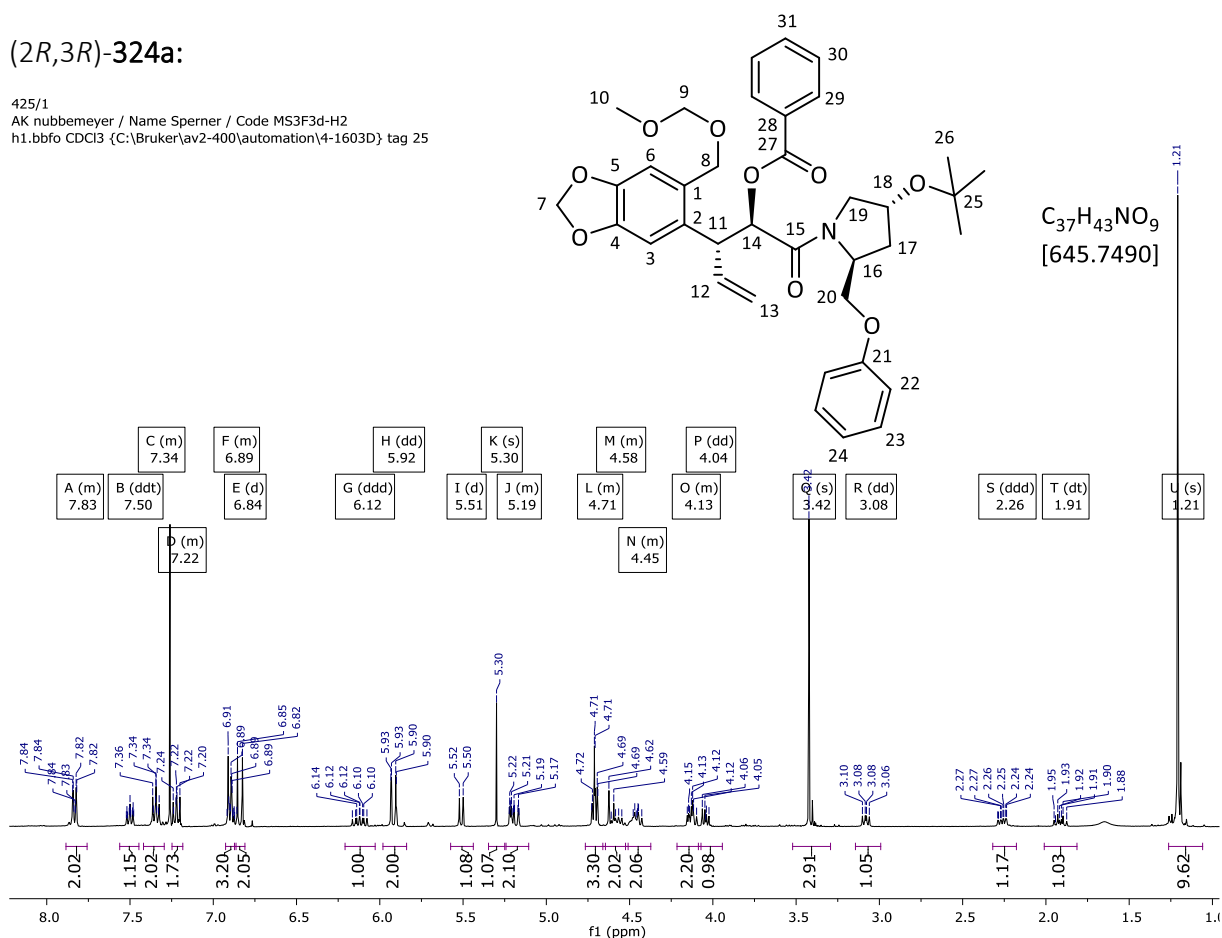
C₂₁H₂₃NO₃
 [337.4190]



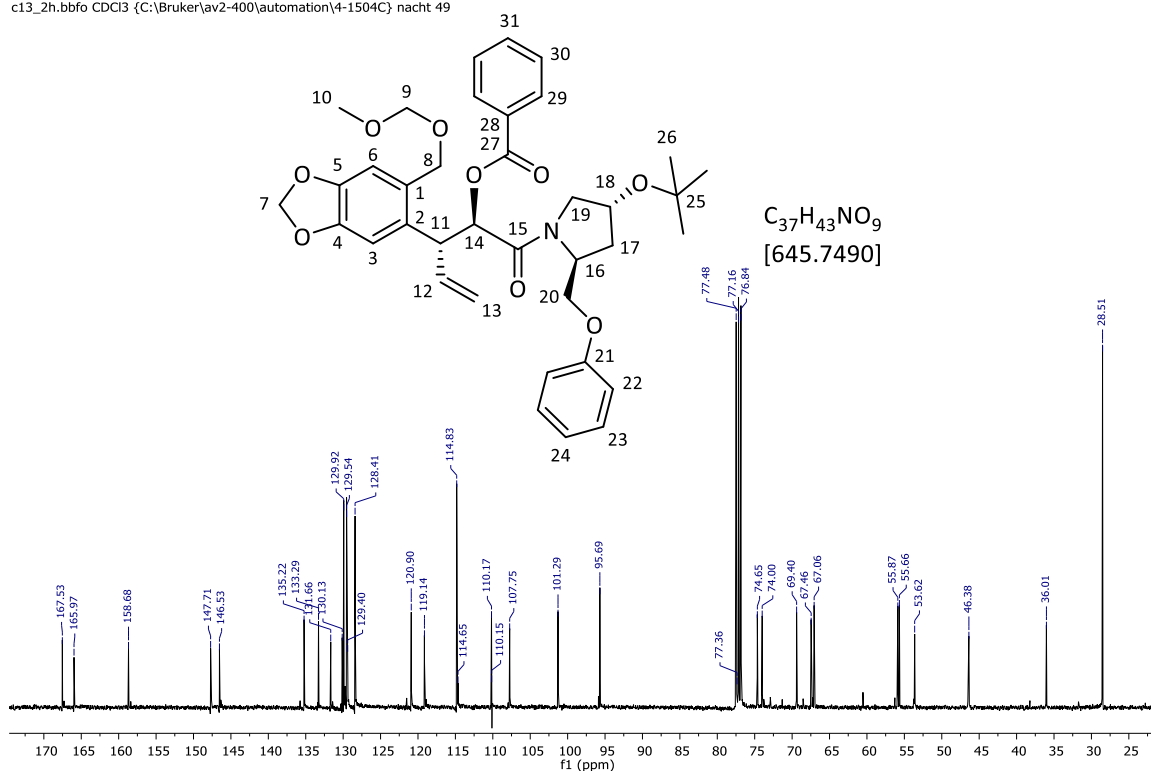
2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-
(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**324a**)

(2*R*,3*R*)-**324a**:

425/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS3F3d-H2
h1.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1603D} tag 25

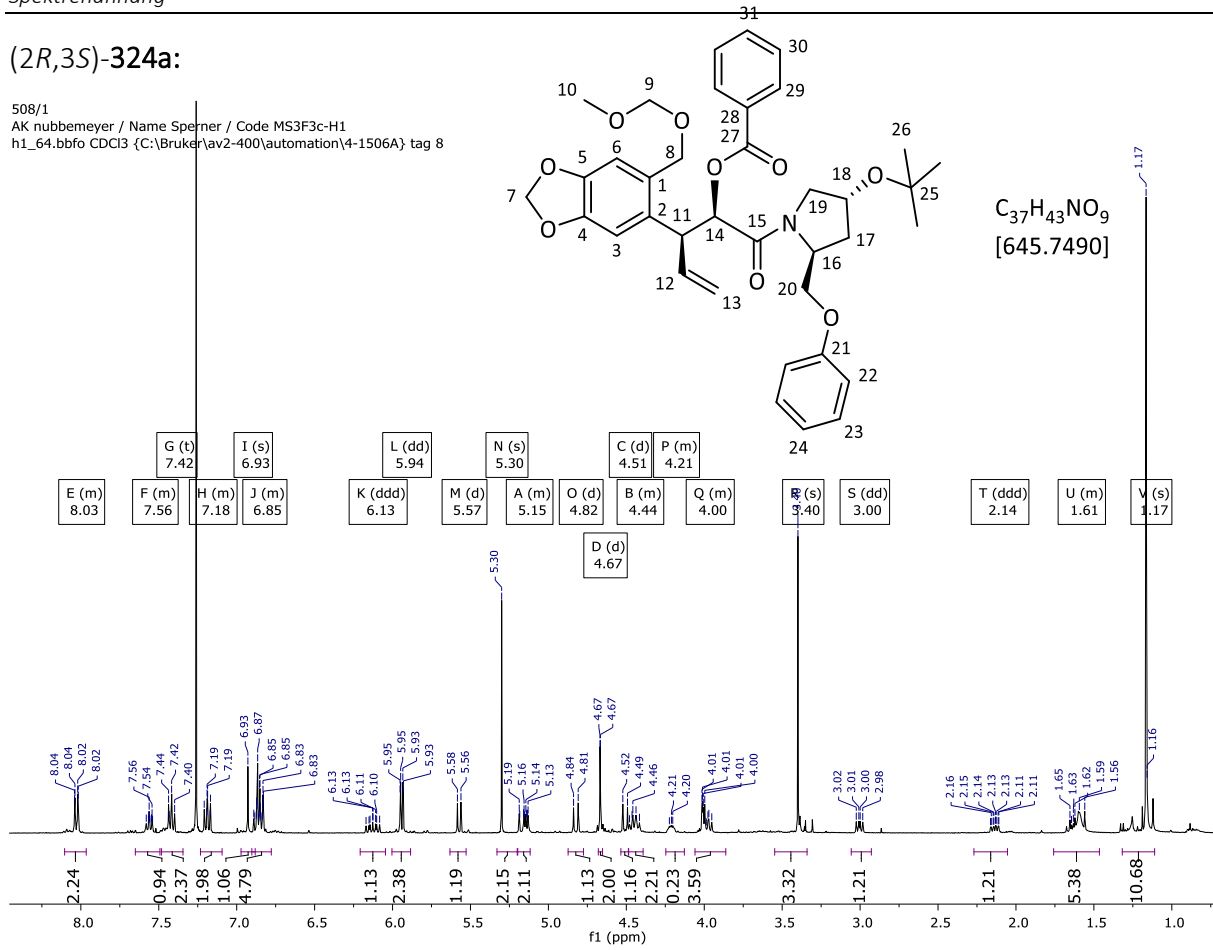


249/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS5E2-H2-1 / Nachreinigung
c13_2h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1504C} nacht 49

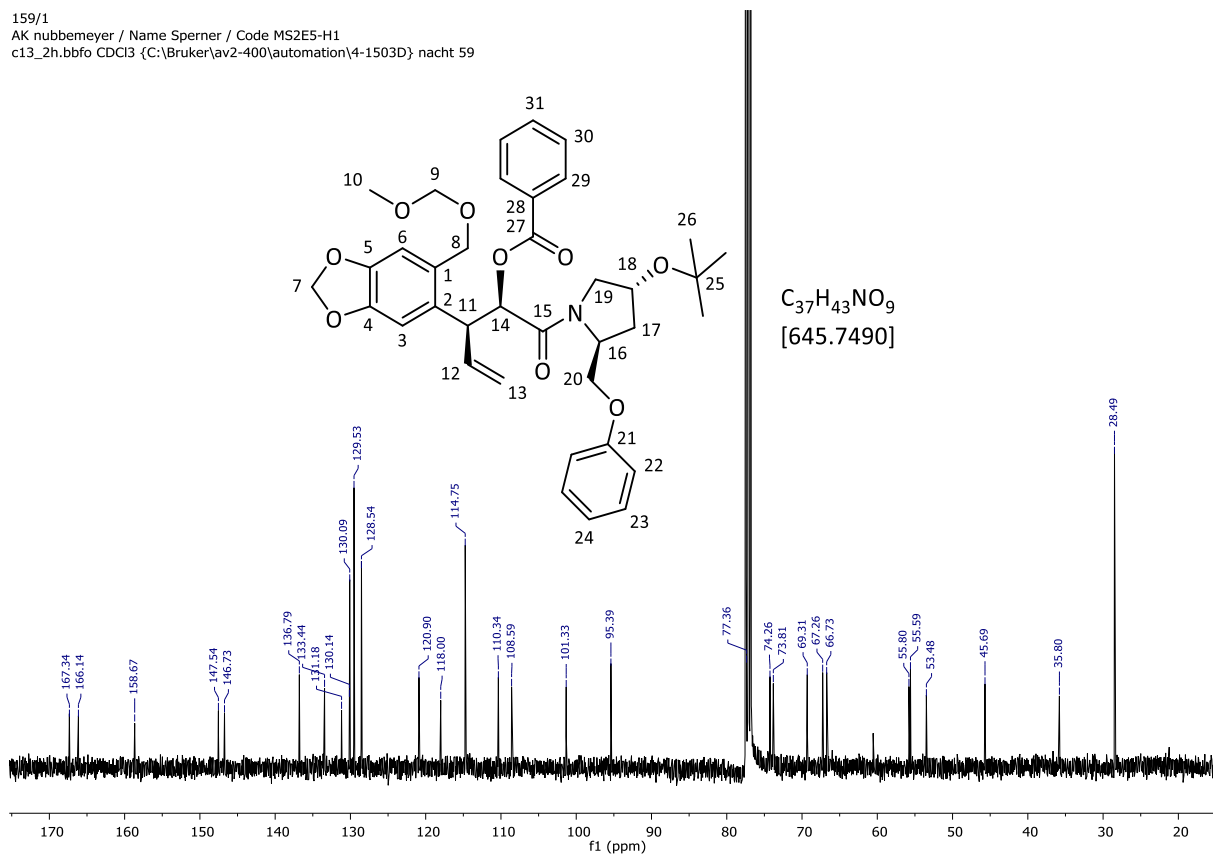


(2*R*,3*S*)-324a:

508/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3F3c-H1
 h1_64.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1506A} tag 8

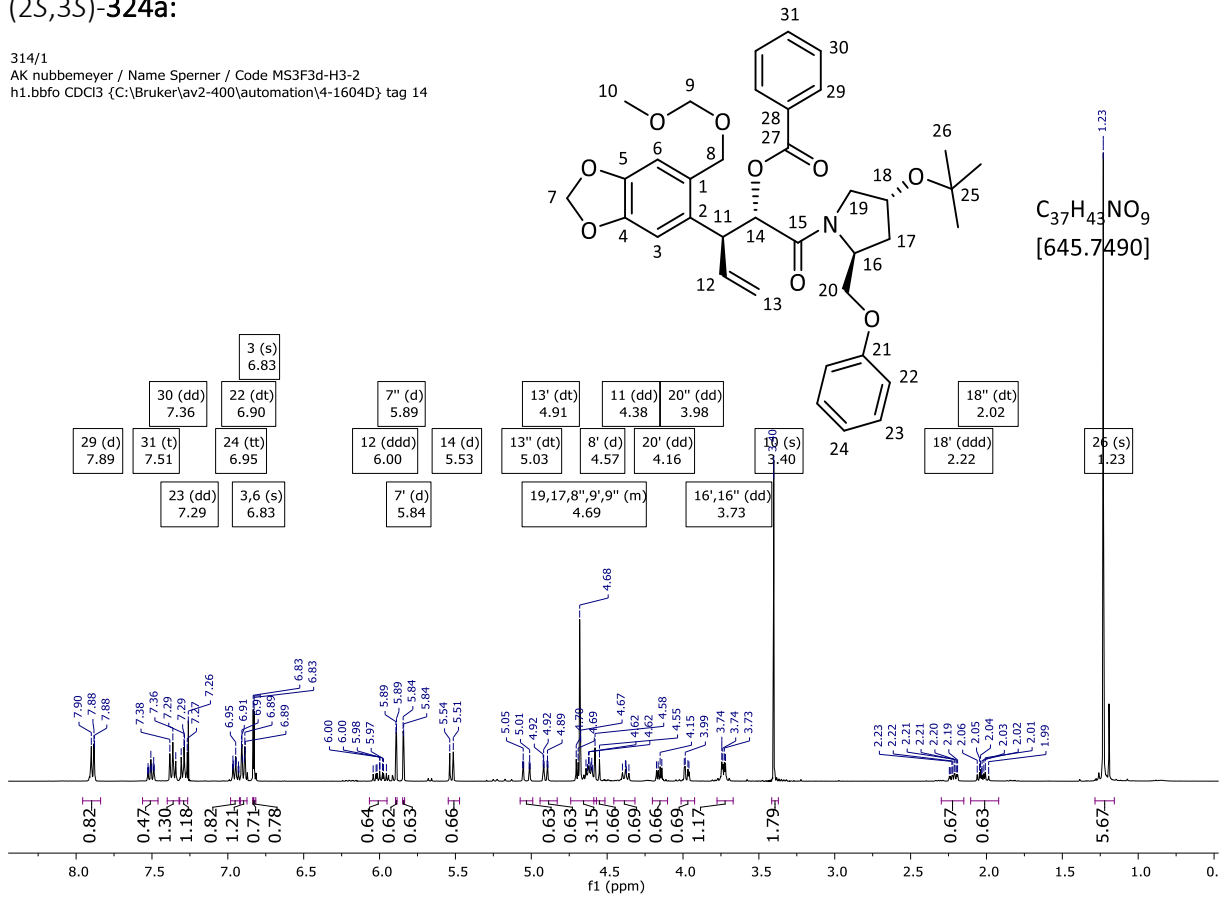


159/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2E5-H1
 c13_2h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1503D} nacht 59

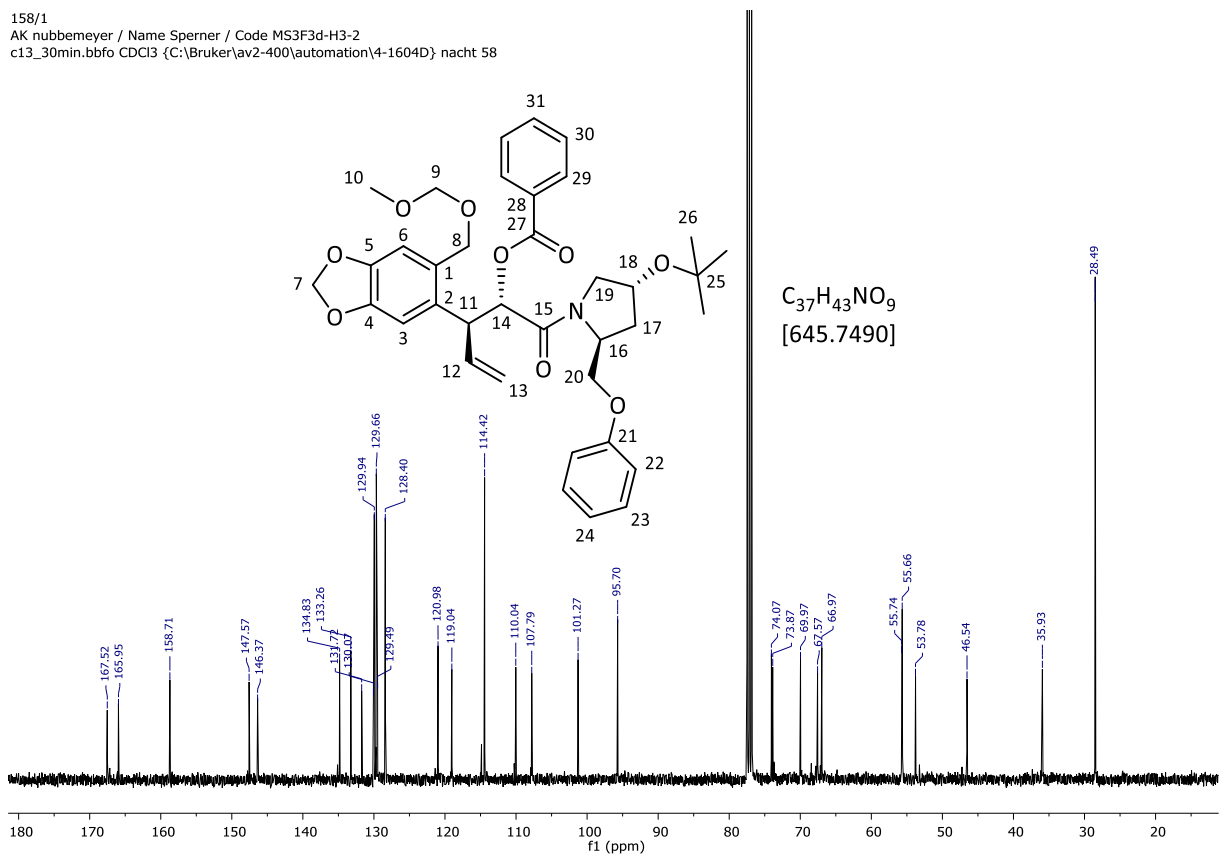


(2*S*,3*S*)-324a:

314/1
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS3F3d-H3-2
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1604D} tag 14



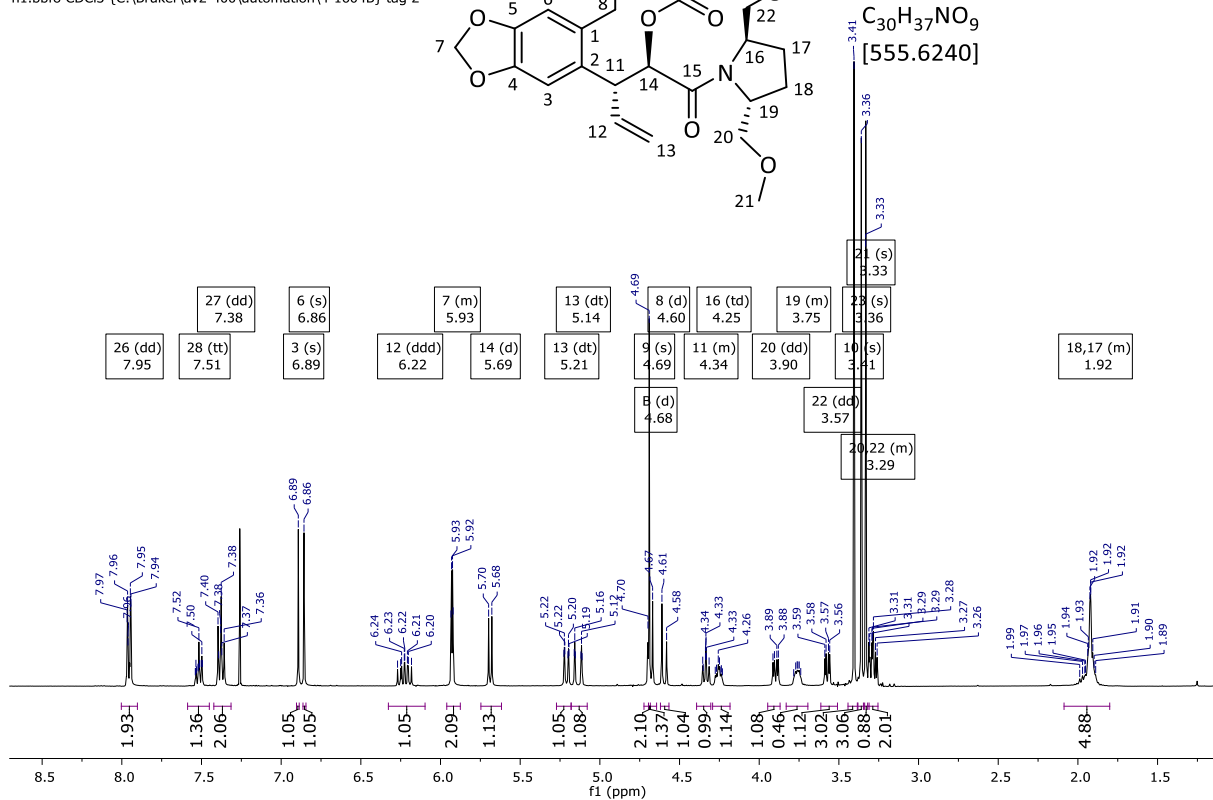
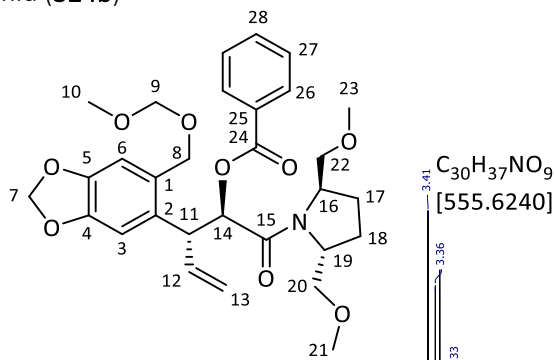
158/1
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS3F3d-H3-2
 c13_30min.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1604D} nacht 58



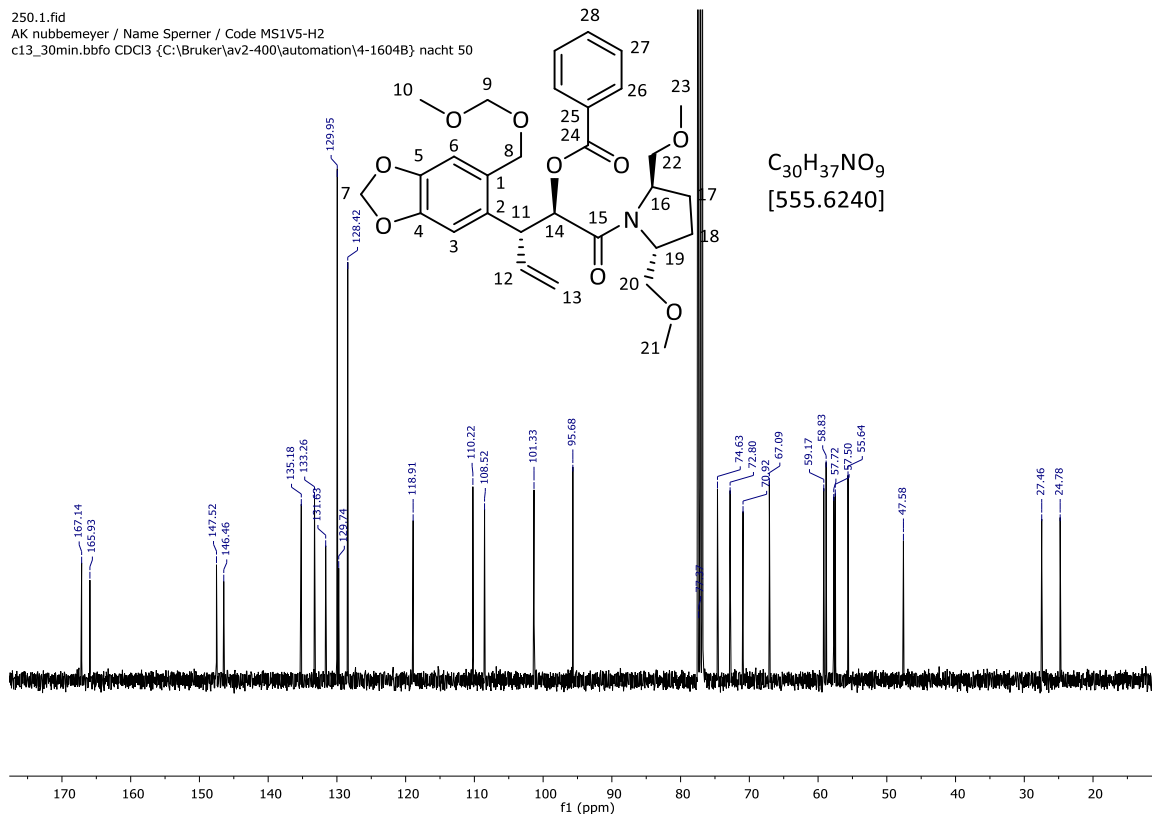
2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-((2*S*,5*S*)-2,5-bis(methoxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**324b**)

(2*R*,3*R*)-**324b**:

602/1
AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1V5-H2
h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1604B} tag 2

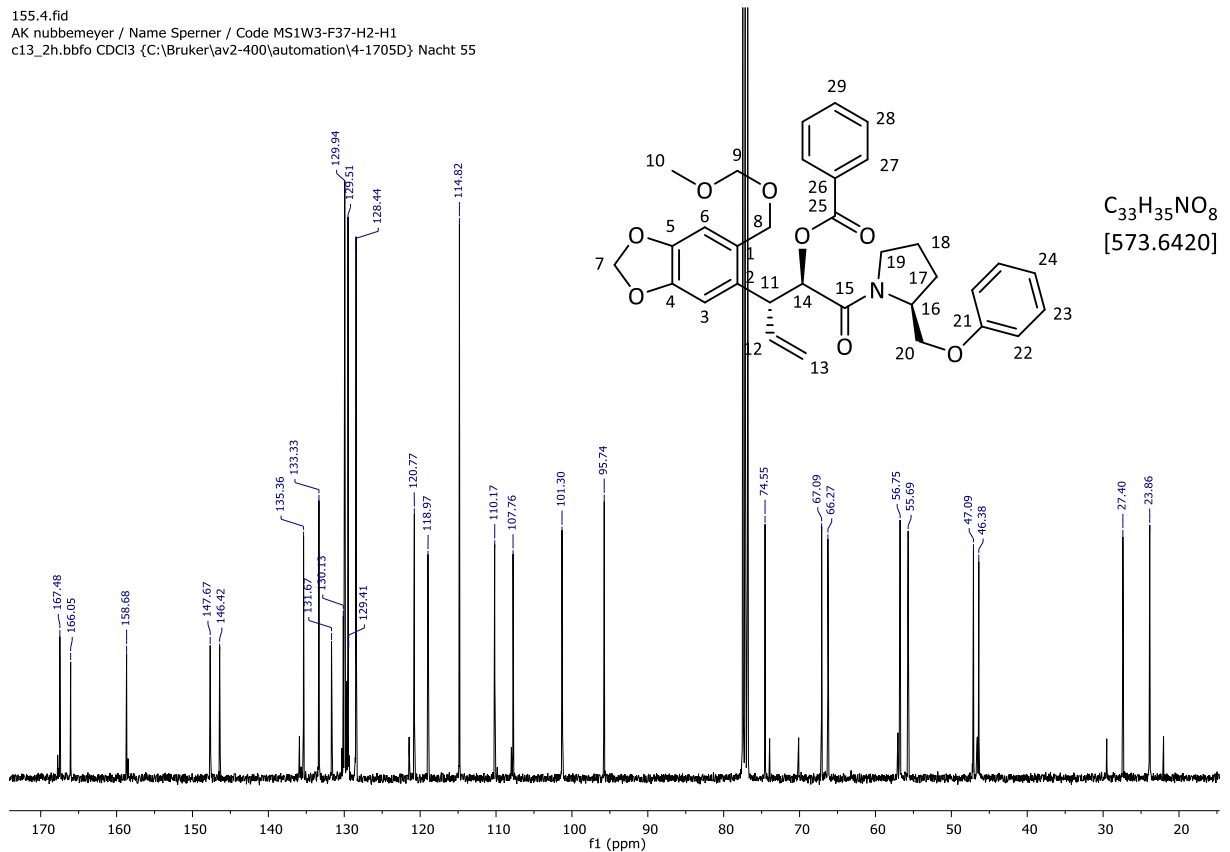
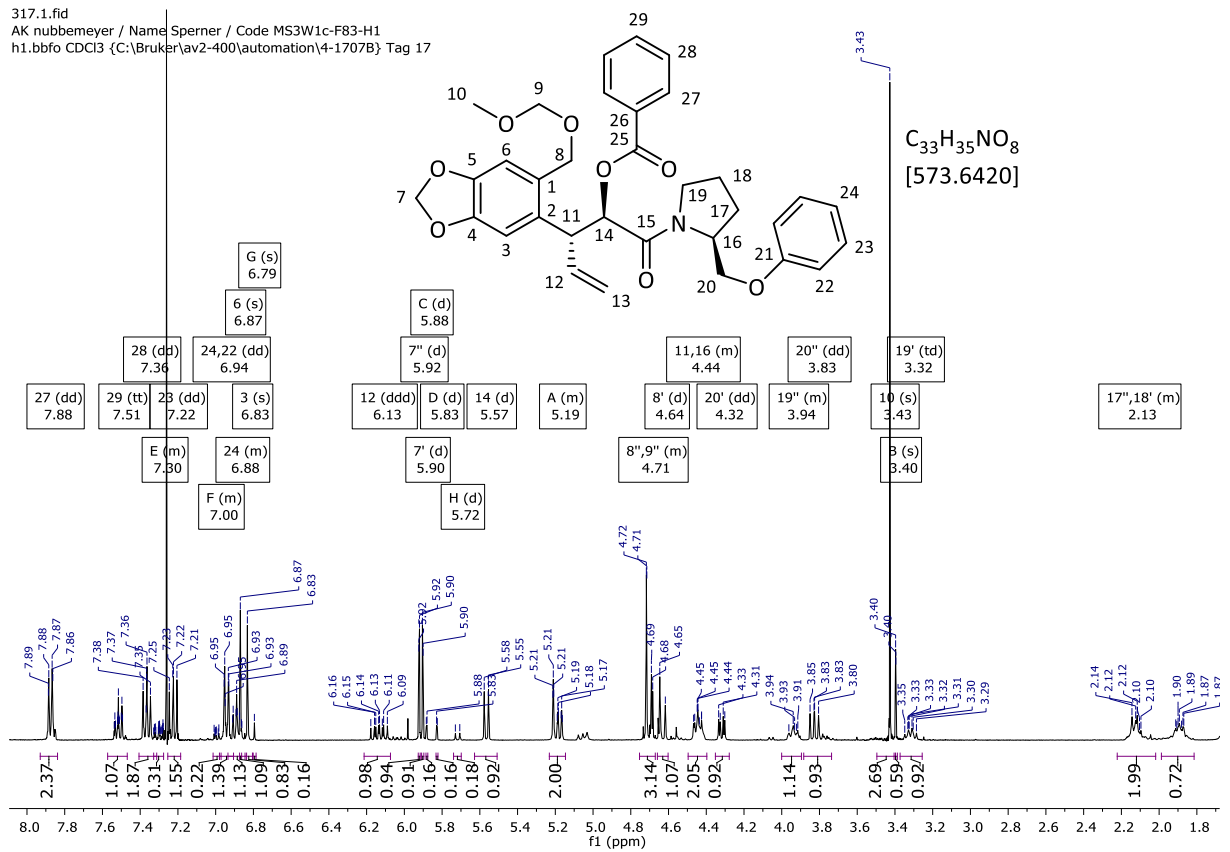


250.1.fid
AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1V5-H2
c13_30min.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1604B} nacht 50



2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-((S)-
(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**324c**)

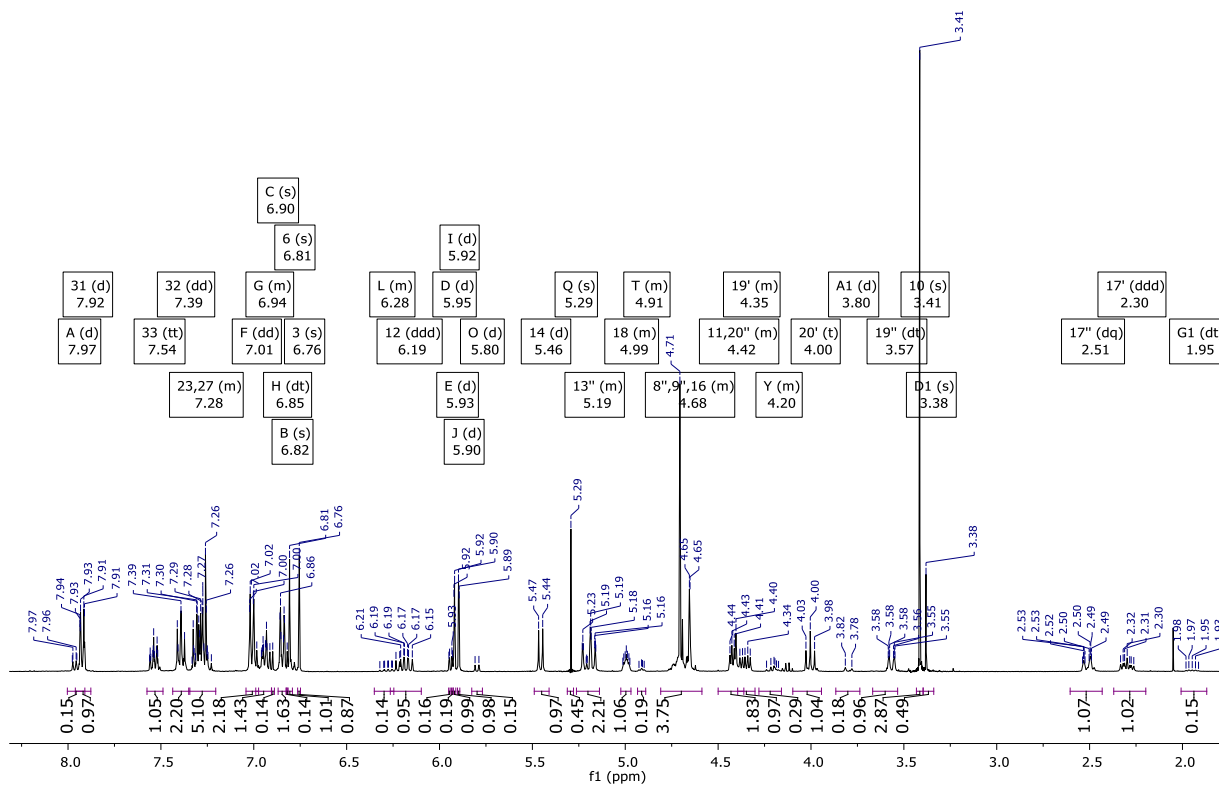
(2*R*,3*R*)-**324c**:



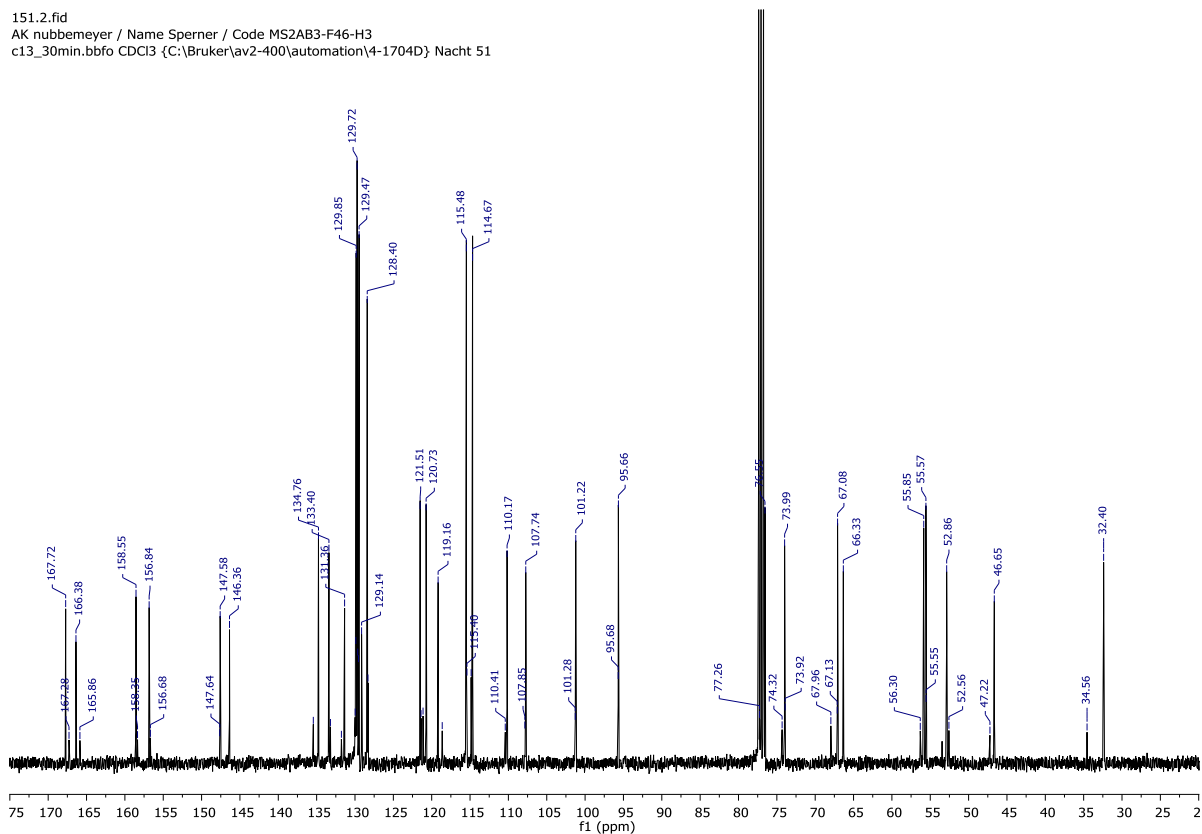
2-Benzoyloxy-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)-4-pentensäure-
(2S,4R-(4-phenoxy-2-phenoxy-methyl)-pyrrolidinyl)-amid (324d)

(2S,3S)-324d:

151.1.fid
AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2AB3-F46-H3
h1_nacht.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1704D} Nacht 51



151.2.fid
AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2AB3-F46-H3
c13_30min.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1704D} Nacht 51

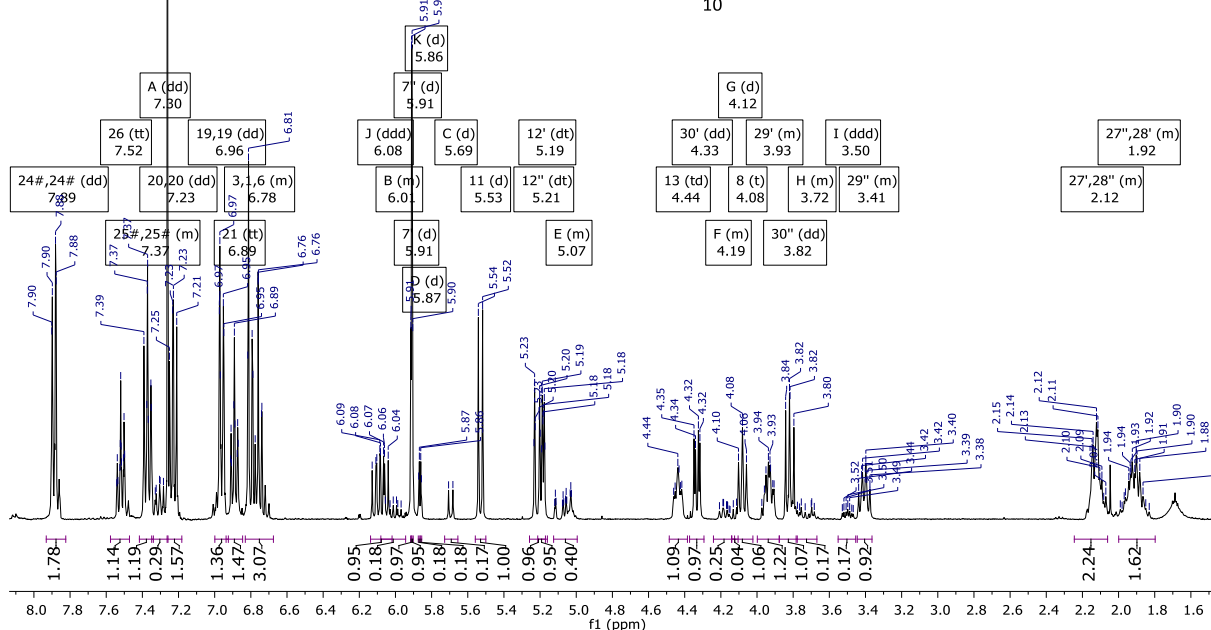
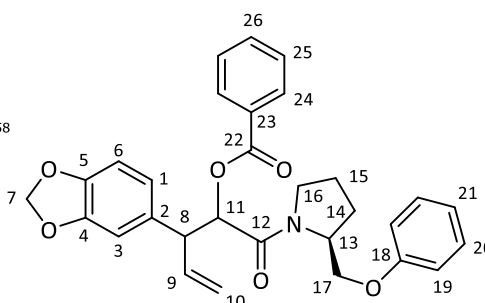


4.11.1 2-Benzyloxy-3-[4,5-(methylenedioxyphenyl)]-4-pentensäure-((S)-(2-phenoxyethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**341**)

(-)-anti-**341**:

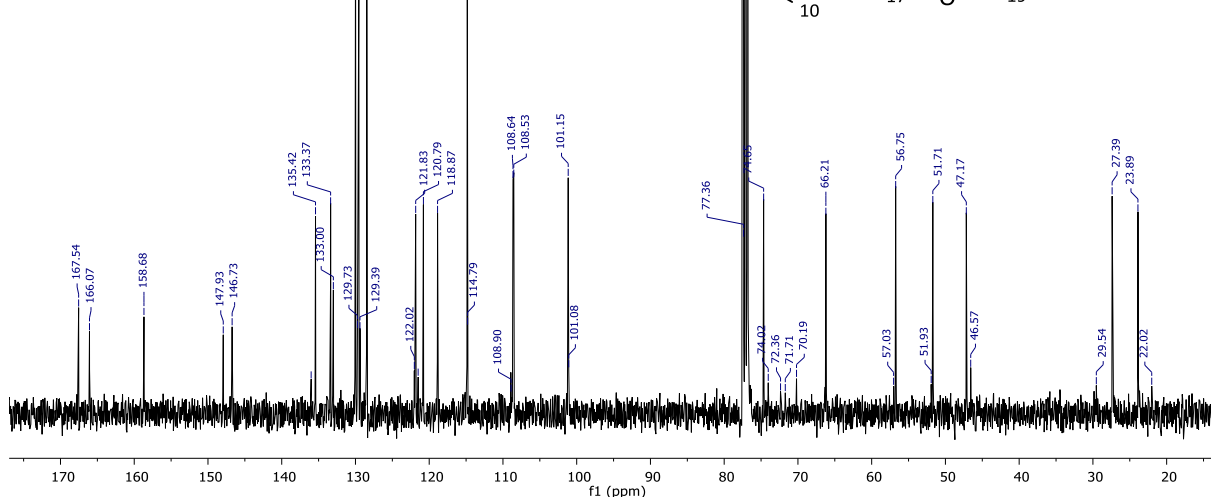
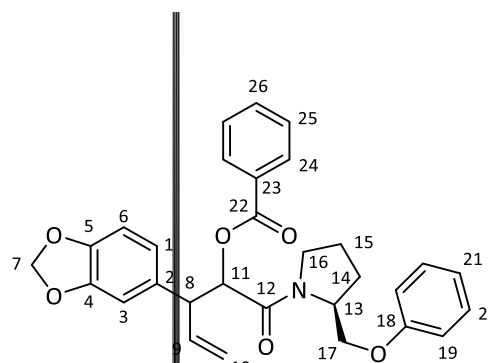
158.1.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AE4-F81-H1
h1_nacht.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1705E} Nacht 58

C₃₀H₂₉NO₆
[499.5630]



158.5.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AE4-F81-H1
c13_30min.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1705E} Nacht 58

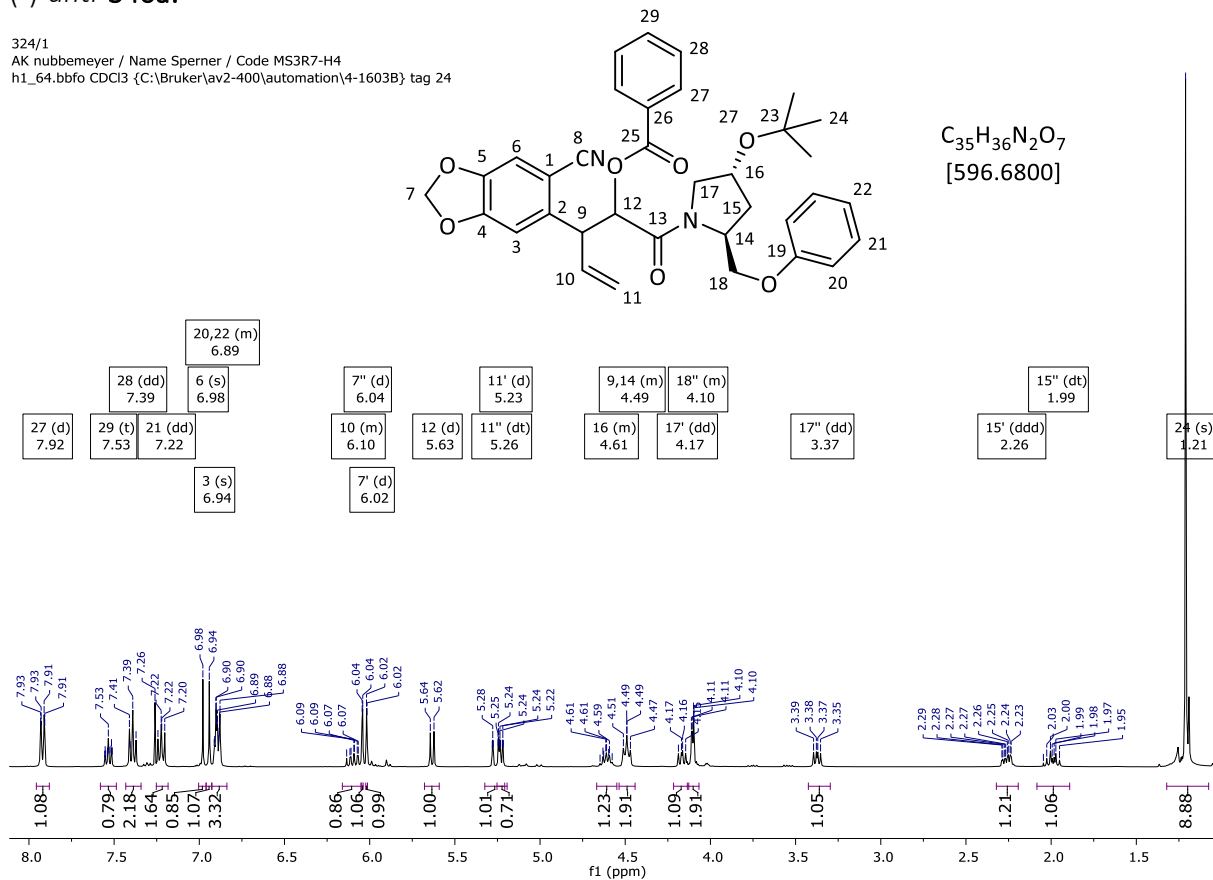
C₃₀H₂₉NO₆
[499.5630]



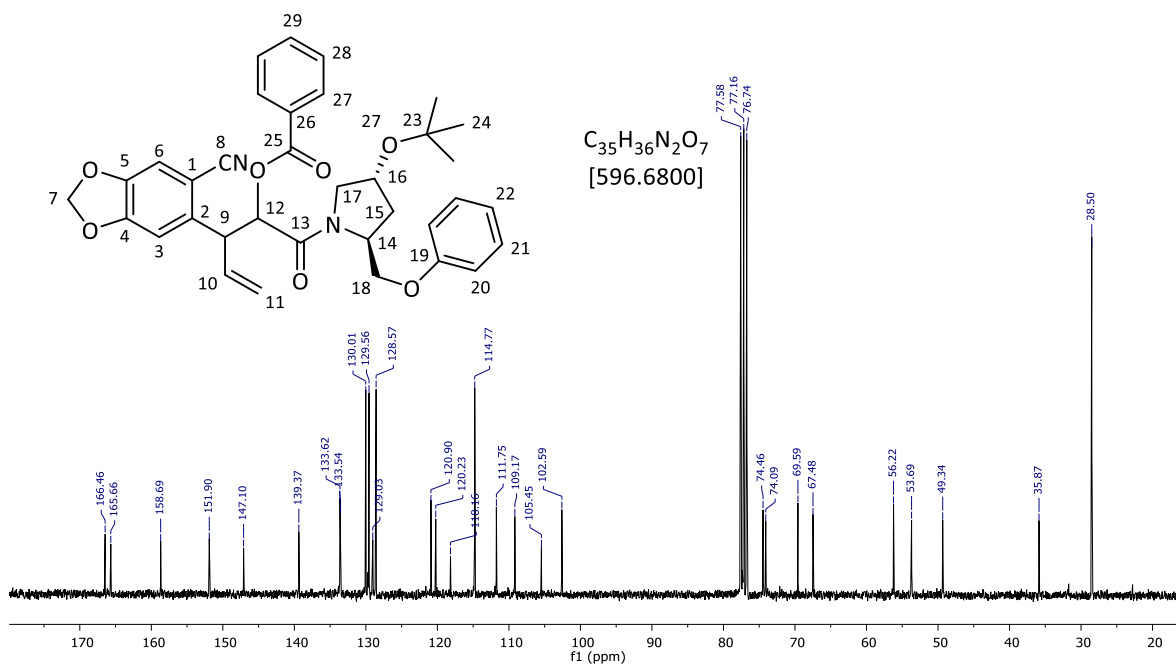
2-Benzoyloxy-3-[2-cyano-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxy-methyl)-pyrrolidinyl)-amid (**340a**)

(-)-*anti*-**340a**:

324/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS3R7-H4
h1_64.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1603B} tag 24



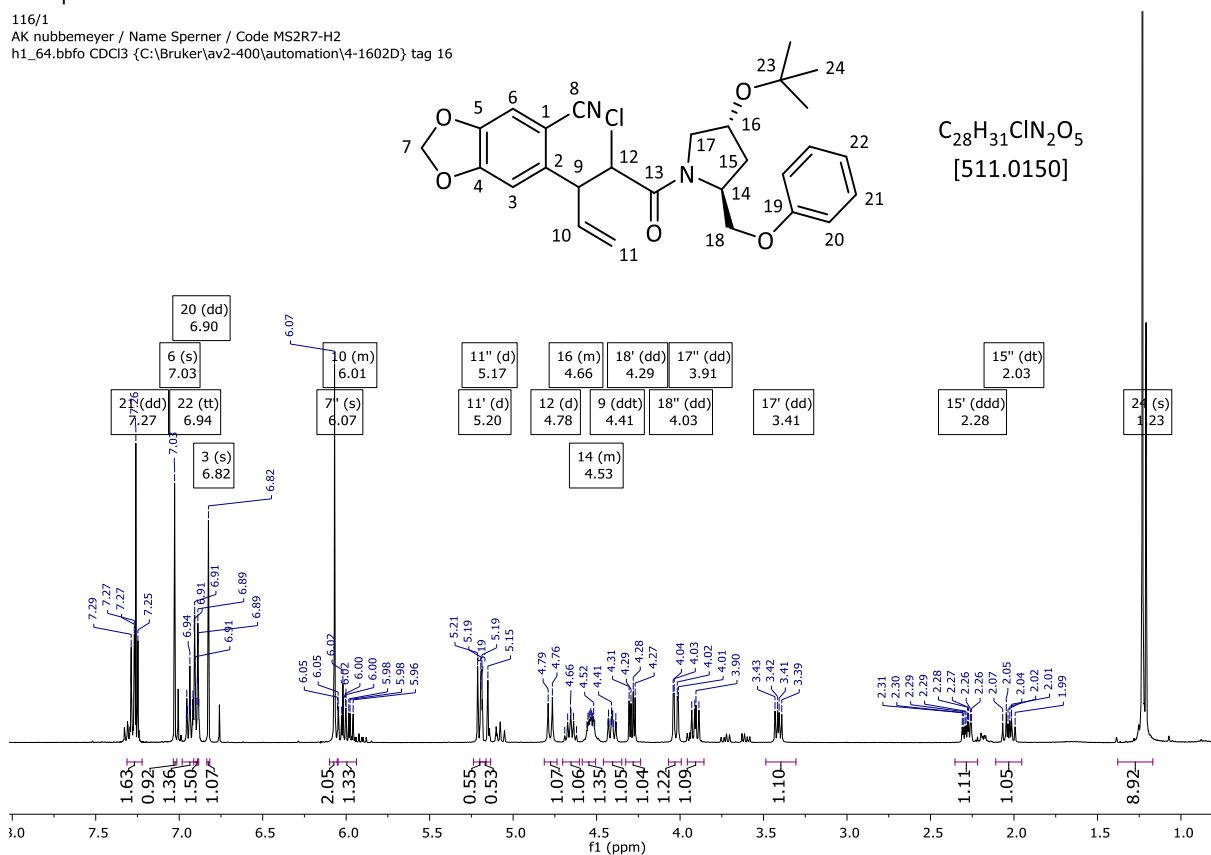
148/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS3R7-H4
c13_1h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av300\automation\3-1603B} nacht 48



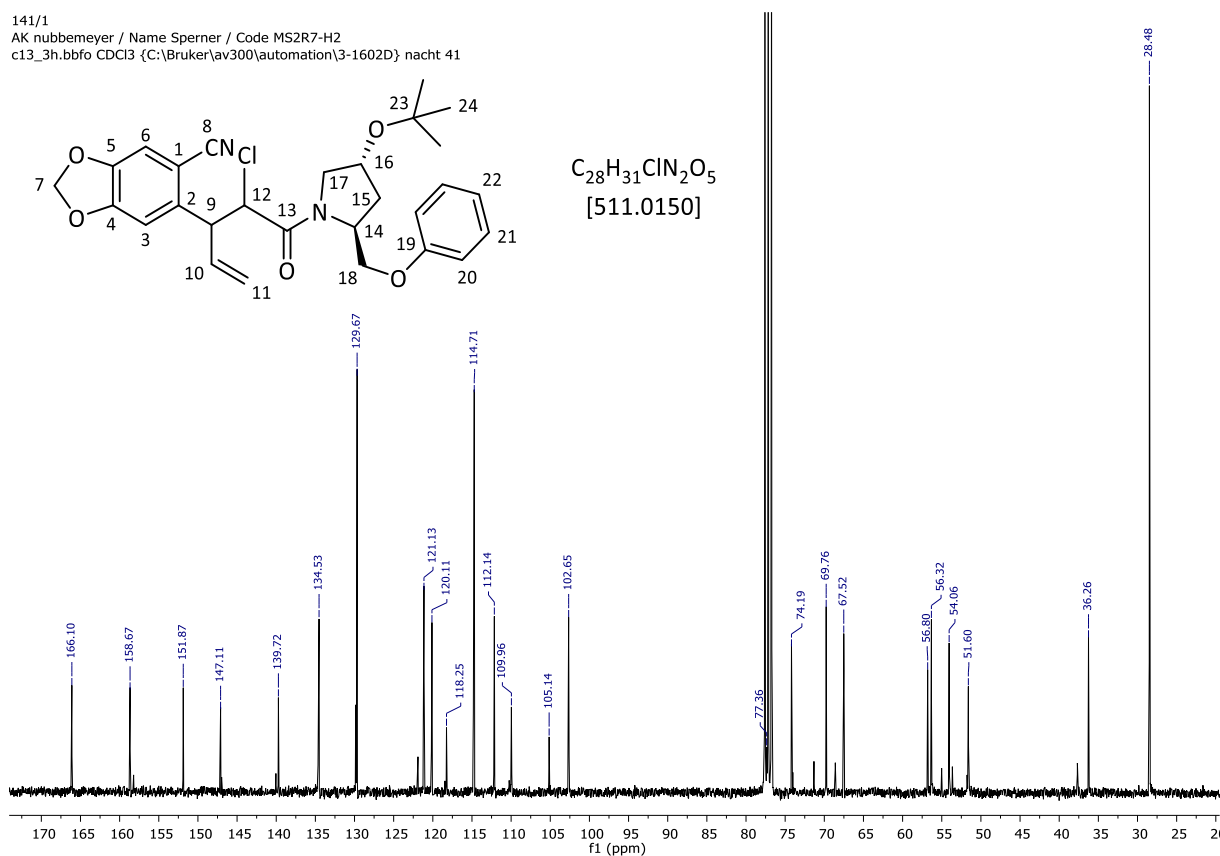
2-Chlor-3-[2-cyano-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid (**340b**)

Hauptdiastereomer:

116/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS2R7-H2
h1_64.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1602D} tag 16



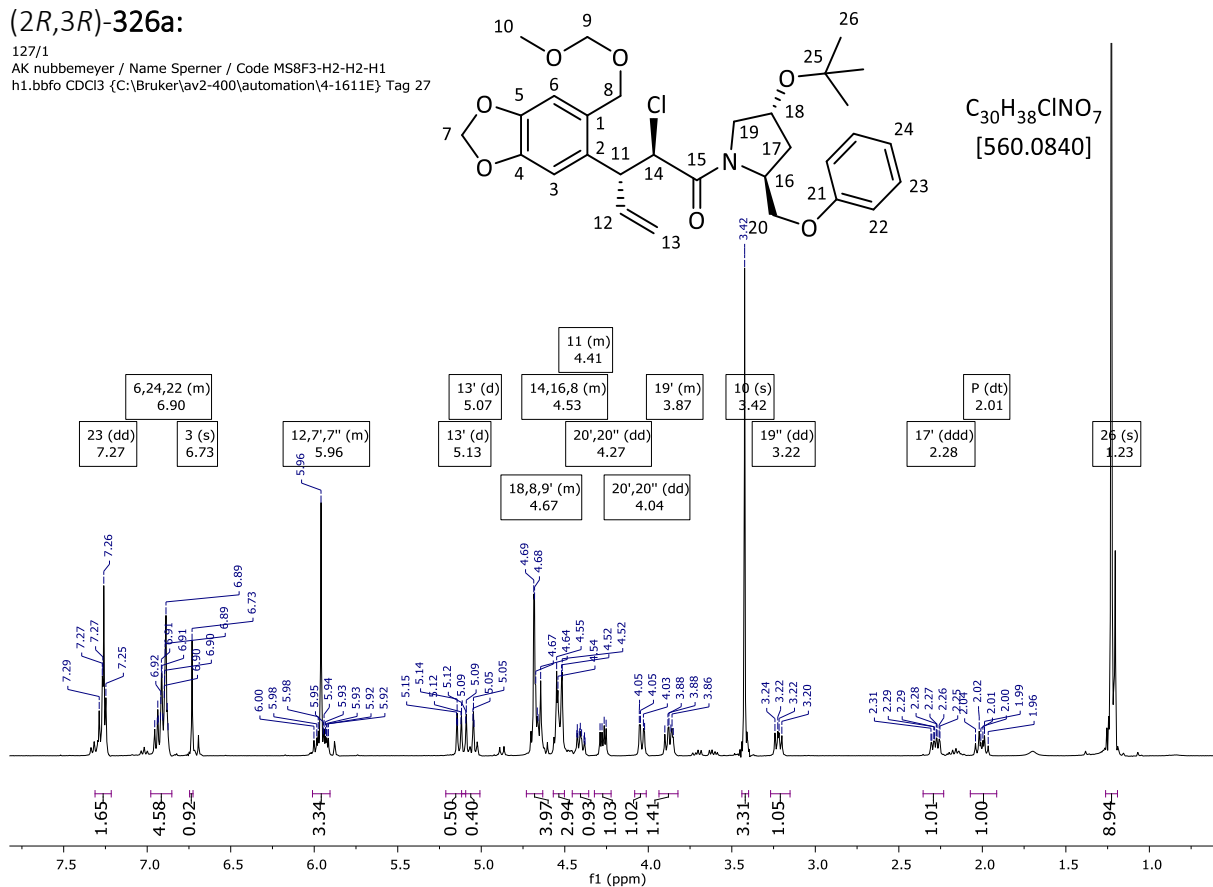
141/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS2R7-H2
c13_3h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av300\automation\3-1602D} nacht 41



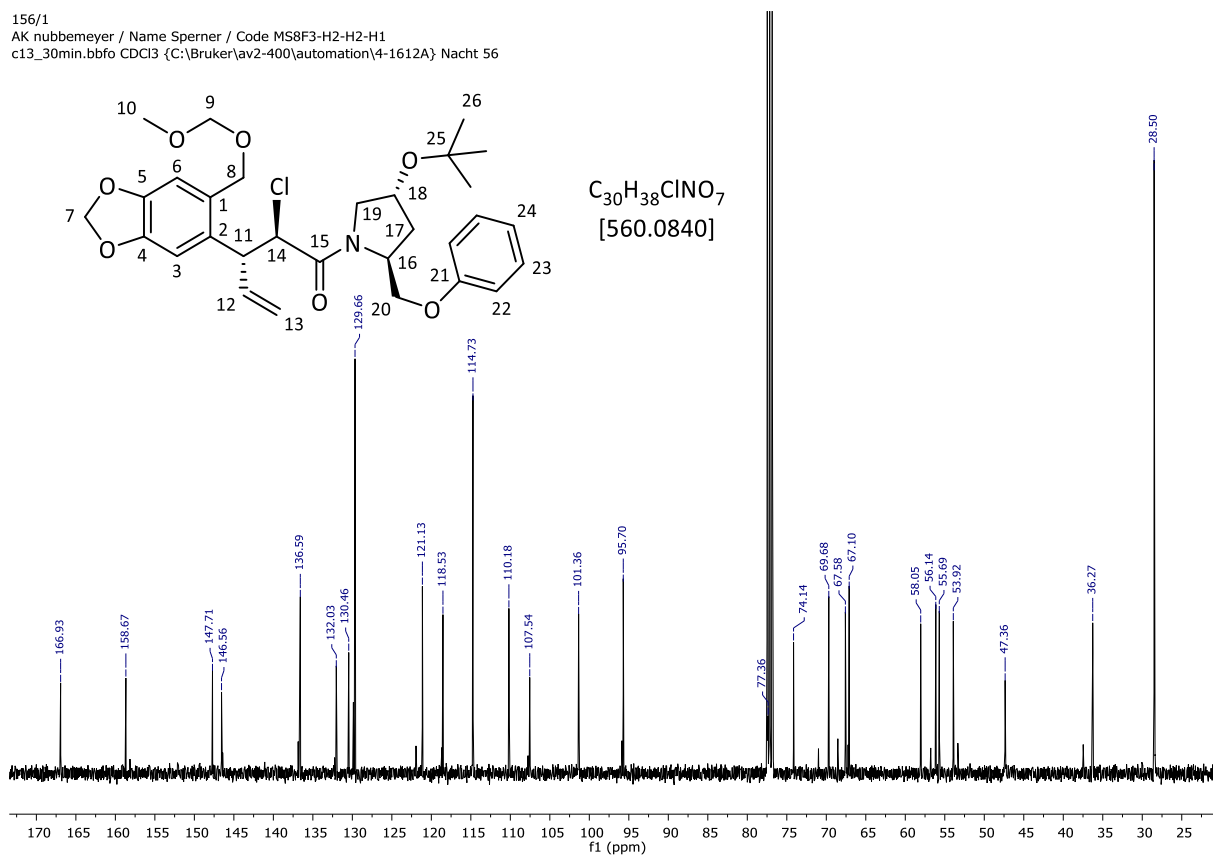
2-Chlor-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-(2*S*,4*R*-(4-*tert*-butoxy-2-phenoxy-methyl)-pyrrolidinyl)-amid (**326a**)

(2*R*,3*R*)-**326a**:

127/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS8F3-H2-H2-H1
h1.bbfo CDCI3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1611E} Tag 27



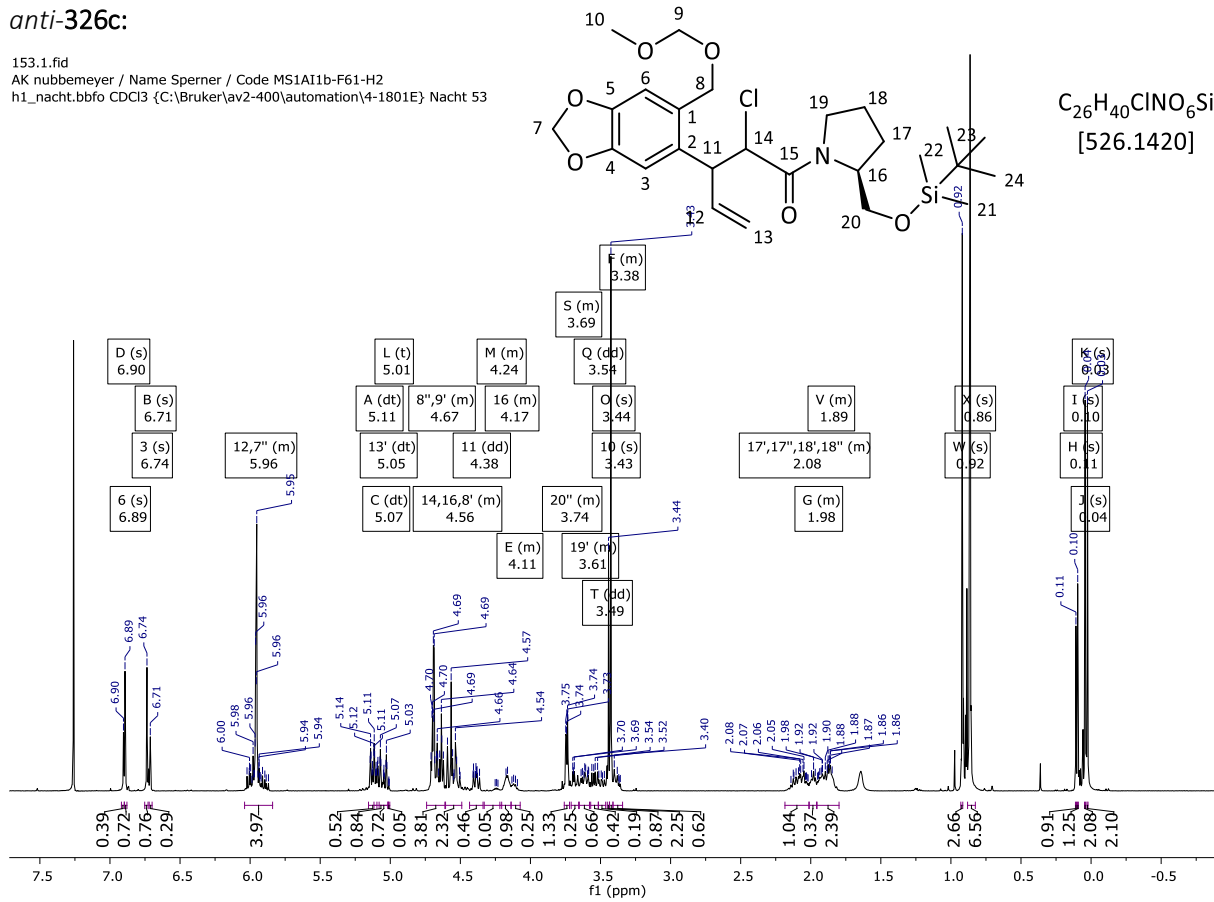
156/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS8F3-H2-H2-H1
c13_30min.bbfo CDCI3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1612A} Nacht 56



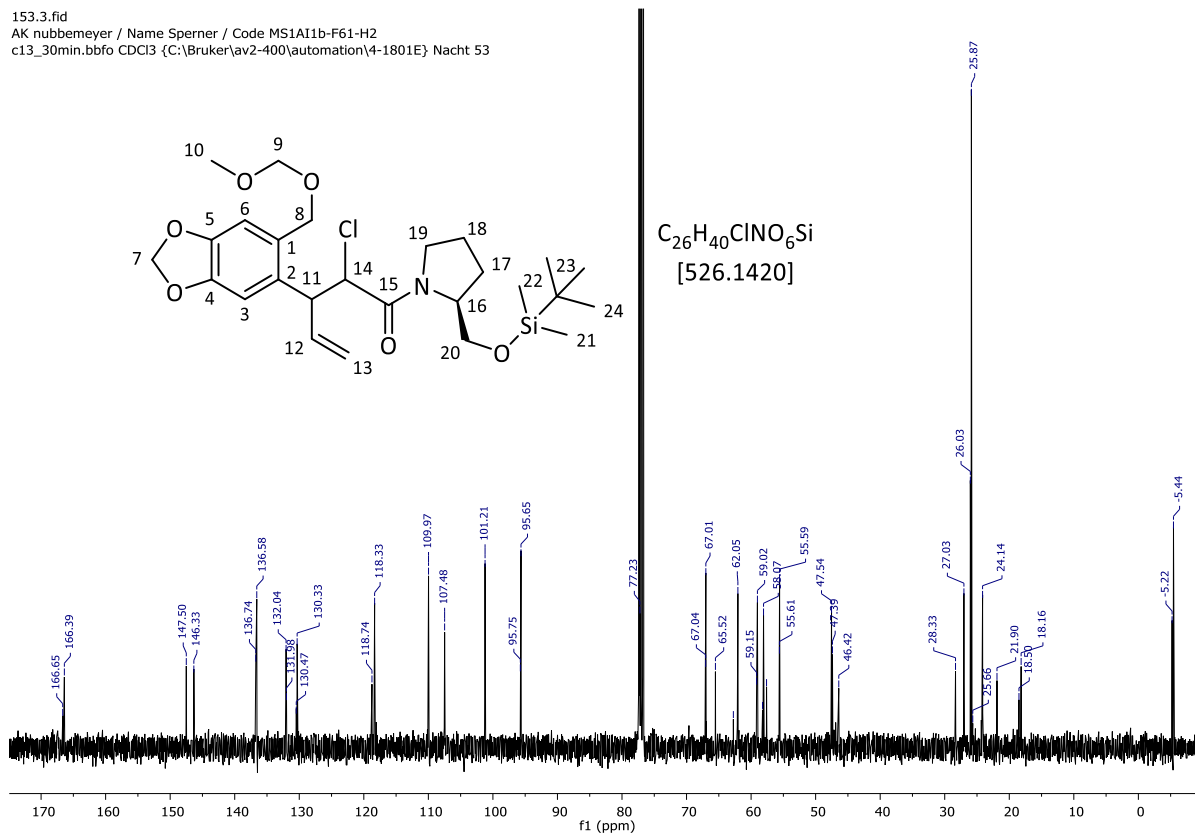
2-Chlor-3-[4,5-(methylenedioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl)]-4-pentensäure-((S)-2-(tert-butyl-dimethylsiloxy-methyl)-pyrrolidinyI)-amid (**326c**)

anti-**326c**:

153.1.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AI1b-F61-H2
h1_nacht.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1801E} Nacht 53

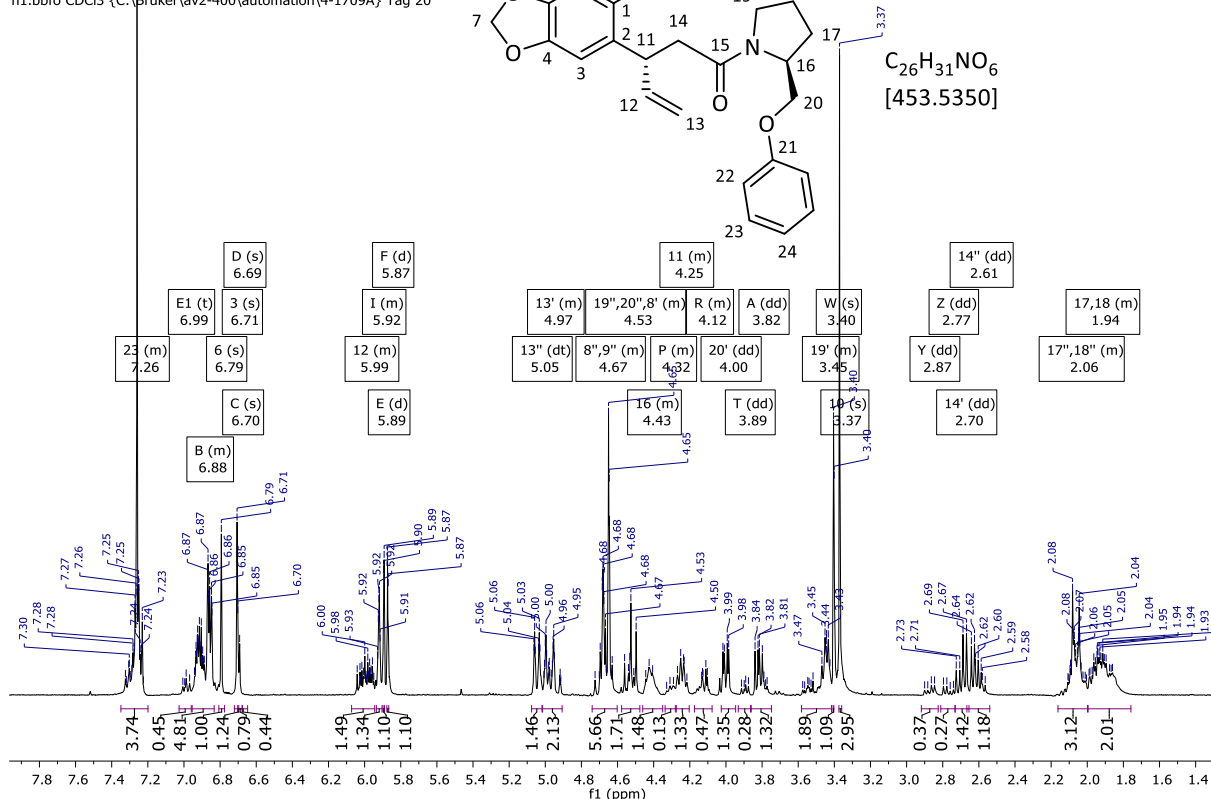


153.3.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AI1b-F61-H2
c13_30min.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1801E} Nacht 53

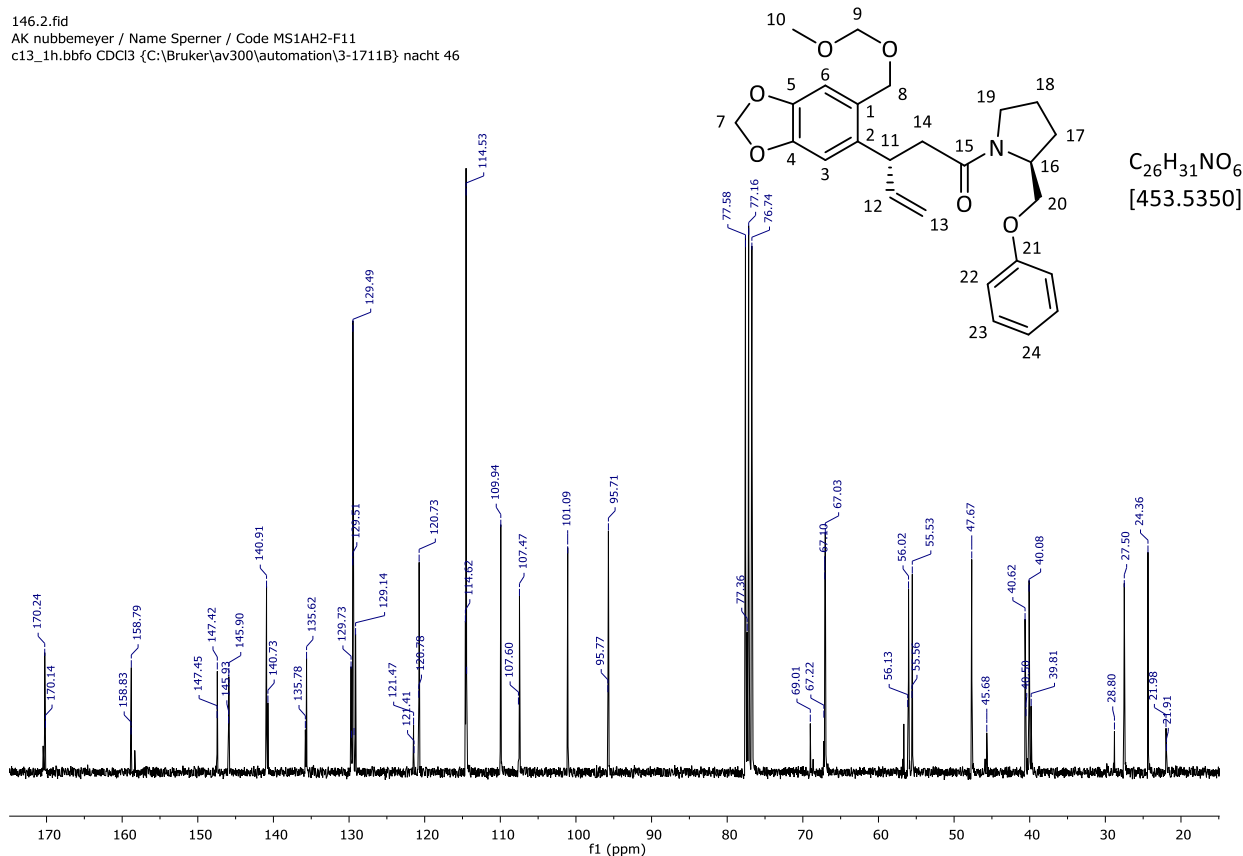


(3R)-3-[4,5-(Methyldioxy-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]-4-pentensäure-((S)-(2-phenoxymethyl)-pyrrolidiny)-amid ((3R)-367b)

520.1.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AH2-F11
h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1709A} Tag 20



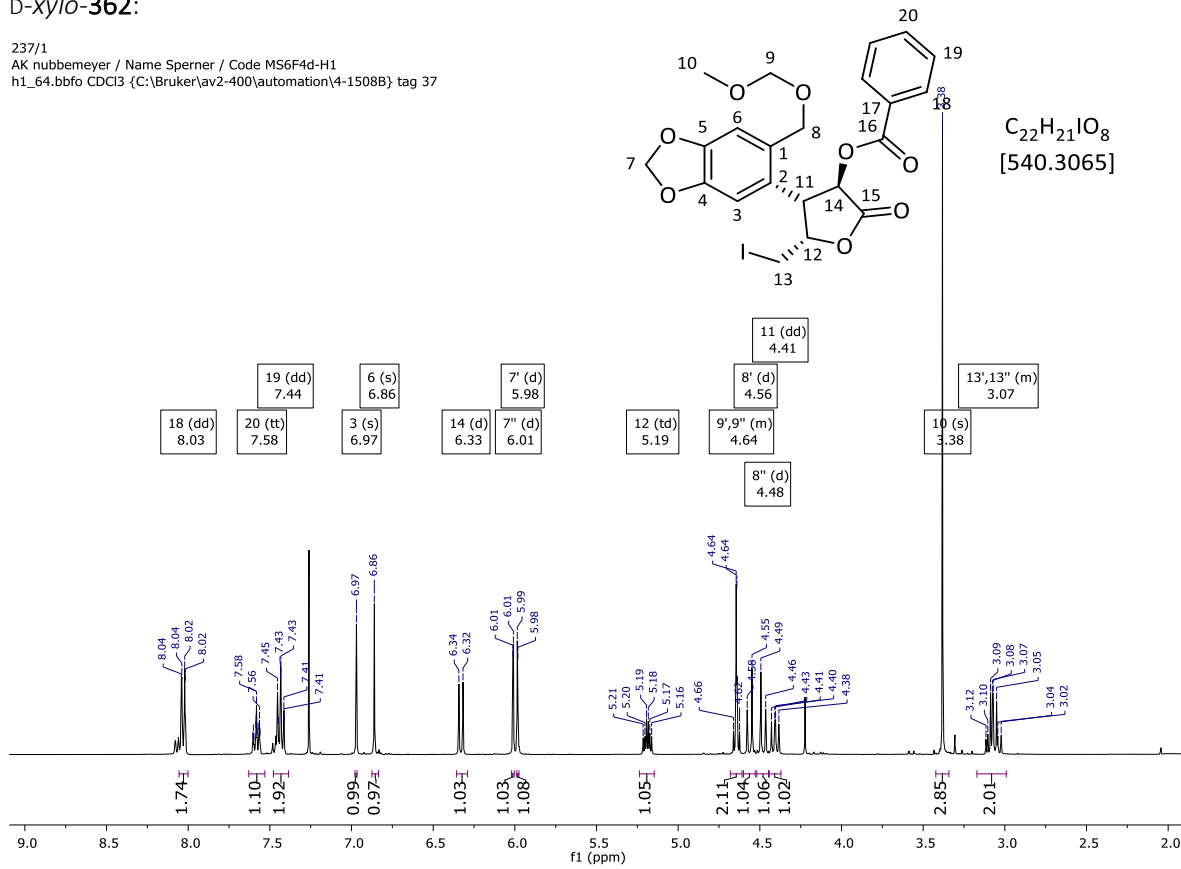
146.2.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AH2-F11
c13_1h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1711B} nacht 46



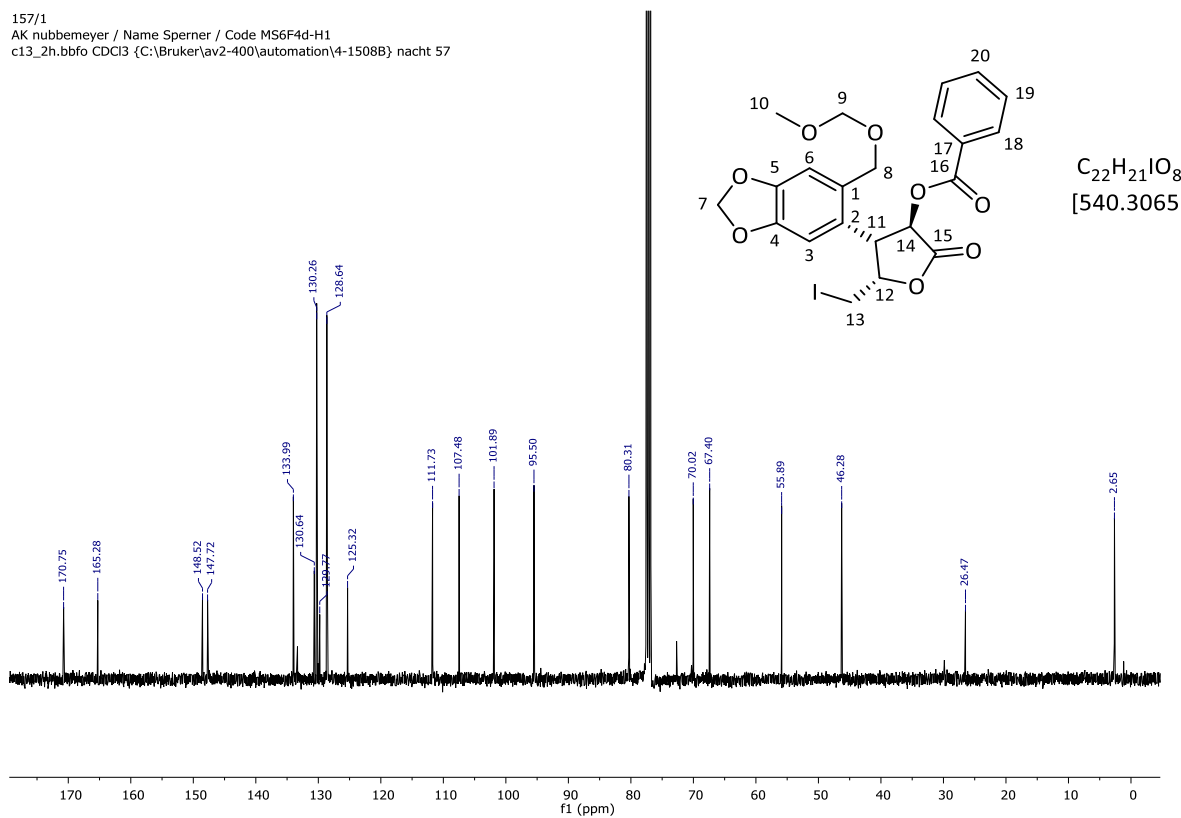
3-Benzoyl-5-iodomethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton
(362)

D-xylo-362:

237/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS6F4d-H1
h1_64.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1508B} tag 37

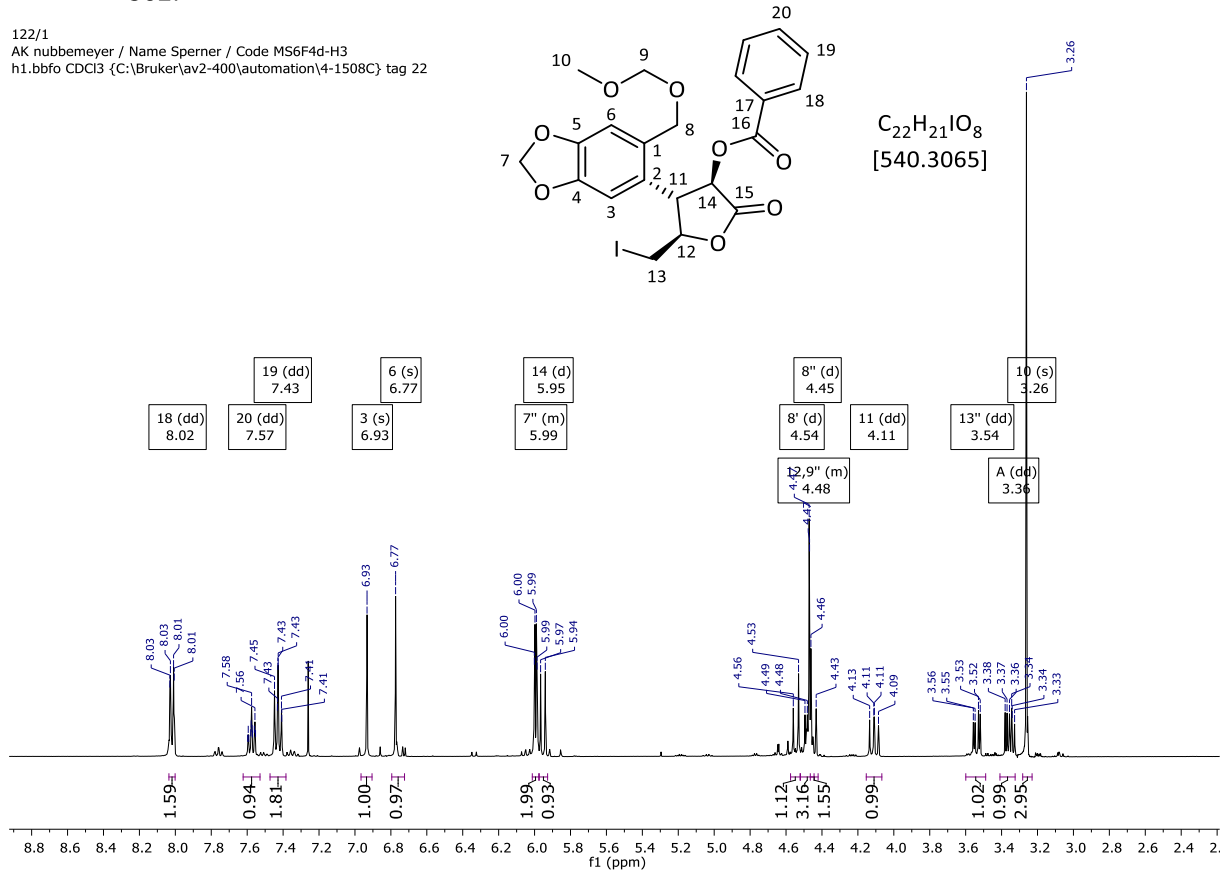


157/1
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS6F4d-H1
c13_2h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1508B} nacht 57

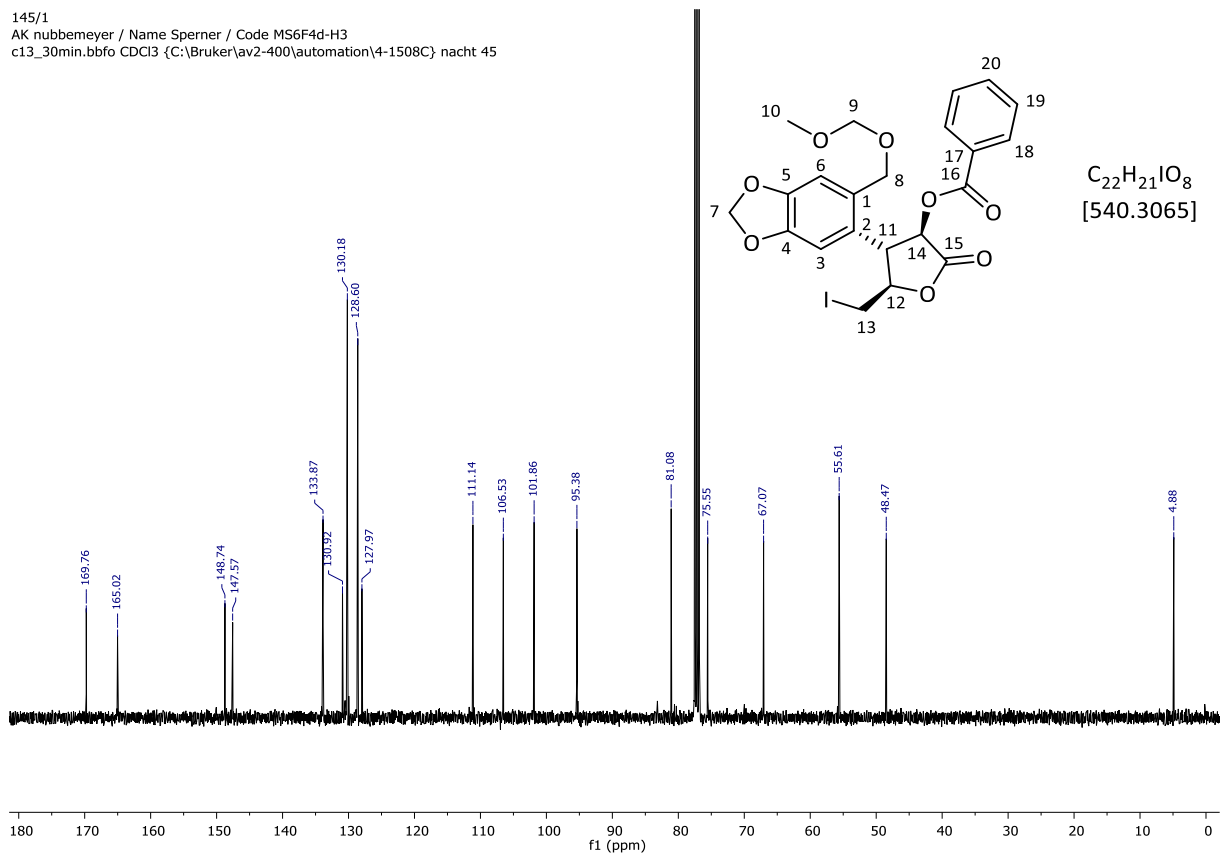


L-arabino-362:

122/1
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS6F4d-H3
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1508C} tag 22

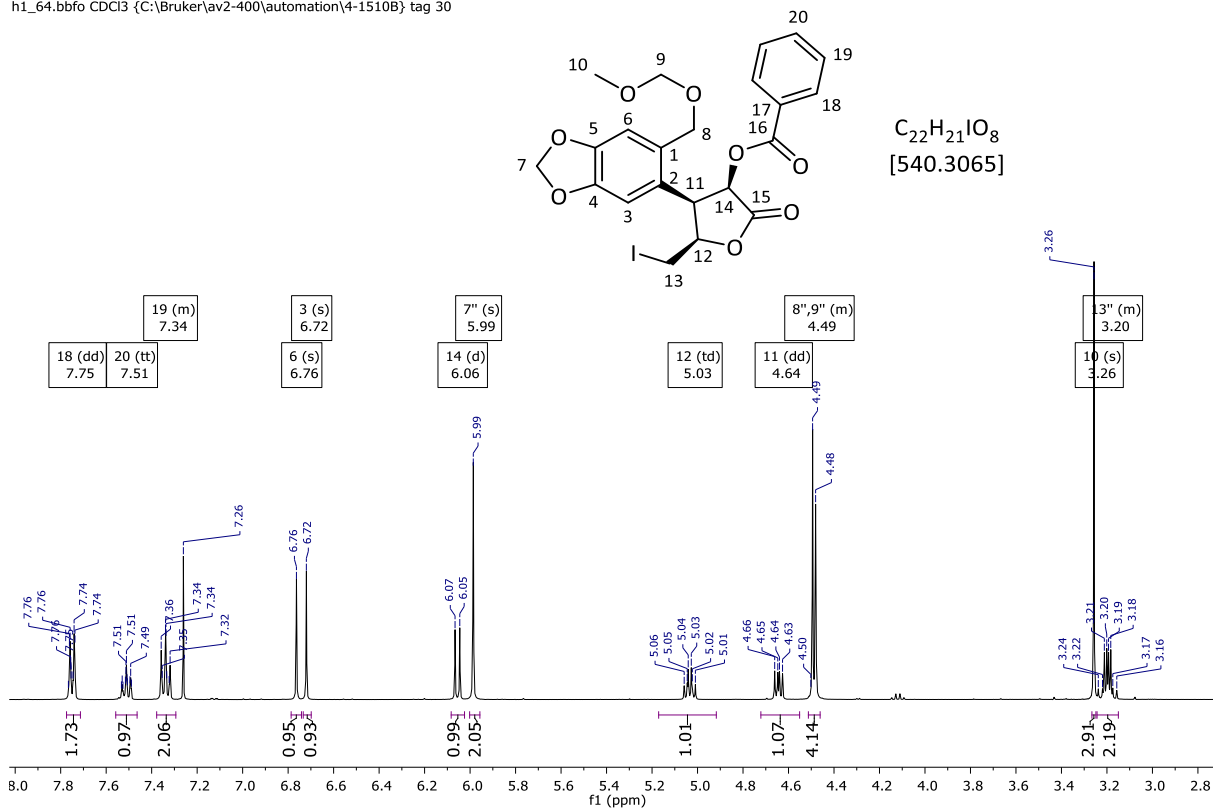


145/1
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS6F4d-H3
 c13_30min.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1508C} nacht 45

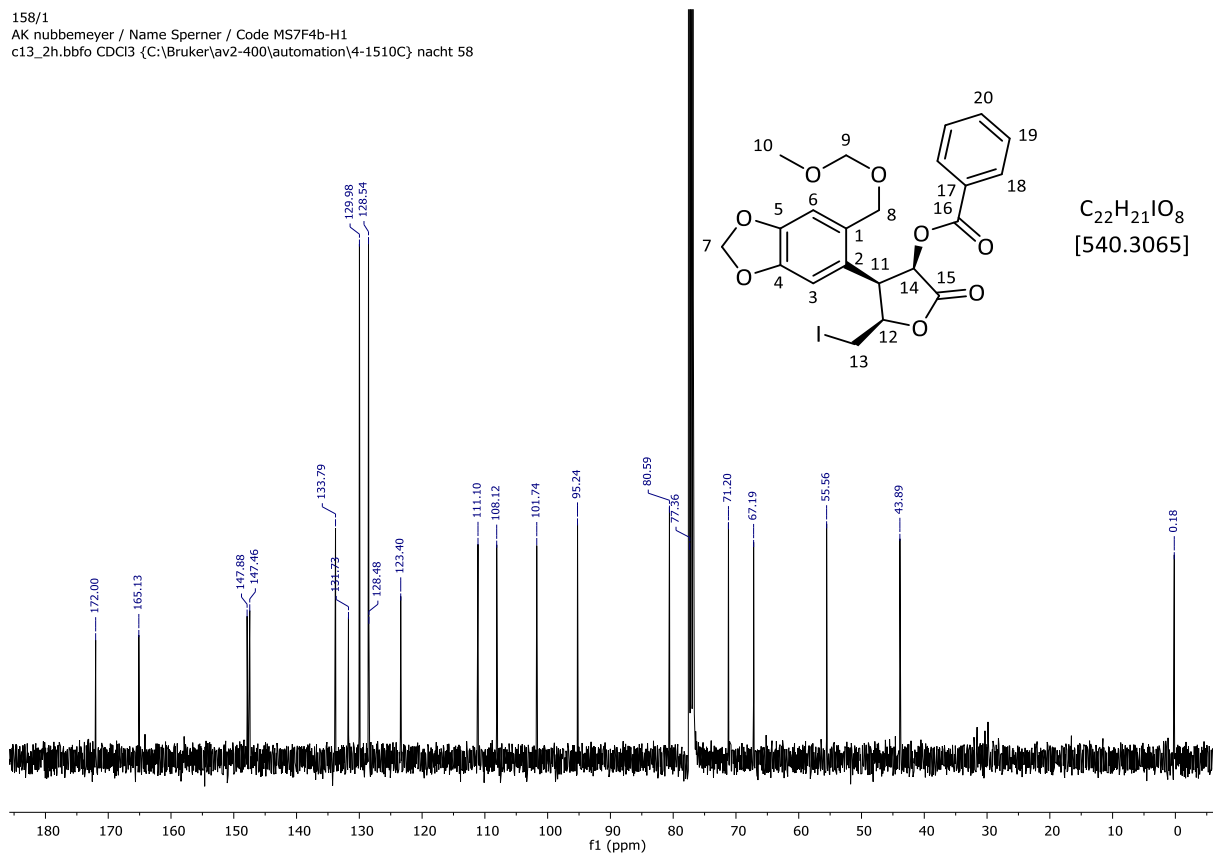


L-lyxo-362:

230/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS7F4-H1
 h1_64.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1510B} tag 30

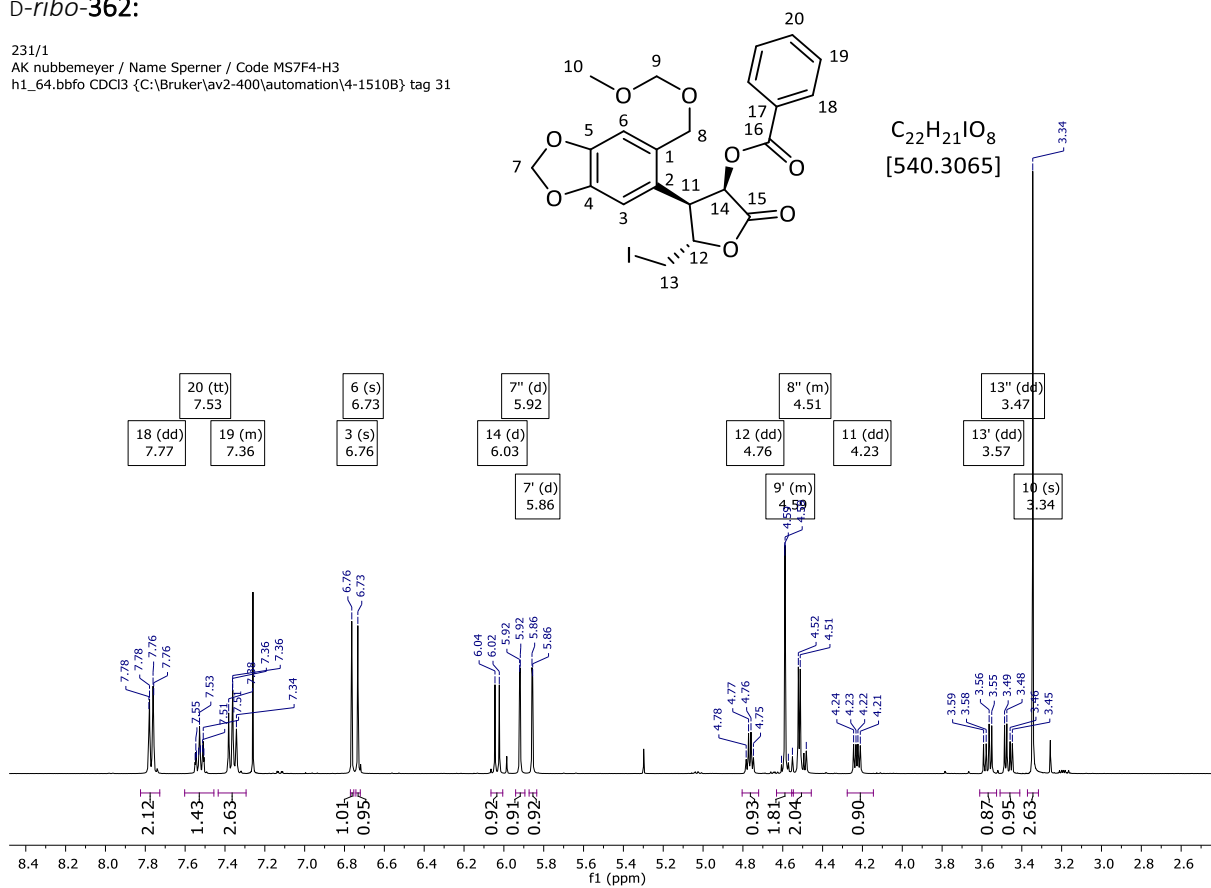


158/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS7F4b-H1
 c13_2h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1510C} nacht 58

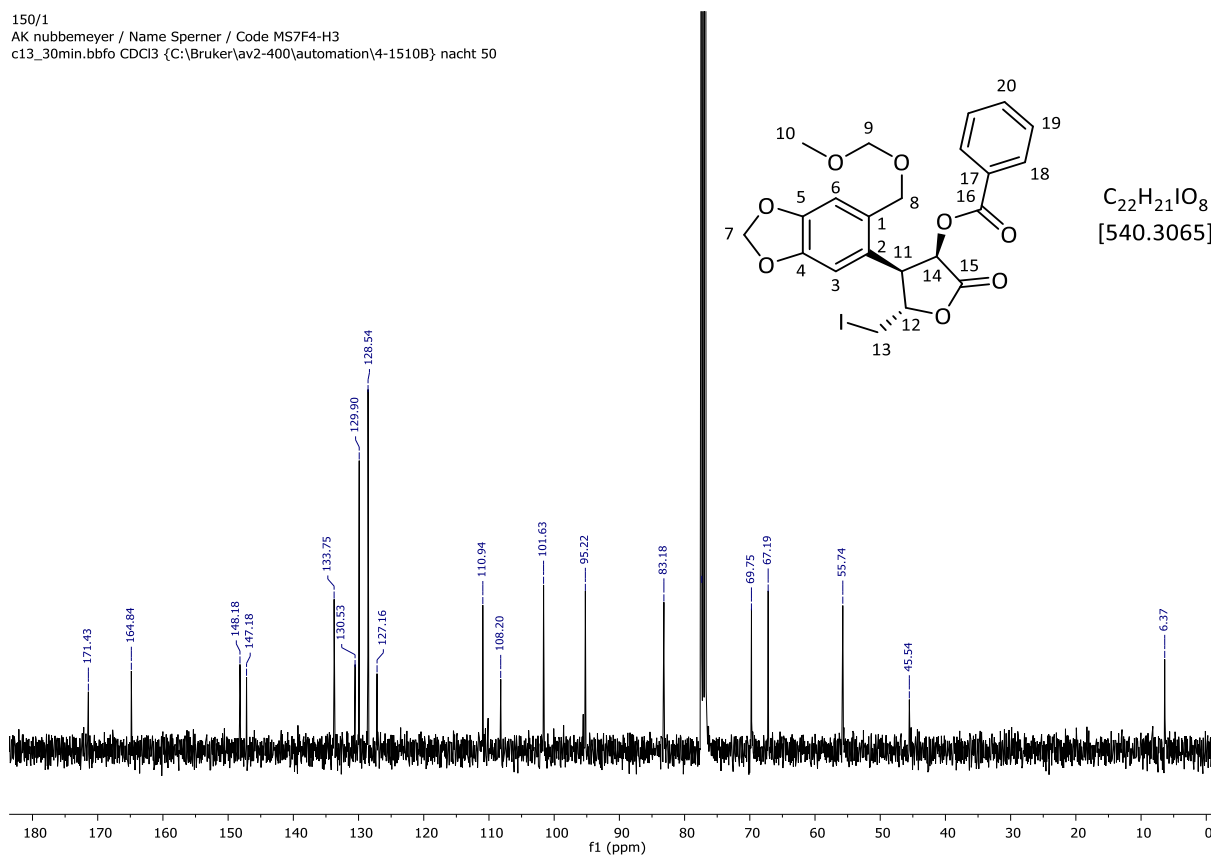


D-ribo-362:

231/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS7F4-H3
 h1_64.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1510B} tag 31



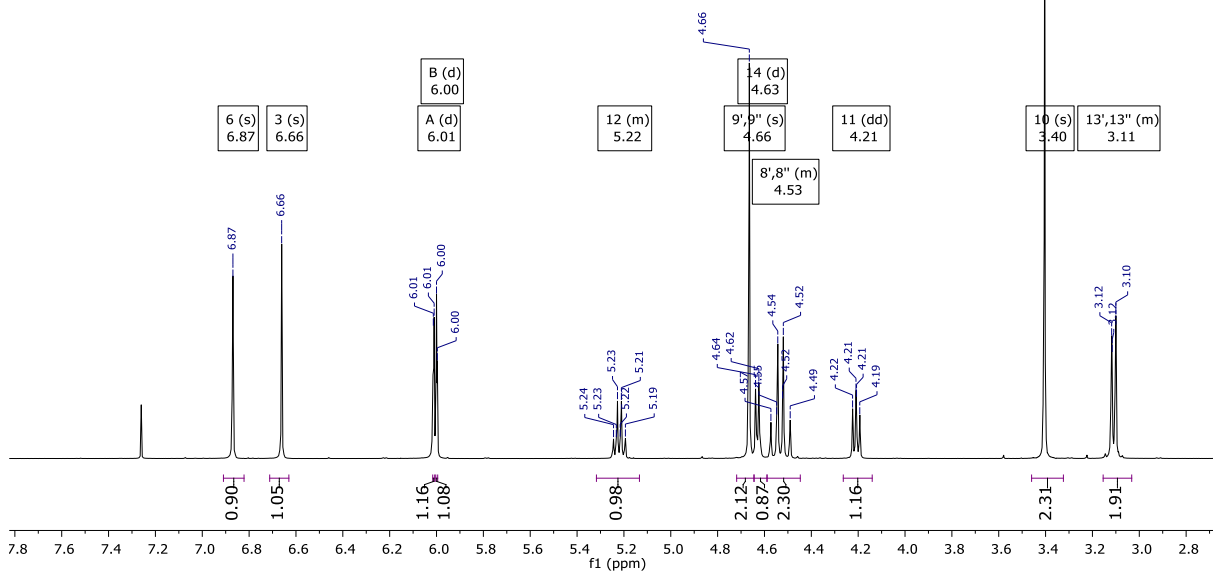
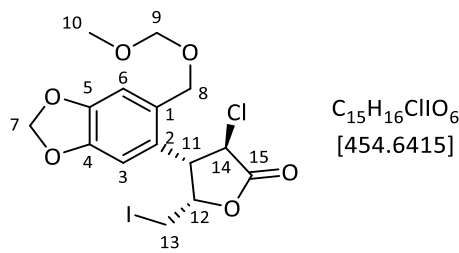
150/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS7F4-H3
 c13_30min.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1510B} nacht 50



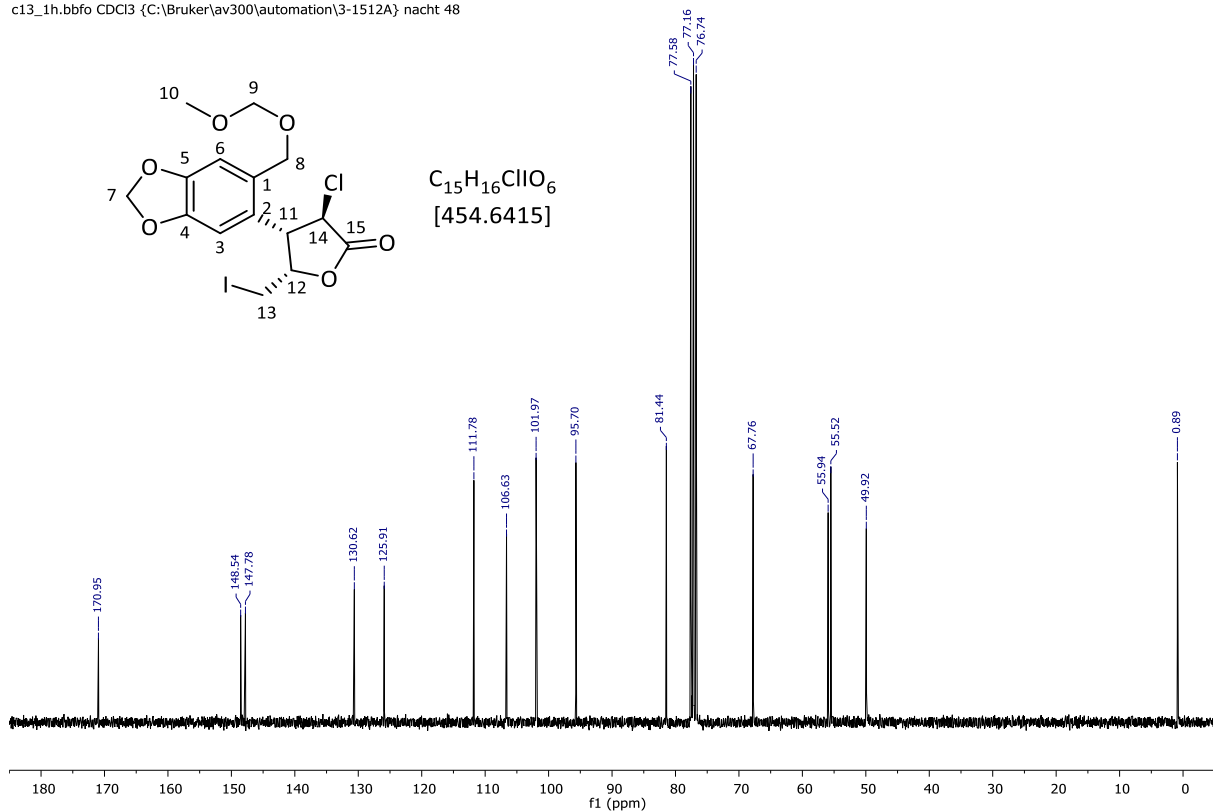
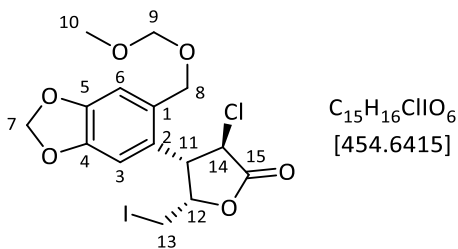
3-Chlor-5-iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (**363**)

D-xylo-**363**:

234/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS6F3b-H5IL-H1
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1512A} tag 34

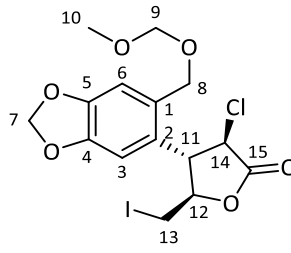


148/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS6F3b-H5IL-H1
 c13_1h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1512A} nacht 48

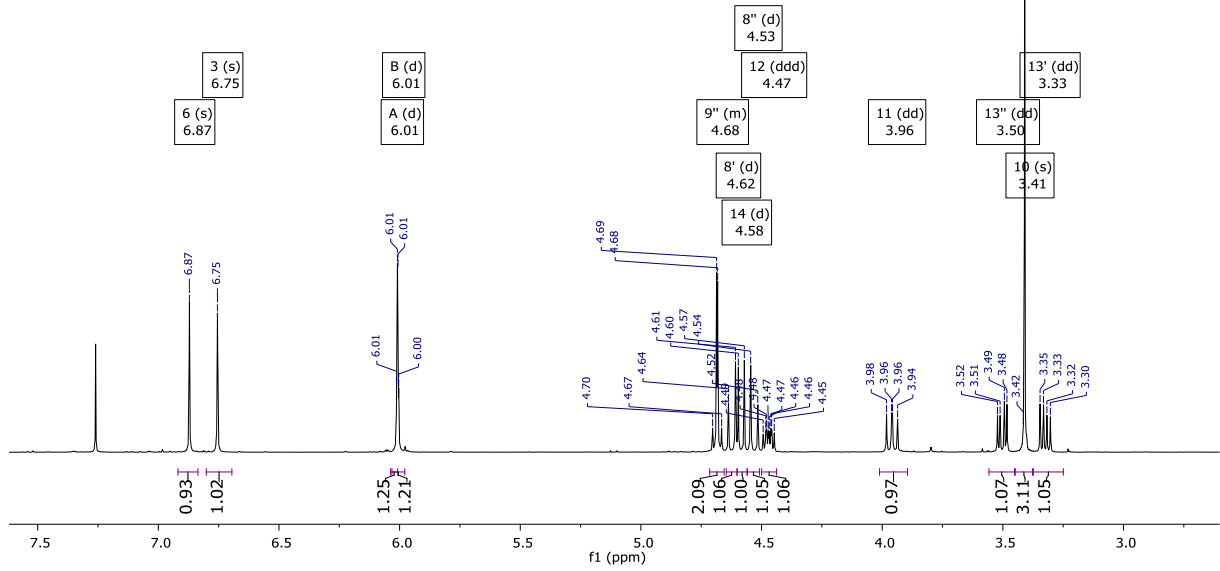


L-arabino-363:

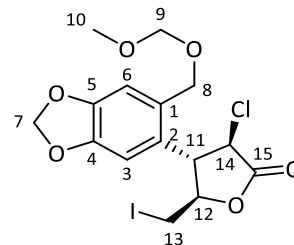
235/1
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS6F3b-H51L-H2
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1512A} tag 35



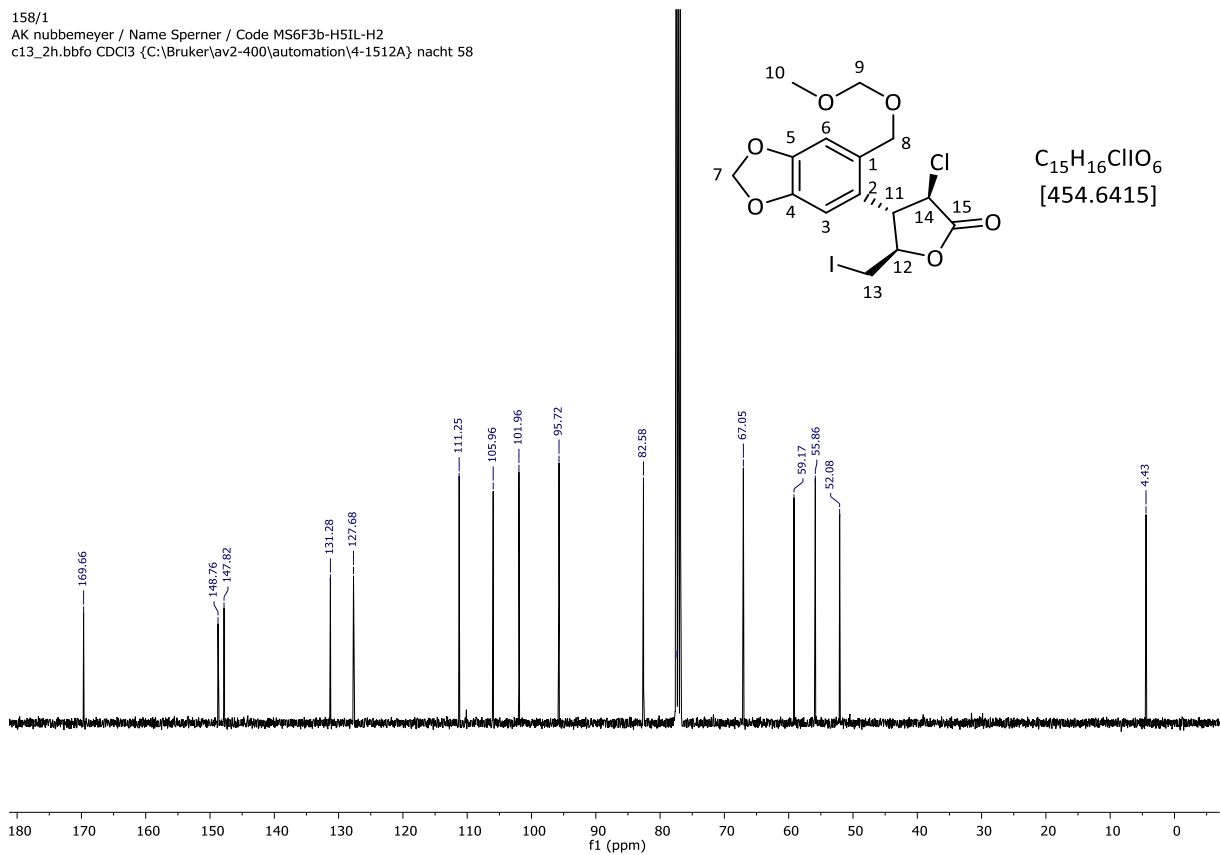
C₁₅H₁₆ClIO₆
 [454.6415]



158/1
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS6F3b-H51L-H2
 c13_2h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1512A} nacht 58

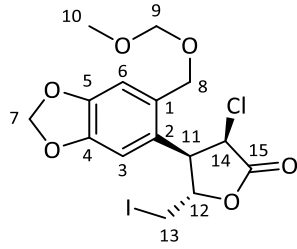


C₁₅H₁₆ClIO₆
 [454.6415]

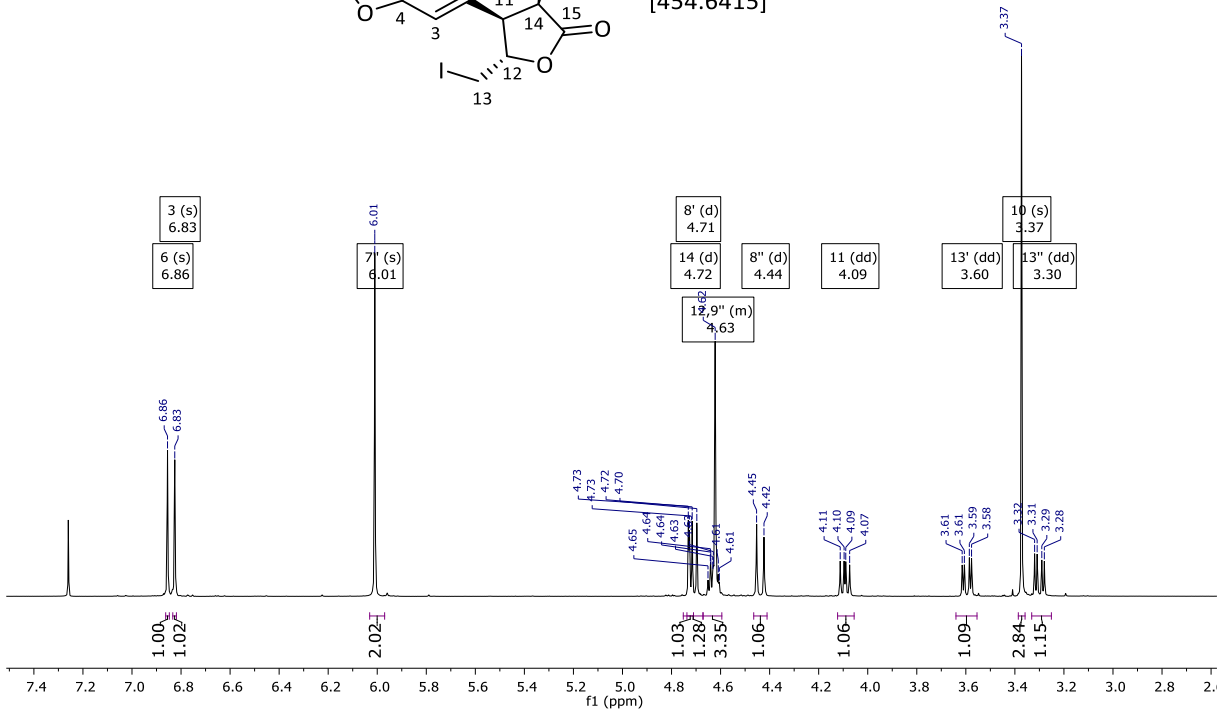


D-ribo-363:

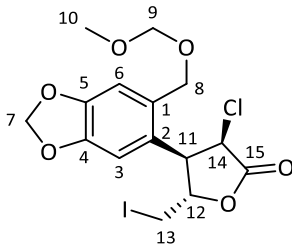
AV3-1712A35.1.fid
 AK nubbemeyer
 Name sperner
 Code ms1ah1
 Probennr. 916



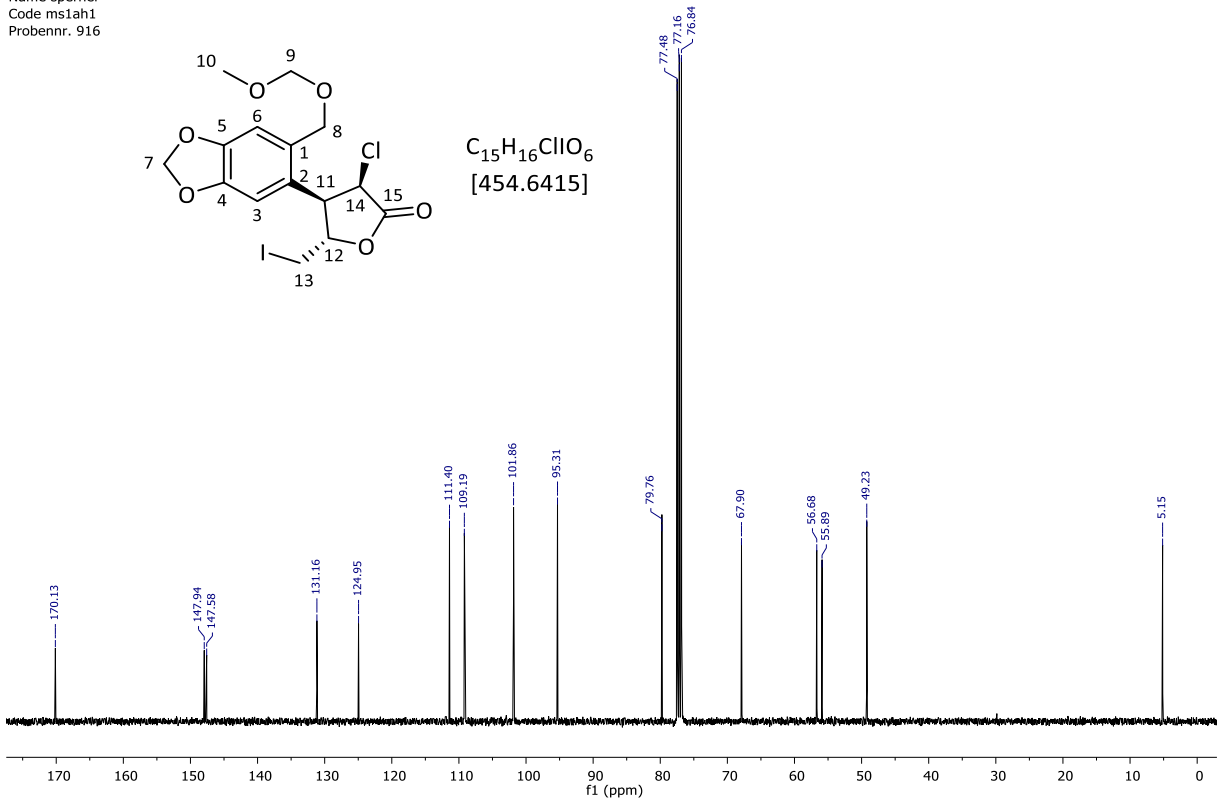
$C_{15}H_{16}ClO_6$
 [454.6415]



AV3-1712A35.2.fid
 AK nubbemeyer
 Name sperner
 Code ms1ah1
 Probennr. 916

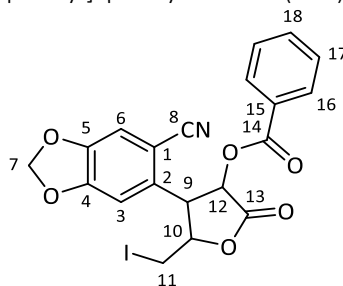


$C_{15}H_{16}ClO_6$
 [454.6415]

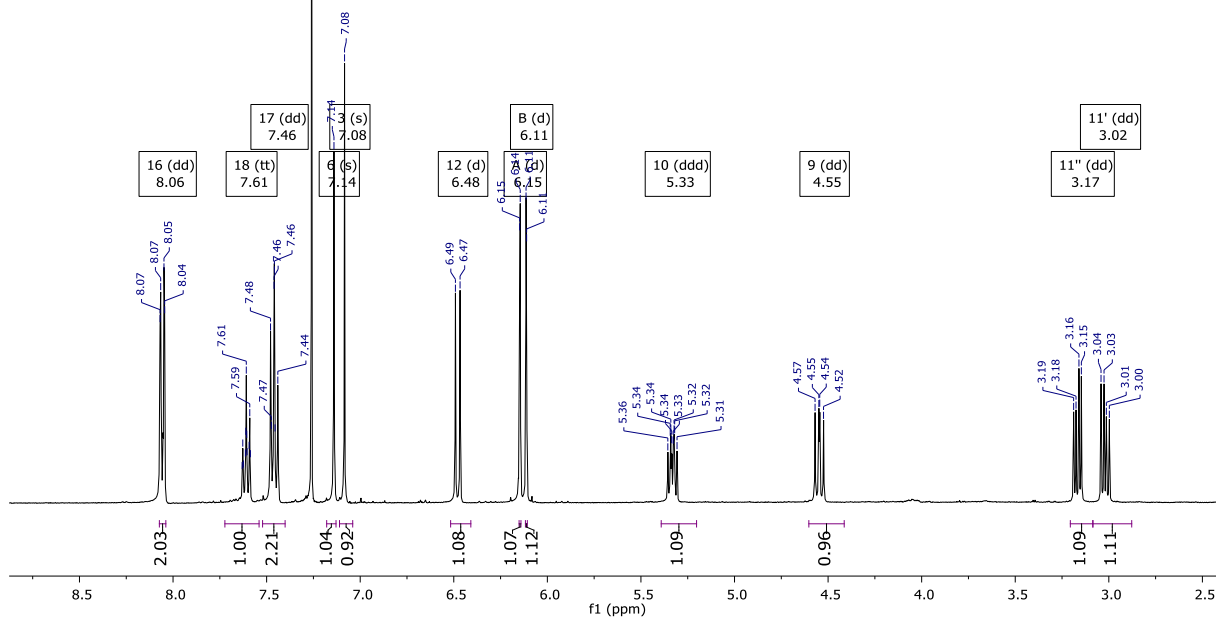


3-Benzoyl-5-iodomethyl-4-[2-cyano-4,5-(methylenedioxy)-phenyl]- γ -butyrolacton (**364**)**(+)-xylo-364:**

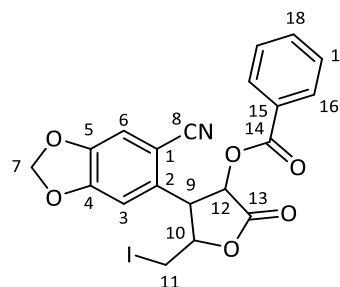
516/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3R9-F9-21
 h1_64.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1605B} tag 16



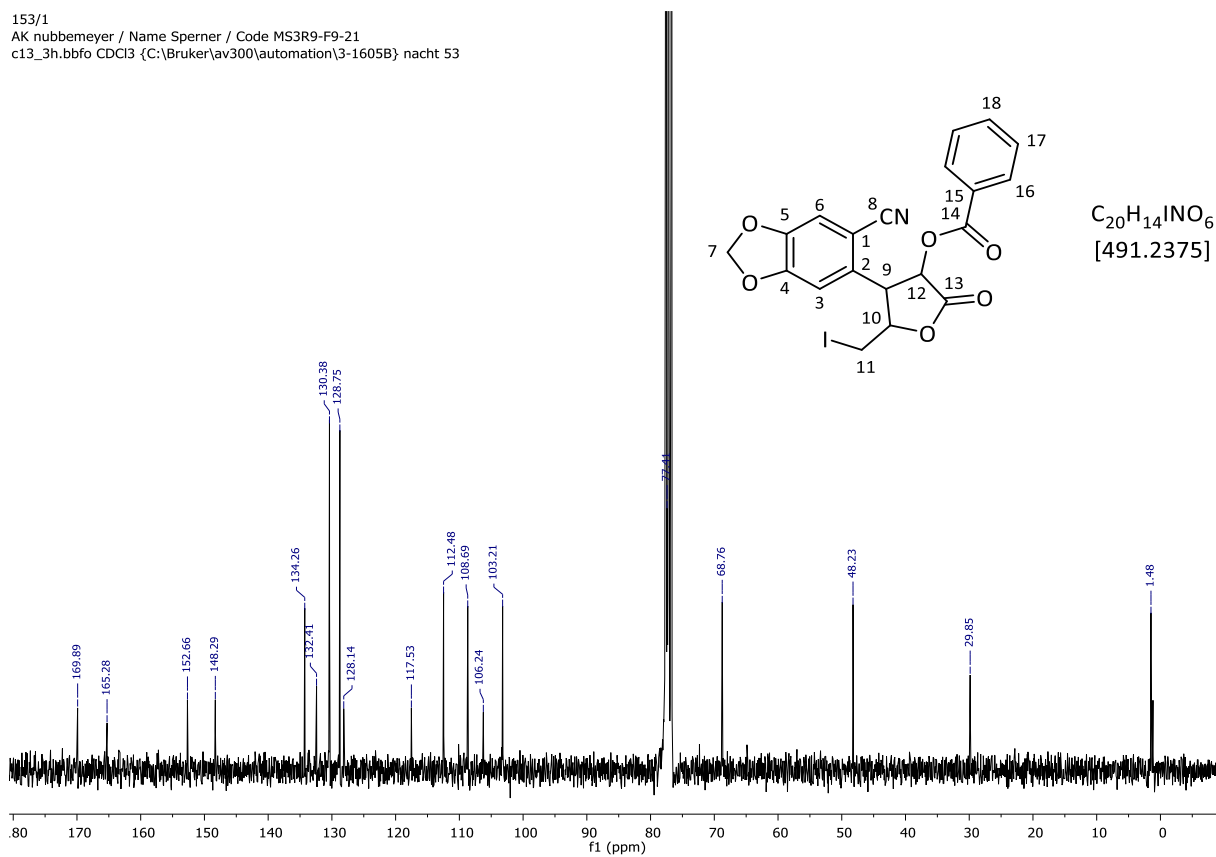
$C_{20}H_{14}INO_6$
 [491.2375]



153/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3R9-F9-21
 c13_3h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av300\automation\3-1605B} nacht 53

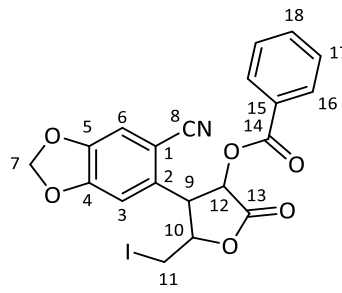


$C_{20}H_{14}INO_6$
 [491.2375]

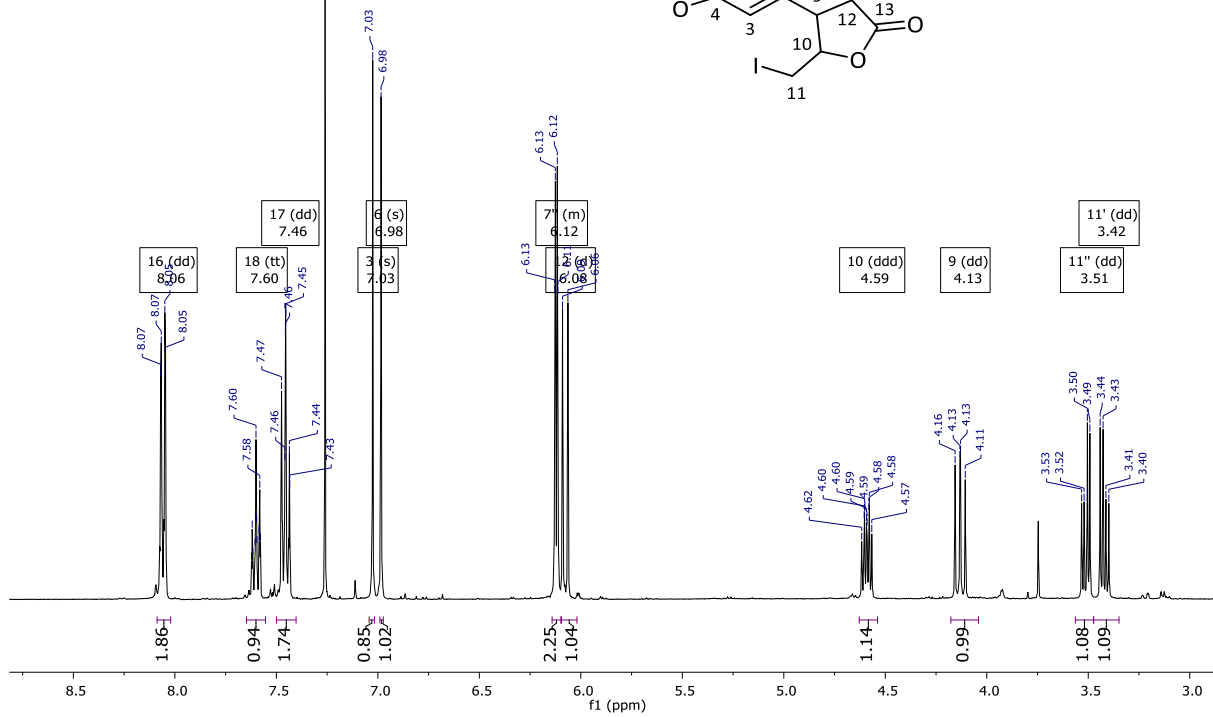


(+)-arabino-364:

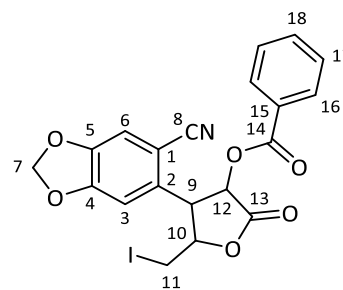
517/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3R9-F25-37
 h1_64.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1605B} tag 17



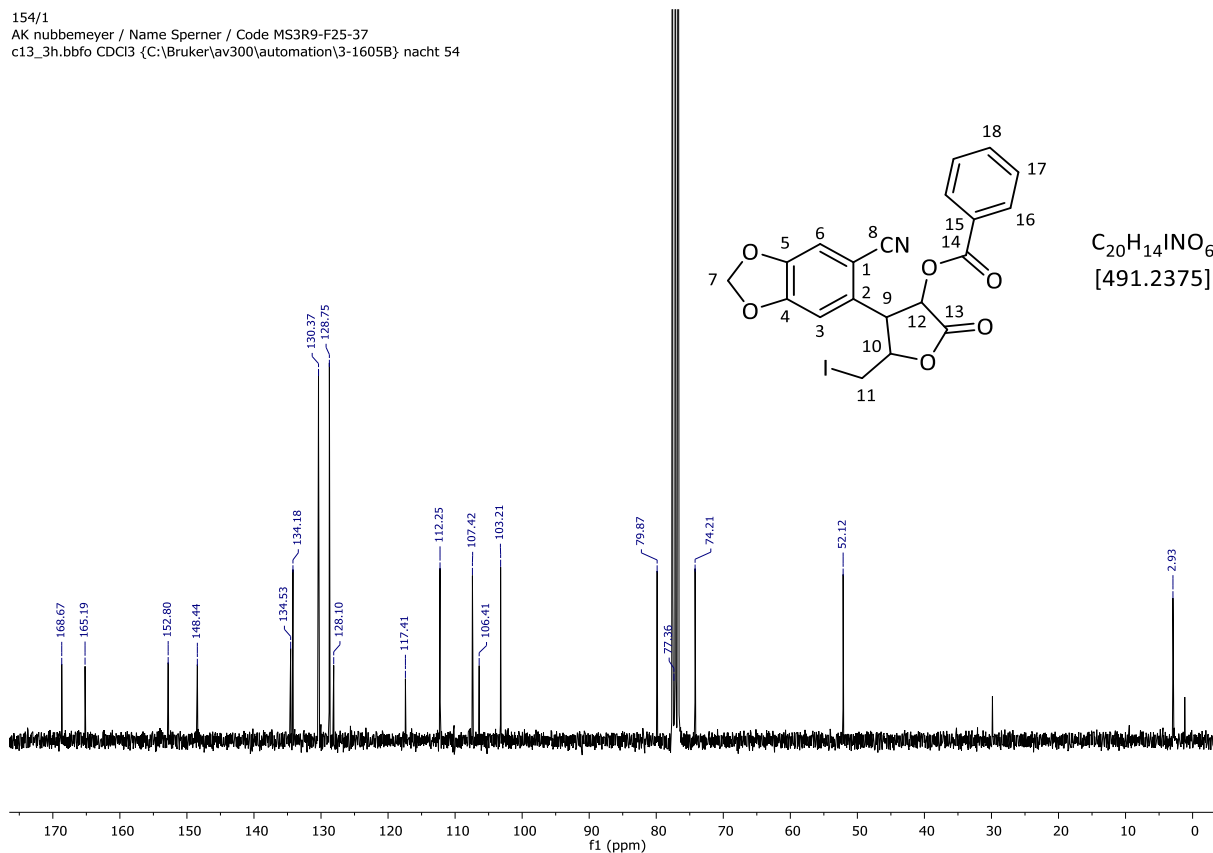
$C_{20}H_{14}INO_6$
 [491.2375]



154/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3R9-F25-37
 c13_3h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1605B} nacht 54

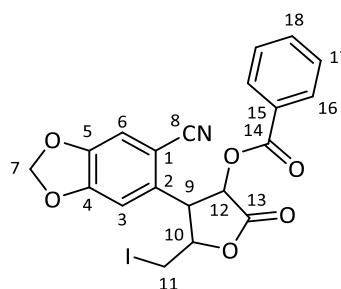


$C_{20}H_{14}INO_6$
 [491.2375]

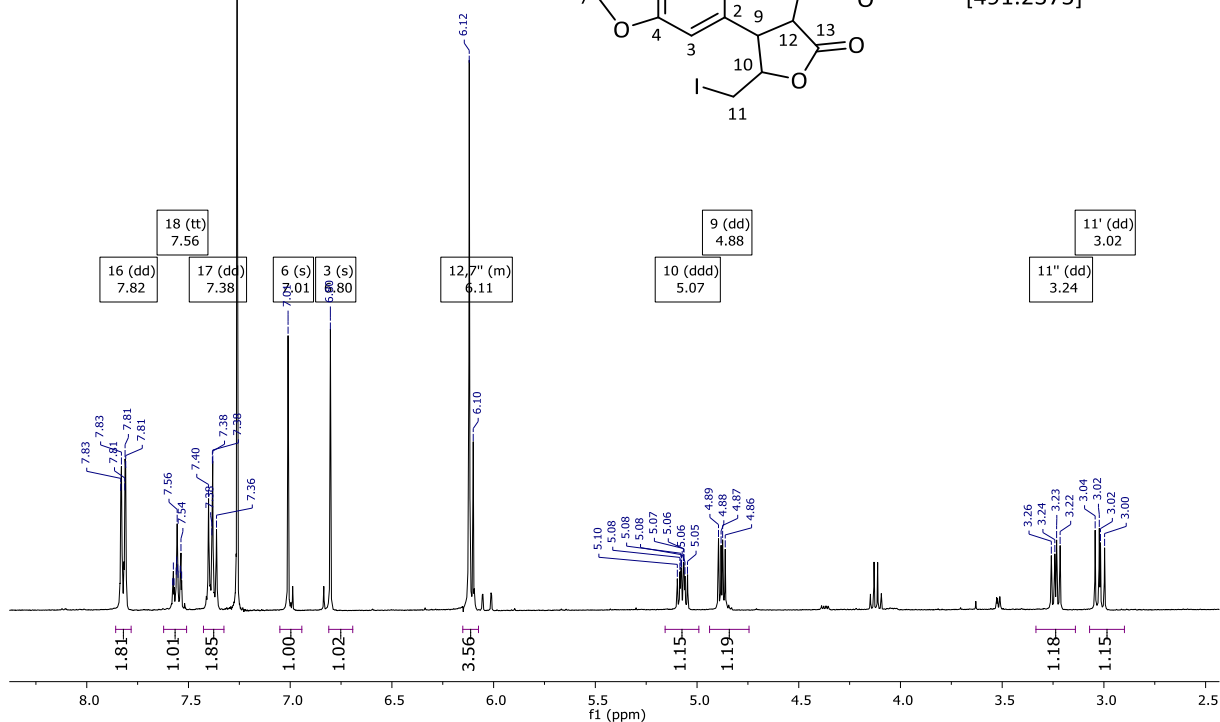


(-)-lyxo-364:

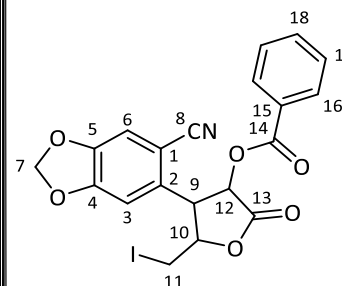
224/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3R10-F17-27
 h1_64.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-100\automation\4-1605A} tag 24



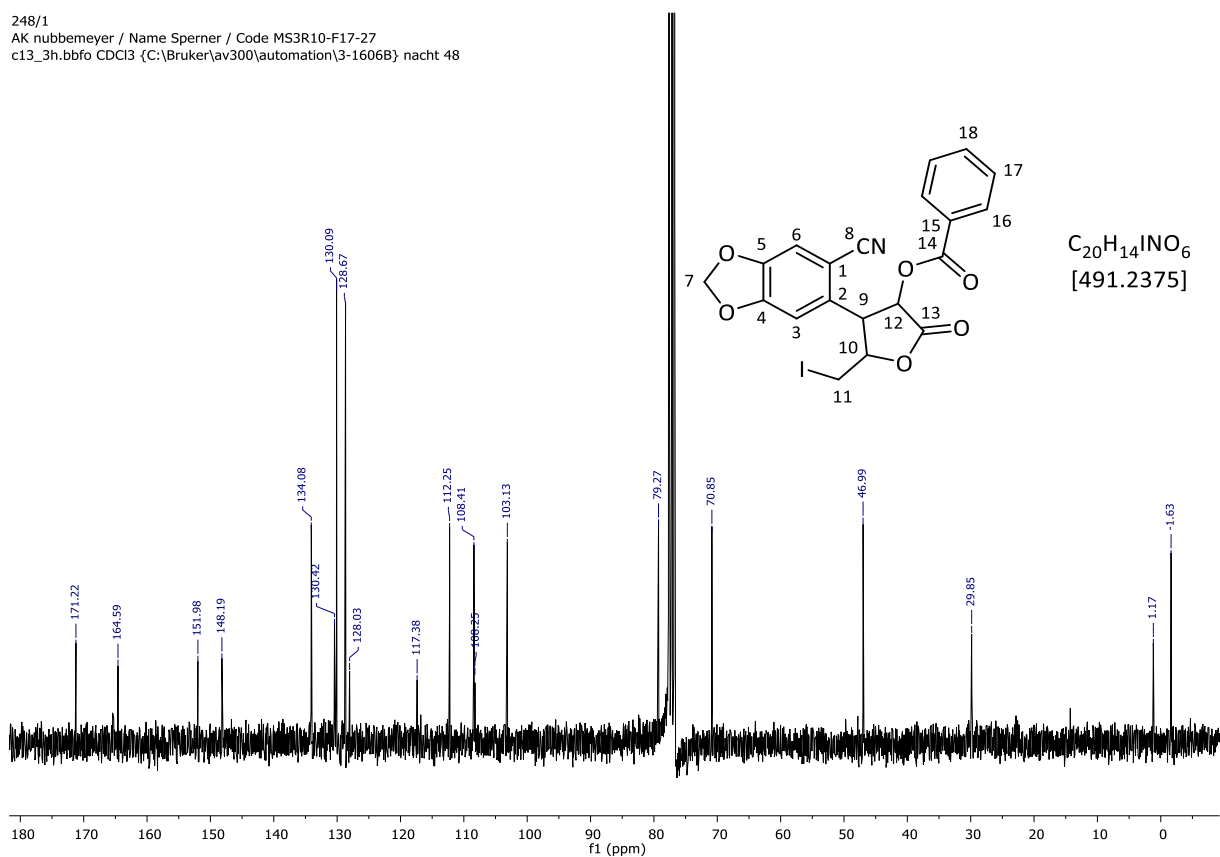
$C_{20}H_{14}INO_6$
 [491.2375]



248/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3R10-F17-27
 c13_3h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1606B} nacht 48

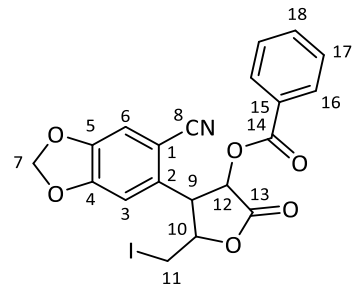


$C_{20}H_{14}INO_6$
 [491.2375]

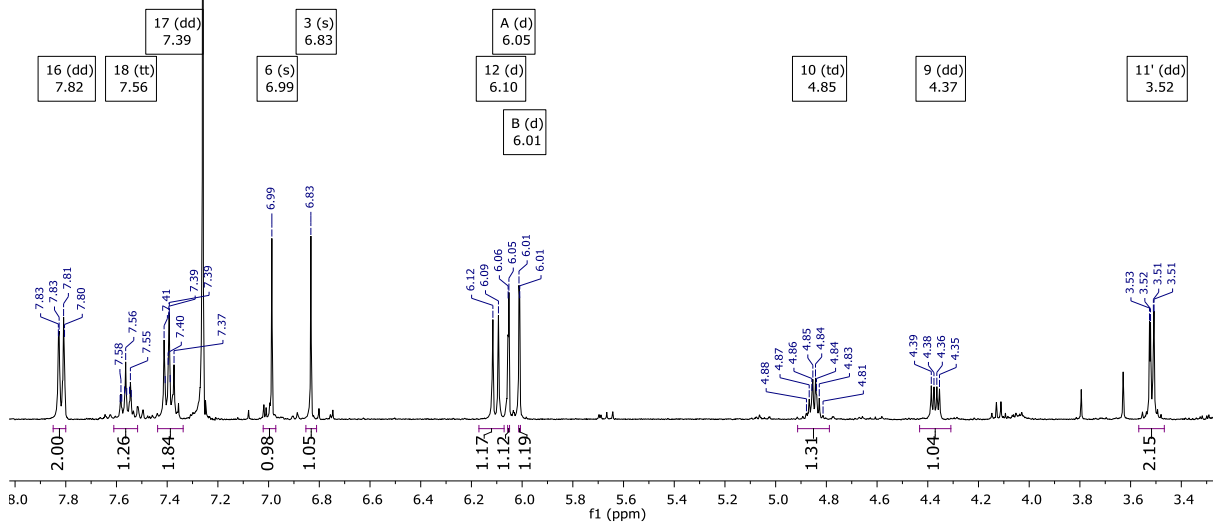


(+)-ribo-364:

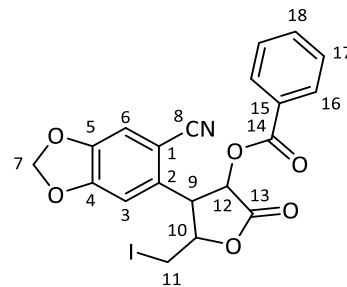
225/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3R10-F29-39
 h1_64.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1605A} tag 25



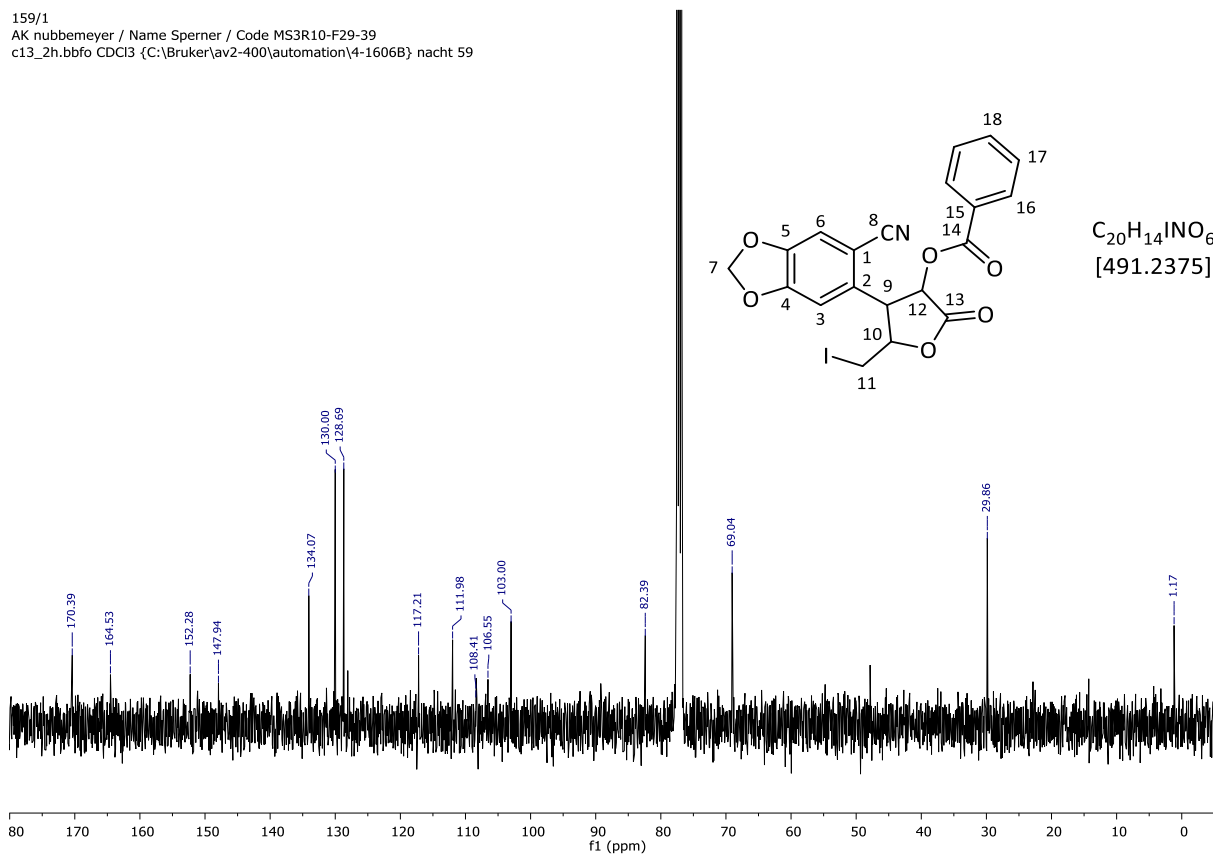
$C_{20}H_{14}INO_6$
 [491.2375]



159/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS3R10-F29-39
 c13_2h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1606B} nacht 59



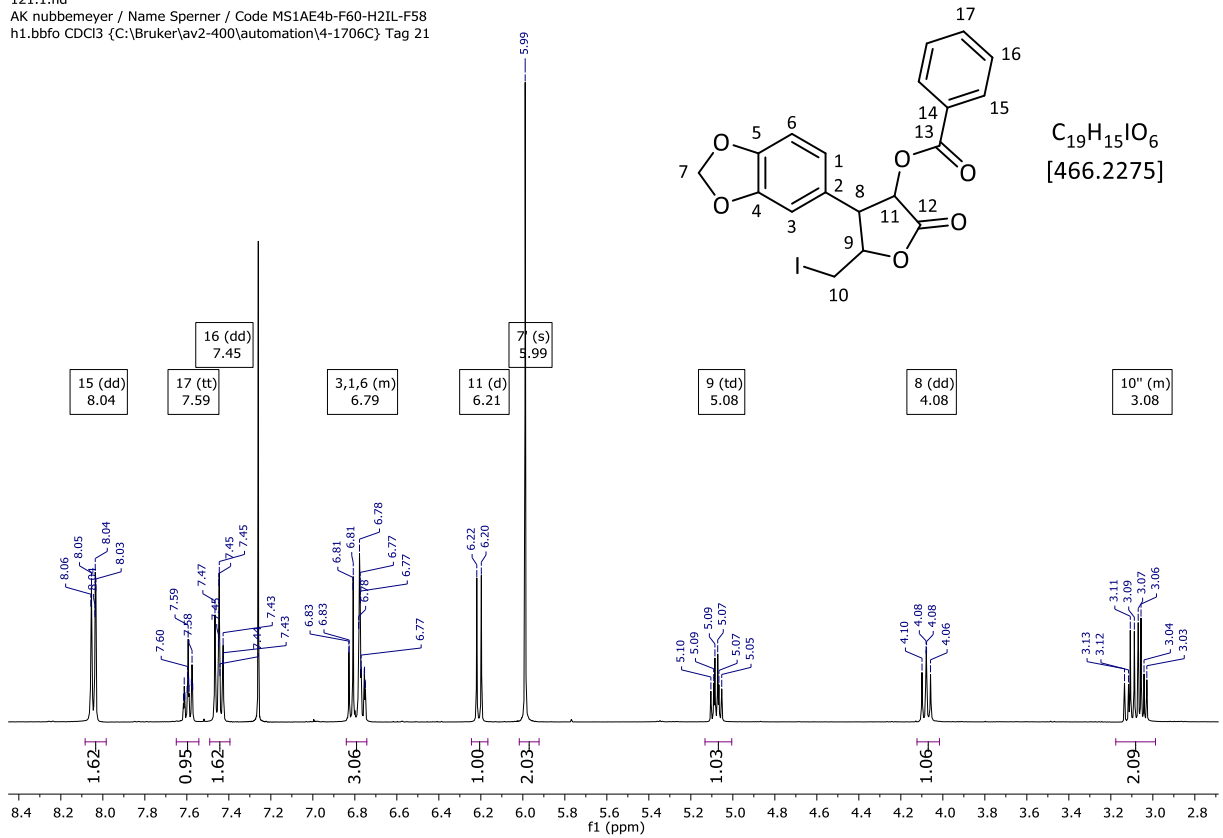
$C_{20}H_{14}INO_6$
 [491.2375]



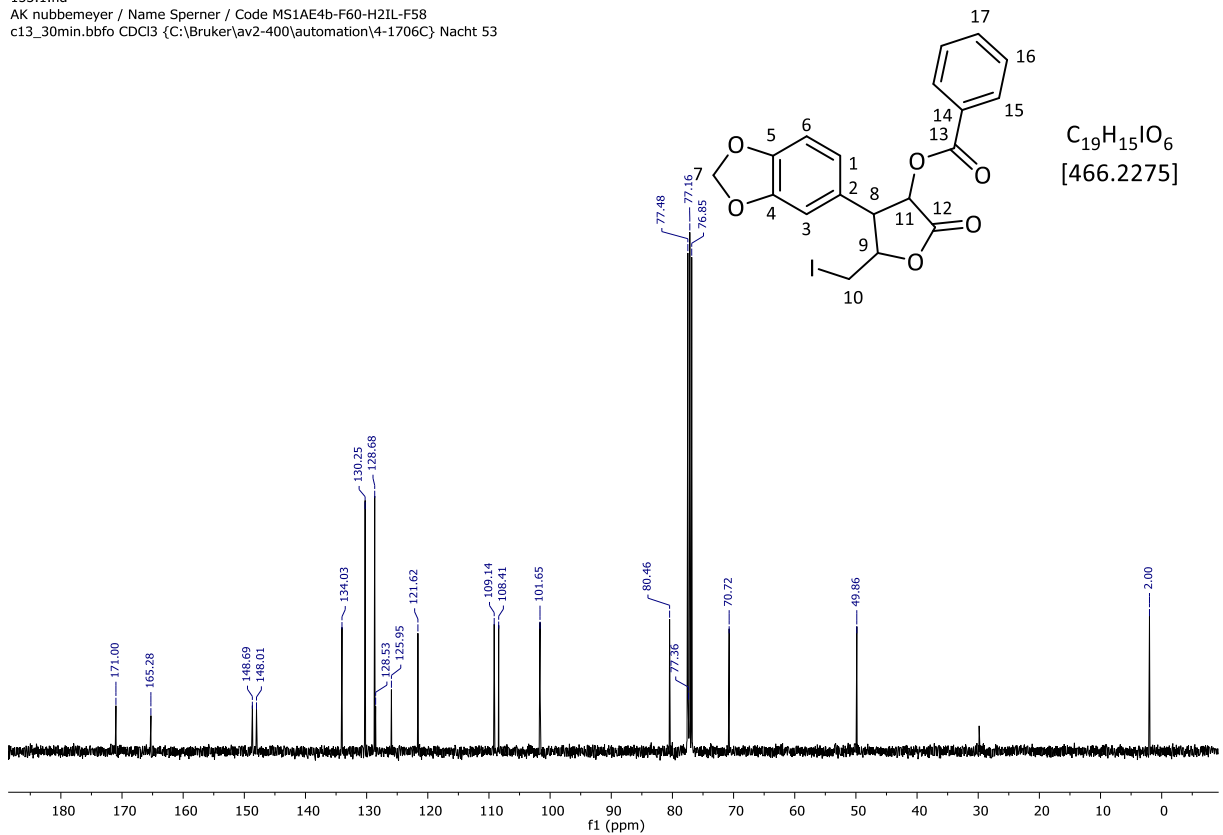
3-Benzoyl-5-iodomethyl-4-(4,5-methylenedioxyphenyl)-γ-butyrolacton (365)

(+)-xylo-365:

121.1.fid
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AE4b-F60-H2IL-F58
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1706C} Tag 21

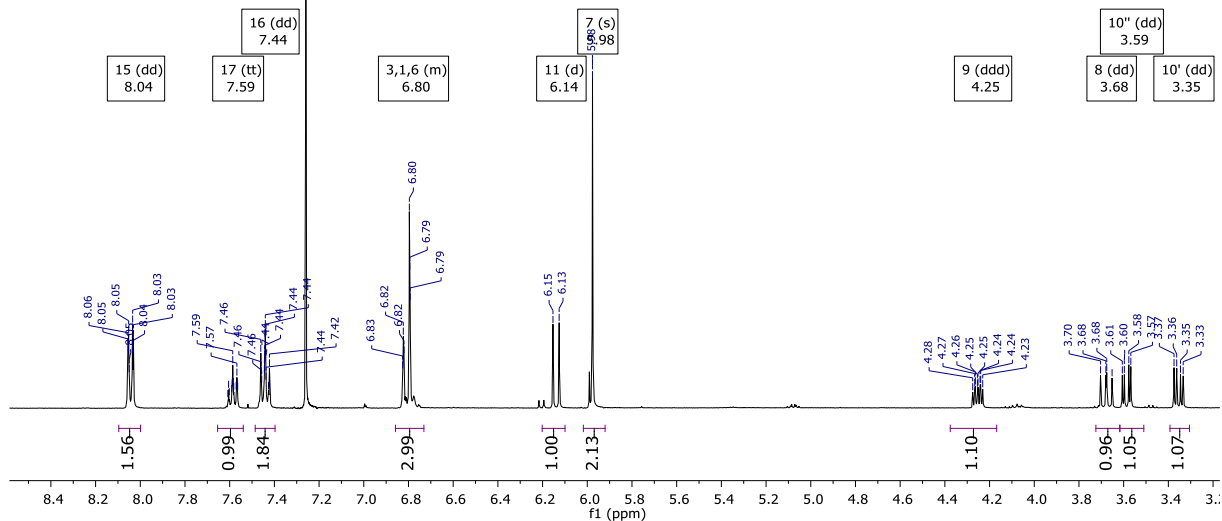
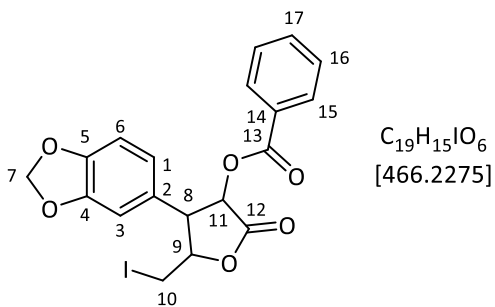


153.1.fid
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AE4b-F60-H2IL-F58
 c13_30min.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1706C} Nacht 53

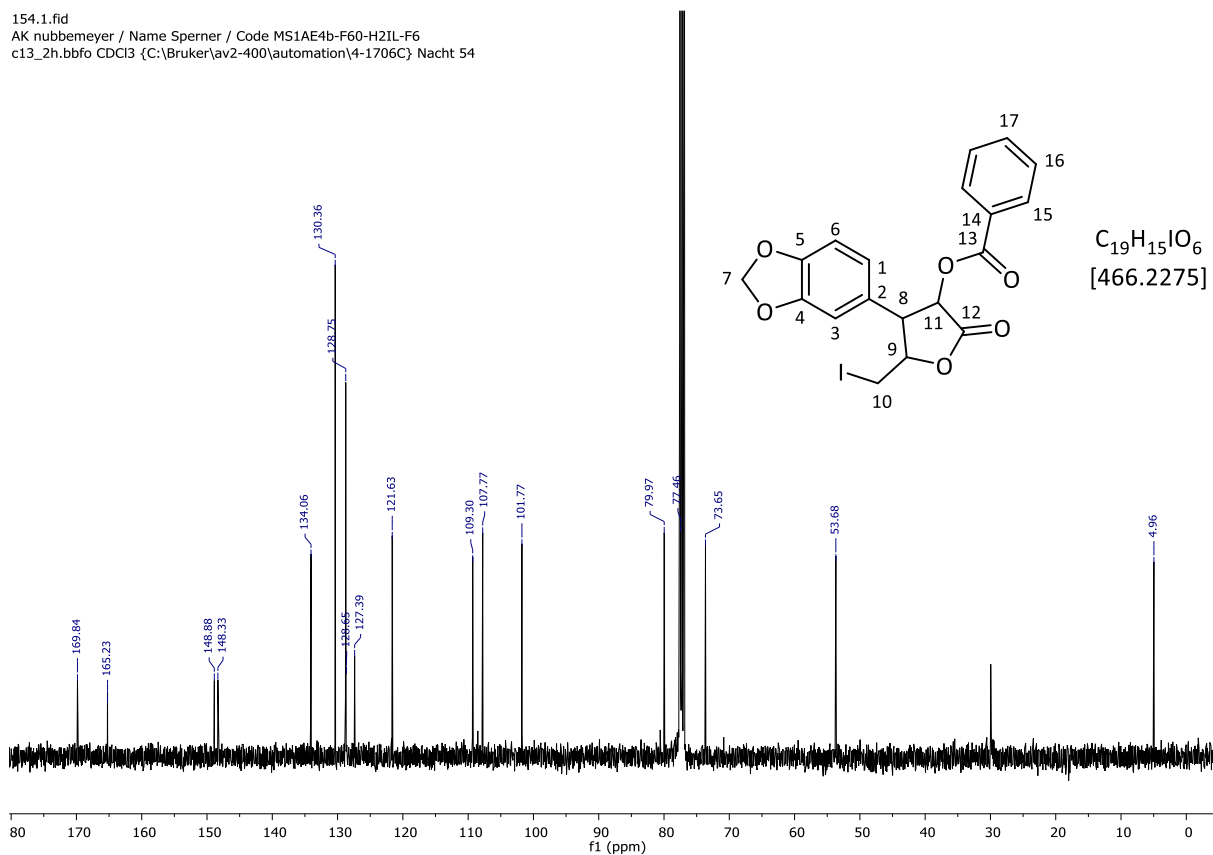
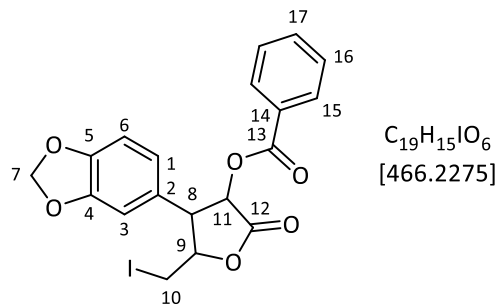


(+)-arabino-365:

122.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1AE4b-F60-H2IL-F6
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1706C} Tag 22

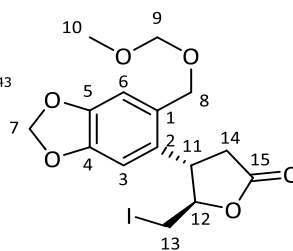


154.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1AE4b-F60-H2IL-F6
 c13_2h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1706C} Nacht 54

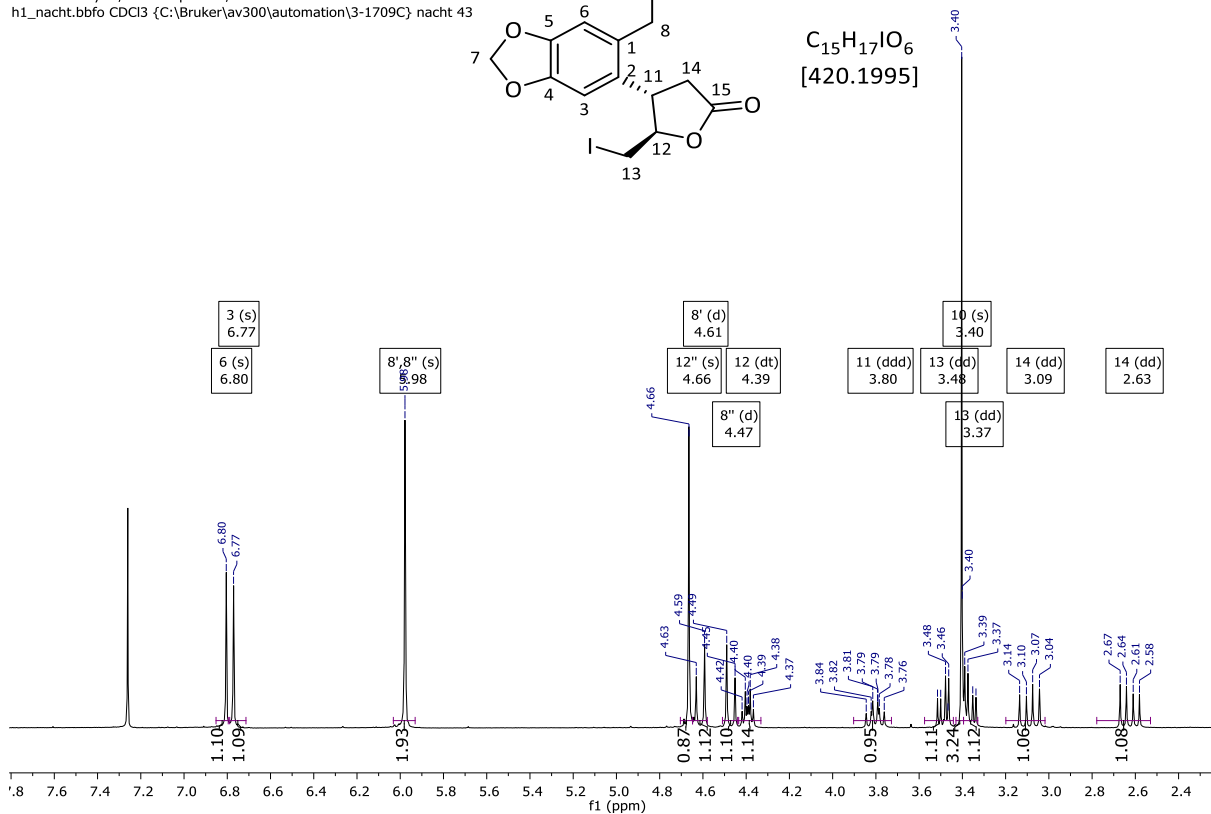


5-Iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(methoxymethoxymethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (**370**)*trans*-(3*S*)-**370**:

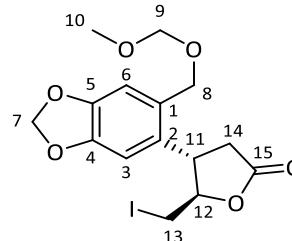
143.1.fid
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AH2IL-F61
 h1_nacht.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av300\automation\3-1709C} nacht 43



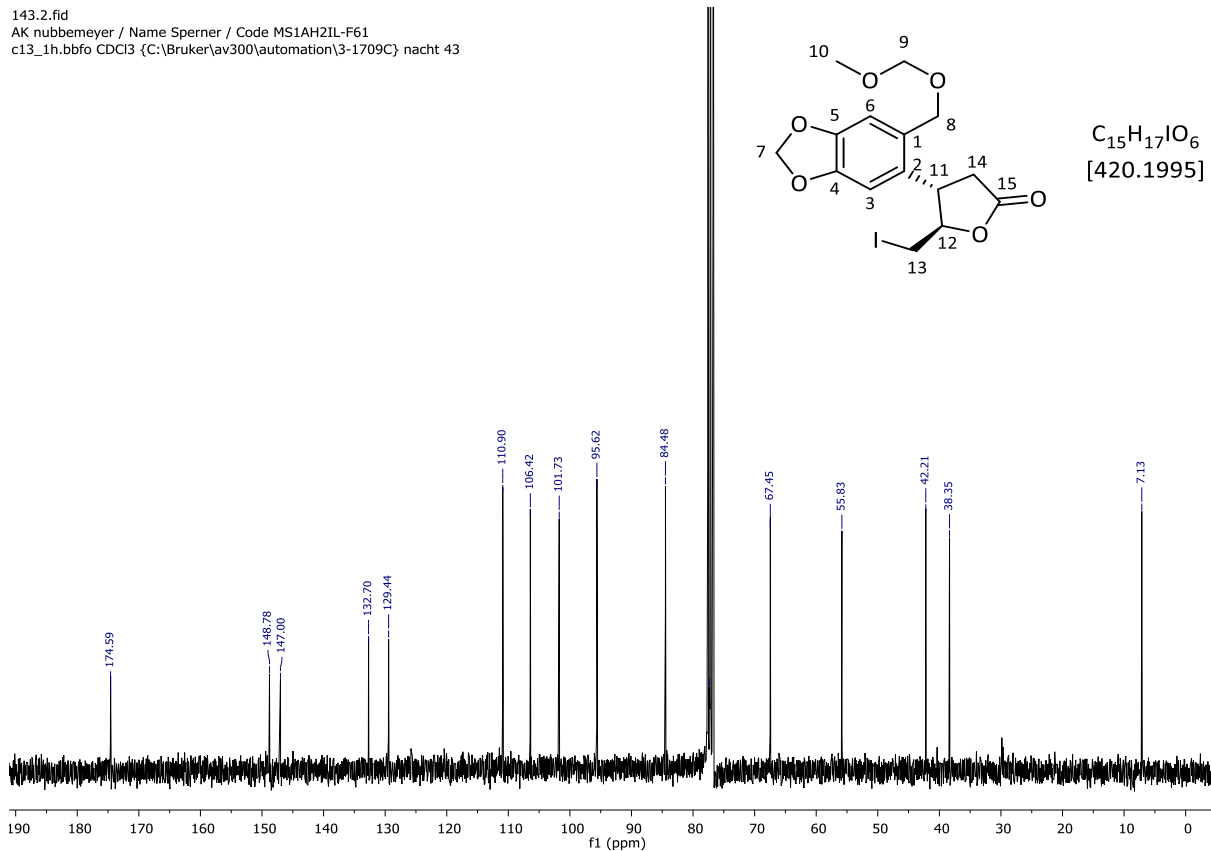
$C_{15}H_{17}IO_6$
 [420.1995]



143.2.fid
 AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AH2IL-F61
 c13_1h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av300\automation\3-1709C} nacht 43

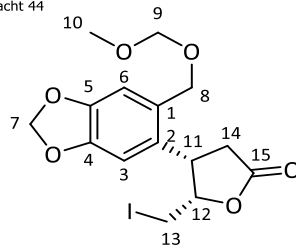


$C_{15}H_{17}IO_6$
 [420.1995]

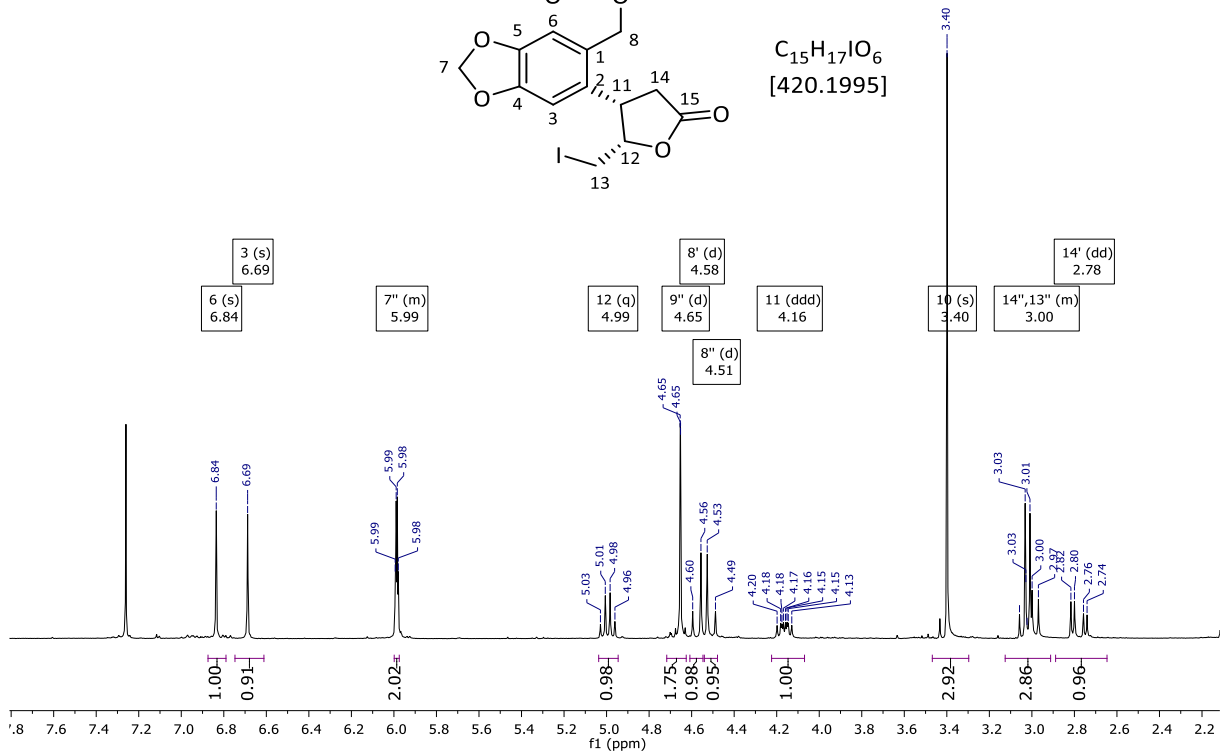


cis-(3*S*)-370:

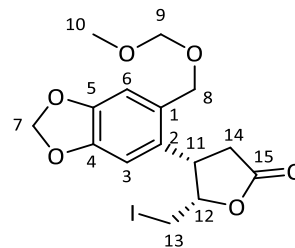
144.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1AH2IL-F102
 h1_nacht.bbfo CDCl3 (C:\Bruker\av300\automation\3-1709C) nacht 44



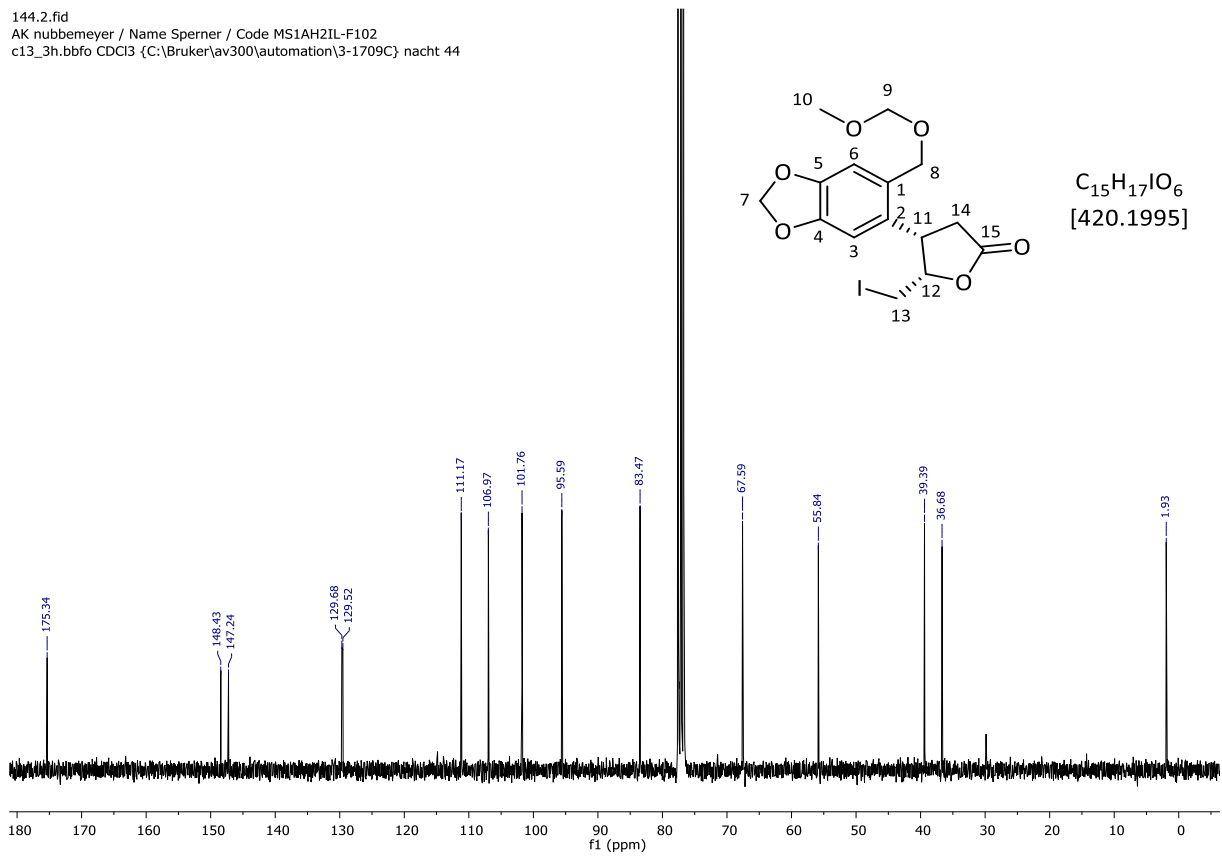
$C_{15}H_{17}IO_6$
 [420.1995]



144.2.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1AH2IL-F102
 c13_3h.bbfo CDCl3 (C:\Bruker\av300\automation\3-1709C) nacht 44



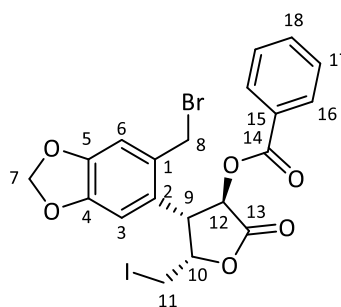
$C_{15}H_{17}IO_6$
 [420.1995]



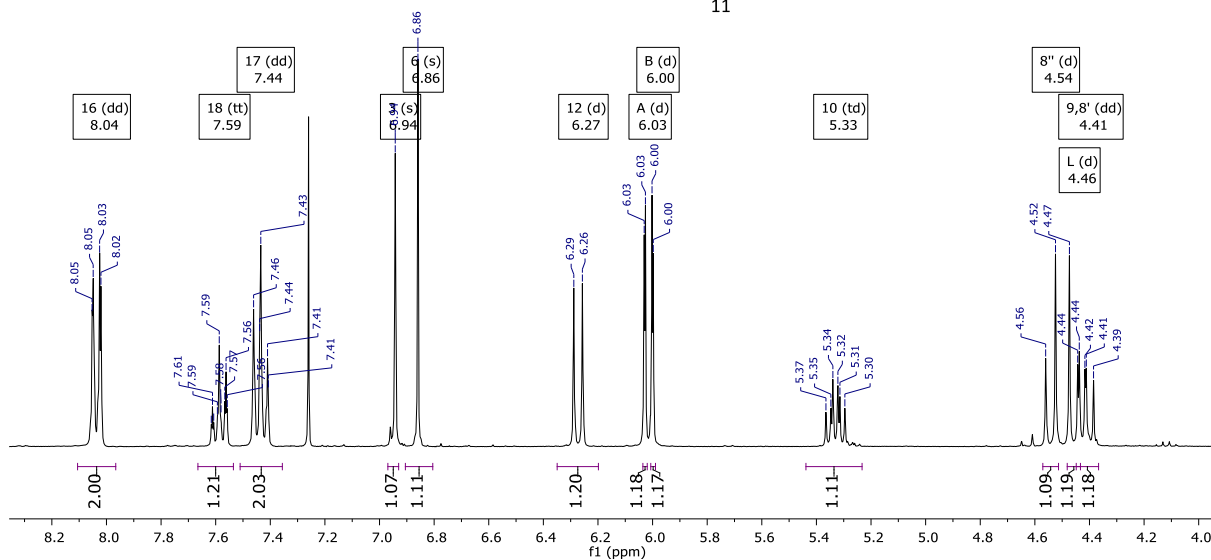
(2*R*,3*R*)-3-Benzoyl-5-iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(brommethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (**387**)

D-xylo-**387**:

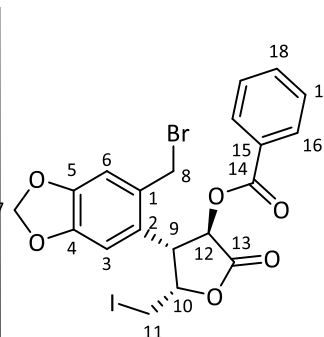
144.1.fid
AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1U1d-F2
h1_nacht.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av300\automation\3-1708A} nacht 44



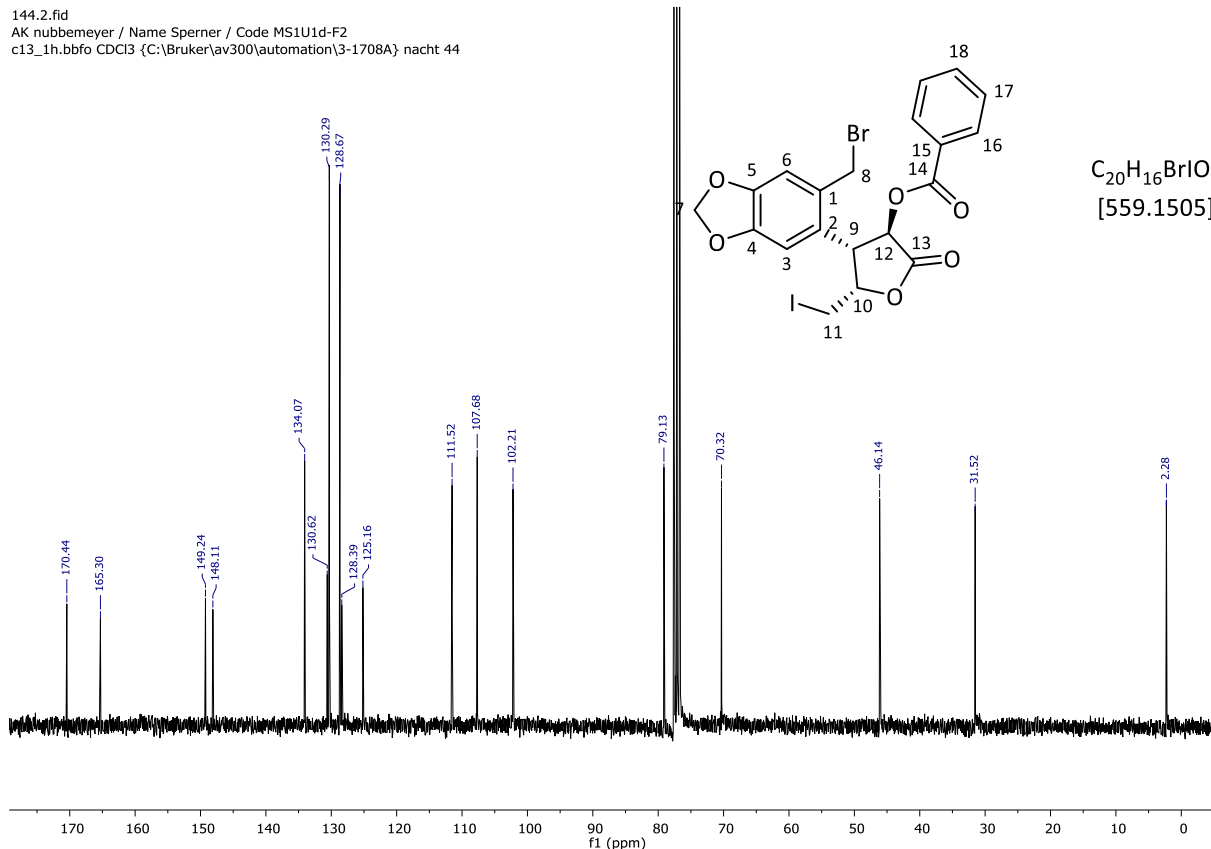
C₂₀H₁₆BrIO₆
[559.1505]



144.2.fid
AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1U1d-F2
c13_1h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av300\automation\3-1708A} nacht 44

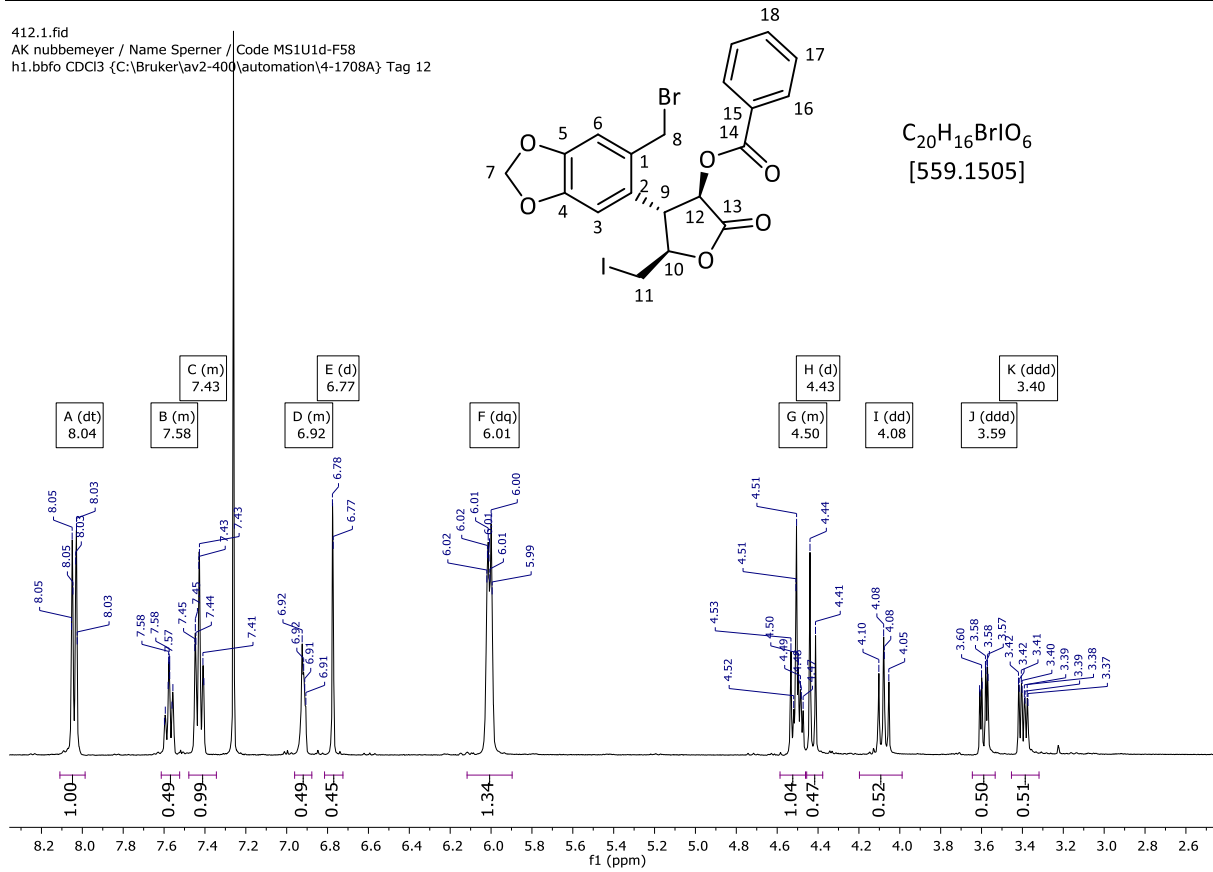


C₂₀H₁₆BrIO₆
[559.1505]

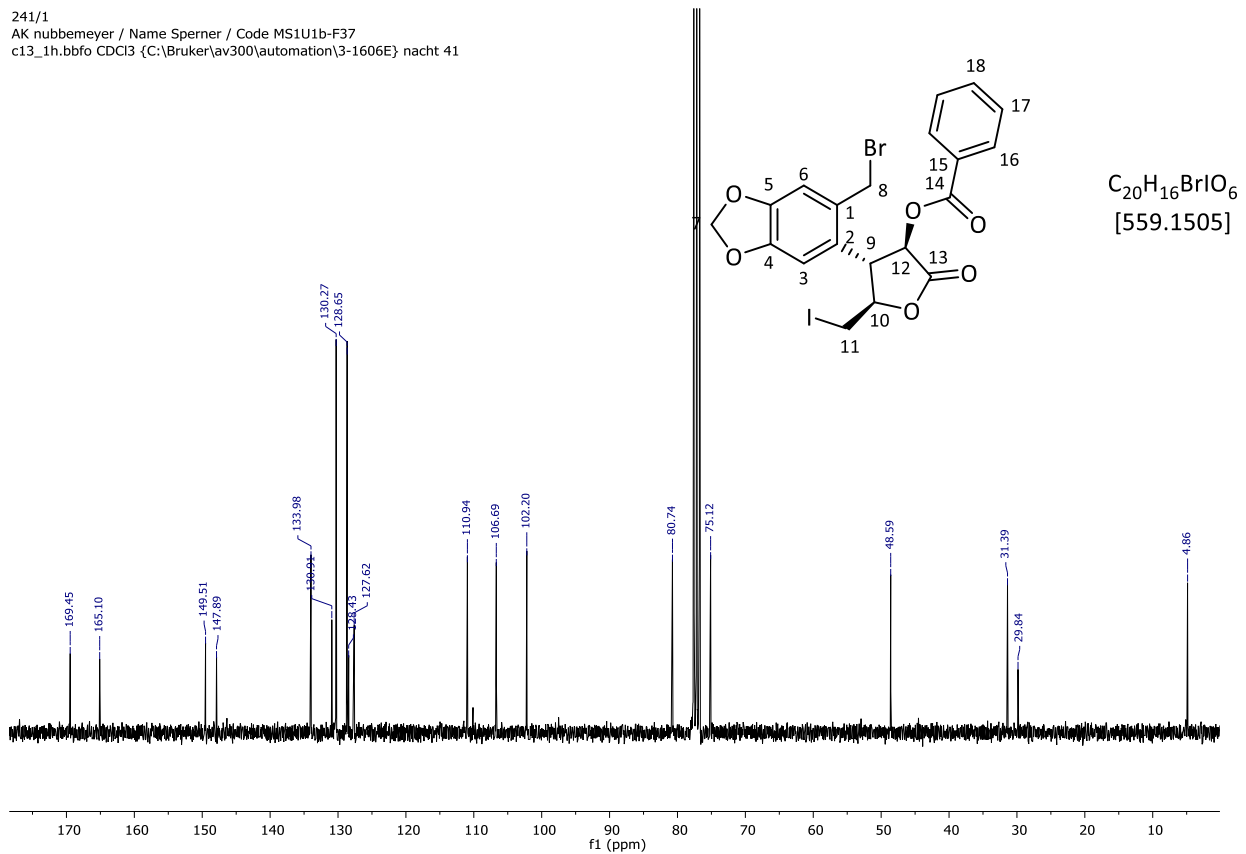


D-arabino-**387**:

412.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1U1d-F58
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1708A} Tag 12

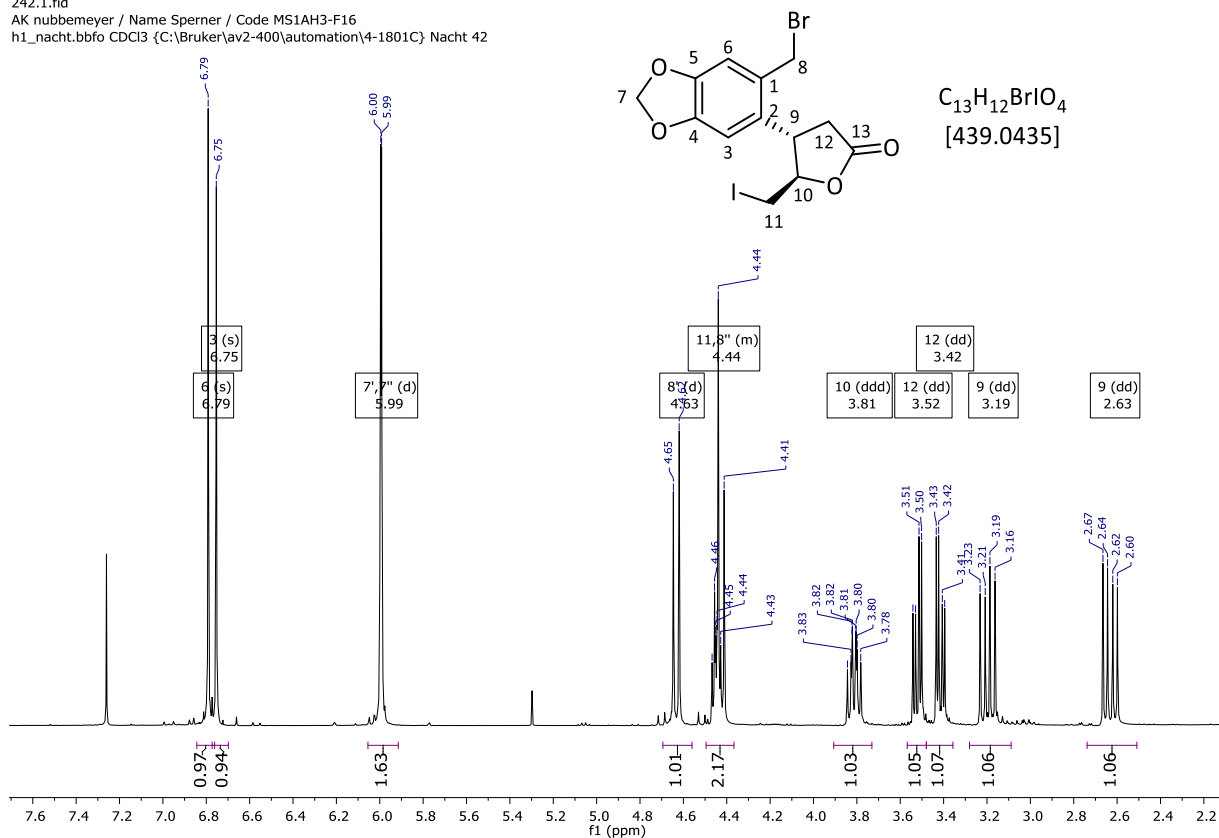


241/1
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1U1b-F37
 c13_1h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1606E} nacht 41

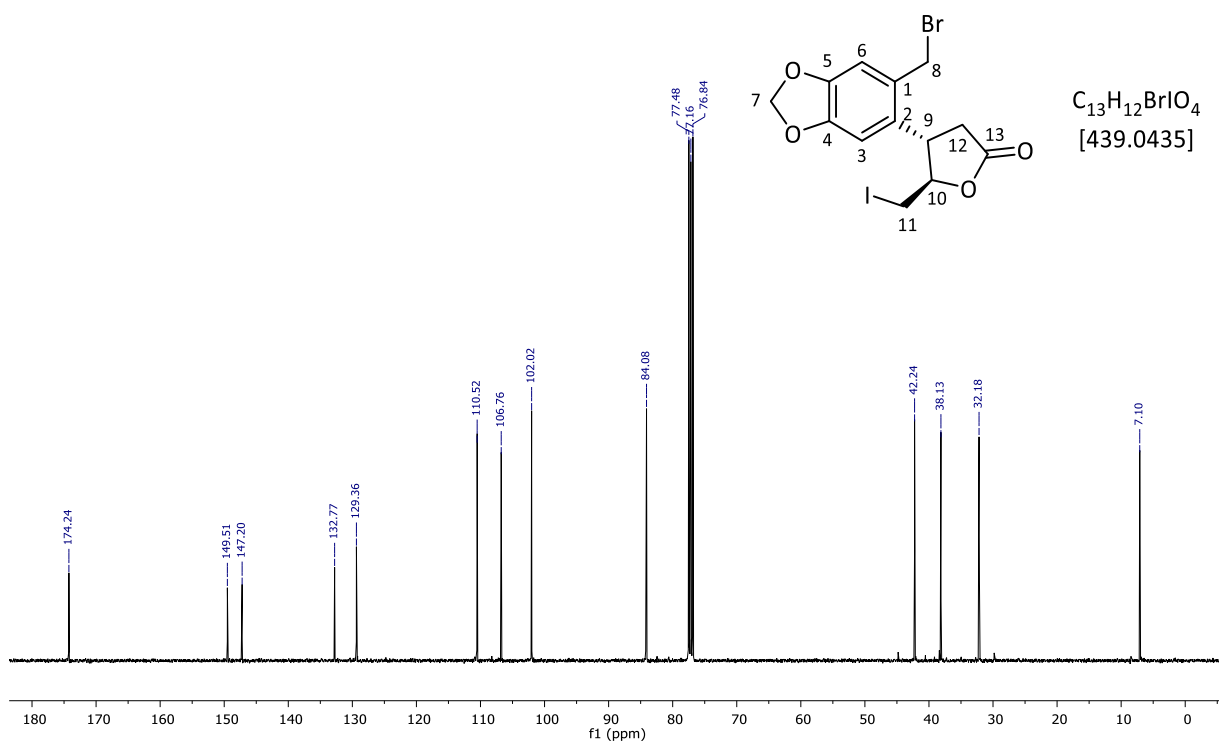


(3*S*,4*R*)-5-Iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(brommethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (*trans*-404)

242.1.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AH3-F16
h1_nacht.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1801C} Nacht 42

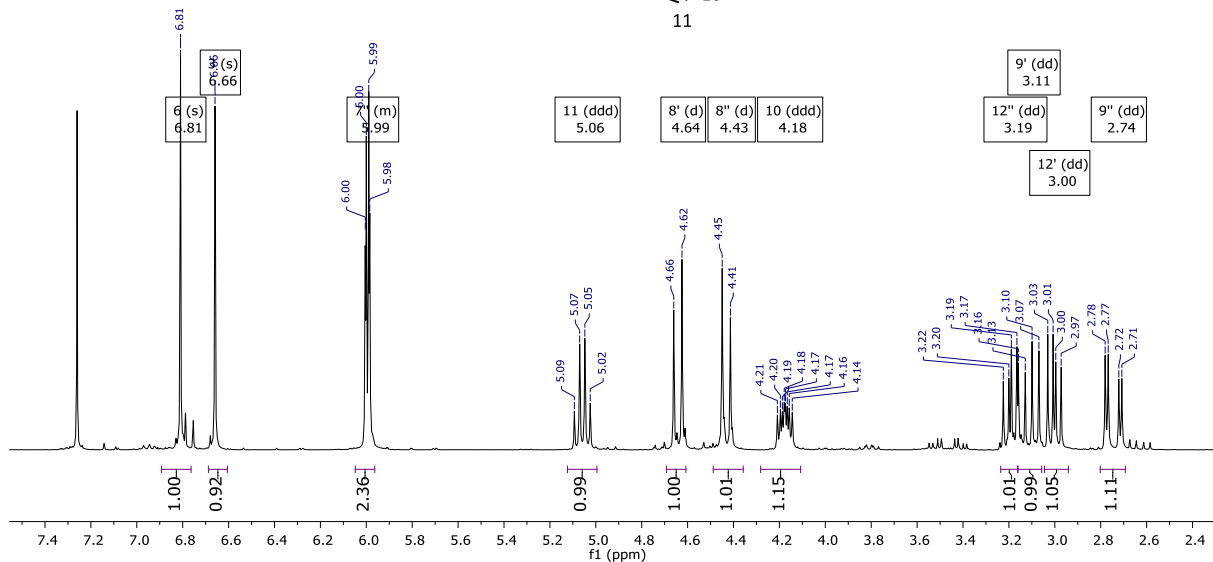
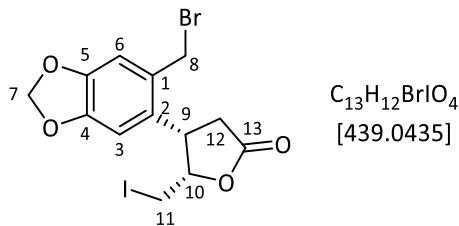


242.2.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS1AH3-F16
c13_2h.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1801C} Nacht 42

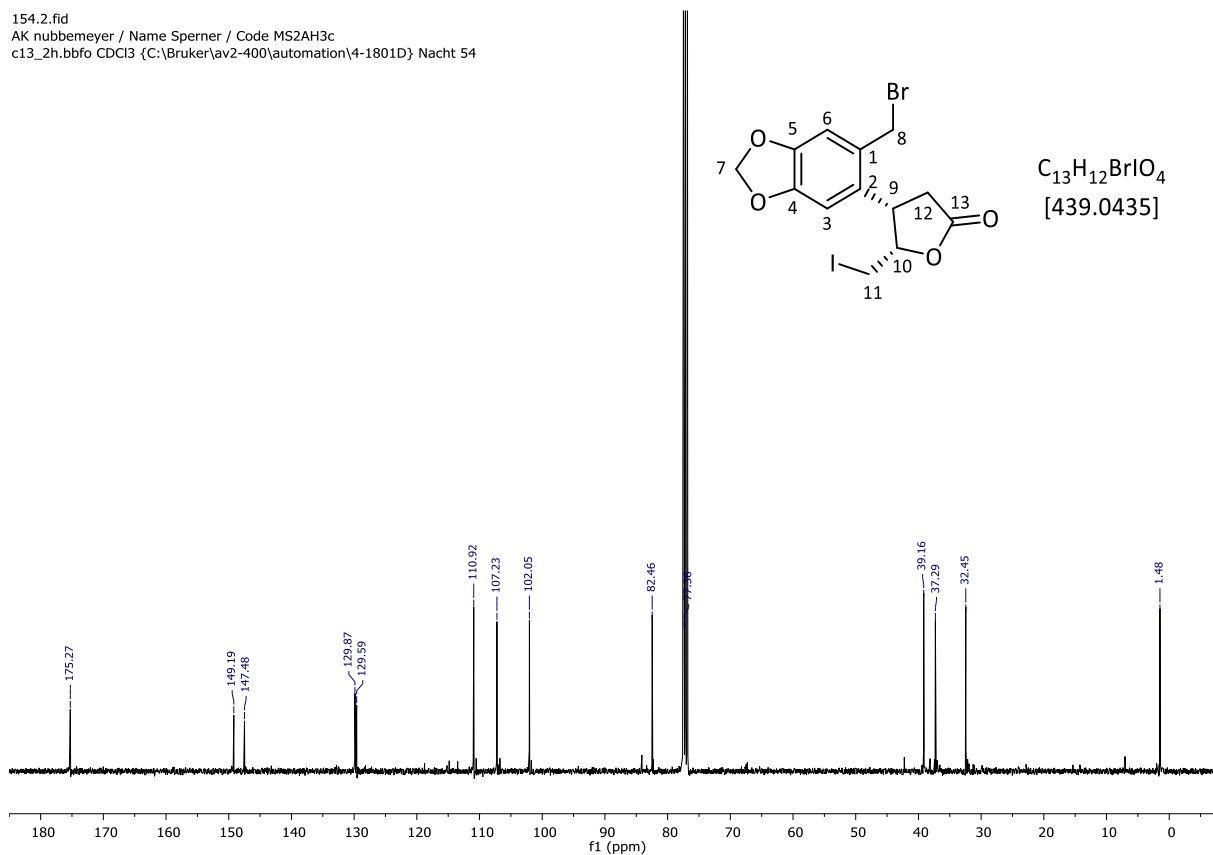
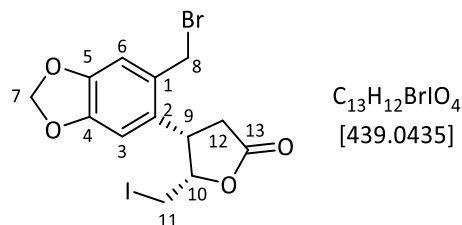


(3*S*,4*S*)-5-Iodmethyl-4-[4,5-(methylenedioxy)-2-(brommethyl)-phenyl]- γ -butyrolacton (*cis*-404)

419.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2AH3-F16
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1709D} tag 19

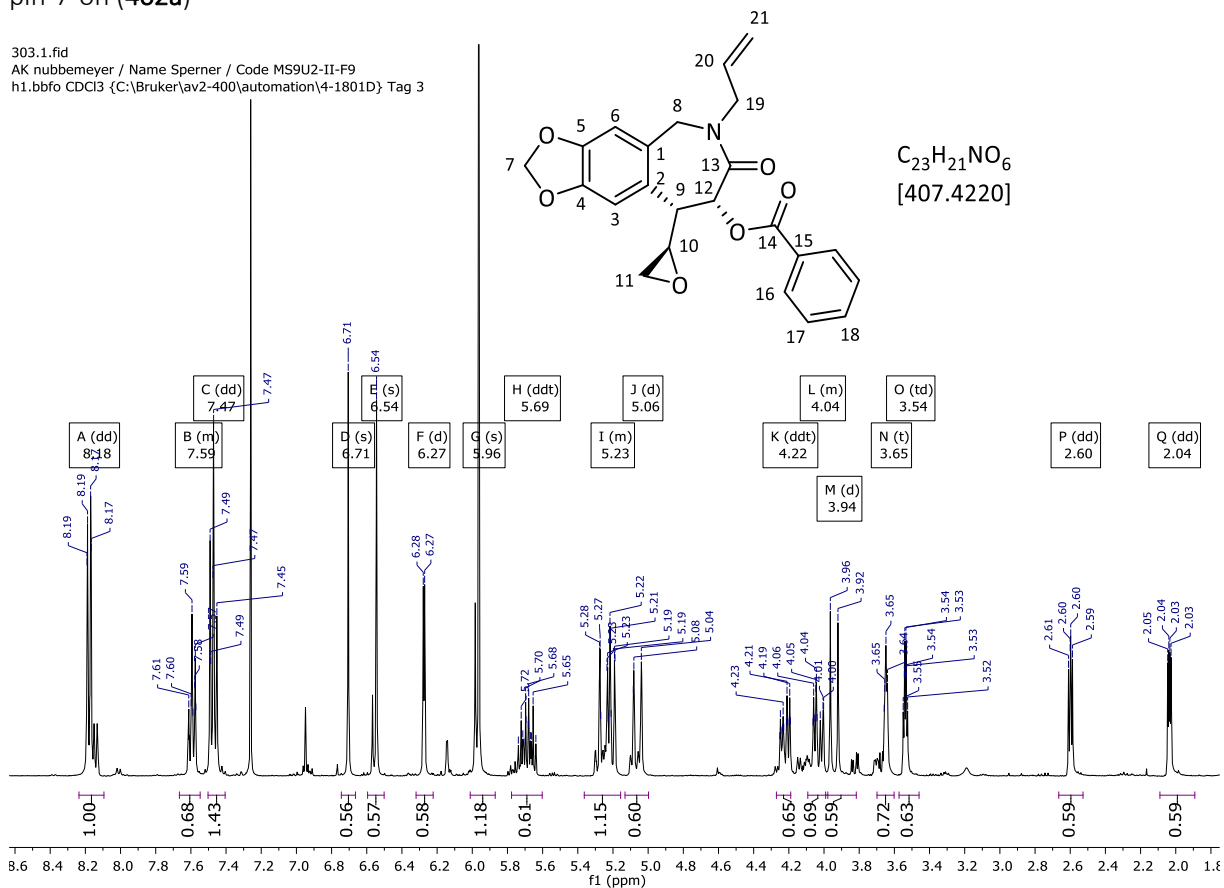


154.2.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS2AH3c
 c13_2h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1801D} Nacht 54

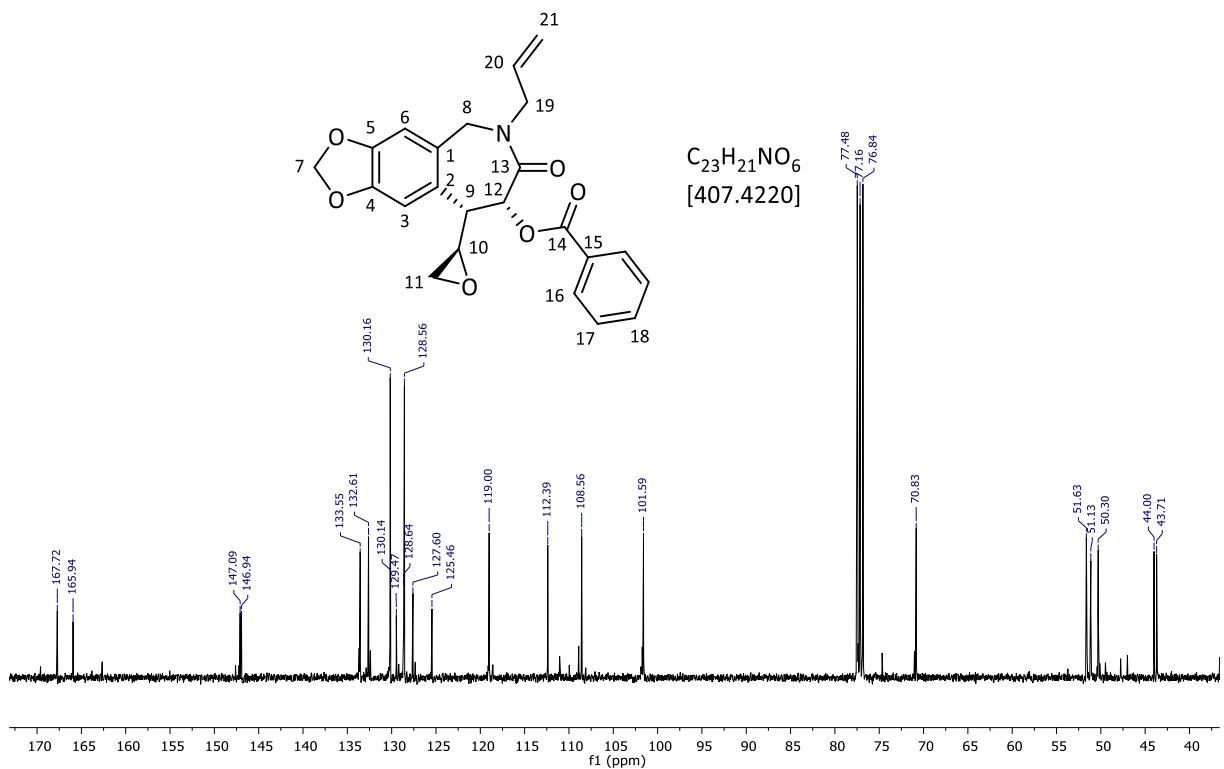


(8*R*,9*S*)-6-Allyl-8-benzoyloxy-9-((*R*)-oxiran-2-yl)-tetrahydro-5*H*-[1,3]-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-7-on (402a)

303.1.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS9U2-II-F9
h1.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1801D} Tag 3

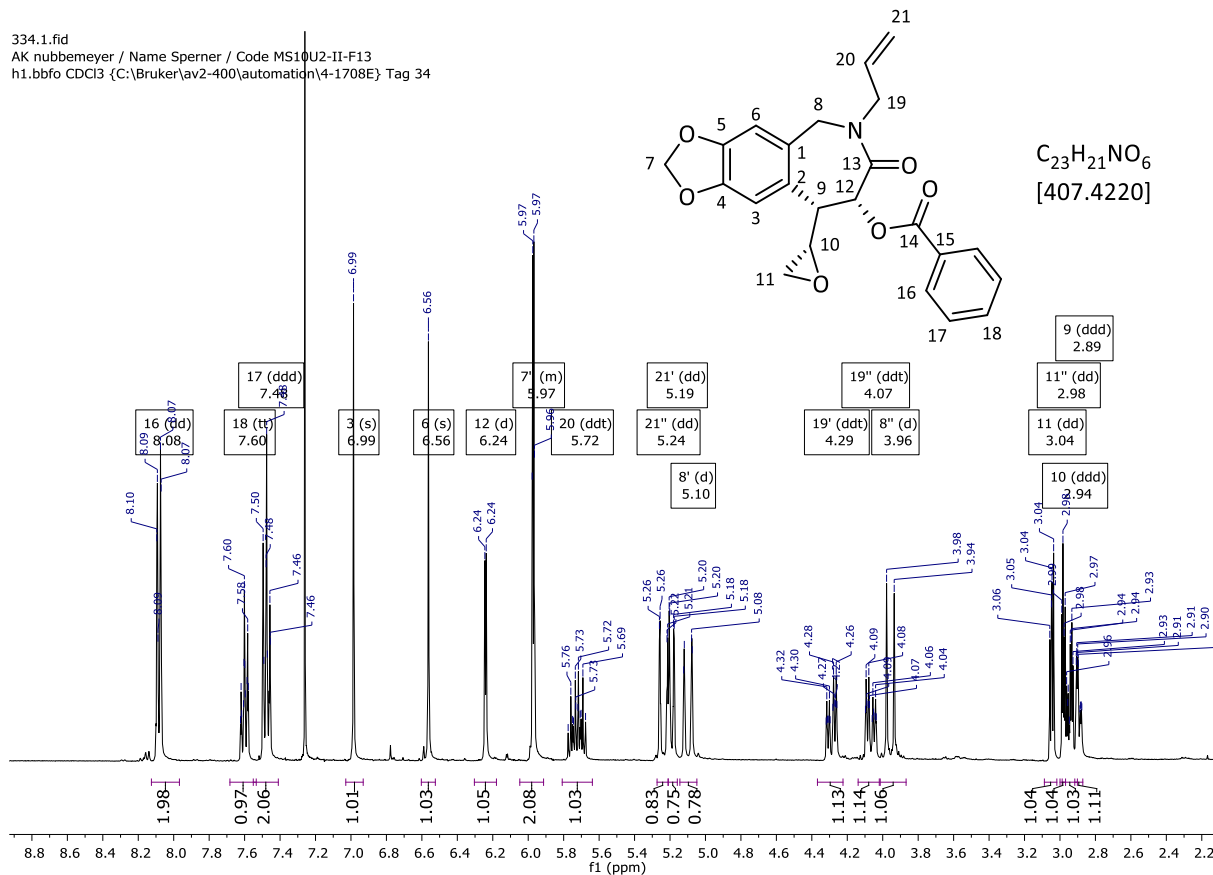


244.2.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS9U2-II
c13_30min.bbfo CDCl₃ {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1708B} Nacht 44

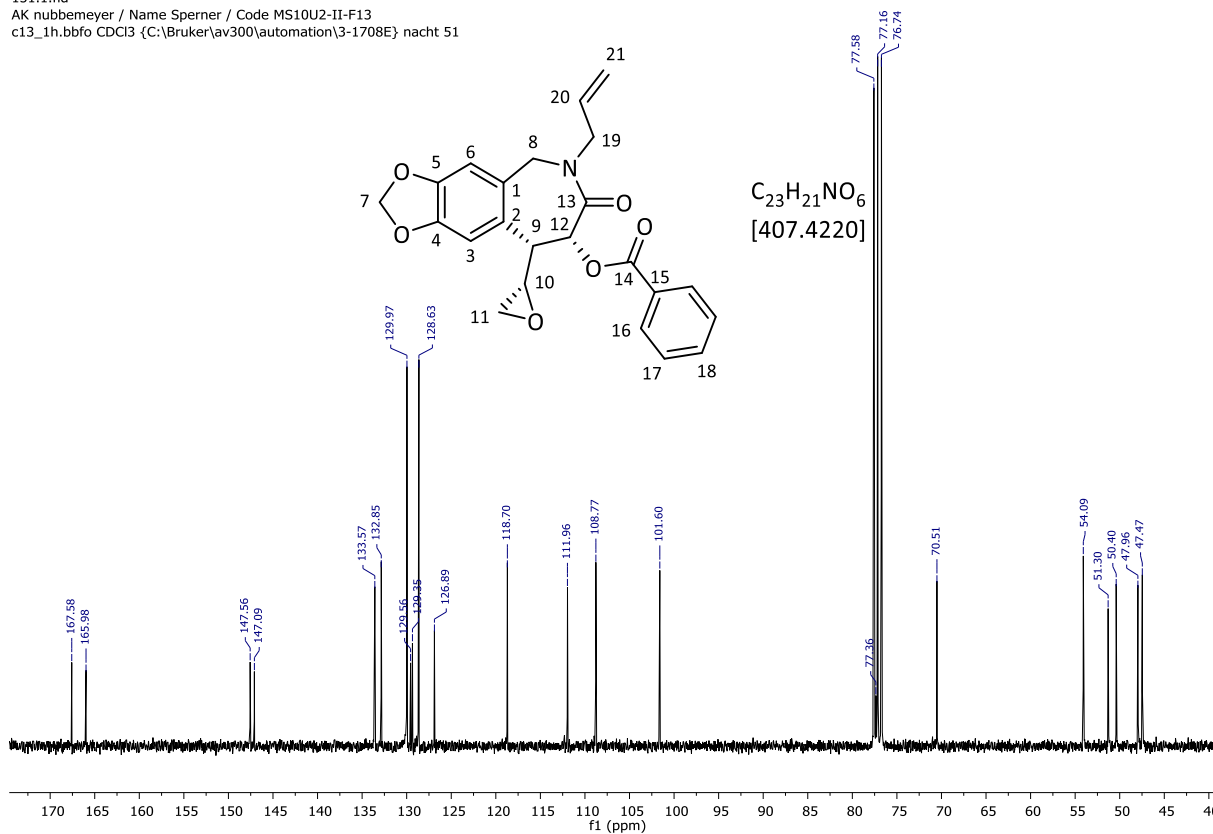


(8*R*,9*S*)-6-Allyl-8-benzoyloxy-9-((*S*)-oxiran-2-yl)-tetrahydro-5*H*-[1,3]-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-7-on (402b)

334.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS10U2-II-F13
 h1.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av2-400\automation\4-1708E} Tag 34

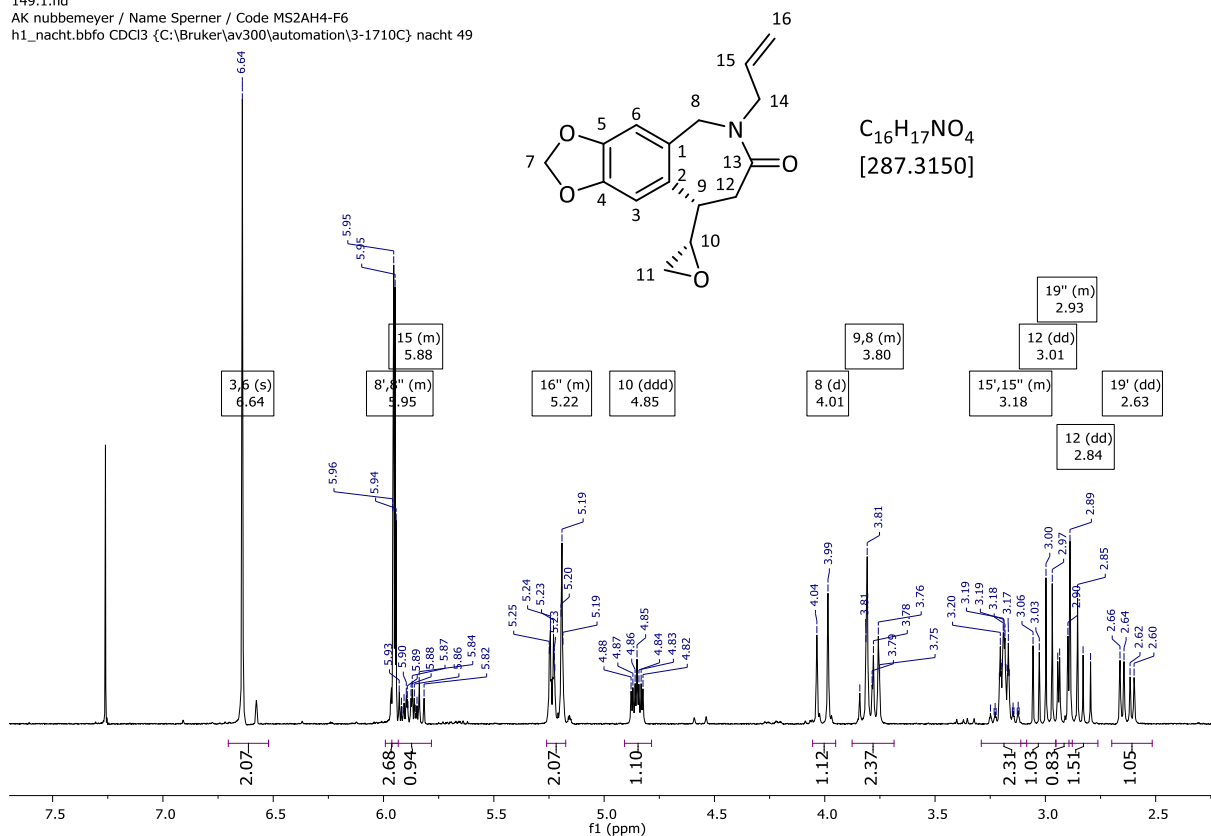


151.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS10U2-II-F13
 c13_1h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1708E} nacht 51

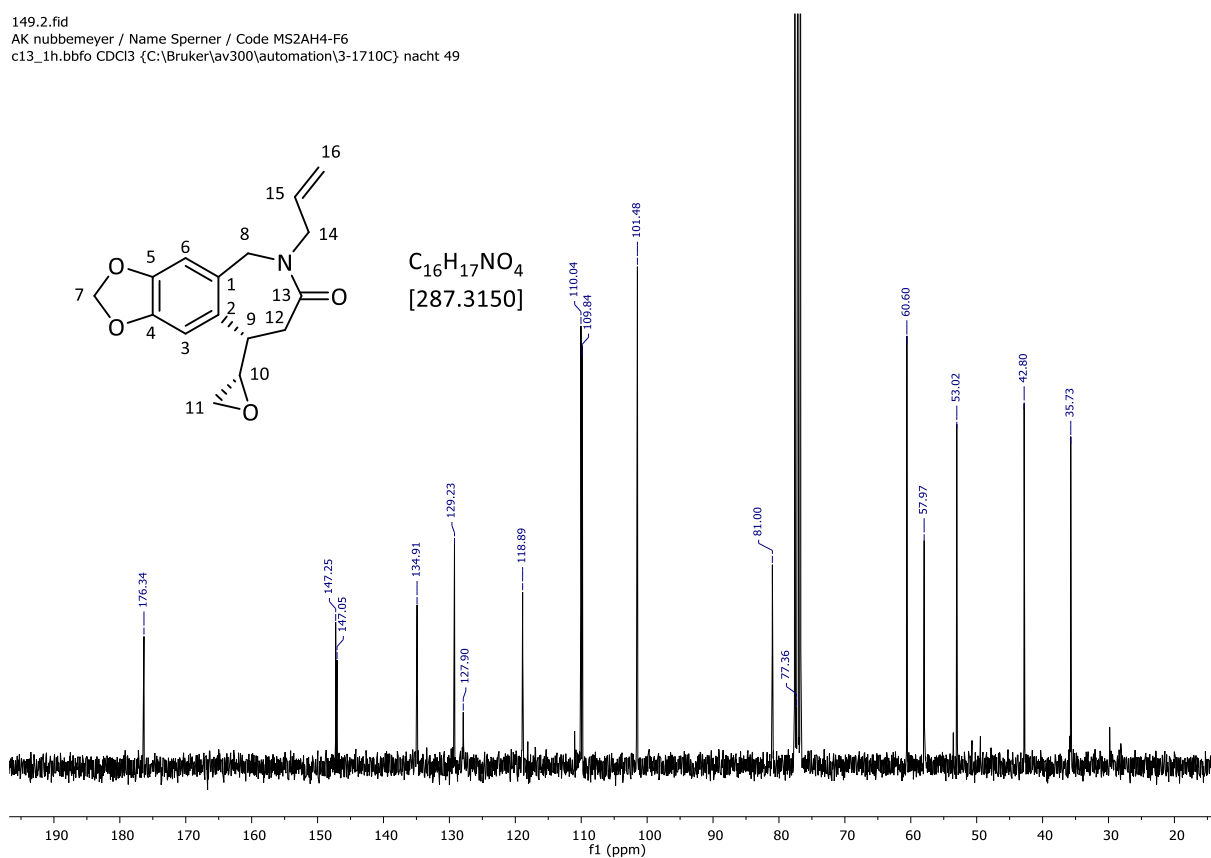


(S)-6-Allyl-9-((S)-oxiran-2-yl)-tetrahydro-5H-[1,3]-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin-7-on (**405**)

149.1.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS2AH4-F6
h1_nacht.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1710C} nacht 49

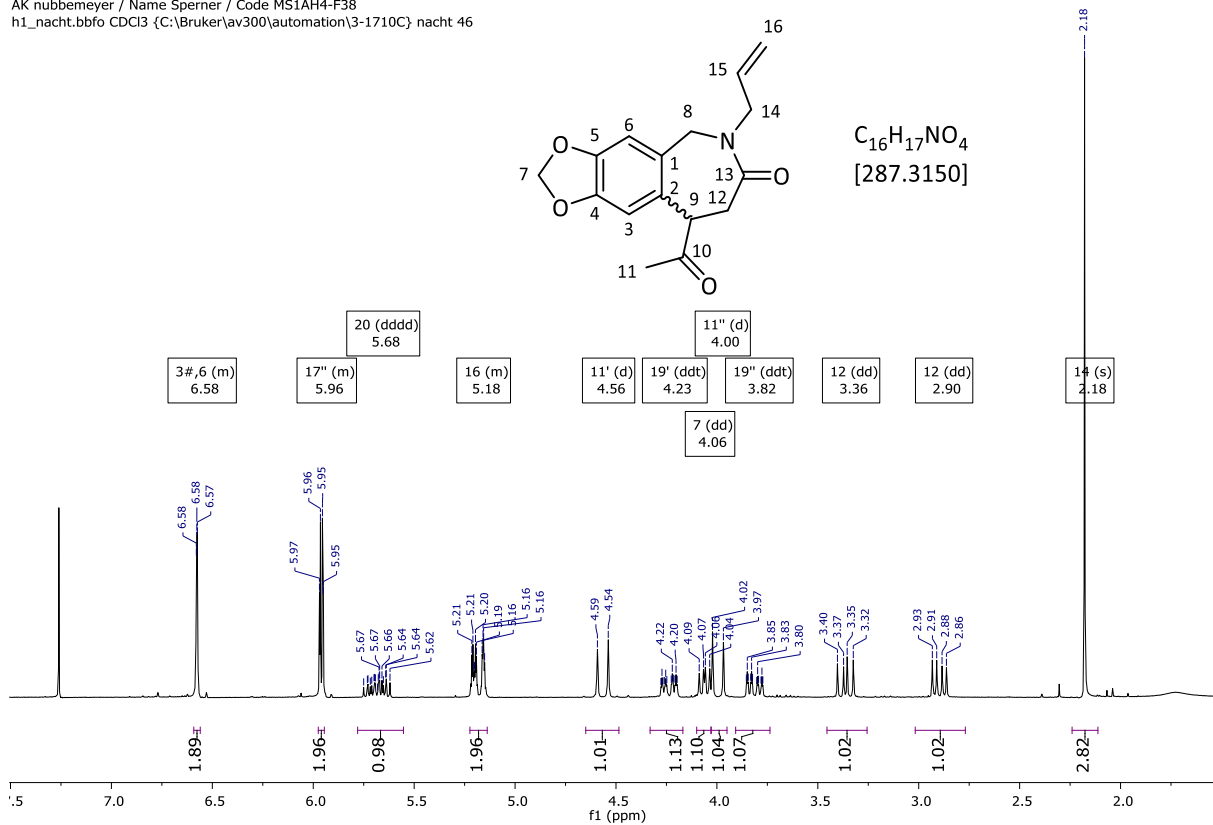


149.2.fid
AK nubbemeyer / Name Sperner / Code MS2AH4-F6
c13_1h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1710C} nacht 49



9-Acetyl-6-allyl-5,6,8,9-tetrahydro-7H-[1,3]-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin-7-on (406)

146.1.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1AH4-F38
 h1_nacht.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1710C} nacht 46



146.2.fid
 AK nubbenmeyer / Name Sperner / Code MS1AH4-F38
 c13_1h.bbfo CDCl3 {C:\Bruker\av300\automation\3-1710C} nacht 46

