



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Untersuchungen zur Totalsynthese des Tetramsäure-Naturstoffes CJ-21,058

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

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

Lena Hoffmann
Geb. in Konstanz
Mainz, den 22.11.2016

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von
Januar 2012 bis September 2016 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
unter der Betreuung von [REDACTED] angefertigt.

Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich bei Herrn [REDACTED] für die Überlassung der interessanten Themenstellung, des Arbeitsplatzes und für die sehr gute Betreuung.

Für das angenehme Arbeitsklima und für die nette Zusammenarbeit danke ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe.

Mein Dank gilt ebenfalls [REDACTED] für die tatkräftige und geduldige Unterstützung bei den HPLC-Trennungen und netten Stunden im Laboralltag.

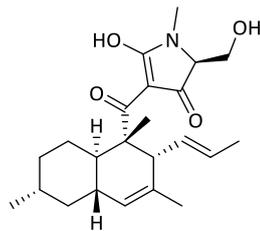
Alexander Lehr danke ich für die Einführung in neuen Arbeitstechniken im Labor, seiner Hilfsbereitschaft und netten Gesprächen während des Laboralltags.

[REDACTED] danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

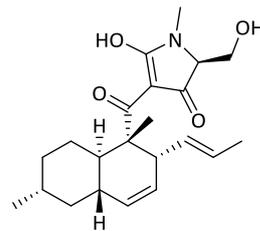
Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und Stephan bedanken, die mich in der gesamten Zeit unterstützt und immer wieder aufgemuntert haben.

Kurzfassung

Das CJ-21,058 **11** gehört zu der Substanzklasse der Setine. Setine stellen eine Unterklasse von den 3-Acyltetramsäuren dar. Das CJ-21,058 **11** setzt sich aus einem Dekalingerüst und einer *N*-methylierten C3-Acyltetramsäureeinheit zusammen. Diese 3-Dekalinoyltetramsäuren zeichnen sich durch ihre zahlreichen physiologischen Eigenschaften, insbesondere durch ihre antibiotischen Eigenschaften aus und stellen deshalb ein sehr interessantes Syntheseziel für eine Totalsynthese dar.



CJ-21,058 **11**

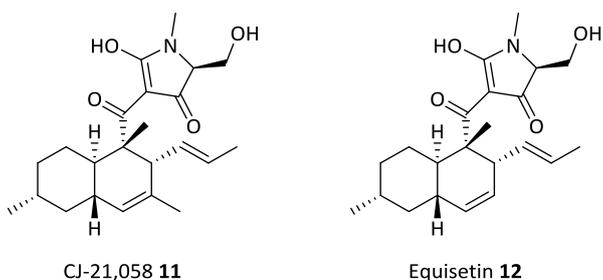


Equisetin **12**

In einer konvergenten Synthese konnten die drei wichtigen optisch aktiven Synthesebausteine, welche für die Substanzklasse der 3-Dekalinoyltetramsäuren charakteristisch sind, hergestellt werden. Der erste zentrale Synthesebaustein für die Totalsynthese des CJ-21,058 **11**, die *N*-methylierte Tetramsäure, konnte gezielt über die Domino-Addition-Wittig-Reaktion aufgebaut werden. Hierbei konnten Bedingungen erarbeitet werden, die die *N*-methylierte und racemisierungsfreie Synthese der Tetramsäure gewährleisten. Der zweite wichtige Synthesebaustein, das offenkettige Polyensystem, konnte über eine konvergente Synthese mit der Wittig-Olefinierung als Schlüsselschritt, aufgebaut werden. Ein weiterer wichtiger Synthesebaustein, das Dekalinoylderivat konnte mit einer lewissäurekatalysierten intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition als Schlüsselschritt aufgebaut werden.

Abstract

The natural product CJ-21,058 **11** belongs to the compound class of Setines and consists of a decalin skeleton which is linked to an *N*-methylated C3-acyltetramic acid. Such 3-decalinoyltetramic acids exhibit their broad physiological properties, especially antibiotic activities, which make them attractive targets for natural product syntheses.



Three important optically active synthetic building blocks, which are characteristic for the class of 3-decalinoyltetramic acids, have been prepared in convergent syntheses. The first building block for the total synthesis of CJ-21,058 **11**, the *N*-methylated tetramic acid, could be constructed specifically via a Domino-Addition-Wittig-Reaction. The conditions which have been developed ensure the *N*-methylated and racemization-free synthesis of this tetramic acid. The open-chain polyene system as the second important building block could be synthesized via a convergent reaction route consisting of a Wittig-Olefinatation as the key step. A further important synthetic building block, the decalinoyl derivative, could be prepared via an intramolecular Diels-Alder-Cycloaddition as the key reaction.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeiner Teil.....	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Natürliche Tetramsäuren.....	1
1.2.1	Allgemeines und Struktur.....	1
1.2.2	3-Dekalinoyltetramsäuren, Setine.....	5
1.3	Stand der Forschung.....	11
1.3.1	Synthesen von 3-Acyltetramsäuren.....	12
1.3.2	Allgemeine C3-Acylierungsmethoden von Tetramsäuren.....	16
1.4	Totalsynthesen von 3-Dekalinoyltetramsäuren.....	21
1.4.1	Totalsynthese von Equisetin 12 nach Ley et al.	21
1.4.2	Totalsynthese des Protein-Protein Wechselwirkungsinhibitors JBIR-22 98.....	24
1.5	Aufgabenstellung.....	25
1.6	Retrosynthese.....	27
2	Spezieller Teil.....	31
2.1	Syntheseplan I, II und III.....	31
2.2	Synthesen der Tetramsäuren.....	35
2.2.1	Synthesen von <i>N</i> -Methyl-serinalkylestern als Vorstufen zur Synthese der Tetramsäure 103a.....	36
2.2.2	Synthesen von <i>N</i> -Methyl-phenylalaninalkylester und <i>N</i> -Methyl-leucinalkylester als Vorstufen zu Tetramsäurederivaten.....	40
2.2.3	Synthesen zu den Tetramsäuren via Domino-Addition-Wittig-Reaktion.....	42
2.2.4	Synthesen weiterer Tetramsäurederivate via Domino-Addition-Wittig-Reaktion.....	47
2.2.5	Alternative Synthese der Tetramsäure 141 via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung	48
2.3	Synthesen der Polyencarbonsäurederivate 105a und 106a.....	50
2.3.1	Synthese des Wittigsalzes 119.....	50
2.3.2	Synthese des Aldehyds 120b.....	52
2.3.3	Wittig-Olefinierung zur Synthese des Polyencarbonsäureethylesters 119 (Syntheseweg I und II).....	54
2.3.4	Vorstufe zur Synthese des Aldehyds 113 (Syntheseweg III).....	55
2.3.5	Synthese des Dekalinoylcyanids 105a (Syntheseweg I).....	57
2.3.6	Synthese der Polyencarbonsäure 106a (Syntheseweg II).....	64
2.4	Schlüsselschritt der Totalsynthese von CJ-21,058 11.....	65
2.4.1	Untersuchungen zur direkten C3-Acylierung der Tetramsäure 141 mit dem Dekalinoylcyanid 105a, Syntheseplan I.....	66
2.4.2	Untersuchungen zur C-C-Knüpfung der C3-unsubstituierten <i>N</i> -methylierten Tetramsäuren mit der offenkettigen Polyencarbonsäure 106a, Syntheseplan II.....	70
2.4.3	Untersuchungen zur C3-Acylierung der Tetramsäure 141 mit einem kürzeren Carbonsäurederivat, Syntheseplan III.....	81
2.5	Zusammenfassung.....	85
2.6	Ausblick.....	90

3	Experimenteller Teil.....	93
3.1	Materialien und Methoden.....	93
3.1.1	Analytische Verfahren.....	93
3.1.2	Chromatographische Verfahren.....	95
3.1.3	Präparative Methoden und Reagenzien.....	96
3.2	Synthesevorschriften.....	96
3.2.1	Synthesevorschriften der Tetramsäuren.....	96
3.2.2	Synthesevorschriften zum Wittigsalz 119.....	150
3.2.3	Synthesevorschriften zur Herstellung der Aldehyde 120a und 120b.....	155
3.2.4	Synthesevorschriften zur Herstellung des Dekalinoylcyanids 105a und der Polyencarbonsäure 106a.....	163
3.2.5	Synthesevorschriften der Kupplung.....	174
4	Verzeichnisse.....	179
4.1	Abkürzungsverzeichnis.....	179
4.2	Abbildungsverzeichnis.....	182
4.3	Tabellenverzeichnis.....	186
4.4	Literaturverzeichnis.....	187

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Bis Ende der achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts waren viele Naturwissenschaftler und insbesondere Mediziner der Ansicht, dass mit den unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Antibiotika die Heilung von bakteriellen Infektionskrankheiten nicht mehr problematisch sei. Aus diesem Grund haben fast alle großen Pharmafirmen ihre chemische Pharmaforschung auf diesem Gebiet eingestellt. Der stetige und weitverbreitete Einsatz dieser Antibiotika führte aber zu einer zunehmenden bakteriellen Resistenz, die die bis dato entwickelten Antibiotika gegenüber vielen pathogenen Bakterien wirkungslos machten. Als besonders problematisch erweisen sich die multiresistenten Krankenhauskeime, die oftmals zum Tod der Patienten führen und deshalb eine signifikante Behandlungslücke darstellen. Diese bakterielle Resistenz ist nur durch die Entdeckung neuer Antibiotika, deren Wirkmechanismus auf einem anderen Signalweg beruht, wirkungsvoll zu bekämpfen. In den 1960er Jahren kam daher einer neuen Naturstoffklasse, die unter anderem eine antibiotische Wirkung aufweist, eine größere Bedeutung zu. Diese Naturstoffklasse besitzt eine heterocyclische Struktur und wird als Tetramsäure bezeichnet. Aufgrund ihrer hohen biologischen Aktivität sind Naturstoffe, die als Strukturelement eine Tetramsäureeinheit besitzen, von großen pharmakologischen Interesse.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von 3-Dekalinoyltetransäure-Vorstufen, welche zur Totalsynthese des CJ-21,058, ein *N*-methyliertes Analogon des Equisetins, benötigt werden. Die konvergente Synthese erfolgt einerseits ausgehend von den Grundbausteinen, der *N*-methylierten Tetransäure und einem entsprechenden Polyensystem, welche miteinander zum entsprechenden Wirkstoff verknüpft werden sollen.

1.2 Natürliche Tetransäuren

1.2.1 Allgemeines und Struktur

Das Grundgerüst von Tetransäuren ist ein Pyrrolidin-2,4-dion Heterocyclus.^[1] Sie sind seit dem frühen 20ten Jahrhundert bekannt. Das Pyrrolidion-2,4-dion-System der Tetransäuren kommt in vielen Naturstoffen vor, die sowohl von marinen als auch terrestrischen Spezies, wie Pilzen, Schwämmen, Bakterien, Cyanobakterien, verschiedenste Mikroorganismen und Myxomyceten stammen.^[1]

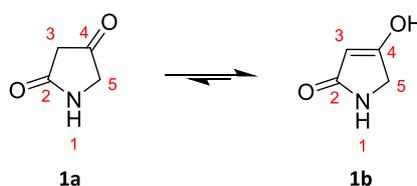


Abbildung 1: Grundstruktur der Tetransäureeinheit.

Das Interesse an dieser Substanzklasse hat stark zugenommen, weil deren Vertreter zahlreiche unterschiedliche biologische Aktivitäten besitzen und aufgrund ihrer komplexen chemischen Struktur anspruchsvolle Syntheseeziele darstellen.^[1,2] Ihre Wirkungsbreite reicht von antiviralen, antibiotischen und antiulcerativen Eigenschaften über Zytotoxizität, Mycotoxizität und Antitumor-Wirkungen bis hin zu fungizider Aktivität.^[2] Ein Beispiel ist das Spirotetramat **2**, welches unter dem Namen Movento[®] vertrieben wird und als Insektizid im Pflanzenschutz zum Einsatz kommt.^[3] Ein weiteres Beispiel sind die beiden Trienoyltetramsäuren Militarion B **3a** und C **3b**, welche sich beide durch geringe neuritogene Aktivität in PC-12 Zellen auszeichnen, was sie zu potentiellen Therapeutika zur Behandlung von Alzheimer macht.^[4]

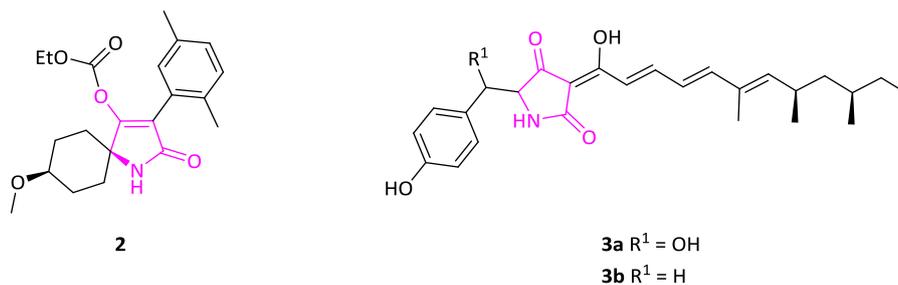


Abbildung 2: Spirotetramat **2** sowie Militarion B **3a** und C **3b**.

Tetramsäuren liegen häufig in der Diketo-Form **1a** und nicht in der Enol-Form **1b** vor (s. Abb. 1). Dies ist unter anderem auf ihre geringe Acidität ($\text{pK}_s = 6.4$ in Wasser) zurückzuführen.^[5] Das Tautomerengleichgewicht ist allerdings stark solventabhängig. Mittels NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass die Tetramsäuren in unpolaren Lösungsmitteln wie CDCl_3 und Aceton- d_6 größtenteils in der Diketo-Form vorliegen. In polaren Lösungsmitteln liegen sie vermehrt in der Enol-Form vor.^[6] Die Reaktivität des Heterocyclus der Tetramsäure wurde von Hennig und Gelbin ausführlich behandelt und ist in Abb. 3 dargestellt.^[7] An der C3-Position der Tetramsäuren erfolgen Additionen von Elektrophilen, aber auch Metallierungen. Elektrophile können auch an der 4-O-Position addiert werden. Nucleophile reagieren bevorzugt am C4-Kohlenstoff.

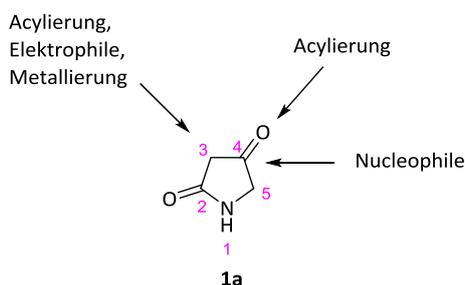


Abbildung 3: Gängige Reaktionen an Tetramsäuren.

Die natürlichen Tetramsäuren kommen häufig als 3-Acylderivate oder 4-O-Alkylderivate vor.^[2] Die 3-Acyltetramsäuren besitzen einen niedrigeren pK_s -Wert zwischen 3,0-3,5.^[8,9] Durch diese erhöhte Acidität im Vergleich zu C3-unsubstituierten Tetramsäuren kommt es zur vollständigen Enolisierung. Generell können die 3-Acyltetramsäuren in vier verschiedenen tautomeren Formen vorliegen, wie es anhand des Beispiels von 3-Acetyl-5-isopropylpyrrolidin-2,4-dion **4** in Abb. 4 gezeigt ist.

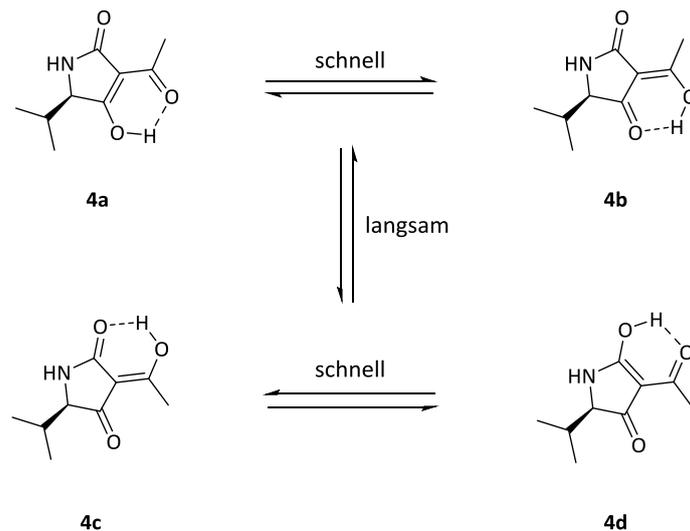


Abbildung 4: Tautomere Formen von 3-Acyltetramsäuren.^[1]

In einem schnellen Protonenaustausch entlang der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung stehen die beiden internen Tautomerenpaare (**4a**↔**4b**) und (**4c**↔**4d**), während der Übergang zwischen den externen Tautomeren (**4a, 4b**)↔(**4c, 4d**), der auf der Rotation der Acyl-Seitenkette beruht, nur sehr langsam abläuft. Wessels et al. konnten durch NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass im Falle von **4** die Tautomere **4a-4d** im Verhältnis von 5:15:80:0 in einem unpolaren Lösungsmittel vorliegen.^[10] Neben dem Einfluss der Temperatur, des pH-Wertes und des Lösungsmittels spielen aber auch noch unterschiedliche Substituenten, z.B. am Stickstoffatom R¹ oder Acylreste R² in C3-Position, eine tragende Rolle beim Einstellen der tautomeren Formen der 3-Acyltetramsäuren.^[1,11] Mittlerweile wurden über 150 natürliche Derivate mit substituierten Tetramsäuren als zentralen Grundbausteinen isoliert, welche sich grundsätzlich durch die Substituenten in drei Positionen unterscheiden. Abb. 5 zeigt die jeweiligen Positionen.

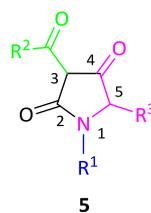
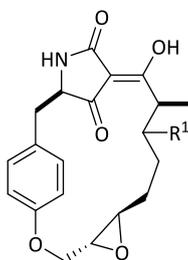


Abbildung 5: Tetramsäuren mit unterschiedlichen Substituenten am N-Atom und C3-Atom.

Am Stickstoffatom des Heterocyclus können sich verschiedene Substituenten befinden, wobei Wasserstoff oder der Methylrest überwiegen (s. Abb 5, R¹). Zuckerreste und Acylgruppen kommen auch als N-Substituenten vor. Die C5-Position des Heterocyclus trägt meistens den von der jeweiligen Aminosäure stammenden Rest (s. Abb. 5, R³), während die C3-Position unterschiedliche Acylsubstituenten trägt. Aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten stehen besonders die 3-Acyltetramsäuren im Vordergrund. Sie besitzen die Fähigkeit, mit den biologisch unentbehrlichen Metallionen einen Chelatkomplex auszubilden und somit eine Phosphatgruppe imitieren zu können.^[1] Es existiert eine Vielzahl von Unterklassen innerhalb der natürlich vorkommenden 3-Acyltetramsäuren. Die Unterteilung richtet sich nach dem Acylsubstituent in C3-Position. Ein Beispiel für eine solche Unterklasse von 3-Acyltetramsäuren sind makrozyklische

3-Acyltetramsäurederivate wie die Macrocidine A **6a** und B **6b**, welche 2003 von Grauper et al. aus dem Pilz *Phoma macrostoma* als phytotoxische Metaboliten mit herbiziden Eigenschaften isoliert wurden.^[12] Die Macrocidine waren auch die ersten Vertreter von natürlich vorkommenden 3-Acyltetramsäuren, welche die Aminosäure Tyrosin als Strukturelement enthalten. Sie besitzen eine Epoxid-Einheit und mehrere Stereozentren. Eine Totalsynthese existiert noch nicht.

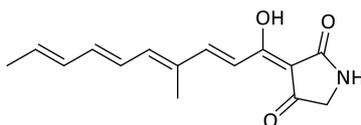


6a R¹ = OH

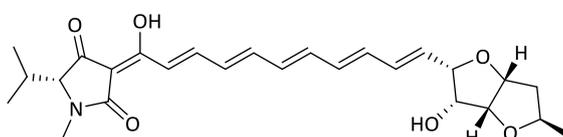
6b R¹ = H

Abbildung 6: Darstellung der Macrocidine A **6a** und B **6b**.

Eine weitere Unterklasse bilden die Polyenoyltetramsäurederivate wie zum Beispiel die Raveninsäure **7**. Sie wurde 2002 von Michael et al. aus *Penicillium sp.* (MINAP9902) isoliert und zeigt antibiotische Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* Bakterienstämme.^[13] Das Erythrocyrin **8** zählt auch zu dieser Unterklasse und wurde erstmals im Jahre 1949 und später im Jahre 1954 von Howard und Raistrick aus dem Pilz *Penicillium Islandicum* isoliert.^[14] Es war das erste Polyenoyltetramsäurederivat, welches 1999 von Ley et al. totalsynthetisch hergestellt werden konnte. Das große Interesse dieses Naturstoffes beruht auf seinen antibiotischen Wirkungen gegenüber mehreren Stämmen der *Staphylococcus* Bakterien.^[15]



7



8

Abbildung 7: Darstellung von Raveninsäure **7**, Erythrocyrin **8**.

Eine weitere Unterklasse sind die 3-Alkanoyltetramsäurederivate. Die *L*-Tenuazonsäure **9** wurde 1958 von Rosett et al. als einer der ersten Vertreter dieses Strukturtyps aus einem Extrakt der *Alternaria tenuis* Kultur isoliert.^[16] Aufgrund der vielfältigen biologischen Eigenschaften der *L*-Tenuazonsäure **9** (wie z.B. zytotoxisch, antibakteriell,^[17] antiviral^[18] und phytotoxische^[19]), besitzt sie ein großes

Anwendungsspektrum, unter anderem als Antibiotikum oder Zytostatikum. Es existieren bereits mehrere Totalsynthesen von *L*-Tenuazonsäure **9**.^[20,21]

Melophine sind weitere Beispiele von 3-Alkanoyltetramsäurederivaten, die zusätzlich am Stickstoff methyliert sind. Sie enthalten entweder die Aminosäure Glycin oder Alanin als Strukturelement und die Kettenlänge der 3-Acylgruppe variiert von 12 bis 16 Kohlenstoffatomen, welche sowohl verzweigt als auch unverzweigt vorkommen können. Es wurden insgesamt 19 natürlich vorkommende Melophine (A bis S) isoliert und ihre zytotoxische bzw. zytostatische Wirkung auf verschiedene Krebszelllinien hin sowie ihre antibakteriellen Eigenschaften durch verschiedene Arbeitsgruppen untersucht.^[22,23,24] Melophin A **10a** und B **10b** wurden 2000 von Kobayashi et al.^[25] aus dem Meerschwamm *Melophlus sarasinorum* erstmals isoliert. Sie besitzen die biologische Eigenschaft, tumoröse ras-transformierte NIH/3T3-Zellen wieder zu normalen Zellen transformieren zu können.^[25] Die ersten Totalsynthesen von Melophin A **10a** und B **10b** sowie weiteren Totalsynthesen von Melophinderivaten gelang Schobert et al. bei der Mikrowellen-unterstützten Wittig-Cyclisierung von α -Aminoestern mit Polystyrol-gebundenen kumulierten Triphenylphosphoranylidenketen (Ph₃PCCO) **51**, gefolgt von einer C3-Acylierung, welche die zentralen Reaktionsschritte darstellen (s. Kapitel 1.3.1.3, S. 15).^[26]

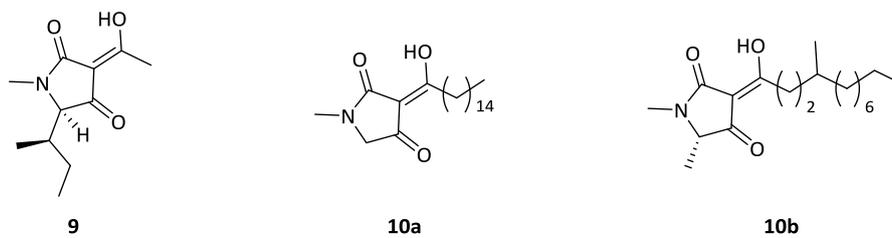


Abbildung 8: Darstellung von *L*-Tenuazonsäure **9**, Melophin A **10a** und Melophin B **10b**.

1.2.2 3-Dekalinoyltetramsäuren, Setine

1.2.2.1 Strukturen und Bedeutung von 3-Dekalinoyltetramsäuren

Neben den bereits aufgeführten Unterklassen von 3-Acyltetramsäurederivaten gibt es noch die von 3-Dekalinoyltetramsäuretyp. Deren Hauptstrukturmerkmal besteht aus einem von Polyketiden abgeleiteten Dekalinssystem, welches mit einer 3-Acyltetramsäure verknüpft ist. Die unterschiedlichen 3-Dekalinoyltetramsäurederivate unterscheiden sich durch unterschiedlich substituierte Tetramsäurekerne, in ihrer Stereochemie und durch verschiedene Reste an den C3-, C4- und C8-Positionen des Dekalinrings. 3-Dekalinoyltetramsäuren können in die *N*-methylierten und die nicht methylierten Derivate unterteilt werden.^[1] Das CJ-21,058 **11**, Equisetin **12** und Phomasetin **13** sind als typische Vertreter der Methylanaloge der 3-Dekalinoyltetramsäuren in Abb. 9 dargestellt.

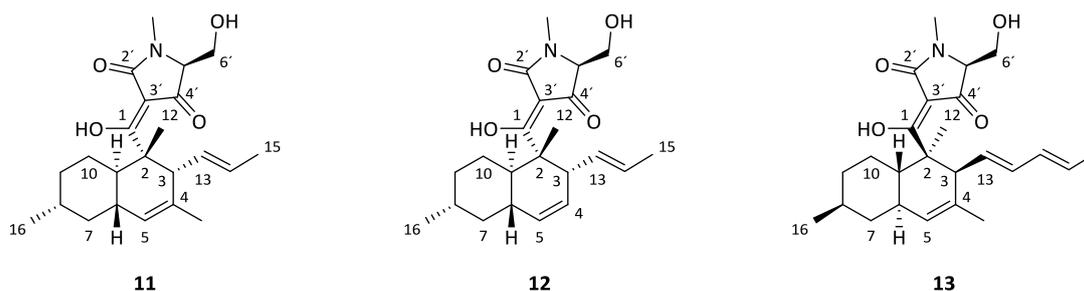


Abbildung 9: CJ-21,058 **11**, Equisetin **12** und Phomasetin **13**.

Da viele 3-Dekalinoiltetramsäuren außerordentlich starke antimikrobielle Aktivität, vorwiegend gegen gram-positive Bakterien, sowie weitere biologische Eigenschaften, wie z.B. fungizide und herbizide Wirkungen aufweisen, bieten sie sich als attraktive Syntheseeziele an.^[1,27] Ein besonders interessanter Vertreter dieser Naturstoffklasse ist das CJ-21,058 **11**. Es wurde 2002 von Sugie und Mitarbeitern aus dem unbekanntem Pilzstamm CL47745 durch Fermentation gewonnen.^[27] Es besitzt antibakterielle Wirkungen gegen gram-positiv multi-drug resistente Bakterien, indem es die ATP-abhängige Translokation von Präkursorproteinen über die Zellmembran der Bakterien hemmt.^[17] Allerdings ist die absolute Stereochemie von CJ-21,058 **11** in dieser Lit.^[27] nicht eindeutig beschrieben. Aufgrund des gemessenen Drehwertes gehen die Autoren davon aus, dass die Stereochemie des Dekalinsystems von CJ-21,058 **11** die gleiche ist wie bei Phomasetin **13**. Im Gegensatz dazu findet man unter der SciFinder-Datenbank für das Dekalinsystem die dazu enantiomere Konfiguration (s. Abb. 10, **11 A**). Bei der vorliegenden Arbeit wurde für das Dekalinsystem die SciFinder Struktur als Ausgangspunkt genommen (s. Abb. 10, **11 A**).

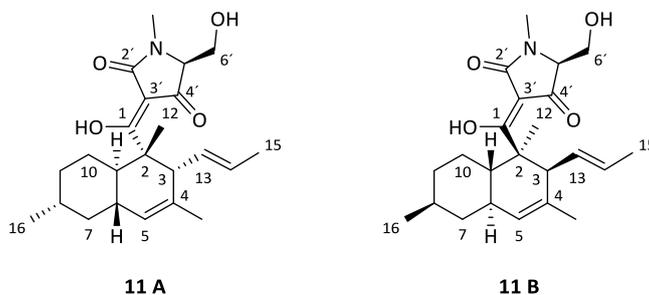


Abbildung 10: Stereochemie von CJ-21,058 **11 A** (SciFinder-Datenbank) und **11 B** in der Lit.^[27]

Einer der ersten und intensiv untersuchten Vertreter dieser Naturstoffklasse ist das Equisetin **12**, das 1974 von Burmeister und Mitarbeitern aus dem weißen Schimmelpilz *Fusarium equiseti* isoliert wurde.^[28] Später wurde es auch aus dem Pilzstamm *Fusarium heterosporum* isoliert.^[29] Es wirkt ebenfalls antibiotisch gegen gram-positive Bakterien und Mycobakterien, zeigt HIV-Integrase-hemmende Wirkung und ist zytotoxisch und DNA-bindend.^[30] Phomasetin **13** unterscheidet sich von CJ-21,058 **11** und Equisetin **12** durch eine um zwei C-Atome längere Seitenkette am C3-Atom des Bicyclus. Munro et al.^[31] gelang es, aus *Paecilomyces farinosus* das Paecilosetin **14** zu gewinnen. Diese 3-Dekalinoiltetramsäure besitzt neben antibiotischer Wirkung gegen gram-positive Bakterien auch antileukämische Eigenschaften gegen P388 Zellen mit einem IC50-Wert von 3.2 µg/mL.^[31] Paecilosetin **14** unterscheidet sich von Equisetin **12** nur in dem Tetramsäurering, der bei Paecilosetin **14** nicht

N-methyliert ist und sich von der Aminosäure Threonin ableitet, während Equisetin **12** aus der Aminosäure *N*-Methyl-serin aufgebaut ist. Es ist ein Beispiel für einen nicht *N*-methylierten Vertreter dieser Strukturklasse. Hymenosetin **15**, Altersetin **16** und *epi*-Trichosetin **17** sind weitere Beispiele für die nicht *N*-methylierten Vertreter dieser Unterklasse. *Epi*-Trichosetin **17** ist das nicht methylierte Analogon des Equisetins **12**, welches aus den beiden Pilzstämmen *Trichoderma harzianm* H14 und *Catharanthus roseus* isoliert wurde.^[32] Auch dieses zeigt bemerkenswerte Aktivitäten gegen gram-positive Bakterien, wie *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis*.^[33]

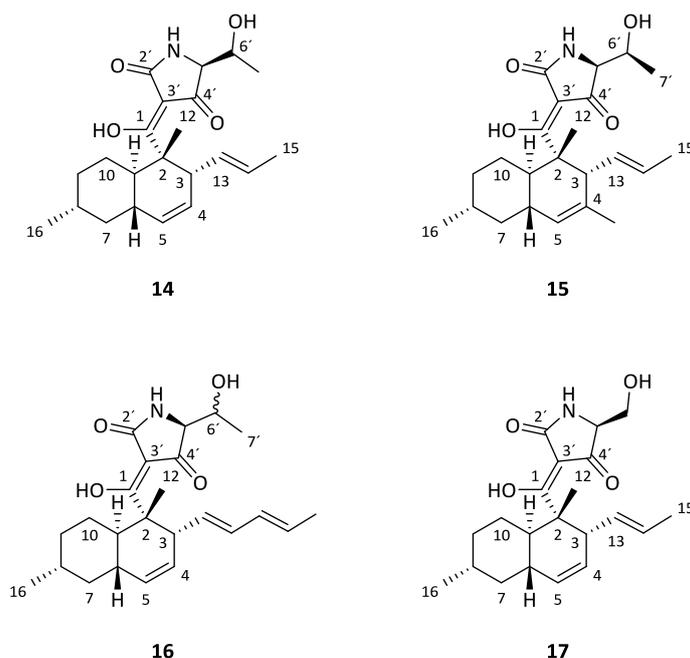


Abbildung 11: Paecilosetin **14**, Hymenosetin **15**, Altersetin **16** und *epi*-Trichosetin **17**.

1.2.2.2 Biosynthese von C3-acylierten Tetramsäuren

3-Acyltetramsäurederivate sind typischerweise Hybridsekundärmetaboliten, die von Polyketiden und α -Amino- oder α -Hydroxysäuren als Präkursoren stammen. Polyketide werden biosynthetisch über Polyketonsäurederivate **20a** gebildet. Die Fettsäurebiosynthese der Polyketonsäureketten findet im Primärmetabolismus ausgehend von einem aktivierten Acetatmolekül (Acetyl-CoA) **18** statt. Durch eine weitere Einheit, wie beispielsweise Malonyl-CoA **19**, erfolgt die Verlängerung des aktivierten Acetatmoleküls zur teilweise verzweigten Polyketonsäure **20a** (s. Abb. 12).^[1,34,35]

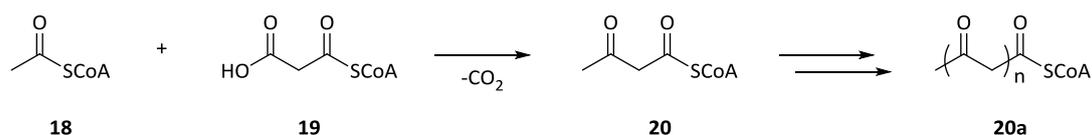


Abbildung 12: Polyketonsäurebiosynthese.

roseus entschlüsselt.^[32,33] Dabei fanden sie heraus, dass das Trichosetin **17** aus zwei separaten biogenetischen Einheiten, einem Oktaketidintermediat, das aus acht Acetateinheiten über *head-to-tail* miteinander verknüpft sind und einer zusätzlichen Serineinheit zusammengesetzt ist.^[33] Das Trichosetin **17** stellt bei der Biosynthese des Equisetins **12** einen Vorläufer dar, bei dem lediglich die Methylierung am Stickstoffatom fehlt. Diese Methylierung erfolgt mit Hilfe des Gens EqxD.^[37] Das zweite Strukturelement der 3-Dekalinoyltetramsäuren, wie z.B. beim Trichosetin **17** und JBIR-22 **89**, ist ein ungesättigtes Dekalinsystem. Da ungesättigte Dekalinsysteme in Sekundärmetaboliten weitverbreitet sind, liegt die Vermutung nahe, dass bei der Biosynthese dieser Spezies im Frühstadium eine enzymkatalysierte intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition stattfinden könnte. Bei der Biosynthese von Equisetin **12** wird ebenfalls eine enzymkatalysierte intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition im Frühstadium vorgeschlagen, ähnlich wie bei der Biosynthese von Lovastatin.^[35,38] Hierbei handelt es sich um eine stereo- und regiokontrollierte [4+2]-Cycloaddition eines 1,3-konjugierten Diens und eines Dienophils zum entsprechenden Cyclohexenring. Ausgehend von einem linearen Polyketid kann dann stereoselektiv das Dekalinsystem aufgebaut werden (s. Abb. 15).

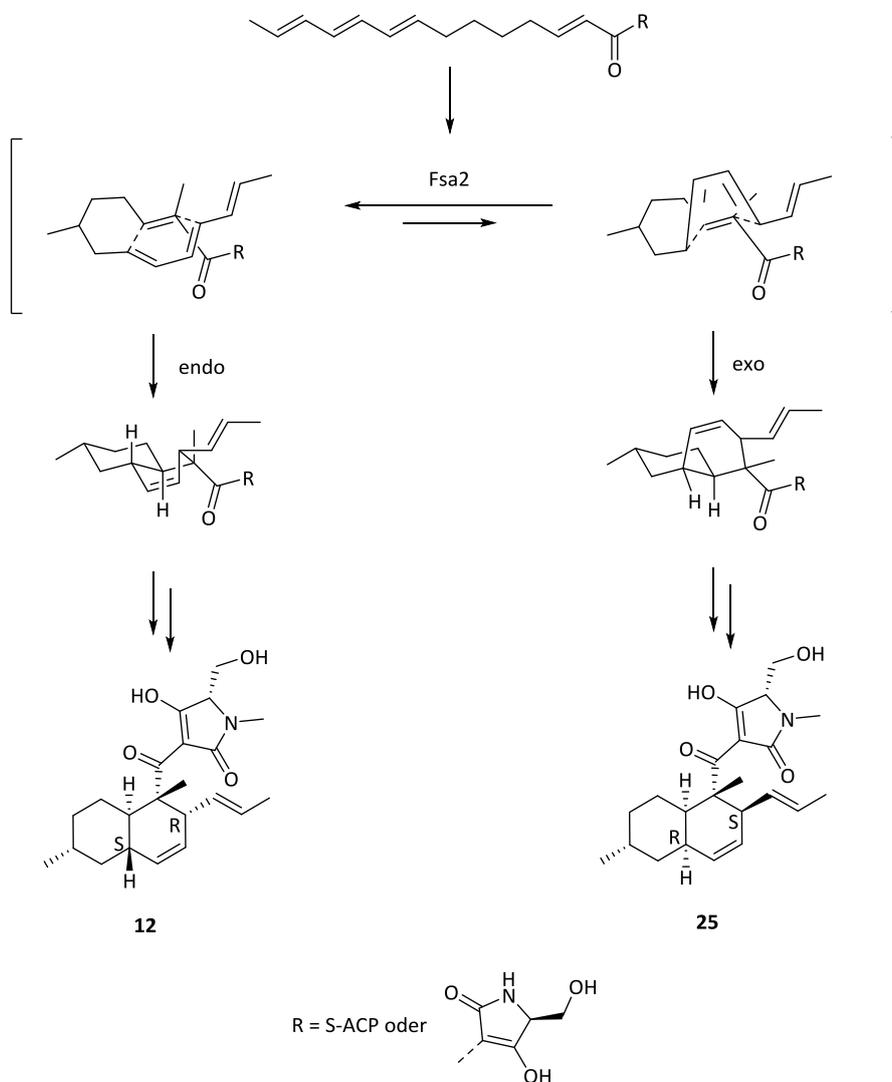


Abbildung 15: Biosynthetischer Aufbau des Equisetins **12** und dessen Diastereomers **25**, sowie der stereodirigierende Einfluss des Gens *fsa2*.

Die für den biosynthetischen Aufbau von Trichosetin und Equisetin im Pilz *Fusarium sp.* Fn080326 verantwortlichen Gen-Cluster konnten von Kato et al. als das *fsa*-Gen-Cluster entschlüsselt werden. Das Trichosetin wird zunächst aus der entsprechenden Polyketidkette durch die Gene *fsa1*, *fsa2*, sowie *fsa3* aufgebaut. Im Anschluss findet die bereits erwähnte Umwandlung zum Equisetin aufgrund des Gens *fsa3* beziehungsweise *EqxD* statt.^[35] Weiterhin konnten Kato et al. aufklären, dass das Gen *fsa2* die Vorkoordination des Moleküls bewirkt, sodass eine endo-selektive Diels-Alder-Reaktion möglich ist. Somit ist das Gen *fsa2* maßgeblich für eine stereoselektive Diels-Alder-Cycloaddition verantwortlich. Abb. 15 zeigt die beiden möglichen Cycloadditionen sowie den Einfluss des Gens *fsa2* auf die Stereoselektivität.^[35]

1.2.2.3 Biologische Wirkungsweise von C3-acylierten Tetramsäuren

Die am häufigsten eingesetzten Antibiotika gehören zu der Strukturklasse der β -Lactam-Antibiotika.^[39] Die Grundstruktur ist ein viergliedriger β -Lactam-Ring (s. Abb. 16, rot markiert). In der bakteriellen Zelle bilden die β -Lactame einen Komplex mit den sogenannten Penicillin-bindenden Proteinen (PBP). Diese regulieren die letzten biosynthetischen Schritte zum Aufbau des Peptidoglykans in der bakteriellen Zellwand.^[40] Durch die irreversible Bindung der Enzyme an den β -Lactam-Ring kann keine neue Zellwand gebildet werden und das Bakterium verliert seine Schutzhülle. Aufgrund des vermehrten Gebrauchs von Antibiotika kommt es jedoch zu Resistenzen verschiedener Bakterienstämme gegenüber den handelsüblichen Wirkstoffen beziehungsweise gegen deren grundsätzliche Wirkungsweisen. Die Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bakterien beispielweise haben eine solche Resistenz bereits entwickelt. Es besteht daher dringender Bedarf an neuen Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen, um resistente Bakterien zu überlisten.

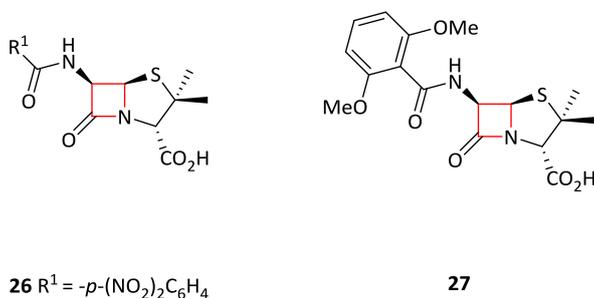


Abbildung 16: Penicilline G **26**, Methicillin **27**.

Eine neue Klasse von Antibiotika knüpft zum Beispiel an der Proteinsekretion (Sec-System) der Bakterien an. Das Sec-System ermöglicht den Transport der Proteine in die bakterielle cytoplasmatische Membran. Dieses Sec-System besteht aus sieben Proteinen, SecA, SecD, SecE, SecF, SecG, SecY und SecC, welche auch in Kombination auftreten können, beispielsweise SecYEG.^[41] Die periphere Membran-ATPase SecA bildet die Schlüsselkomponente des Sec-Transportsystems und besitzt die Aufgabe, die Hydrolyse des ATPs und die Überführung der Proteine durch die bakterielle cytoplasmatische Membran zu koppeln. Der bereits in Kapitel 1.1. vorgestellte Naturstoff CJ-21,058 **11** zeigt eine inhibierende Wirkung gegenüber SecA.^[42] Das Protein SecA kommt nicht bei Menschen vor und könnte daher als Angriffsort für neue Antibiotika von Vorteil sein. Eine Humantoxizität wäre bezüglich des Wirkmechanismus ausgeschlossen. Allerdings ist die genaue Wirkungsweise dieser Wirkstoffklasse am Protein SecA noch nicht bis ins Detail aufgeklärt.^[41] Im Bakterium *Escherichia coli* erfolgt die Proteinsekretion häufig über das Sec-System, einem aus zytoplasmatischen und

membrangebundenen Proteinen bestehenden Transportsystem, durch die Zytoplasmamembran. Dieser Sec-Transportpfad im Bakterium *Escherichia coli* ist in der nachfolgenden Abbildung schematisch dargestellt. Der Sec-Transport besteht in der Anvisierung der Membran, der Schleusung durch die Zelle der Proteine und deren Freisetzung.

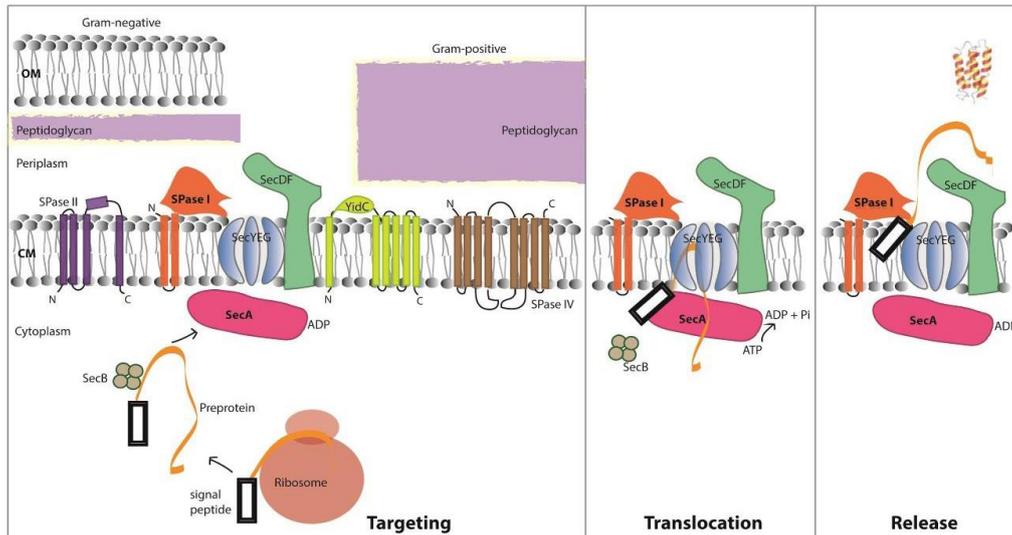


Abbildung 17: Schematische Darstellung des Sec-Transportwegs in *E. coli*. nach Rao et al.^[43]

Zunächst synthetisieren die Ribosomen Präproteine, welche an das Chaperon SecB binden. Dadurch wird die frühzeitige Faltung oder Aggregation des Präproteins verhindert und sorgt somit für eine effiziente Interaktion der sich bildenden Proteine mit SecA. Die Sec-Schleusung der Proteine durch die Zelle erfolgt nun durch die Anbindung der Proteine an SecA. Das neu entstandene Protein wird nun durch SecA in den SecYEG-Komplex eingeschleust. Die Schleusung durch SecA durch die Zelle verläuft unter ATP-Verbrauch. Es folgen noch verschiedene Proteine des Sec-Systems, die unterschiedliche Proteine an der zytoplasmatischen Seite der Membran abspalten können.^[43] Das CJ-21,058 unterbindet damit die Anbindung der Proteine an SecA und verhindert somit die ATP-abhängige Translokation von Präkursorproteinen über die Zellmembran der Bakterien.

1.3 Stand der Forschung

Zur Herstellung von C3-substituierten Tetramsäuren **32** existieren mehrere Synthesestrategien. 3-Acyltetramsäuren **32** können prinzipiell aus α -Aminosäuren **28** hergestellt werden, wodurch gleichzeitig ein stereogenes Zentrum in der Tetramsäure mitgebracht wird. Generell gibt es bislang zwei unterschiedliche Synthesestrategien. Bei einer Synthesestrategie erfolgt zunächst die Synthese zum β -Ketoamid **29** ausgehend von der Aminosäure **28**. Im Anschluss erfolgen der Ringschluss und die C3-Funktionalisierung der Tetramsäure über die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung ausgehend von **29** in einem Schritt. Falls der Substituent R² aus einer OH-Gruppe besteht, erfolgt nach der Cyclisierung eine Decarboxylierung zur entsprechenden C3-unsubstituierten Tetramsäure **30**. Bei der zweiten Hauptstrategie erfolgt zunächst die Synthese der Tetramsäure **30** und im Anschluss mit unterschiedlichen Methoden die Funktionalisierung in C3-Position direkt oder via 4-O-Acylierung und anschließender *Friesschen* Verschiebung. Die Synthese von C3-unsubstituierten N-methylierten Tetramsäuren erfolgt via Domino-Addition-Wittig-Reaktion nach Schobert et al. (s. Kapitel 1.3.1.3).

Die letzte Synthesestrategie ist vor allem zum effizienten Aufbau von Substanzbibliotheken vorteilhaft, bei denen ein Screening der divers substituierten Heterocyclen sowie unterschiedliche Tetramsäurederivate verwendet werden können. Einen kurzen Überblick über die beiden Hauptsynthesestrategien gibt die nachfolgende Abbildung und eine Vorschau auf die im nachfolgenden Kapitel vorgestellten Syntheserouten, die bisher bekannt sind. Im nachfolgenden Kapitel wird im Detail auf die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung sowie die Synthese von weitgehend *N*-methylierten Tetramsäuren nach Schobert et al. und den wichtigsten Methoden zur nachträglichen C3-Funktionalisierungen eingegangen.

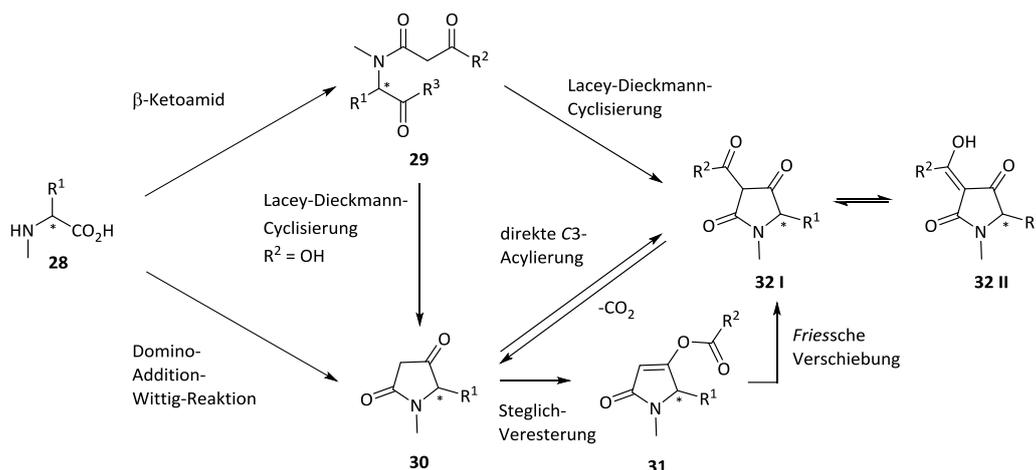


Abbildung 18: Schematische Darstellung von den beiden Hauptstrategien zur Synthese von 3-Acyltetramsäuren, verändert nach Yoda et al.^[44]

1.3.1 Synthesen von 3-Acyltetramsäuren

1.3.1.1 Synthesen von 3-Acyltetramsäuren via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

Die erste und bekannteste Synthese einer 3-Acyltetramsäure wurde von Lacey im Jahre 1954 entwickelt.^[45] Hierbei wird ausgehend von einem Aminosäureester **33** durch eine Kondensation mit dem Diketen **33** ein β -Ketoamid **35** gebildet, welches dann in einer Dieckmann-Cyclisierung mit Natriummethanolat zur entsprechenden Tetramsäure **36** cyclisiert. Diese Methode ist bis heute eine der am häufigsten eingesetzten Reaktionen zur Herstellung natürlicher 3-Acyltetramsäuren.^[2] Mit dieser Cyclisierungsreaktion erfolgt auch gleichzeitig die C3-Funktionalisierung der Tetramsäure.^[46] Der Vorteil dieser Methode besteht darin, breit substituierte Tetramsäurederivate herstellen zu können. Ein Nachteil dieser Methode ist die mögliche Racemisierung am C5-Stereoatom aufgrund der basischen Reaktionsbedingungen, die bei 3-Acyltetramsäuren via Keto-Enol-Tautomerie über quasi-aromatische Intermediate erfolgen kann.^[44]

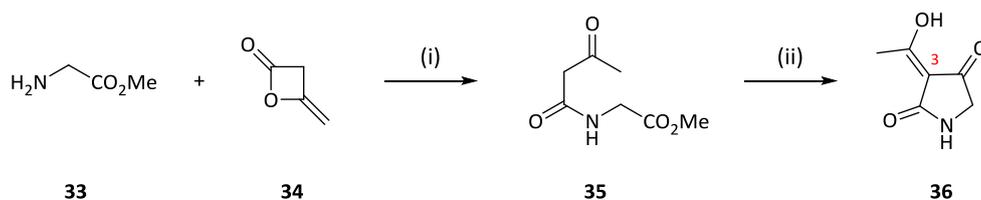


Abbildung 19: Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur Synthese von der 3-Acetyltetramsäure **36**.^[45]

Reagenzien und Bedingungen: i) EtOH, 1 h, RT; ii) NaOMe, Benzol, 3 h, RF, **36** 76 %.

Im Laufe der Jahre wurden mildere Cyclisierungsbedingungen gefunden, die eine Racemisierung am C5-Atom verhinderten. Diese Bedingungen wurden auf weitere Aminosäuren übertragen, auch konnten verschiedene Acylsubstituenten eingeführt werden.^[30,47,48] In der Modifizierung der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung nach Ley et al. wird das entsprechende β -Ketoamid **39** durch die Reaktion eines β -Ketothioesters **37** mit einer geschützten Aminosäure **38** in Gegenwart von Silbertrifluoracetat synthetisiert. Die Reaktionsbedingungen bei dieser Synthesemethode zum β -Ketoamid **39** sind milder und besitzen eine größere Toleranz gegenüber sensitiven Resten. Dadurch wurden weitere definierte β -Ketoamide gut zugänglich. Die anschließende Dieckmann-Kondensation des entsprechenden β -Ketoamids **39** erfolgt in Gegenwart von Ammoniumfluorid als Base, wodurch die Gefahr einer Epimerisierung deutlich reduziert werden konnte. Nach Ley et al. wurde bei der Cyclisierung zur Tetramsäure unter Verwendung von TBAF, NaOMe oder KOtBu bei RT und kurzer Reaktionszeit keine Racemisierung an der C5-Position beobachtet. Längere Reaktionszeiten und höhere Reaktionstemperaturen führen jedoch zur Epimerisierung, insbesondere mit NaOMe als Base.^[48]

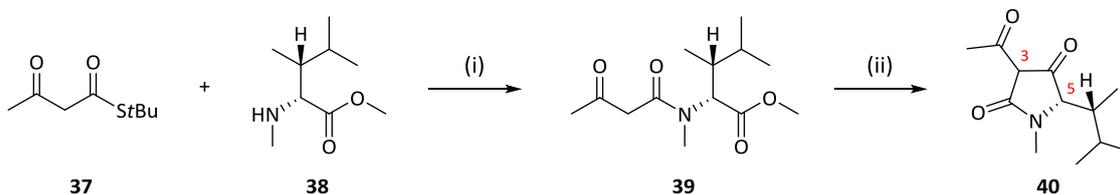


Abbildung 20: Modifizierte Lacey-Dieckmann-Cyclisierung nach Ley et al.^[48]

Reagenzien und Bedingungen: i) Ag(I)-trifluoracetat (1.0 Äq.), THF, 20 h, RT, **39** 68 %; ii) TBAF, THF, 45 min, RT, **40** 76 %.

Diese Weiterentwicklung eignet sich zur Herstellung von *N*-methylierten und nicht methylierten 3-Acetyltetramsäuren. Die Totalsynthese des JBIR-22 **98** von Westwood et al. basiert auf dieser effizienten und breit anwendbaren Methode (s. Kapitel 1.4.2).^[49]

1.3.1.2 Synthesen von C3-unsubstituierten *N*-methylierten Tetramsäuren via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

Eine weitere Modifizierung der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung ist die Methode nach Poncet et al.^[50] Hierbei werden allerdings nur C3-unsubstituierte Tetramsäuren erhalten. Poncet et al. konnte die Synthese des β -Ketoamids **42** ausgehend von dem geschützten *L*-Leucinmethylester **41** durch Verwendung des Kupplungsreagenzes Bromtris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BroP) verbessern.^[50] Das β -Ketoamid **42** kondensiert unter basischen Bedingungen zu einer C3-acylierten Tetramsäure **43**^[51], welche im Säuren und durch Erhitzen decarboxyliert und schließlich die

*C*3-unsubstituierte Tetramsäure **44** erhalten wird.^[50] Somit besteht hierbei auch die Möglichkeit diese in *C*3-Position individuell zu acylieren.

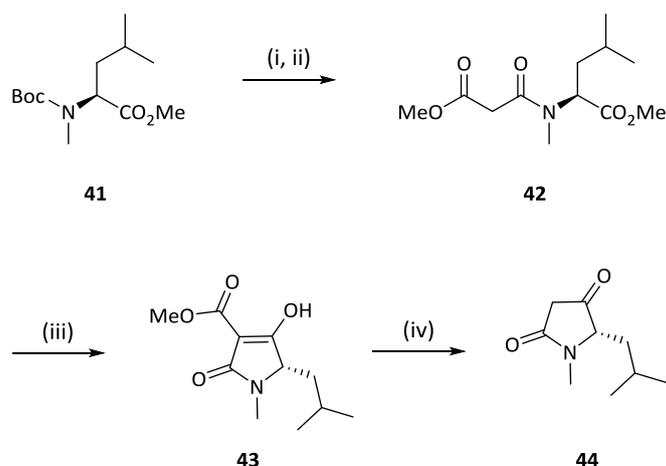


Abbildung 21: Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur Tetramsäure anhand des *L*-Leucinmethylesters **41** nach Poncet et al.^[50]

Reagenzien und Bedingungen: i) TFA, 20 min, RT; ii) CH₃OCOCH₂CO₂K, *N,N*-Diisopropylethylamin, BroP, DCM, 30 min, RT, **42** 82 %; iii) NaOMe, MeOH, 1 h, RT, **43**; iv) 1 M H₂SO₄, H₂O, 1 h, RF, **44** 95 %.

1.3.1.3 Synthesen von *C*3-unsubstituierten *N*-methylierten Tetramsäuren via Domino-Addition-Wittig-Reaktion

Eine weitere sehr effiziente Methode zum Aufbau von *C*3-unsubstituierten Tetramsäureeinheiten stellt die von Schobert et al. entwickelte Domino-Addition-Wittig-Reaktion dar.^[52] Hierbei erfolgt die Umsetzung von α -Aminosäureestern **45** mit einem kumulierten Triphenylphosphoranylidenketen **46**, auch als Bestmann-Ylid^[53,54] bekannt, in einer Eintopf-Reaktion (s. Abb. 22).^[55] Bei dieser milden Methode wird eine Tetramsäureeinheit synthetisiert, die anschließend am *C*3-Atom mit unterschiedlichen Methoden zu *C*3-substituierten Derivaten funktionalisiert werden kann. Dabei greift die Aminofunktion des α -Aminosäureesters **45** nucleophil an der C=C-Doppelbindung des Bestmann-Ylids **46** unter Bildung eines reaktiven Esterylids **47** an. Im Anschluss erfolgt eine intramolekulare Wittig-Reaktion des Esterylids **47** mit der benachbarten Esterfunktion unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid zum Tetramat **48**.^[52] Mit dieser Synthesemethode ist eine Vielzahl von 4-*O*-Alkyltetramaten in nur einem Schritt zugänglich.^[26] Anschließend kann die 4-*O*-Schutzgruppe des Tetramats **48** unter geeigneten Bedingungen abgespalten werden, wobei die *C*3-unsubstituierte Tetramsäure **49** erhalten wird. Ein Vorteil dieser Synthesestrategie besteht darin, dass eine Epimerisierung von chiralen Aminosäuren verhindert wird, da keine basischen Bedingungen verwendet werden.^[51] Zusätzlich werden mit dieser Synthesemethode unter Verwendung unterschiedlicher *N*-methylierter Aminosäuren verschiedenste *N*-Methyl-tetramsäurederivate synthetisiert, die anschließend mit geeigneten Methoden in *C*3-Position acyliert werden können.

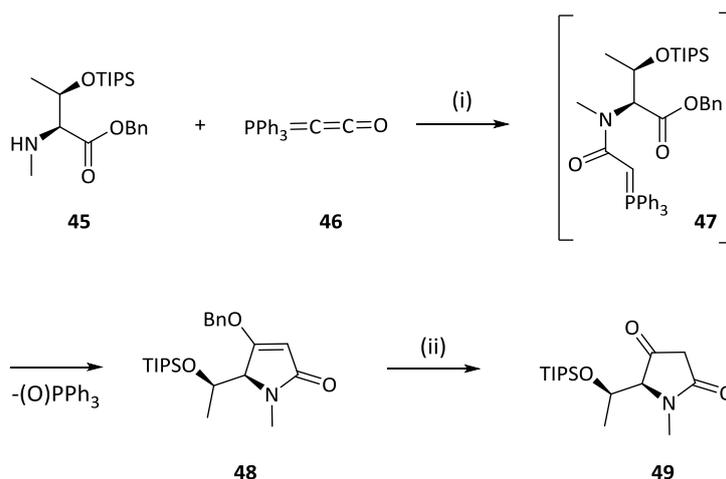


Abbildung 22: Domino-Addition-Wittig-Reaktion nach Schobert et al. anhand des α -Aminosäureesters *L*-Threonin **45** unter Verwendung des Bestmann-Ylids **46**.^[56]

Reagenzien und Bedingungen: i) Benzoesäure (kat.), Tol., 12 h, RF, **48** 55 %;
ii) H₂ (1 Bar), Pd/C (5 %), MeOH, RT, 8 h, **49** 93 %.

Da die Abtrennung vom Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid sehr schwierig ist, wurde diese Methode auf Polystyrol-Harz immobilisiertes Triphenylphosphoranylidenketen **51** (s Abb. 23) übertragen, was eine leichte Abtrennung ermöglichte.^[21]

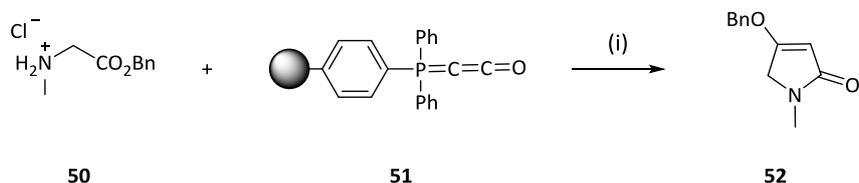


Abbildung 23: Synthese von Tetramat **52** unter Verwendung von immobilisierten Triphenylphosphoranylidenketen **51**.^[21]

Reagenzien und Bedingungen: i) THF, 14 h, RF, **52** 93%.

1.3.2 Allgemeine C3-Acylierungsmethoden von Tetramsäuren

Die C3-Acylierung ist die am häufigsten durchgeführte C3-Funktionalisierung von Tetramsäuren, da der größte Teil der biologisch interessanten, natürlich vorkommenden Tetramsäuren auch als 3-Acyltetramsäuren vorliegen. Die Acylierung kann direkt erfolgen oder zunächst über die 4-O-Acylierung und anschließender 4-O→3C-Umlagerung zu den 3-Acylderivaten führen. Im Folgenden werden die gängigsten C3-Acylierungsmethoden von Tetramsäuren präsentiert und ihre Vor- und Nachteile diskutiert.

1.3.2.1 4-O→C3-Acylierung mittels Yoshii und Yoda Protokoll

Im Jahre 1987 beschrieben Yoshii et al. eine Methode zur C3-Acylierung von Tetramsäuren unter äußerst milden Bedingungen, die breit anwendbar ist.^[57] Es können sowohl sterisch gehinderte als auch säurelabile Edukte eingesetzt werden. Bei dieser Methode wird eine C3-unsubstituierte Tetramsäure **53** mit einer Alkylcarbonsäure mittels Steglich-Veresterung mit DCC und DMAP zunächst

in das entsprechende 4-*O*-Acylderivat **54** überführt.^[58] Durch die Zugabe von TEA lagert die 4-*O*-Acyltetramsäure **54** zur gewünschten 3-Acyltetramsäure **55** um (s. Abb. 24).

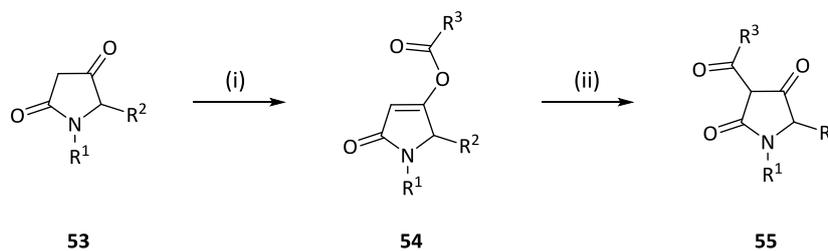


Abbildung 24: Synthesen von 3-Acyltetramsäuren nach Yoshii et al.^[57]

Reagenzien und Bedingungen: i) R³COOH, DCC, DMAP, DCM, 1.5 h, RT; ii) TEA, 4.5 h, RT.

Tabelle 1: Ausbeuten der unterschiedlichen 3-Acyltetramsäuren nach der Synthesemethode von Yoshii et al.^[57]

55	R¹	R²	R³	Produkt 55, Ausbeute %
a	H	Bn	<i>n</i> -Pen	95 %
b	H	Bn	CH ₃ CH=CH	58 %
c	H	<i>i</i> -Pr	Bn	86 %
d	Bn	H	<i>n</i> -Pen	72 %
e	Bn	H	CH ₃ CH=CH	37 %

Die Originalarbeit von Yoshii verdeutlicht, dass die Strukturen der Substituenten R² und R³ große Auswirkungen auf die Ausbeuten bei den Synthesen von den jeweiligen 3-Acyltetramsäuren **55** haben (s. Tab. 1). Bei Verwendung von α,β -ungesättigten Säuren (R³ = CH₃CH=CH-) führt die 4-*O*→3*C*-Acyl-Verschiebung der beiden Edukte **54b** und **54e** zu deutlich schlechteren Ausbeuten. Diese Beobachtungen konnten auch im Rahmen dieser Arbeit eindeutig bestätigt werden. Der Mechanismus dieser basischen Acyl-Verschiebung ist bis heute nicht genau aufgeklärt und es bedarf bezüglich der 4-*O*→3*C*-Acyl-Verschiebung weitere Untersuchungen, um den präparativen Wert dieser Methode zu erhöhen. Yoda et al. gelang es jedoch durch Zugabe von Metallsalzen die 4-*O*→3*C*-Verschiebung bezüglich Ausbeute und kürzerer Reaktionszeiten deutlich zu verbessern.^[44] Die besten Ergebnisse wurden bei der Verwendung von CaCl₂ mit DMAP erzielt. Der Mechanismus der Umlagerung könnte so verlaufen, dass zuerst die C-O-Bindung von **54** gebrochen wird und DMAP nucleophil an das Acylium unter Bildung von **56** addiert. Das CaCl₂ stabilisiert die *in situ* entstandenen Ionen durch Coulombwechselwirkungen, so dass anschließend die C-C-Knüpfung zwischen Tetramsäure **53 I** und Carbonsäurederivat **56** erfolgt (s. Abb. 25).^[44,59]

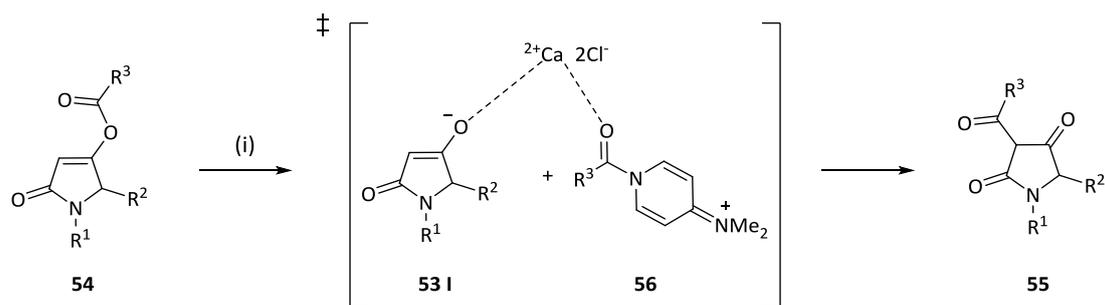


Abbildung 25: Hypothetische 4-O→C3-Acylverschiebung mit DMAP und CaCl₂ nach Yoda et al.^[44]

Reagenzien und Bedingungen: i) DMAP, CaCl₂, TEA, DCM, 1.5 h.

Yoda et al. konnten mit dieser Methode weiterhin zeigen, dass eine Reihe von 4-O-Acyltetramsäuren unter diesen Bedingungen eine *Friessche* Verschiebung eingehen. Tertiäre Substituenten können nicht umgelagert werden.^[44] Schobert et al. entwickelten basierend auf den Bedingungen von Yoshii^[44] und Yoda^[31] eine weitere Synthesesequenz zur Herstellung von 3-Acyltetramsäuren.^[23] Hierbei wurde die Carbonsäure **57** mit Chlorformiat und TEA in einen Aktivester überführt und mit der C3-unsubstituierten Tetramsäure **49** zunächst in die 4-O-acylierte Tetramsäure **58** überführt. Dieses vinyloge Anhydrid **58** lieferte unter Yoda^[44]-Bedingungen in Gegenwart von DMAP und CaCl₂ die 3-Acyltetramsäure **59** (s. Abb. 26). Schobert et al. synthetisierten mit dieser Methode Penicillenol C₁ **59** und Bis-Azid Analoga.^[56]

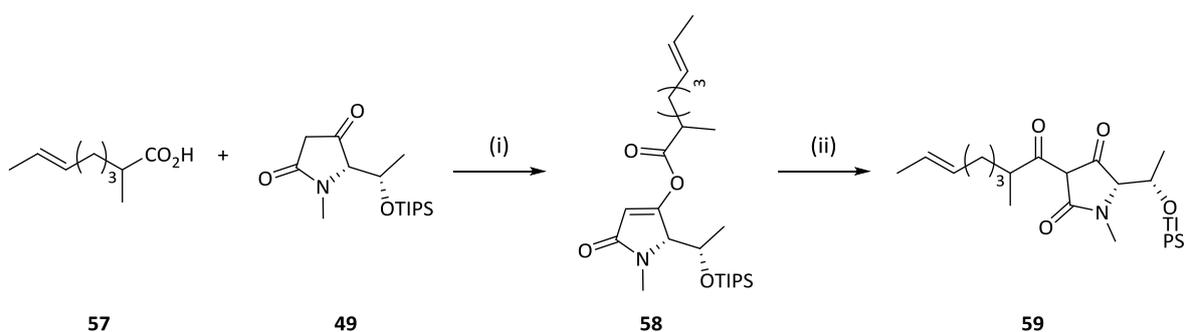


Abbildung 26: Synthese von Penicillenol C₁ **59** nach Schobert et al.^[56]

Reagenzien und Bedingungen: i) ClCO₂Et, TEA, THF, RT, **58** 85 %; ii) DMAP, CaCl₂, THF, 12 h, RT, **59** 55 %.

Erst kürzlich wurde eine modifizierte Steglich-Veresterung von Greco et al. veröffentlicht, bei der zusätzlich zu DCC und DMAP als Kokatalysator noch CeCl₃ als Lewisäure verwendet wurde.^[60] Mechanistisch bildet sich auch hier wie bei der Steglich-Veresterung zunächst der Aktivester **56**. Dieser kann mit dem Carboxylat **60** der zu kuppelnden Säure reagieren und als Nebenprodukt das Anhydrid **61** bilden. Das CeCl₃ aktiviert nun das Anhydrid **61** und erleichtert somit den nucleophilen Angriff der Tetramsäure **62** unter Bildung der 4-O-acylierten Tetramsäure **63**.

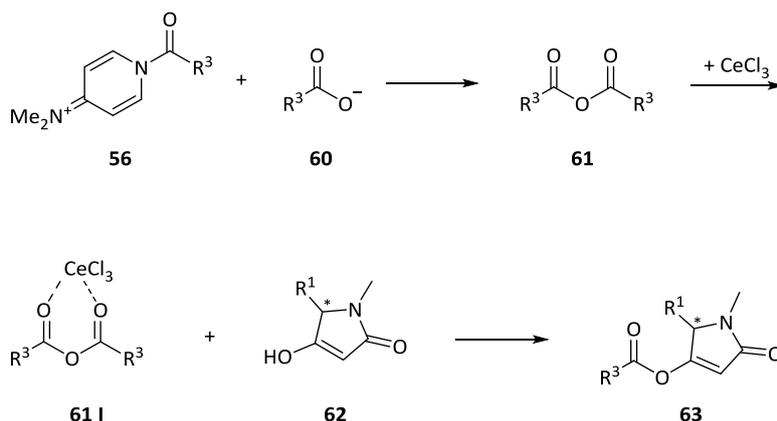


Abbildung 27: Allgemeiner Mechanismus der modifizierten Steglich-Veresterung mit CeCl_3 als Kokatalystor von Greco et al. [60]

1.3.2.2 C3-Acylierung mittels Jones-Protokoll

Eine direkte C3-Acylierung von Tetrasäuren gelang Jones et al. 1990.^[6] Bei dieser Methode wird die C3-unsubstituierte Tetrasäure **64** mit einem Säurechlorid in Gegenwart von BF_3 -Etherat als Lösungsmittel umgesetzt.^[6] Die Reaktionsbedingungen dieser Methode sind aufgrund der längeren Reaktionszeiten, der sehr lewis-sauren Bedingungen und der erhöhten Temperaturen relativ harsch. Zunächst bilden sich als Zwischenprodukte die jeweiligen BF_2 -Komplexe **65a-e** der jeweiligen 3-Acyltetrasäuren, welche dann durch Erhitzen in MeOH zu den 3-Acyltetrasäuren **66a-e** zerfallen (s. Tab. 2).

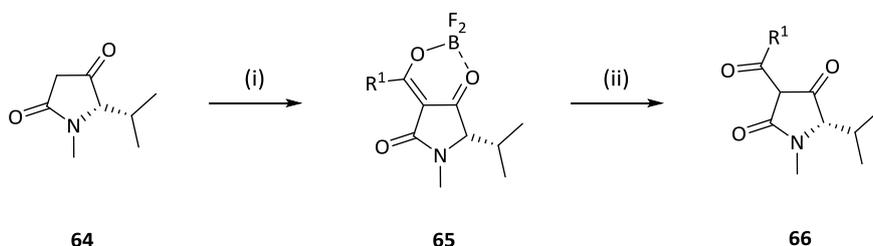


Abbildung 28: Synthesen von 3-Acyltetrasäuren nach Jones et al.^[6]

Reagenzien und Bedingungen: i) R^1COCl , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 6 - 16 h, 80 °C - 90 °C; ii) MeOH, 2 h, RF.

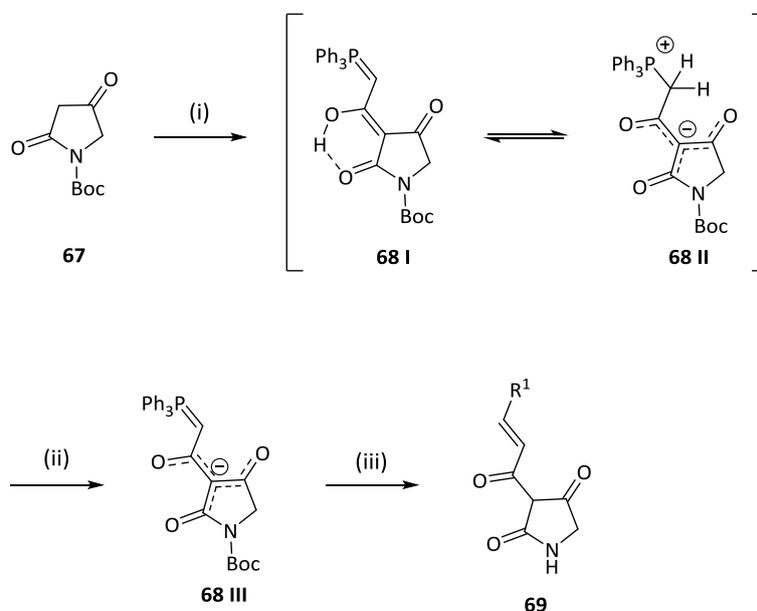
Der große Vorteil dieser C3-Acylierungsmethode besteht darin, dass die BF_2 -Komplexe problemlos säulenchromatographisch aufgereinigt werden können und sich leicht unter Rückfluss in MeOH zu den gewünschten 3-Acylverbindungen **66a-e** umsetzen. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass sowohl Alkyl- als auch α - β -ungesättigte Säuren mit guten Ausbeuten erhalten werden können. Die Methode eignet sich allerdings nicht für Säurechloride, die säurelabile Substituenten besitzen. Der benötigte vierfache Überschuss an Säurechlorid ist ein weiterer Nachteil dieser Methode, insbesondere dann, wenn es über etliche Schritte zuvor synthetisiert werden muss.

Tabelle 2: Ausbeuten von den 3-Acyltetramsäuren und deren BF₂-Komplexen mittels Jones-Bedingungen.^[6]

65/66	R ¹	65, Ausbeute %	66, Ausbeute %
a	Me	71	93
b	<i>n</i> -Hex	71	94
c	CH ₃ CH=CH	78	87
d	(CH ₃) ₂ C=CH	67	92
e	Ph	50	82

1.3.2.3 C3-Acylierung mittels Bestmann-Ylid **46**

Schobert et al. entwickelten eine weitere Methode zur C3-Acylierung von Tetramsäuren, die auf einer zweistufigen Reaktion mittels Triphenylphosphoranylidenketen **46** beruht.^[61] Bei dieser Reaktion erfolgt zunächst die Addition von der freien Tetramsäure **67** an das Keten **46**. Dies führt zur Bildung des Ylids **68 I**. Das Ylid **68 I** ist für eine klassische Wittig-Olefinierung zu unreaktiv, da die π -Elektronen aufgrund der intramolekularen Bildung eines Phosphoniumsalzes **68 II** delokalisiert sind.^[62] Es zeigte sich, dass mit KOtBu als Base das Phosphoniumsalz **68 II** deprotoniert wird und anschließend mit verschiedenen Aldehyden eine Wittig-Olefinierung unter Bildung verschieden substituierter C3-Acyltetramsäuren **69a-c** eingeht. Durch Entschützung mit TFA werden die Zielverbindungen **69a-c** in guten Ausbeuten erhalten (s. Tab. 3).

**Abbildung 29:** Synthese von 3-Acyltetramsäuren nach Schobert et al.^[61]

Reagenzien und Bedingungen: i) Ph₃PCCO, THF, 20 min, RF; ii) a) KOtBu, THF, 20 min, RF; iii) a) R¹CHO, THF, 6 h, RF; b) TFA, DCM, 20 min, RT.

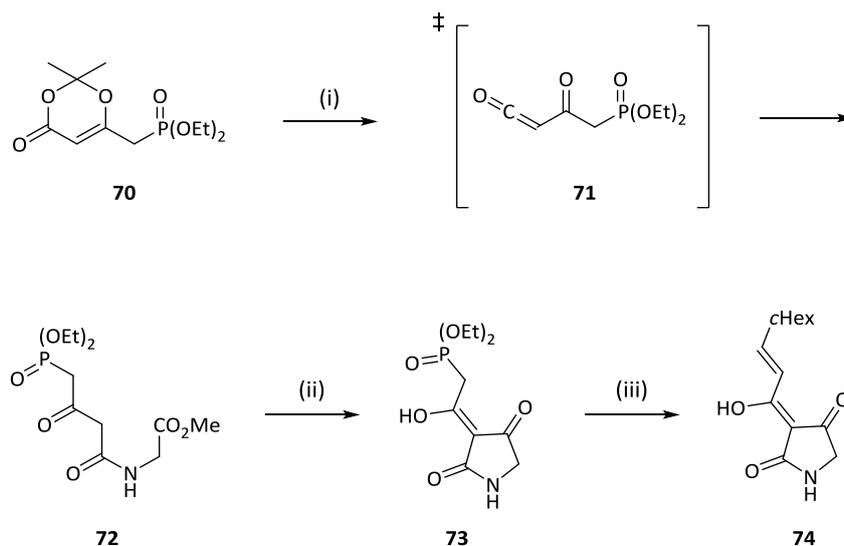
Tabelle 3: Ausbeuten der unterschiedlichen 3-Acyltetramsäuren nach der Methode von Schobert et al.^[61]

69	R¹	69, Ausbeute %
a	(CH ₂) ₈ Me	76
b	<i>p</i> (C ₆ H ₄)OMe	84
c	CH=CHPh	78

Mit dieser Methode besteht ein zuverlässiger Zugang zu den teilweise mit der Jones-^[6] und Yoshii-^[57] Methode schwer erhältlichen En- und Polyenoyltetramsäuren. Dies gilt insbesondere für Tetramsäuren, die an der C5-Position unsubstituiert sind. Ein Nachteil dieser Methode liegt in der schwierigen Abtrennung von Triphenylphosphinoxid und die Verwendung von Acylresten, die in der α -Position methyliert sind.

1.3.2.4 C3-Acylierung mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE)

1982 entwickelten Boeckman und Thomas eine Methode, die eine Variante der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung darstellt und sich dadurch auszeichnet, dass die C3-Acylierung von Tetramsäuren durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE) erfolgt.^[63] Zunächst wird mittels einer Retro-Diels-Alder-Reaktion aus dem Phosphono-derivatisierten Dioxenonen **70** das Acylketen-Intermediat **71** gebildet. Dieses reagiert mit Glycinmethylester direkt zum β -Ketoamid **72**, welches dann unter basischen Bedingungen in einer Lacey-Dieckmann-Cyclisierung in die Phosphonotetramsäure **73** überführt wird. Die entsprechende 3-Enoyltetramsäure **74** kann dann durch die Reaktion ausgehend von der Phosphonotetramsäure **73** mit verschiedenen Aldehyden unter HWE-Bedingungen in guter Ausbeute synthetisiert werden (s. Abb. 30).

**Abbildung 30:** Synthese von Phosphonotetramsäuren nach Boeckmann und Thomas et al.^[63]

Reagenzien und Bedingungen: i) *Pp*TS, THF, RF, Glycinmethylester, **72** 67 %; ii) NaOMe, MeOH/Benzol, 12 h, RT, **73** 74 %; iii) a) LDA, THF; b) *c*HexCHO, 0.5 h, -78 °C, **74** 72 %.

Eine alternative Synthese von Phosphonotetramsäuren wurde von Moloney et al. 2014 veröffentlicht.^[64] Bei dieser Methode wird die unsubstituierte Tetramsäure **75** unter den Bedingungen von Yoshii et al.^[57] mit einer 3-Brompropionsäure, DCC und DMAP zu der 3-Acyltetramsäure **76** gekuppelt. Anschließend wird in Gegenwart von Triethylphosphit die entsprechende Phosphonotetramsäure **77** synthetisiert, welche dann wieder unter HWE-Bedingungen mit unterschiedlichen Aldehyden umgesetzt werden kann.

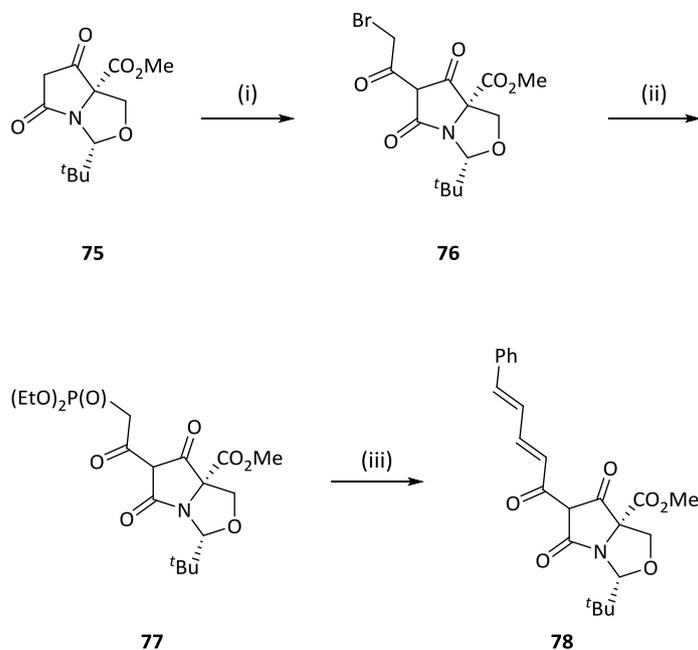


Abbildung 31: Synthese von der Phosphonotetramsäure **77** nach Moloney et al.^[64]

Reagenzien und Bedingungen: i) BrCH₂CO₂H, DCC, DMAP, DCM, RT, **76** 54 %; ii) NaH, (EtO)₂P(O), THF, **77** 84 %; iii) KOtBu, THF, 0 °C, PhCH=CHO, **78** 57 %.

1.4 Totalsynthesen von 3-Dekalinoyltetramsäuren

In der Literatur existieren noch nicht sehr viele Totalsynthesen von der Untergruppe der 3-Acyltetramsäuren, der 3-Dekalinoyltetramsäuren. Ein Vertreter dieser Untergruppe, ist wie in Kapitel 1.2.2.1 bereits erwähnt, das Equisetin **12**, das totalsynthetisch von Ley et al. und Danishefsky et al.^[30,65] hergestellt wurde. Im Folgenden werden zwei Beispiele für die Totalsynthese von 3-Dekalinoyltetramsäuren und deren Synthesestrategien näher erläutert.

1.4.1 Totalsynthese von Equisetin **12** nach Ley et al.^[30]

Die Synthesestrategie von Ley et al. zielt auf die exakte Struktur der Tetramsäure, wobei der letzte Syntheseschritt eine intramolekulare Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur Tetramsäureeinheit darstellt. Wie die meisten Dekalinsysteme wird auch bei der Ley-Synthese das Dekalinsystem über eine lewisäurekatalysierte intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition ausgehend von dem Polyensystem **79** hergestellt. Bei diesem Reaktionsschritt werden vier neue stereogene Zentren des Dekalinsystems aufgebaut. Die Diels-Alder-Vorstufe **79** wird durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion des Aldehyds **81** mit dem Phosphonothioester **80** synthetisiert. Der Trienaldehyd **81** wird ausgehend von kommerziell erhältlichem (+)-Citronellol **82** und dem Phosphonoester **83** ebenfalls in einer HWE-Reaktion erhalten.

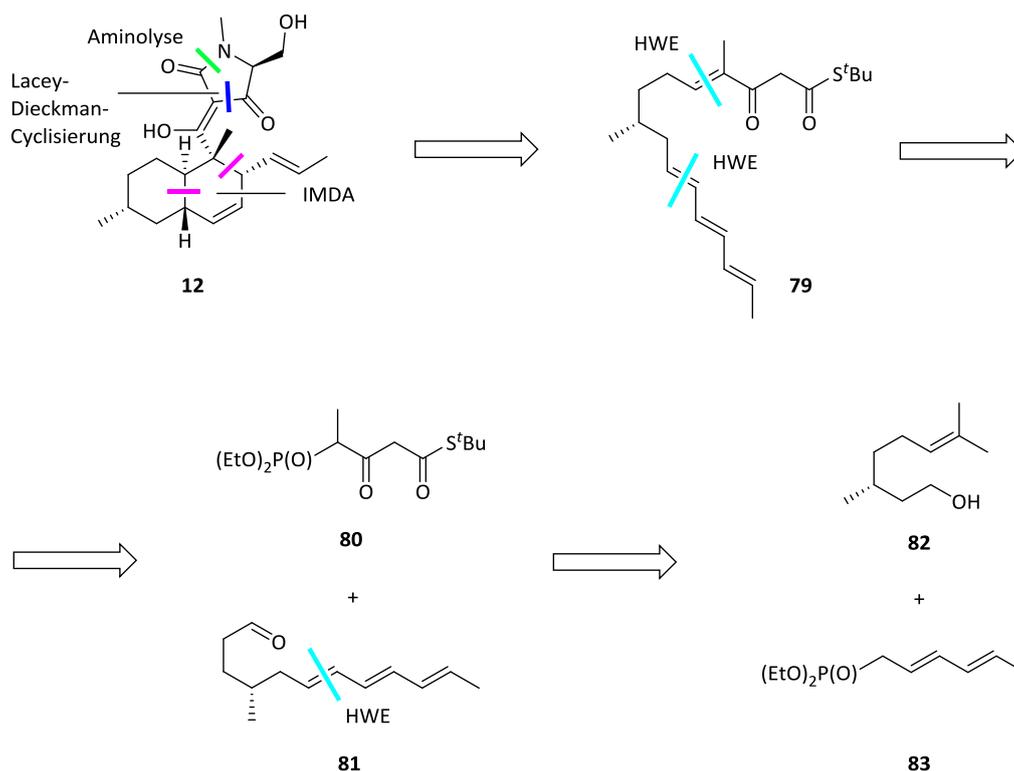


Abbildung 32: Retrosynthese von Equisetin **12** nach Ley et al.^[30]

Bei dieser stereokontrollierten Synthese von Ley konnte in 13 Stufen ausgehend von (+)-Citronellol **82** in einer Gesamtausbeute von 26.6 % Equisetin **12** synthetisiert werden.^[30] Wie in Abb. 33 ersichtlich erhält man den Aldehyd **85** in 5 Synthesestufen aus (+)-Citronellol **82**. Die Synthese beginnt mit der Acetylierung des Citronellols **82** mit Acetanhydrid. Anschließend wird die Doppelbindung des geschützten Alkohols unter Standardbedingungen ozonolysiert, reaktiv aufgearbeitet und im Anschluss Silyl-geschützt. Bei der Verbindung **84** wird unter Zemplén-Bedingungen der Acetatschutz entfernt und der erhaltene Alkohol nach Swern-Bedingungen zum Aldehyd **87** oxidiert.

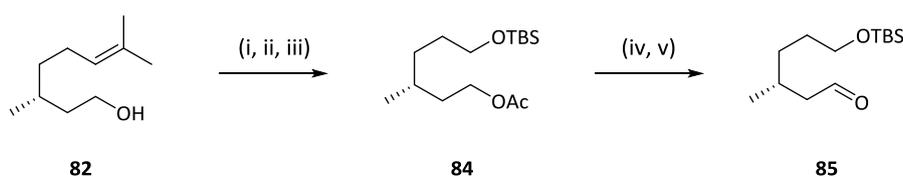
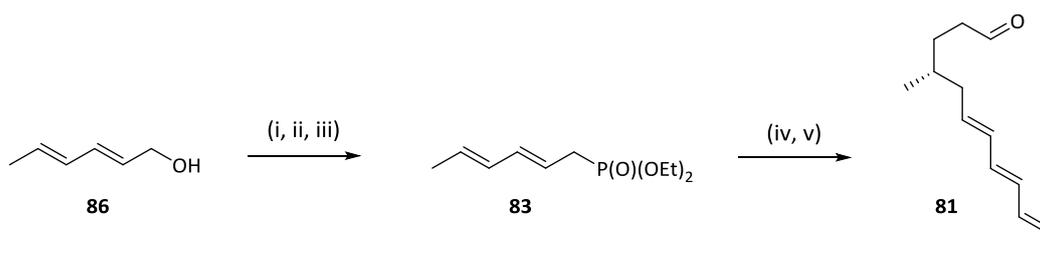


Abbildung 33: Synthese des Aldehyds **85**.

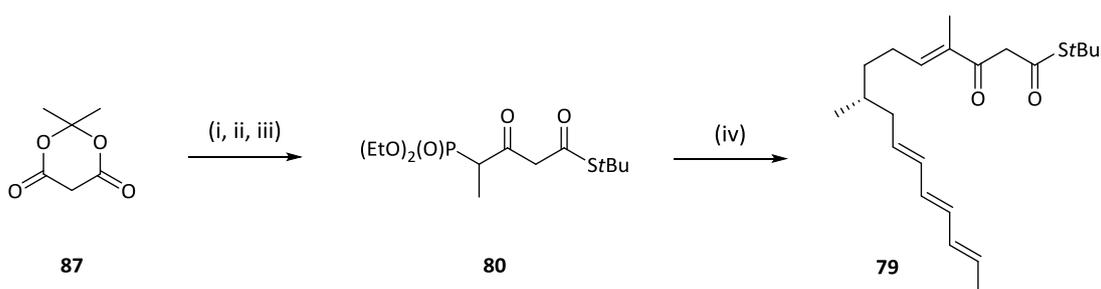
Reagenzien und Bedingungen: i) Ac_2O , Pyr., DCM, RT; ii) O_3 , DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, MeOH, NaBH_4 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 79% (2 Schritte);
 iii) TBSCl, Imi., THF, RT, **84** quant.; iv) MeOH, K_2CO_3 , Kat., RT, 98 %;
 v) DMSO, $(\text{COCl})_2$, TEA, DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, **85** 96 %.

Die Synthese des Trienaldehyds **81** startet mit dem Alkohol **86**, der in drei Reaktionen, über Aktivierung in das Tosylat und anschließende nucleophile Substitution mit Triethylphosphit zu dem entsprechenden Phosphonat **83** reagiert. Das Phosphonat **83** wird dann mit dem Aldehyd **85** in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion umgesetzt. Bei Verwendung von *s*-BuLi als Base wird die beste E/Z-Selektivität mit 17:1, erhalten. Anschließend wird die TBS-Schutzgruppe mit TBAF abgespalten und der erhaltene Alkohol unter Swern-Bedingungen zum Aldehyd **81** oxidiert.

Abbildung 34: Synthese des Aldehyds **81**.

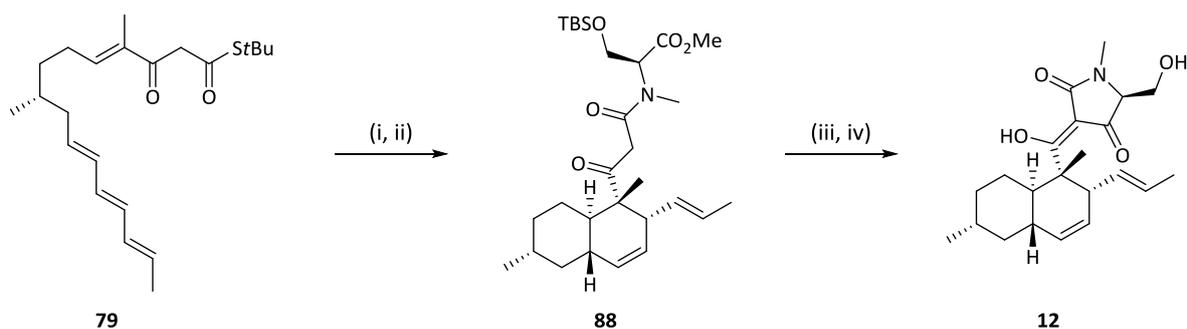
Reagenzien und Bedingungen: i) *n*-BuLi, THF, -10 °C; ii) TsCl, -10 °C; iii) (EtO)₂PONa, -78 °C - RT, **83** 60 %; iv) a) *s*-BuLi, THF, -78 °C, **85**, -78 °C - RT, 71 %; b) TBAF, THF, 0 °C - RT, quant.; v) DMSO, (COCl)₂, TEA, DCM, -78 °C - RT, **81** 96 %.

Das Polyensystem **79** wird zunächst ausgehend von Meldrumsäure **87** mit 2-Brompropionylbromid und anschließend mit *t*-Butylthiol zum β-Ketothioester umgesetzt. Dieser wird dann mit Diethylphosphit in das entsprechende Phosphonat **80** überführt, welches dann auch wieder in einer HWE-Reaktion mit dem Aldehyd **81** zu der Diels-Alder-Vorstufe **79** reagiert. Auch hier ist die E/Z-Selektivität des Triens **79** von der Wahl der Base abhängig. Somit wird mittels KHMDS als Base, die beste E/Z-Selektivität der HWE-Reaktion erhalten.

Abbildung 35: Synthese des Polyensystems **79**.

Reagenzien und Bedingungen: i) CH₃CHBrCOBr, Pyr., DCM, 0 °C; ii) *t*BuSH, Tol., RF, 63 %; iii) NaH, THF, -30 °C zu -20 °C, (EtO)₂P(O)Na, THF, -20 °C - RT, **80** 99 %; iv) KHMDS, THF, -78 °C, **81**, 88 %, (E/Z: 30:1).

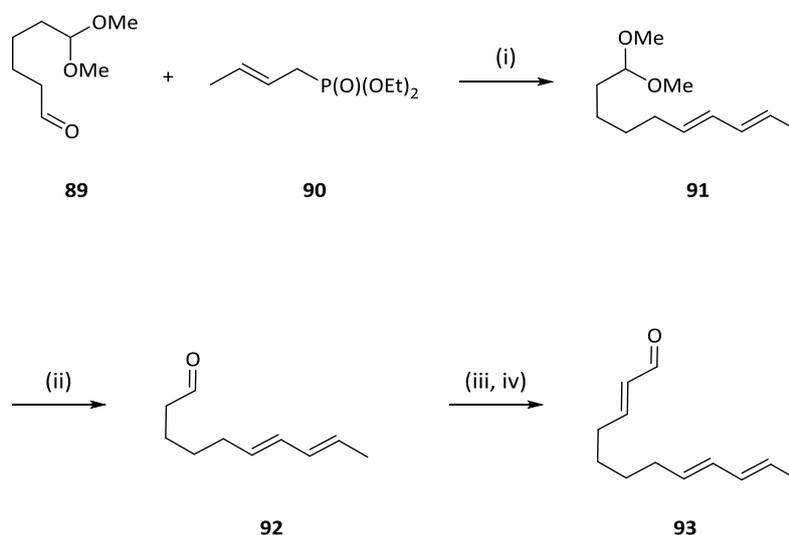
Im Anschluss erfolgt die lewissäurekatalysierte IMDA Cycloaddition von dem α,β-ungesättigten β-Ketothioester **79** zum Aufbau des Dekalingerüsts. Als Lewisäure wird für die Cyclisierung des Polyensystems **79** BF₃-Etherat verwendet. Danach wird der erhaltene β-Ketothioester in Gegenwart von Ag(I)trifluoracetat und TEA zum β-Ketoamid **88** umgesetzt, welcher dann via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung mit NaOMe zur entsprechenden Tetransäure cyclisiert und damit Equisetin **12** erhalten wird.

Abbildung 36: Synthese von Equisetin **12**.

Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DCM, $-78^\circ\text{C} - 0^\circ\text{C}$, 71 %; ii) (*S*)-*N*-Methyl-*O*-*tert*-butyldimethylsilylserinmethylester, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$, THF, TEA, 0°C , **88** 97 %; iii) HF, MeCN, RT, 85 %; iv) NaOMe, MeOH, RT, **12** quant.

1.4.2 Totalsynthese des Protein-Protein Wechselwirkunginhibitors JBIR-22 **98**

JBIR-22 **98** ist dem Equisetin **12** strukturell sehr ähnlich. Es wurde 2015 von Westwood et al. synthetisiert.^[49] Auch bei dieser Synthesestrategie wird das Dekalinsystem über eine asymmetrische IMDA Reaktion hergestellt. Die Tetramsäure wird in Analogie zu den Ley-Bedingungen über eine Lacey-Dieckmann-Cyclisierung aufgebaut. Ausgehend von Cylohexen wird zunächst via eine Schreiber-Ozonolyse das Acetal **89** hergestellt, welches in einer HWE-Olefinierung mit dem Phosphonat **90** zum Trien **91** umgesetzt wird. Durch saure Abspaltung der Ketalgruppe kann das Dienal erhalten werden, welches mit dem Wittigsalz **92** unter Bildung des Olefins reagiert. Die saure Abspaltung der Acetalschutzgruppe liefert als Diels-Alder-Komponente den Trienaldehyd **93**.

Abbildung 37: Synthese des Aldehyds **93**.

Reagenzien und Bedingungen: i) KHMDs, DME, $-78^\circ\text{C} - \text{RT}$, **91** 69 % (E/Z 8:1); ii) $\text{Ag}(\text{I})\text{OTf}$, HCl, THF, 12 h, RT, **92** 94 %; iii) a) (1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)triphenylphosphoniumbromid, KOtBu, THF, 3.5 h, 0°C ; b) 10 % aq. Oxalsäure, 1 h, RT, **93** 89 %.

Der Trienaldehyd **93** wird dann einer organokatalytischen IMDA Cycloaddition unter MacMillan-Bedingungen unterworfen. Abhängig von der Stereochemie des Organokatalysators können beide

möglichen Enantiomere erhalten werden. Der Dekalinaldehyd **94** wird anschließend in 2 Stufen in den β -Ketothioester **95** überführt, welcher dann nach dem Verfahren von Ley et al. das β -Ketoamid **97** liefert, das mit KOtBu zur Zielverbindung **98** cyclisiert.

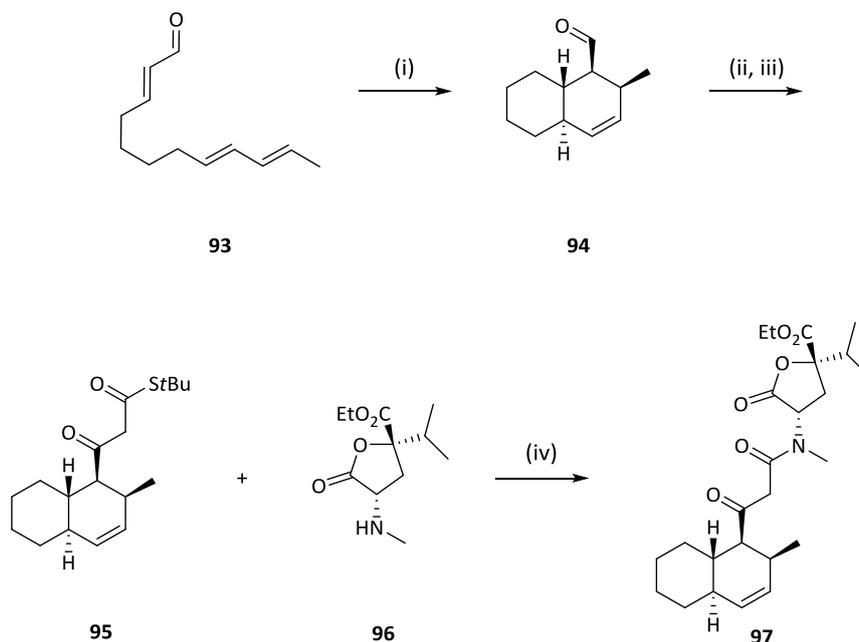


Abbildung 38: Synthese des Amids **97**.

Reagenzien und Bedingungen: i) 20 mol % (*S,S*)-Imidazolidinon TfOH, MeCN (2 % H₂O), 48 h, -5 °C, **94** 68 %, 84 % *ee*, d.r. 4:1; ii) a) LDA, *S-tert*-Butylthioacetat, THF, 30 min, -78 °C; b) **94**, THF, 2 h, -78 °C, 69 %; iii) DMP, DCM, 2 h, RT, **95** 82 %; iv) **96**, Ag(I)OTf, TEA, THF, 2 h, 0 °C – RT, **97** 84 %.

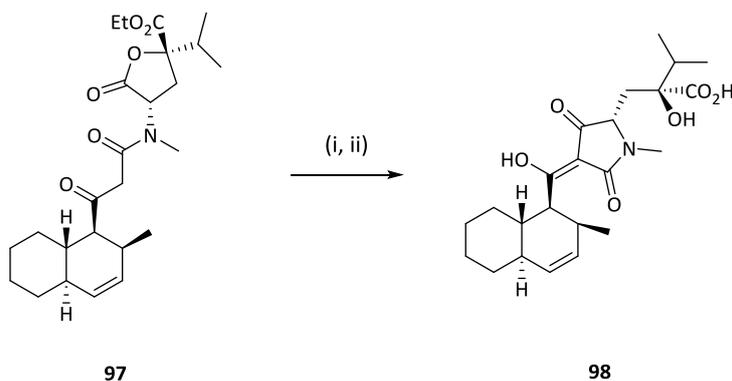


Abbildung 39: Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zu JBIR-22 **98**.

Reagenzien und Bedingungen: i) KOtBu, THF, 2 h, 0 °C - RT; ii) Aq. NaOH, EtOH, 110 °C (MW), 20 min, **98** 74 % (2 Schritte).

1.5 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit, deren Ausgangspunkt ein Kooperationsprojekt mit der [REDACTED] war, soll eine konvergente und stereoselektive Totalsynthese des *N*-methylierten Equisetin-Analogons CJ-21,058 **11** durchgeführt werden, wobei auch eine Methodenentwicklung zur C3-Funktionalisierung von

C3-unsubstituierten Tetramsäuren mit Dekalinsystemen im Vordergrund steht. Von Seiten der [REDACTED] war vorgesehen, Dekalintetramate, die über Fermentationsbrühen aus gezüchteten Mikroorganismen durch Esterspaltung (Hunsdiecker Spaltung) oder saure Spaltung gewonnen werden sollten, in die entsprechenden Tetramsäuresegmente **101** und C3-Substituenten **100** zu spalten.

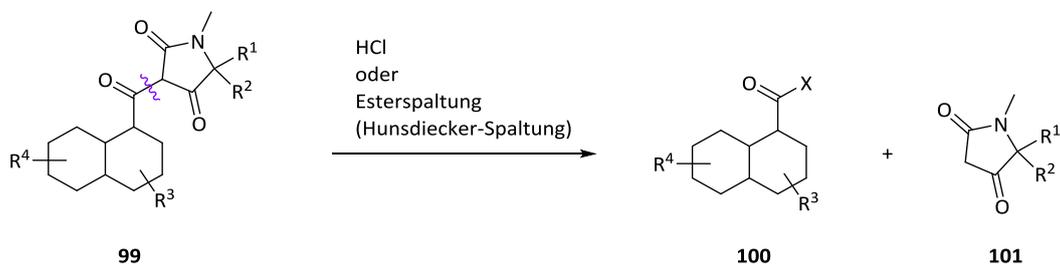


Abbildung 40: [REDACTED]-Part.

Diese beiden zentralen Bausteinsysteme **100** und **101** sollen dann untereinander und mit synthetisch hergestellten Tetramsäuren bzw. Dekalinderivaten oder deren offenkettigen Polyen-Vorstufen über die entwickelte Methode kombinatorisch miteinander verknüpft werden. Solche Partialsynthesen würden einen flexiblen, schnellen und unkomplizierten Zugang von Substanzbibliotheken von naturstoffanalogen Dekalintetramaten für vielfältige biologische Tests ermöglichen.

Bei der anvisierten Synthesestrategie zum CJ-21,058 **11** liegt das Hauptaugenmerk auf den Synthesen der *N*-methylierten C3-unsubstituierten Tetramsäure **103** ausgehend von *L*-Serin **102** und der Polycarbonsäurederivate **105** und **106** ausgehend von (-)-Citronellen **104** (s. Abb. 42).

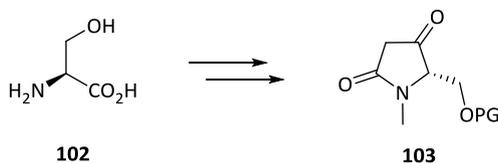


Abbildung 41: Synthese der C3-unsubstituierten Tetramsäure **103**.

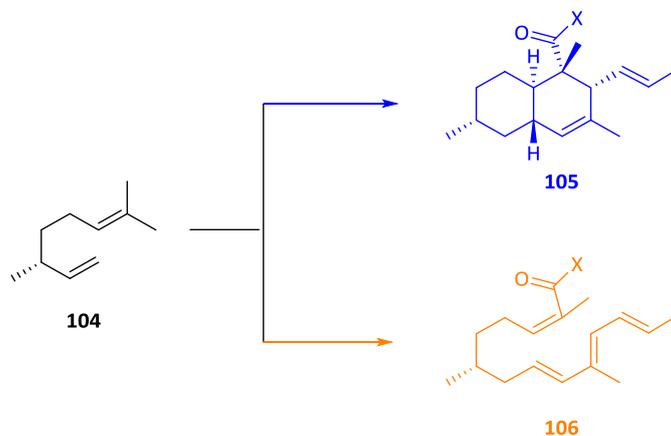


Abbildung 42: Synthese der Polycarbonsäurederivate **105** und **106**.

Der Schlüsselschritt der Synthese beruht auf der Entwicklung einer geeigneten Methode die C3-unsubstituierte Tetramsäure **103** mit den beiden Polyencarbonsäurederivaten **105** und **106** in der C3-Position zu acylieren. Diese nachträgliche C3-Acylierung der Tetramsäurederivate könnte in einer Claisenkondensation oder über eine *Friessche* Verschiebung der 4-O-Acylderivate erfolgen.

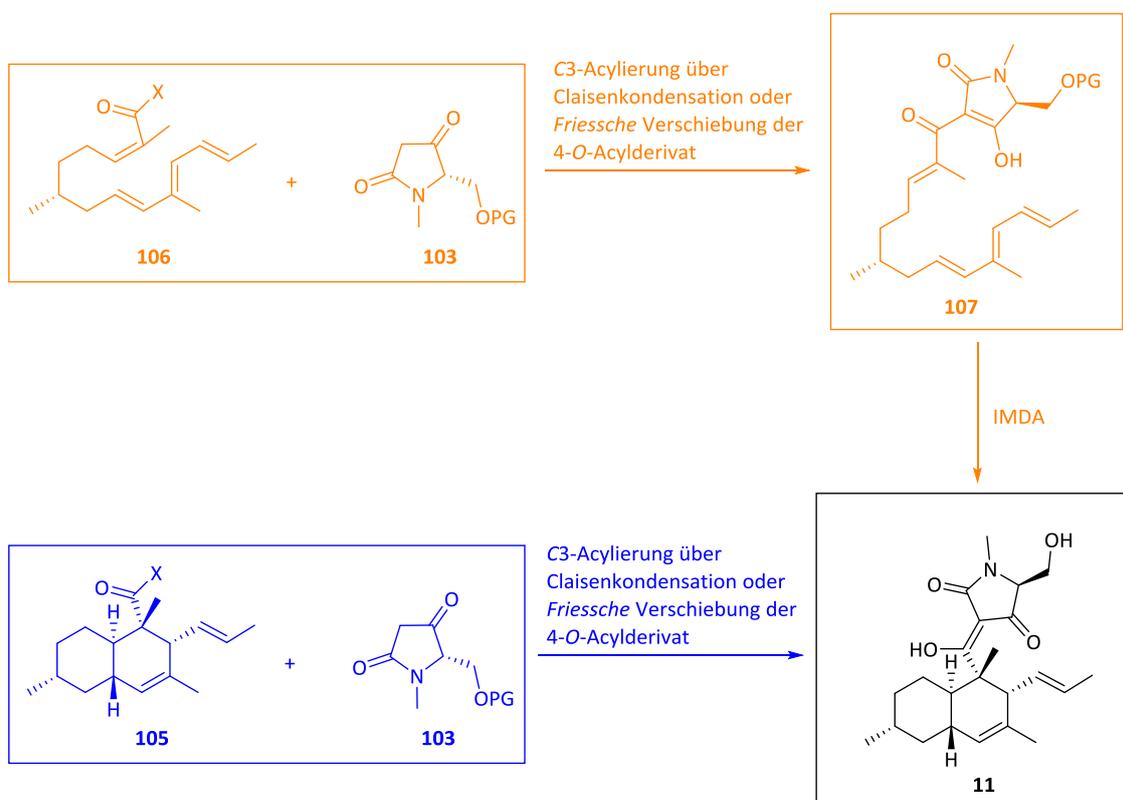


Abbildung 43: Verknüpfungsmethode.

1.6 Retrosynthese

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass bislang in der Literatur bezüglich der Totalsynthesen von 3-Dekalinoiltetramsäuren nur die von Equisetin **12**, Hymenosetin **15**, Fusarsetin und JBIR-22 **98** beschrieben sind.^[30,49,66,67] Bei allen Totalsynthesen wird das Dekalingerüst über eine lewissäurekatalysierte IMDA Cycloaddition aufgebaut. Auffällig bei allen Totalsynthesen ist auch, dass der letzte zentrale Syntheseschritt zur Tetramsäureeinheit auf einer intramolekularen Lacey-Dieckmann-Cyclisierung beruht. Bei dieser Synthesestrategie ist man auf die exakte Struktur der Tetramsäure fixiert und wenig flexibel. Außerdem birgt die späte Cyclisierung zur Tetramsäure die Gefahr einer Racemisierung. Bei dem im Folgenden vorgestellten retrosynthetischen Ansatz wurden drei konvergente Synthesewege (blauer, orangener und grüner Weg) in Betracht gezogen und erarbeitet. Bei allen drei Synthesewegen besteht der Schlüsselschritt in der C3-Acylierung der Tetramsäure mit unterschiedlichen Carbonsäurederivaten. Diese C3-Acylierungen können entweder über eine Claisenkondensation oder über eine *Friessche* Verschiebung aus den entsprechenden 4-O-Acylderivaten erfolgen. Bei dem Syntheseweg I (s. Abb. 44, blau markiert) soll ein aktiviertes Dekalincarbonsäurederivat **105** mit der C3-unsubstituierten Tetramsäure **103** gekuppelt werden. Das

Dekalincarbonsäurederivat **105** soll durch eine lewissäurekatalysierte IMDA Cycloaddition aus dem Polyensystem **106**, welches auch als Baustein in dem Syntheseweg II dient, aufgebaut werden. Das Polyensystem **106** wurde retrosynthetisch in den Aldehyd **113** und das entsprechende Horner-Reagenz **117** aufgespalten. Bei den Syntheserouten II und III (s. Abb. 44, orange und grün markiert) stellt die lewissäurekatalysierte IMDA Cycloaddition den letzten zentralen Syntheseschritt dar. Das Polyensystem **107** ist bereits mit der gewünschten Tetransäure **103** verknüpft. Dieses Polyensystems **107** könnte über zwei Synthesewege zugänglich sein. Bei dem Syntheseweg II würde das Polyensystem **107** über sein aktiviertes Polyencarbonsäurederivat **106** mit der C3-unsubstituierten Tetransäure **103** unter passenden Bedingungen zur gewünschten Diels-Alder-Komponente **107** überführt werden (s. Abb. 44, orangener Weg). Bei dem Syntheseweg III könnte das Polyensystem **107** ausgehend von dem Aldehyd **113** und der Phosphonotetransäure **114** über eine HWE-Reaktion hergestellt werden. Die Phosphonotetransäure **114** sollte über eine Claisenkondensation oder 4-O-Acylierung und anschließender *Friesschen* Verschiebung zwischen einem Phosphonocarbonsäurederivat **117** und der C3-unsubstituierten Tetransäure **103** zugänglich sein (s. Abb. 44, grün markiert).

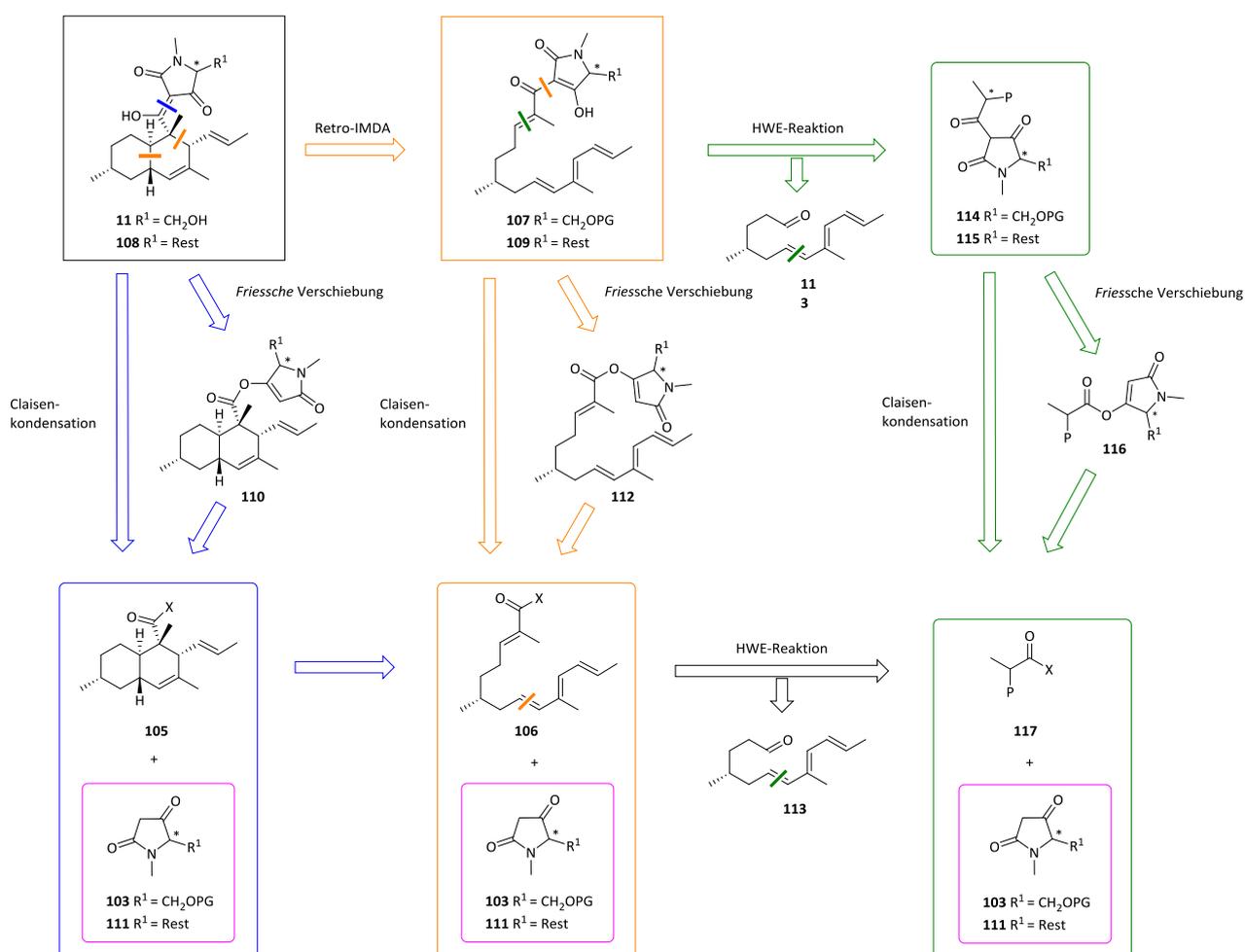
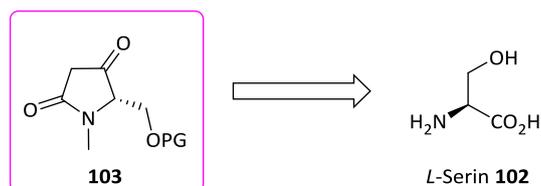
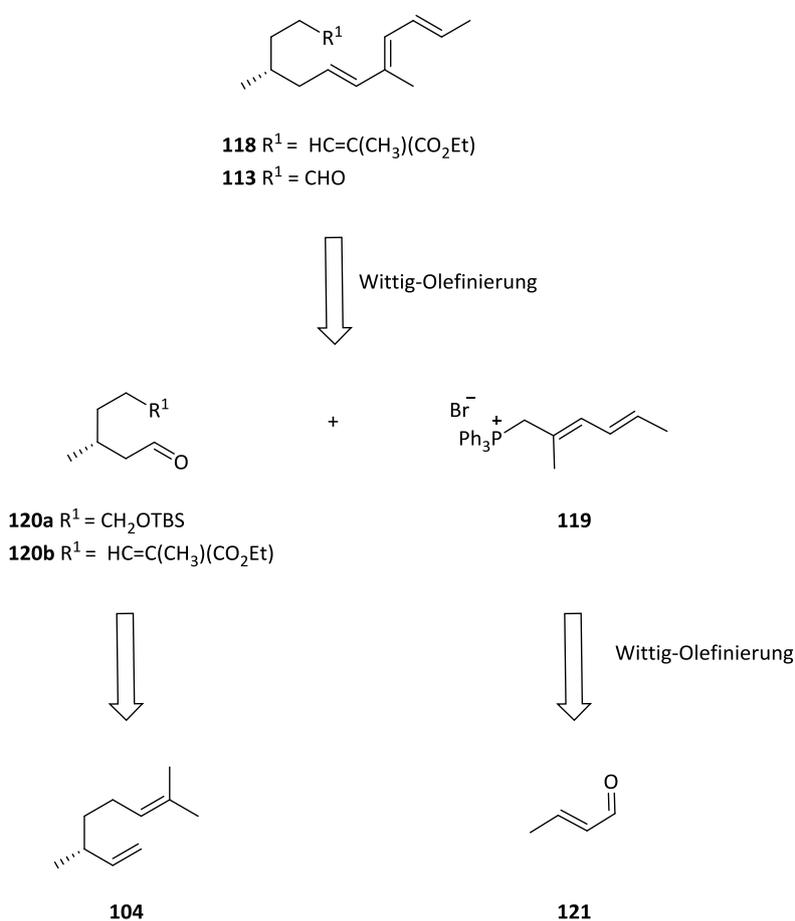


Abbildung 44: Retrosynthetischer Ansatz von CJ-21,058 **11**.

Die Tetransäure **103** wurde auf die Aminosäure *L*-Serin **102** zurückgeführt, welche bereits die Stereoinformation mit sich trägt (s. Abb. 45). Hier besteht auch die Möglichkeit andere Aminosäuren einzusetzen, um unterschiedlich substituierte Tetransäurebausteine zu erhalten.

Abbildung 45: Retrosynthese der Tetramsäure **103**.

Der Polyenaldehyd **113** und der Polyencarbonsäureethylester **118** wurden retrosynthetisch in die beiden Untereinheiten **119** und **120a** bzw. **120b** zerlegt. **119** ist ein Wittigsalz, welches in Wittig-Reaktionen mit den entsprechenden Aldehyden **120a** und **120b** zu den Bausteinen **113** und **118** umgesetzt werden soll. Die Aldehyde **120a** und **120b** wurden auf die chiral-pool Verbindung (-)-Citronellen **104** zurückgeführt und das Wittigsalz **119** soll ausgehend von Crotonaldehyd **121** synthetisiert werden (s. Abb. 46).

Abbildung 46: Retrosynthese der Polyensysteme **113** und **118**.

Alternativ kann der Polyencarbonsäureethylester **118** auch durch eine Olefinierung des Aldehyds **113** mit einem Wittig-Horner-Reagenz **117** erfolgen. Hierbei bestünde die Möglichkeit den Polyenaldehyd **113** auch mit verschiedenen Wittig-Horner-Reagenzien zu unterschiedlich substituierten Polyensystemen umzusetzen.

einen wichtigen Teilbaustein dar, dessen Synthese ausgehend von 2-Brompropionsäureethylester **124** über 6 literaturbekannte Stufen hergestellt werden soll.^[68–70]

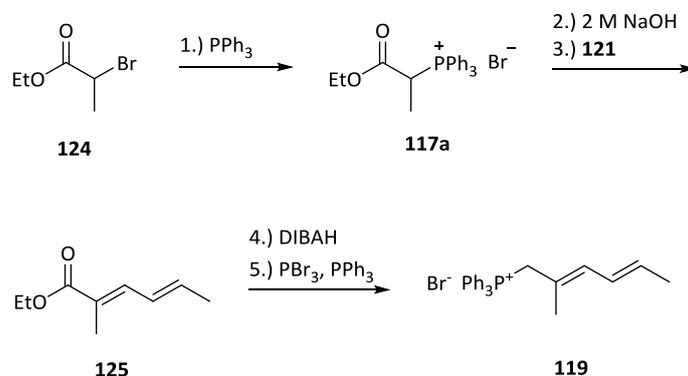


Abbildung 48: Literaturbekannte Synthese des Wittigsalzes **119** ausgehend von 2-Brompropionsäureethylester **124**.^[68–70]

Der Aldehyd **120a**, der als Reaktionspartner des Wittigsalzes **119** eingesetzt werden soll, könnte über die Reaktionssequenz Ozonolyse, Reduktion, Schutzgruppeneinführung, Hydroborierung und Oxidation aus dem kommerziell erhältlichen (-)-Citronellen **104** hergestellt werden. Die anschließende Wittig-Olefinierung mit dem Wittigsalz **119**, anschließende Abspaltung der TBS-Schutzgruppe und Oxidation zum Polyenaldehyd **113** sollte keine Probleme bereiten.

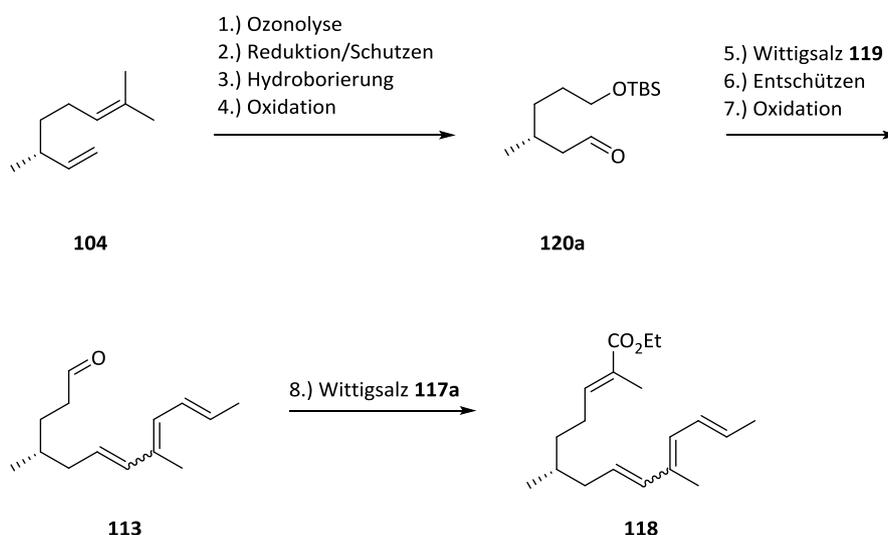


Abbildung 49: Syntheseplan für den Polyenaldehyd **113** und die nachfolgende Synthese zum Polyeneester **118**.

Dieser Polyenaldehyd **113** dient zum einen für die Syntheseroute III, kann aber auch in einer Wittig-Olefinierung mit dem Wittigsalz **117a** zum Polyencarbonsäureethylester **118** oder auch mit anderen Wittig-Horner-Reagenzien zu unterschiedlich substituierten Polyensystemen umgesetzt werden (s. Abb. 49). Als Alternative Synthese für den Polyencarbonsäureethylester **118** kann der Aldehyd **120b** mit dem Wittigsalz **119** zum Olefin **118** umgesetzt werden. Der Aldehyd **120b** könnte ebenfalls aus (-)-Citronellen **104** über die Reaktionssequenz Ozonolyse, Wittig-Olefinierung, Hydroborierung und Oxidation hergestellt werden. Für die anschließende Wittig-Olefinierung mit dem Wittigsalz **119** zum Polyencarbonsäureethylester **118** müssen geeignete Bedingungen gefunden werden.

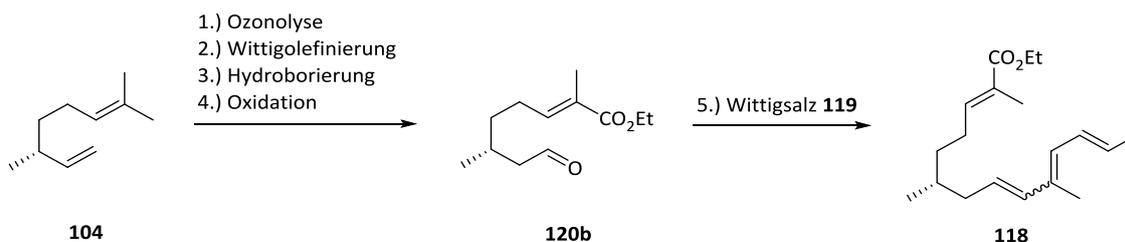


Abbildung 50: Synthese des Polyensystems für Syntheseweg I und II **118**.

Im Anschluss muss der Polyencarbonsäureethylester **118** über eine Reduktions-Oxidations-Kaskade in den α,β -ungesättigten Aldehyd **126** überführt werden, welcher dann unter lewis-sauren Bedingungen eine IMDA Cycloaddition zum Dekalinsystem **127** eingehen sollte.

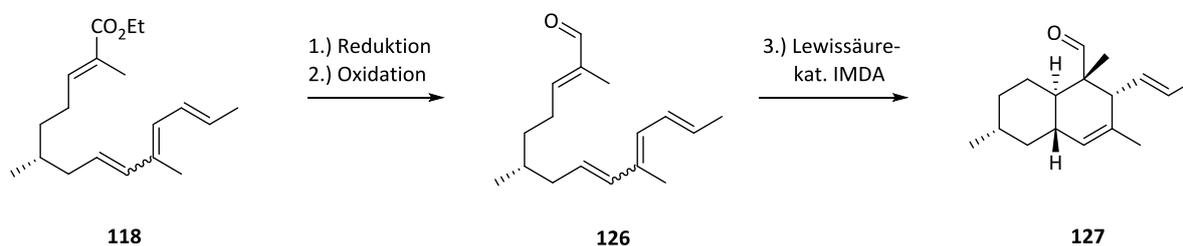


Abbildung 51: Synthese des Dekalinaldehyds **127**.

Im nächsten Schritt soll der Aldehyd **127** in ein aktiviertes Carbonsäurederivat überführt werden, vorzugsweise in ein Säurecyanid **105a**, somit stünde ein für den Synthesepan I geeignetes Acylierungsreagenz zur Verfügung.

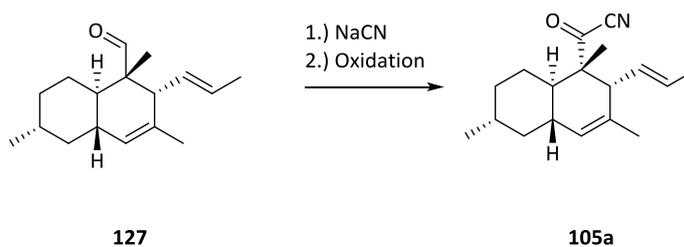


Abbildung 52: Synthese des Dekalinoylcyanids **105a**.

Danach ist geplant, **118** zur Säure **106a** zu verseifen, um dass für den Synthesepan II gebrauchte Acylierungsreagenz zu erhalten.

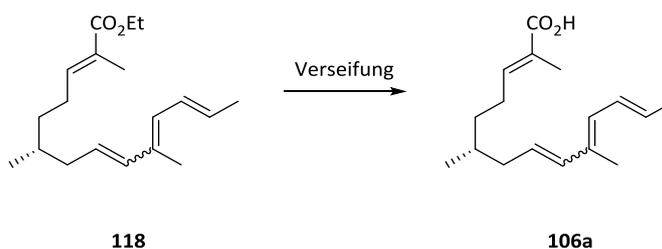


Abbildung 53: Verseifung des Polyencarbonsäureethylesters **106a**.

Mit Synthese des Dekalinoylcyanids **105a** und der Polyencarbonsäure **106a** können dann die Schlüsselschritte der Totalsynthese von CJ-21,058 erfolgen. Die Schlüsselschritte dieser Totalsynthese bestehen in der C-C-Kupplung der C3-unsubstituierten Tetramsäure **103** unter geeigneten Reaktionsbedingungen mit den verschiedenen Polyensystemen. Allgemein kann hierbei in einer Claisenkondensation direkt die C3-Acylierung der Tetramsäure **103** erfolgen. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit einer 4-O-Acylierung der Tetramsäure mit anschließender *Friesschen* Verschiebung (s. Abb. 54).

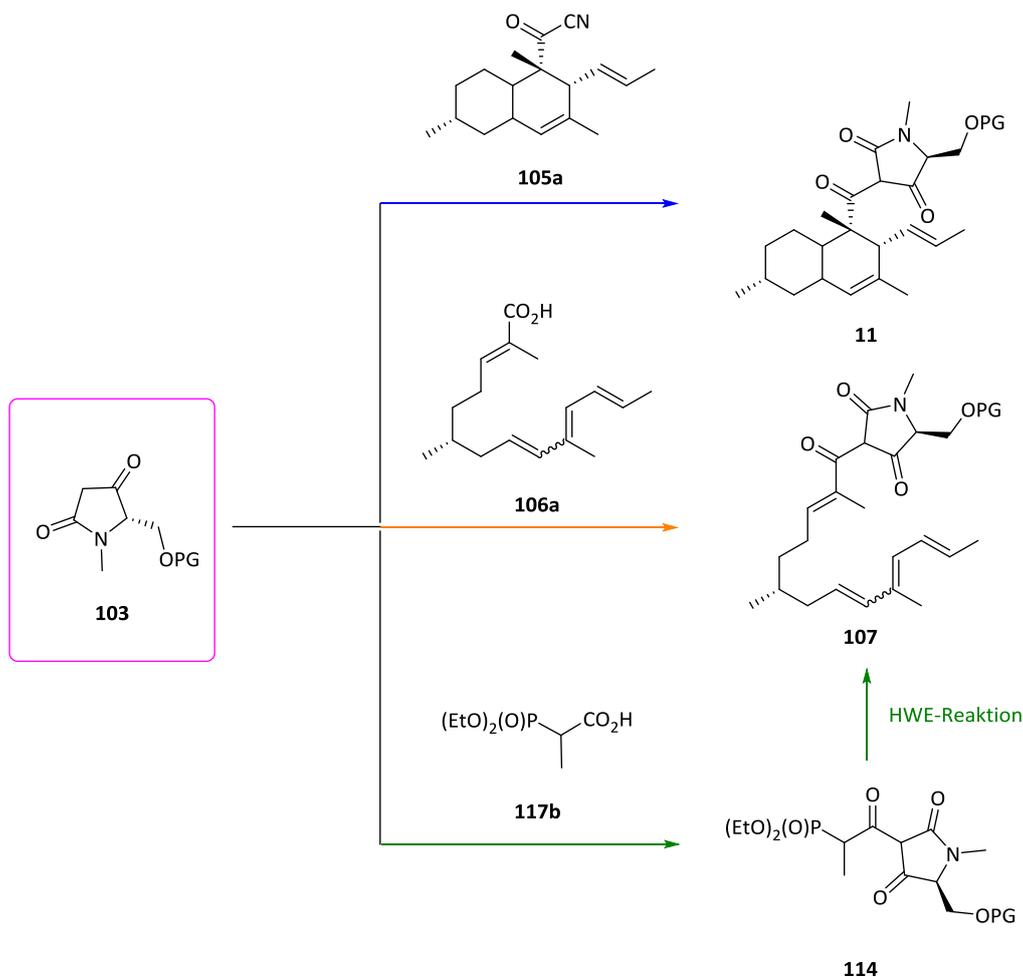


Abbildung 54: Schlüsselschritt der Totalsynthese von CJ-21,058 **11**.

Bei dem Synthesepan I ist C-C-Kupplung der Tetramsäure **103** mit dem Dekalinoylcyanid **105a** unter passenden Bedingungen geplant. Die Aktivierung über das Säurecyanid **105a** macht den Carbonylkohlenstoff weicher und somit könnte die C3-Acylierung der Tetramsäure direkt an der weicheren C3-Position erfolgen. Allerdings besteht auch hier die Möglichkeit, dass zunächst eine 4-O-Acylierung der Tetramsäure mit dem Dekalinoylcyanid **105a** stattfindet und eine *Friessche* Verschiebung im Nachhinein durchgeführt werden muss. Anschließende Abspaltung der Schutzgruppe würde dann das Zielmolekül **11** liefern. Falls Synthesepan I Schwierigkeiten bei der C-C-Kupplung der beiden Bausteine **103** und **105a** bereiten würde, aufgrund des voluminösen Säurecyanids **105a**, könnte auf das Synthesekonzept II zurückgegriffen werden. Hierbei würde die Tetramsäure **103** über die beiden generellen Möglichkeiten mit der Polyencarbonsäure **106a** versucht werden, zu koppeln. Bei erfolgreicher C3-Acylierung der Tetramsäure mit dem **106a** würde die gewünschte DA-Vorstufe

107 mit der nun bereits vorhandenen Tetramsäure entstehen (s. Abb. 54). Der Schlüsselschritt könnte aufgrund der langkettigen, sperrigen Polycarbonsäure **106a** eine Herausforderung sein. Bei einem Nichtgelingen des Synthesekonzepts II, käme der Syntheseweg III als Alternative in Betracht. Hierbei würde die Phosphonotetramsäure **114** über eine C-C-Kupplungsreaktion von der C3-unsubstituierten Tetramsäure **103** mit einem kürzeren Phosphonocarbonsäurederivat **117b** über die zwei generellen Kupplungsmethoden hergestellt werden. Der geeignete Reaktionspartner für die Phosphonotetramsäure **114** stellt der Polyenaldehyd **113** dar, welcher anschließend in einer HWE-Reaktion mit der Phosphonotetramsäure **114** zur entsprechenden Diels-Alder-Vorstufe **107** umgesetzt wird (s. Abb. 54). Das bei dem Syntheseweg II und III hergestellte Polyensystem **107** müsste noch in einer stereoselektiven, lewissäurekatalysierten IMDA Cycloaddition zum Dekalingerüst umgesetzt werden. Abspaltung der Schutzgruppe würde den Naturstoff CJ-21,058 **11** liefern.

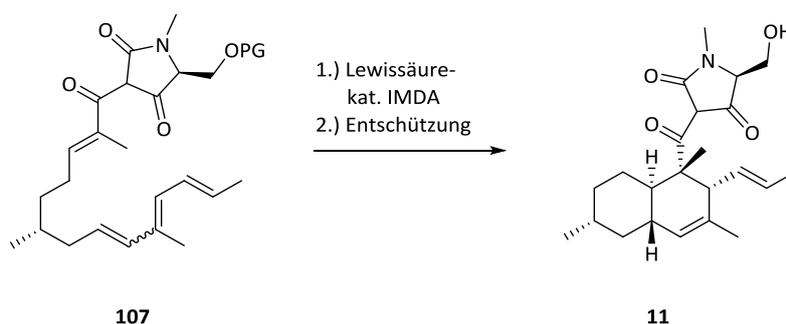


Abbildung 55: Lewissäurekatalysierte IMDA und anschließende Abspaltung der PG **11**.

2.2 Synthesen der Tetramsäuren

Die *N*-methylierte C3-unsubstituierte Tetramsäure **103** stellt eine wichtige Schlüsselstruktur für alle drei Synthesevorhaben dar. In Kapitel 1.3.1.2-1.3.1.3 sind die etablierten Synthesestrategien zur Herstellung von C3-unsubstituierten Tetramsäuren bereits genauer beleuchtet worden. Da es sich bei dem CJ-21,058 **11** um ein *N*-methyliertes Tetramsäurederivat handelt, wurden nur solche Arbeiten in Betracht gezogen, die direkt zu *N*-methylierten Tetramsäuren führen. Neben den etlichen Methoden wurde die Synthesemethode von Schobert et al. (s. Kapitel 1.3.1.3) als besonders vielversprechend erachtet, da sie unter milden Reaktionsbedingungen erfolgt und auf viele α -Aminosäureester anwendbar zu sein scheint (s. Abb. 56).

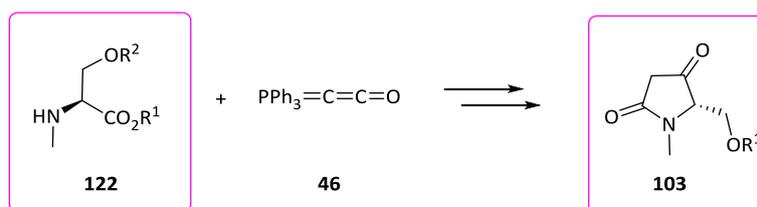


Abbildung 56: Geplante Synthese der *N*-methylierten Tetramsäure via Domino-Addition-Wittig-Reaktion ausgehend von *N*-methylierten Amin **122**.

Bei Anwendung dieser Synthesemethode muss zunächst einmal ein geeigneter Zugang zu den Tetramsäure-Vorstufen, den *N*-Methyl-serinalkylestern **122**, entwickelt werden. Die ausgewählte und angewendete Synthesemethode zu den Tetramsäure-Vorstufen **122** sollte auf jeden Fall keine Racemisierung und keine Mehrfachalkylierung mit sich bringen und stellt somit auch ein wichtiger Teilschritt für die literaturbekannte Synthese zur Tetramsäure dar. Im Folgenden Kapitel werden zunächst die Synthesevorstufen zum Aufbau der Tetramsäure näher vorgestellt und erläutert. Im Anschluss daran erfolgt mittels DAW-Reaktion, dem Schlüsselschritt, die Darstellung zur Tetramsäure. Bei erfolgreicher Synthese zur Tetramsäure können weitere Tetramsäurederivate hergestellt werden.

2.2.1 Synthesen von *N*-Methyl-serinalkylestern als Vorstufen zur Synthese der Tetramsäure **103a**

Ein wichtiger Wert für die geplante DAW-Reaktion liegt auch in dem synthetischen Zugang zu den benötigten optisch aktiven *N*-methylierten geschützten *L*-Serinderivaten, für deren Synthese bereits verschiedene Methoden entwickelt wurden.^[71] Synthesemethoden von *N*-methylierten Serin oder Threonin Verbindungen, die aufgrund harscher Bedingungen zu einer β -Eliminierung, Racemisierung oder Zersetzung führen, wurden weniger berücksichtigt. Eine der mildesten und gängigsten Methoden zur Methylierung von Aminosäuren ist die Reduktion ihrer entsprechenden Oxazolidinone. Die Synthese solcher Oxazolidinone wurde von Ben-Ishai erstmals entwickelt.^[72] Hierbei werden die Aminosäuren in Gegenwart von Paraformaldehyd zunächst in ihre Oxazolidinone überführt. Anschließend wurde von Freidinger et al.^[73] eine Methode entwickelt, die so erhaltenen Oxazolidinone mit Et₃SiH in Gegenwart von TFA zu reduzieren. Eine Weiterentwicklung dieser Methode stammt von Patel et al.^[74] Sie schützen *L*-Serin und *L*-Threonin zunächst geeignet, überführen diese dann mit Paraformaldehyd in ihre Oxazolidinone und reduzieren diese mit Et₃SiH in Gegenwart einer Lewisäure. Bei der Methode von Patel et al. wird die säurestabile Standardschutzgruppe Fluorenylmethoxycarbonyl- (Fmoc) für die Aminogruppe und die Acetylschutzgruppe für die OH-Gruppe von *L*-Serin und *L*-Threonin benutzt. Es zeigte sich, dass bei Verwendung dieser Schutzgruppen und in Gegenwart der Lewisäure die Ausbeuten für das *N*-methylierte *L*-Serin am besten waren und die Reaktionszeiten am kürzesten. Bei Verwendung der basenstabilen Standardschutzgruppe *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMS) betrug die Reaktionszeiten zum Teil 5 Tage und die Reaktion lieferte nur niedrige Ausbeuten.^[75] Diese modifizierte Methode von Patel et al. beinhaltet mehr Reaktionsschritte als die direkte Methylierung der Aminosäuren, führt aber nicht zur Mehrfachalkylierung und Racemisierung. Aufgrund der 3 funktionellen Gruppen des *L*-Serins spielt die Schutzgruppenstrategie bei der Syntheseplanung eine besondere Rolle.

Ausgehend von der chiral-pool Verbindung *L*-Serin **102** wurde zunächst literaturbekannt die Synthese zum *N*-methylierten *L*-Serin nach Patel et al. durchgeführt. Der erste Syntheseschritt sah die sauerkatalysierte Acetylierung der OH-Gruppe mit Acetylchlorid (AcCl) vor. Die Acetylierung wurde analog Lit.^[76] durchgeführt. Das Produkt **128** fiel als Salz mit einer Ausbeute von 93 % aus und wurde aus EtOH umkristallisiert. Danach wurde die Aminofunktion des Ammoniumhydrochlorids **128** unter basischen Standardbedingungen mit der Fmoc-Schutzgruppe geschützt. Nach einer Säure-Base-Trennung konnte **129** mit 96 % Ausbeute erhalten werden.^[77,78]

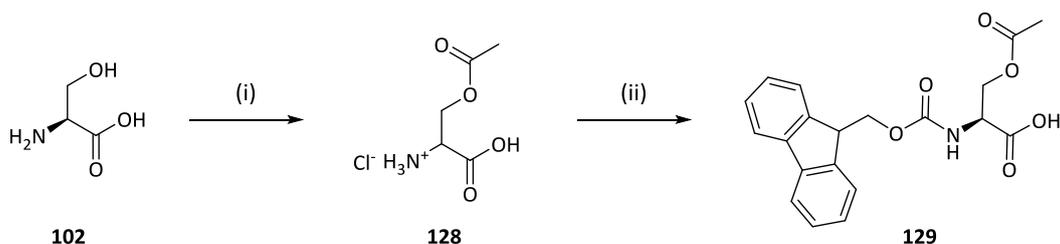


Abbildung 57: Literaturbekannte Synthese von O-Acetyl-Fmoc-geschütztem *L*-Serin **129**.^[76–78]

Reagenzien und Bedingungen: i) AcCl (20.0 Äq.), HCl/Eisessig, 2 h, 0 °C, **128** 93 %; ii) Fmoc-OSu, 10 %ige NaHCO₃-Lsg./1,4-Dioxan, 12 h, 0 °C – RT, **129** 96 %.

Im nächsten Schritt wurde die zweifach geschützte Aminosäure *L*-Serin **129** literaturbekannt nach Patel et al.^[74] durch säurekatalysierte Kondensation mit Paraformaldehyd in abs. Tol. in das entsprechende Oxazolidinon **130** überführt.

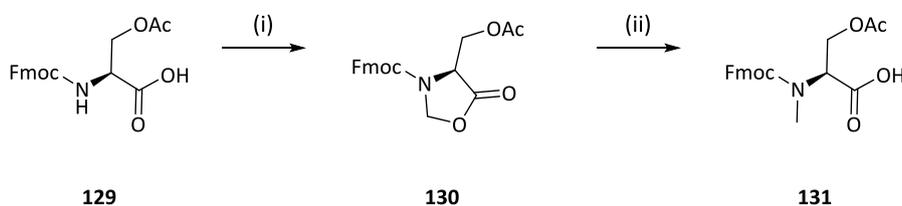


Abbildung 58: Literaturbekannte Synthese von *N*-methylierten *L*-Serin **131**.^[74]

Reagenzien und Bedingungen: i) Paraformaldehyd (6.0 Äq.), *p*-TsOH, Tol., 2 h, RF, **130** 94 %; ii) Et₃SiH, AlCl₃, DCM, 1 h, 0 °C, **131** 77 %.

Bei der Reaktionsführung ist darauf zu achten, dass langsam bis zur vollständigen Auflösung auf 90 °C erhitzt und dann für 2 h am Wasserabscheider refluxiert wird. Nach Beendigung der Reaktion konnte das Oxazolidinon **130** durch Basenextraktion in 94 % Ausbeute isoliert werden. Das so erhaltene Oxazolidinon **130** wurde dann in DCM mit Et₃SiH und AlCl₃ bei 0 °C umgesetzt. Durch eine anschließende Säure-Base-Trennung konnte die *N*-methylierte Aminosäure **131** mit 77 %iger Ausbeute erhalten werden (s. Abb. 58). Bei der anstehenden Veresterung von **131** musste bei der Auswahl der Estergruppe deren chemischen Einfluss auf die bevorstehende DAW-Reaktion zum 4-*O*-Tetramat berücksichtigt werden. Des Weiteren muss die Estergruppe so gewählt werden, dass sie im Anschluss nach der erfolgten Cyclisierung zum 4-*O*-Tetramat ohne Probleme abgespalten werden kann. Bei der Abspaltung sollten ebenfalls potentiell drastische Bedingungen ausgeschlossen werden. Eine stark saure Abspaltung der 4-*O*-Schutzgruppe des Tetramats könnte eventuell zur Hydrolyse der Tetramsäure führen. Der *p*-Methoxybenzylester schien diese Anforderungen zu erfüllen, da dieser sowohl reduktiv mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohlenstoff als auch oxidativ beispielsweise mit DDQ abgespalten werden könnte. Zunächst wurde die Carbonsäure **131** über eine Variante der Steglich-Veresterung mit 4-Methoxybenzylalkohol, EDC und DMAP in DCM in mäßigen Ausbeuten in den gewünschten Ester **132** überführt.^[79] Bessere Ausbeuten lieferte dagegen analog Lit.^[79] die Umsetzung der Carbonsäure **131** in einer S_N2-Reaktion mit *p*-Methoxybenzylchlorid in Gegenwart von NaI und K₂CO₃ als Base in DMF. Unter diesen gewählten Reaktionsbedingungen lag die Ausbeute der Veresterung bei 70 %.

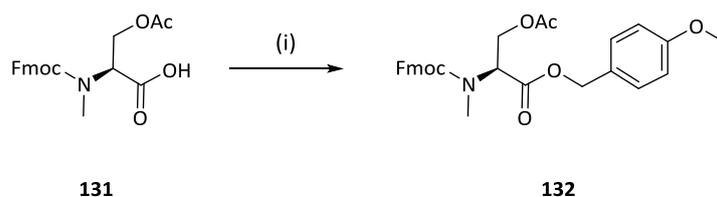


Abbildung 59: Einführung des *p*-Methoxybenzylesters **132**.

Reagenzien und Bedingungen: i) Variante a) PMBOH, EDC, DMAP, 12 h, RT, **132** 30 %;
 Variante b) PMBCl, NaI, K₂CO₃, DMF, 12 h, RT, **132** 70 %.

Als nächstes stand die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe an, die üblicherweise sehr selektiv mit Piperidin als Base gelingt. Hierfür wurde das Amid **132** unter Standardbedingungen in DCM gelöst und mit einer 10 %igen Piperidinlsg. in DCM versetzt.^[80] Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei RT konnte via DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Nach anschließender Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung des Rohproduktes wurde nicht das gewünschte freie Amin isoliert sondern aufgrund einer intramolekularen Acetylmulagerung das *N*-Acetyl-serin **133**, welches für die DAW-Reaktion ungeeignet ist.

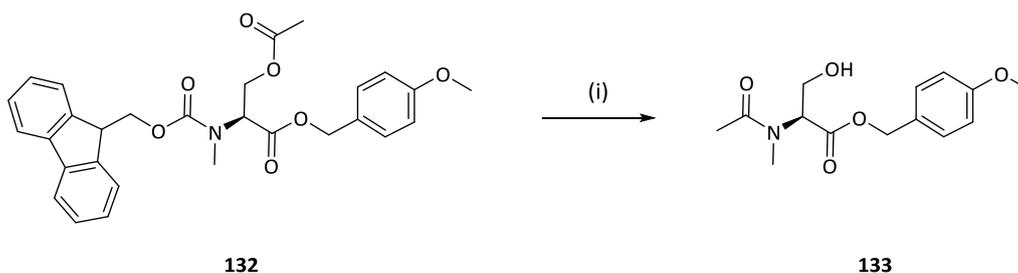


Abbildung 60: Acetyl-Umlagerung.

Reagenzien und Bedingungen: i) 10 %ige Piperidinlsg. in DCM, 2 h, RT, **133** 45 %.

Als Alternative zur Acetylschutzgruppe wurde eine Silylschutzgruppe in Betracht gezogen. Aufgrund der guten Zugänglichkeit zum *N*-methylierten *L*-Serin **131** wurde zunächst ausgehend von **131** literaturbekannt die *O*-Acetylgruppe säurekatalysiert in 1,4-Dioxan und 2 M HCl mit sehr guter Ausbeute abgespalten.^[74] Die Reaktionsdauer betrug 24 h und wurde mittels DC-Kontrolle festgestellt. Das Produkt **134** konnte mit 93 %iger Ausbeute erhalten werden.

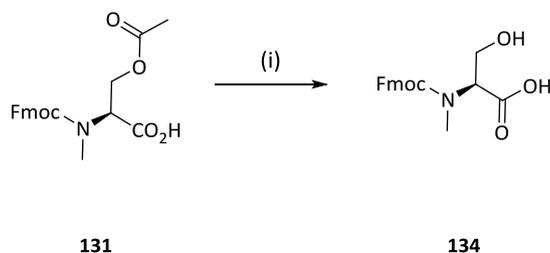


Abbildung 61: Literaturbekannte Verseifung von Verbindung **131**.^[74]

Reagenzien und Bedingungen: i) 1:1-Mischung (1,4-Dioxan/2 M HCl), 1 d, 60 °C, **134** 93 %.

Im nächsten Syntheseschritt wurde dann die Säuregruppe in den Benzylester **135a** und *p*-Methoxybenzylester **135b** überführt. Dies gelang in akzeptablen Ausbeuten mit *p*-Methoxybenzylchlorid unter NaI-Katalyse in Gegenwart von K_2CO_3 als Base.^[79] Der Benzylester **135a** wurde durch Umsetzung mit Benzylbromid in Gegenwart von TEA und TBAI als Katalysator in guten Ausbeuten erhalten.^[81] Von beiden Benzylestern wurden unterschiedliche Effekte bei DAW-Reaktion erwartet.

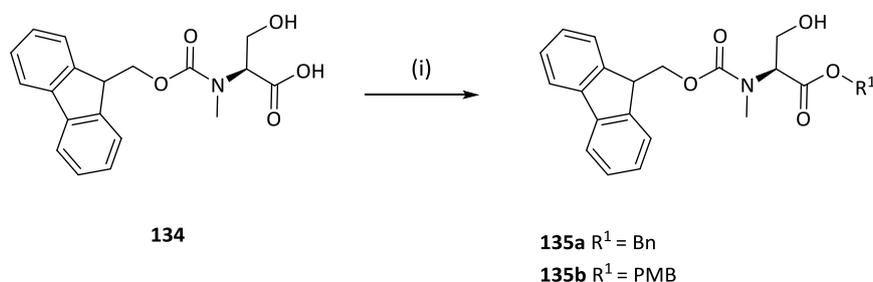


Abbildung 62: Synthesen der jeweiligen *N*-methylierten *L*-Serinester **135a** und **135b**.

Reagenzien und Bedingungen: i) a) BnBr, TBAI, TEA, THF, 12 h, RT, **135a** 64 %;
 b) PMBCl, NaI, K_2CO_3 , DMF, 12 h, RT, **135b** 54 %.

Basierend auf den Ergebnissen von Schobert et al.^[55] wurde die OH-Gruppe der *N*-methylierten, OPMB- und OBn-geschützten Aminosäureestern **135a** und **135b** mit je 3 unterschiedlichen Silylschutzgruppen versehen. Dadurch war auch eine gewisse Variationsbreite bezüglich unterschiedlicher Reste bei der anstehenden DAW-Reaktion gewährleistet. Als Schutzgruppen wurden die *tert*-Butyldimethylsilyl-, Triisopropylsilyl- und *tert*-Butyldiphenylsilylreste ausgewählt. Diese Schutzgruppen zeigen eine höhere Säurestabilität, so dass eine β -Eliminierung als Nebenreaktion bei der DAW-Reaktion ausgeschlossen sein sollte. Außerdem dürften diese Silylschutzgruppen nach der Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe nicht zu einer Silylübertragung an das freie Amin neigen. Ein weiterer Vorteil dieser Silylschutzgruppen ist deren selektive Abspaltungsoption. Die Einführung der Silylschutzgruppen erfolgte ohne Schwierigkeiten unter Standardbedingungen. Die Verbindungen reagierten mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid und Triisopropylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol in DCM bei RT in sehr guten Ausbeuten zu den gewünschten Derivaten.^[75,82,83]

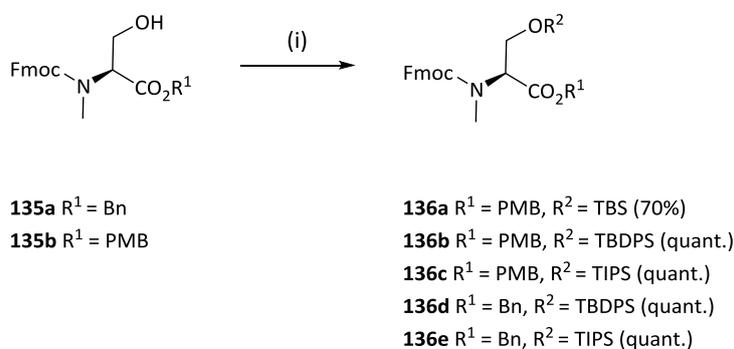
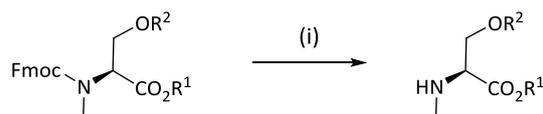


Abbildung 63: Schutzgruppeneinführung unter Standardbedingungen.

Reagenzien und Bedingungen: i) $R^2\text{-Cl}$, Imidazol, DCM, 12 h, 0 °C - RT.

Ausgehend von diesen Derivaten wurde im nächsten Syntheseschritt die Fmoc-Schutzgruppe unter Bildung der freien *N*-methylierten geschützten *L*-Serinderivate abgespalten. Dies gelang problemlos unter Standardbedingungen mit Piperidin als Base.^[80] Zur Aufarbeitung reichte eine einfache Einengung der Reaktionsmischung mit anschließender säulenchromatographischer Reinigung. Die säulenchromatographische Reinigung der jeweiligen freien Amine gestaltete sich auf Grund der starken Interaktion mit der stationären Phase als schwierig und problematisch. Es ist wichtig, die freien Amine direkt umzusetzen oder aber aufgrund ihrer geringen Stabilität bei tiefen Temperaturen unter Argonatmosphäre zu lagern.



136a R¹ = PMB, R² = TBS

136b R¹ = PMB, R² = TBDPS

136c R¹ = PMB, R² = TIPS

136d R¹ = Bn, R² = TBDPS

136e R¹ = Bn, R² = TIPS

122a R¹ = PMB, R² = TBS (75%)

122b R¹ = PMB, R² = TBDPS (83%)

122c R¹ = PMB, R² = TIPS (68%)

122d R¹ = Bn, R² = TBDPS (75%)

122e R¹ = Bn, R² = TIPS (81%)

Abbildung 64: Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen.

Reagenzien und Bedingungen: i) 10 %ige Piperidinlsg. in DCM, 2 h, RT.

Unter diesen Reaktionsbedingungen war es möglich in 8 Synthesestufen die geschützten *N*-Methyl-*L*-serinester ohne Racemisierung und Mehrfachalkylierung in hohen Ausbeuten und Reinheiten für die anstehende Umsetzung mit dem Bestmann-Ylid **46** herzustellen.

2.2.2 Synthesen von *N*-Methyl-phenylalaninalkylester und *N*-Methyl-leucinalkylester als Vorstufen zu Tetramsäurederivaten

Die in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Synthese der *N*-Methyl-serinalkylester wurden ausgehend von den Aminosäuren *L*-Phenylalanin **137** und *L*-Leucin **138** auch zur Synthese des analog geschützten *N*-Methyl-serinbenzylesters **135a** angewandt. In Abb. 65 ist der Synthesepfad zur Herstellung der Tetramsäuren über die 7 Zwischenstufen schematisch dargestellt.

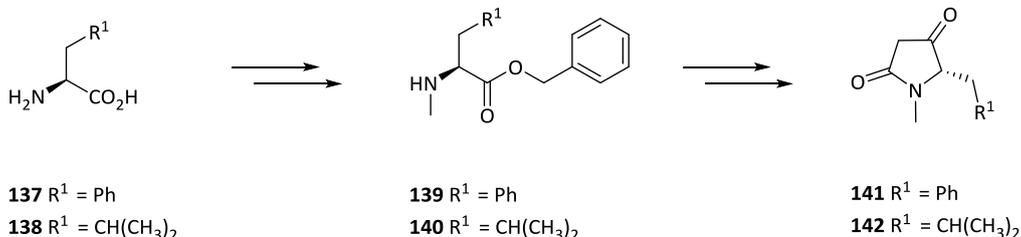


Abbildung 65: Synthesepfad von weiteren C3-unsubstituierten Tetramsäurederivaten ausgehend von den beiden Aminosäuren *L*-Phenylalanin **137** und *L*-Leucin **138**.

Im ersten Schritt wurde analog Lit. die Aminofunktion der beiden Aminosäuren *L*-Phenylalanin **137** und *L*-Leucin **138** durch Umsetzung mit Fmoc-OSu in Gegenwart von 10 %iger NaHCO₃-Lsg. mit der Fmoc-Schutzgruppe versehen.^[84]

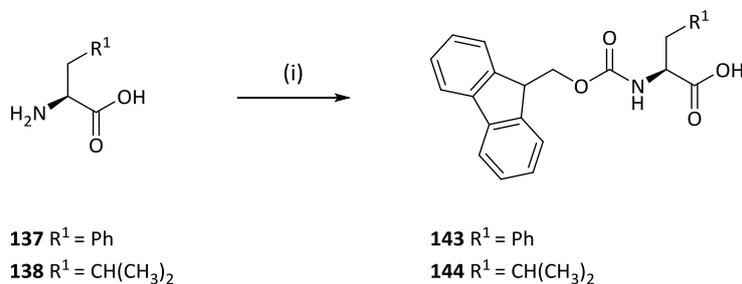


Abbildung 66: Literaturbekannte Synthese zu den Fmoc-geschützten *L*-Aminosäuren.^[84]

Reagenzien und Bedingungen: i) Fmoc-OSu, 10 %ige NaHCO₃-Lsg./1,4-Dioxan, 12 h, 0 °C, **143** quant., **144** quant.

Danach wurden die Fmoc-geschützten Aminosäuren **143** und **144** mit Paraformaldehyd und *p*-TsOH literaturbekannt in ihre entsprechenden Oxazolidinone **145** und **146** überführt.^[84,85] Hierbei wurde ähnlich verfahren wie bei Verbindung **130**. Die Aufarbeitung beider Oxazolidinone erfolgte ohne Probleme analog der Lit.^[84,85] und konnten ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt werden. Beide Oxazolidinone konnten problemlos analog Lit.^[74,85] mit Et₃SiH als Reduktionsmittel und in Gegenwart der Lewisäure AlCl₃ zu den *N*-methylierten Aminosäuren **147** und **148** reduziert werden.

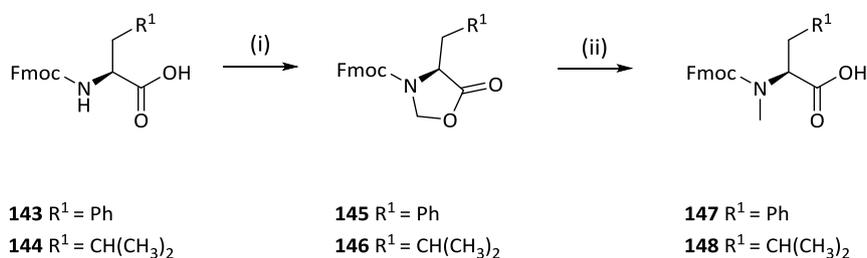


Abbildung 67: Literaturbekannte Synthese zu den *N*-methylierten Aminosäuren **147** und **148**.^[84]

Reagenzien und Bedingungen: i) Paraformaldehyd (6.0 Äq.), *p*-TsOH, Tol., 6 h, RF, **145** 75 %, **146** quant;
ii) Et₃SiH (2.0 Äq.), AlCl₃ (2.0 Äq.), DCM, 1 h, 0 °C, **147** 89 %, **148** 55 %.

Im nächsten Schritt wurden die *N*-methylierten Aminosäuren **147** und **148** in ihre entsprechenden Benzylester **149** und **150** überführt. Diese Veresterung zu den beiden Aminosäurebenzylestern **149** und **150** gelang analog der Synthesevorschrift von Ohwada et al.^[81] durch Reaktion mit Benzylbromid in Gegenwart von TEA und TBAI.

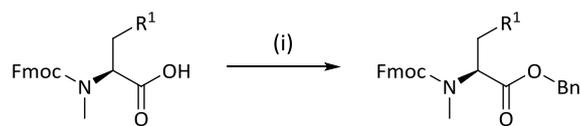
**147** R¹ = Ph**148** R¹ = CH(CH₃)₂**149** R¹ = Ph**150** R¹ = CH(CH₃)₂

Abbildung 68: Synthesen zu den jeweiligen *L*-Aminosäurebenzylester **149** und **150**.

Reagenzien und Bedingungen: i) BnBr, TEA, TBAI, THF, 12 h, RT, **149** 70 %, **150** 62 %.

Die ausstehende Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe zu den *N*-methylierten Aminosäureestern **139** und **140** wurde in einer 10 %igen Piperidinlösung in DCM bei RT durchgeführt.

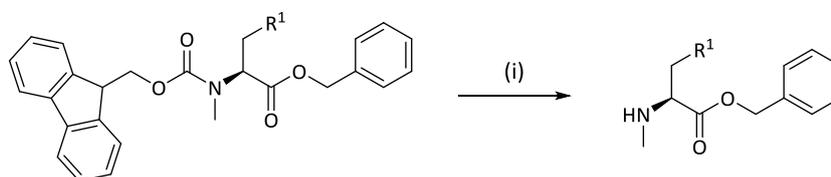
**149** R¹ = Ph**150** R¹ = CH(CH₃)₂**139** R¹ = Ph**140** R¹ = CH(CH₃)₂

Abbildung 69: Synthese zu den jeweiligen Aminen der *L*-Aminosäureester **139** und **140**.

Reagenzien und Bedingungen: i) 10 %ige Piperidinlösung in DCM, 1 h, RT, **139** 50 %, **140** 43 %.

Über diese Synthesesequenz konnten die beiden *N*-methylierten *L*-Phenylalanin- **139** und *L*-Leucinbenzylester **140** in 5 Stufen hergestellt werden.

2.2.3 Synthesen zu den Tetramsäuren via Domino-Addition-Wittig-Reaktion

2011 berichteten Schobert et al.^[55] über ihre Untersuchungen zur Synthese von 4-*O*-Tetramaten ausgehend von α -Aminoestern und deren verschiedenen Umsetzungen mit dem Bestmann-Ylid **46** (s. Abb. 70). Sie setzten die jeweiligen α -Aminosäureester **151** (1.0 Äq.) mit dem Bestmann-Ylid **46** (1.1 Äq.) in abs. THF mit 0.2 Äq. Benzoesäure um und refluxierten die Reaktionslösung für 18 h (Methode A). Die Ausbeuten der 4-*O*-Tetramate waren nicht sehr hoch. Bei Verwendung von Toluol als Lösungsmittel waren die Ausbeuten der jeweiligen 4-*O*-Tetramate besser (Methode B). Wurden die Reaktionen in Toluol aber ohne Benzoesäure durchgeführt waren die Ausbeuten zufriedenstellend (Methode C).

2.2 Synthesen der Tetramsäuren

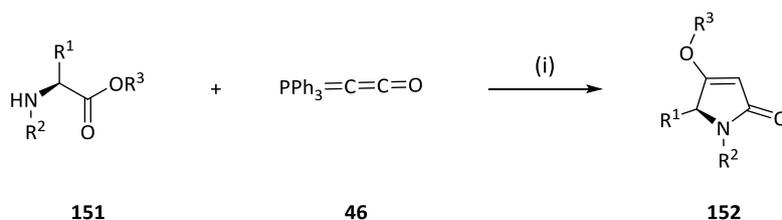


Abbildung 70: Synthese von 4-O-Tetramaten ausgehend von α -Aminosäureestern.^[55]

Tabelle 4: Ergebnisse von Schobert et al. von ihren durchgeführten Methoden der DAW-Reaktion.^[55]

Versuche	Edukt, 151	R ¹	R ²	R ³	Methode	Ausbeute %, 152
1	151a	CH ₂ OTBS	H	Bn	A	20 %, 152a
2	151b	CH ₂ OTES	H	Bn	A	15 % ^a , 152b
3	151c	CH ₂ OTES	H	Bn	C	28 % ^a , 152c
4	151d	CH ₂ OTIPS	H	Bn	A	38 %, 152d
5	151e	Me	Me	tBu	B	96 %, 152e
6	151f	H	H	Bn	A	83 %, 152f

^a = Eliminierungsprodukt

Schobert et al. konnten deutlich zeigen, dass bei der Verwendung von sterisch ungehinderten Alkylresten von R¹, wie Alaninester **151e** und Glycinester **151f**, mit dem Bestmann-Ylid **46** die Tetramate **152e** und **152f** in guten Ausbeuten erhalten wurden, unabhängig von der verwendeten Methode und den Resten R² und R³.^[43] Bei der Umsetzung von *L*-Serin als α -Aminosäureestern **151a-d** mit dem Bestmann-Ylid **46** hängt die verwendete Methode von den Schutzgruppen der OH-Gruppe, sowie der Esterschutzgruppe ab. Ohne Zusatz von Benzoesäure lieferte die DAW-Reaktion zwar in besseren Ausbeuten das 4-O-Tetramat **152c**, aber auch erhebliche Mengen des β -Eliminierungsproduktes, deshalb ist es ratsam, Benzoesäure als Katalysator einzusetzen. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden die jeweiligen *N*-methylierten Aminosäureester mit dem stabilen und pH-neutralen Triphenylphosphoranylidketen **46**^[53,54,86] umgesetzt. Das Triphenylphosphoranylidketen **46** reagiert zunächst am Carbonylkohlenstoff mit der NH-Gruppe des Aminosäureesters **122c** zu α -Triphenylphosphoranylidamid **153**. Dieser erste Schritt wird durch die Zugabe von Benzoesäure beschleunigt.^[55] Das stabilisierte Ylid **153** reagiert üblicherweise nicht mit Estern, da aber hier das Ylid-Carbanion und das Estercarbonyl-C-Atom im 5-Ring-Abstand zueinander angeordnet sind, kann durch Erhitzen eine intramolekulare Wittig-Reaktion unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid zum Tetramsäurebenzylester **154** erfolgen.

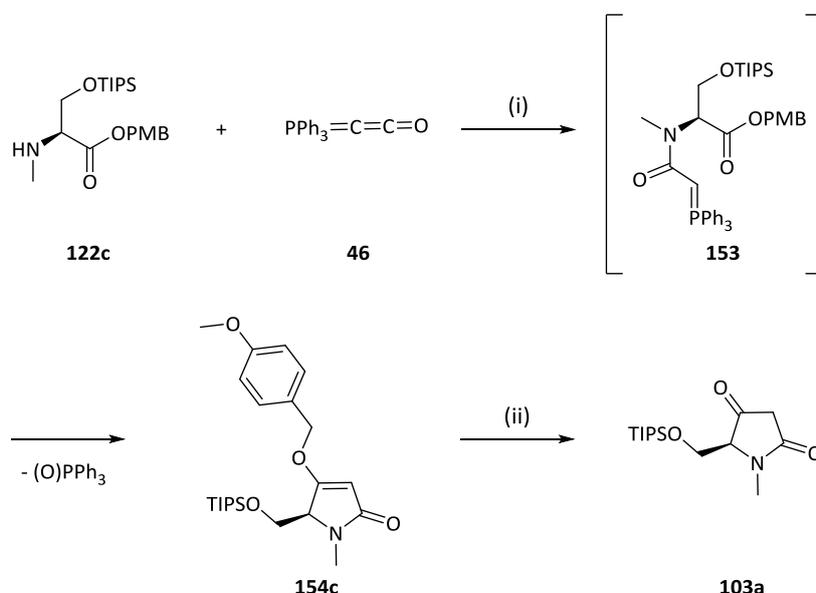


Abbildung 71: Allgemeiner Mechanismus zur Synthese der Tetramsäure via DAW-Reaktion.

Reagenzien und Bedingungen: i) a) Tol., kat. Benzoesäure, 18 h, RF, Methode A;
 b) THF, kat. Benzoesäure, 18 h, RF, Methode B; ii) H₂, Pd/C, 8 h, MeOH, RT.

Im Fokus der durchgeführten DAW-Reaktionsuntersuchungen mit den *L*-Serinestern stand auch der Einfluss der OH-Schutzgruppen auf den günstigsten Verlauf dieser Reaktion. Das Bestmann-Ylid **46** wurde literaturbekannt zunächst frisch über 3 Synthesestufen ausgehend von Bromacetyl bromid **155** hergestellt.^[70,87] Hierbei wurde Bromacetyl bromid **155** mit MeOH zum Bromessigsäuremethylester **156** umgesetzt und dieser anschließend mit Triphenylphosphin in einer S_N2-Reaktion zu dem Phosphoniumsalz umgesetzt, welches dann mit NaOH in das Methyltriphenylphosphoran **157** überführt wurde. Im letzten Schritt konnte durch Deprotonierung der Verbindung **157** mit Natriumhexamethyldisilazan (NaHMDS) unter Argonatmosphäre und Eliminierung das Keten **46** in 72 %iger Ausbeute erhalten.

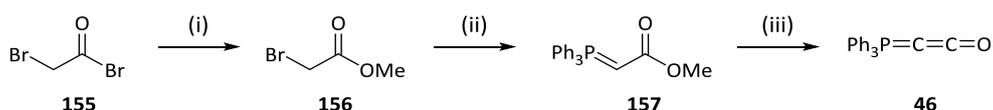


Abbildung 72: Literaturbekannte Synthese des Bestmann-Ylids **46**.^[70,87]

Reagenzien und Bedingungen: i) MeOH, Pyr., Et₂O, **156** 55 %; ii) a) PPh₃, Tol.,
 b) NaOH, **157** 81 %; iii) NaHMDS, Tol., 70 °C, **46** 72 %.

In Analogie zu den Untersuchungen von Schobert et al. wurde die Reaktion von **122a-e** mit dem Bestmann-Ylid **46** zunächst unter Rückflussbedingungen in Toluol und in Gegenwart kleiner Mengen von Benzoesäure durchgeführt.

2.2 Synthesen der Tetramsäuren

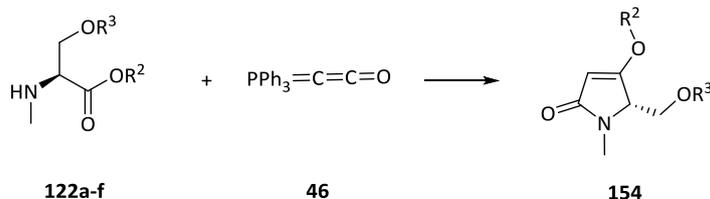


Abbildung 73: Geplante Synthese zu den 4-*O*-Tetramaten nach Schobert et al.^[55]

Reagenzien und Bedingungen: i) Methode **A**: abs. Tol., Benzoesäure, 18 h, RF.

Tab. 5 gibt die jeweiligen Ausbeuten mit den unterschiedlichen eingesetzten *L*-Aminosäureestern an.

Tabelle 5: Durchgeführten Versuche zur Synthese der 4-*O*-Tetramate.

Versuche	Edukte	R ¹	R ²	Lsgm.	Ergebnis
1	122a	PMB	TBS	Tol.	Edukt 122a
2	122b	PMB	TBDPS	Tol.	10 %, 154b
3	122c	PMB	TIPS	Tol.	35 %, 154c
4	122d	Bn	TBDPS	Tol.	Edukt 122d
5	122e	Bn	TIPS	Tol.	15 %, 145d

Aus der Tab. 5 wird ersichtlich, dass bei diesen DAW-Reaktionsbedingungen die OTIPS-geschützten Alkohole **122c** und **122e** die besten Ausbeuten lieferten, wobei die Ausbeuten insgesamt niedrig waren. Bei Verwendung von **122b** konnte eine Ausbeute von 10 % erreicht werden. Mit dem Benzylester-OTBDPS-geschützten Amin **122d** und **122a** konnte keine Tetramsäurebildung nachgewiesen werden. In beiden Fällen wurden die Edukte isoliert und nicht das Eliminierungsprodukt. Um die Ausbeuten zu erhöhen, wurden die Reaktionen in THF durchgeführt, da in THF eine bessere Löslichkeit der Edukte gegeben ist. Es wurden die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei den Versuchen mit Toluol als Lsgm. angewandt (s. Tab. 6).

Tabelle 6: Durchgeführten Versuche zur Synthese der 4-*O*-Tetramate mit THF als Lsgm.

Versuche	Edukte	R ¹	R ²	Lsgm.	Ergebnis
1	122a	PMB	TBS	THF	Edukt 122a
2	122b	PMB	TBDPS	THF	25 %, 154b
3	122c	PMB	TIPS	THF	75 %, 154c
4	122d	Bn	TBDPS	THF	Edukt 122d
5	122e	Bn	TIPS	THF	45 %, 154e

In der Tab. 6 sind die Ergebnisse dieser DAW-Reaktionen zusammengefasst. Bei Verwendung von THF als Lsgm. konnten die Ausbeuten zu den 4-*O*-Tetramaten deutlich verbessert werden. Allerdings konnte auch hier bei dem OTBS-geschützten Amin **122a** kein Umsatz festgestellt werden. Es wurde nur der α -Aminosäureester **122a** erhalten. Bei Verwendung der OTIPS-geschützten Amine **122c** und **122e** konnten die Ausbeuten der gewünschten 4-*O*-Tetramate **154c** und **154e** deutlich erhöht werden. Auch bei der Reaktion der OTBDPS-geschützten Amine **122b** in abs. THF konnte die Ausbeute erhöht werden. Das beste Ergebnis bei der DAW-Reaktion mit dem Bestmann-Reagenz wurde mit dem OPMB-OTIPS-geschützten Amin **122c** in abs. THF und in Gegenwart von kat. Mengen Benzoesäure mit einer Ausbeute von 75 % erzielt. Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass sich die Aufreinigung der so gebildeten 4-*O*-Tetramate als schwierig gestaltete, denn das bei der Schlüsselreaktion als Nebenprodukt anfallende Triphenylphosphinoxid lässt sich aufgrund sehr ähnlicher R_f -Werte nur schwer säulenchromatographisch von den 4-*O*-Tetramaten abtrennen. Auch mittels HPLC-Trennung ist es nicht gelungen, das Triphenylphosphinoxid gänzlich zu entfernen. Durch die Verwendung von Polystyrol-Harz immobilisierten Ketenylidetriphenylphosporan **51** (s. Kapitel 1.3.1.3) könnten diese Reinigungsprobleme umgangen werden. Diese DAW-Reaktionen verliefen bezüglich Ausbeute optimal bei Ansätzen mit maximal 0,5 g α -Aminosäureester. Ein Up-Scaling führte entweder zu Ausbeuteverlusten oder überhaupt keinem Umsatz. Für die Fertigstellung der C3-unsubstituierten Tetramsäure musste im Anschluss noch die selektive Abspaltung der OPMB- bzw. der OBn-Schutzgruppen aus den jeweiligen 4-*O*-Tetramaten erfolgen. Hier bietet sich die literaturbekannte katalytische Hydrierung der Benzylgruppe mit Wasserstoff an Palladium auf Kohle an.^[56] Die OPMB-Gruppe kann zusätzlich auch oxidativ abgespalten werden. Die OBn-Gruppe wurde problemlos mit Wasserstoff an 5 % Palladium auf Kohlenstoff katalytisch debenzyliert. Es ist wichtig, bei der katalytischen Hydrierung auf eine gute Durchmischung zu achten. Normalerweise wird der Katalysator über Celite abfiltriert und mit Essigester gewaschen. Bei dieser Aufarbeitungsvariante kam es aber zu größeren Ausbeuteverlusten, vermutlich durch Absorption der Tetramsäure an Celite, so dass der Katalysator über Filterpapier abgetrennt wurde, wobei die Tetramsäure sehr rein mit einer Ausbeute von 95 % isoliert werden konnte.

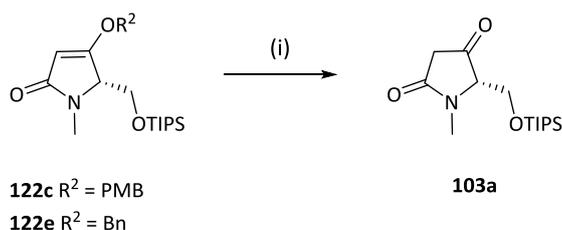


Abbildung 74: Reduktive Abspaltung der 4-*O*-Benzylschutzgruppe nach Schobert et al.^[56]

Reagenzien und Bedingungen: i) H₂, Pd/C (5 %), abs. MeOH, 8 h, RT, **103a** 95 %.

Die Abspaltung des OPMB-Schutzes gestaltete sich als schwieriger heraus. Zunächst wurde versucht sie oxidativ mit DDQ abzuspalten.^[88] Dies gelang nicht erfolgreich. Grund hierfür kann die Löslichkeit des Eduktes **122c** in dem verwendeten Lösungsmittel sein. Die anschließende kat. Hydrierung von **122c** und **122e** konnte dann erfolgreich unter Bildung der C3-unsubstituierten Tetramsäure **103a** durchgeführt werden.

2.2.4 Synthesen weiterer Tetramsäurederivate via Domino-Addition-Wittig-Reaktion

Aufgrund der positiven Ergebnisse, die bei der DAW-Reaktion mit dem *L*-Serin **102** erarbeitet wurden, lag es nun nahe, diese Reaktionsbedingungen auch auf ihre breitere Anwendbarkeit bezüglich weiterer substituierter *N*-Methyl-aminosäureester zu überprüfen. Als *N*-Methyl-aminosäureester wurden der *L*-Phenylalaninbenzylester **139** und der *L*-Leucinbenzylester **140** mit dem Bestmann-Ylid **46** umgesetzt. Wie beim Serinester bildete sich auch bei dem *N*-methylierten *L*-Phenylbenzylester **139** in THF mit dem Bestmann-Ylid **46** in Gegenwart von kat. Mengen Benzoesäure das 4-*O*-Tetramat **158**, in allerdings mäßigen Ausbeuten. Auch hierbei gestaltete sich die säulenchromatographische Aufreinigung als schwierig.

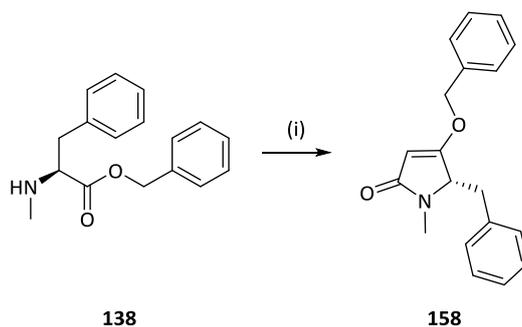


Abbildung 75: Synthese zur geschützten *N*-methylierten Tetramsäure **158**.

Reagenzien und Bedingungen: i) **46** (1.1 Äq.), Benzoesäure (0.05 Äq.), THF, 24 h, RF, **158** 35 %.

Interessanterweise reagierte der *L*-Leucinbenzylester **140** mit dem Bestmann-Ylid **46** unter den gleichen Reaktionsbedingungen nicht zum gewünschten 4-*O*-Tetramat **159**. Ein Grund hierfür könnte in dem sterisch ungünstigen Alkylrest des *L*-Leucins liegen.

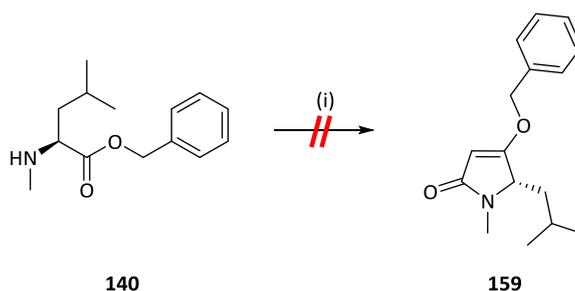


Abbildung 76: Geplante Synthese zur 4-*O*-geschützten Tetramsäure **159**.

Reagenzien und Bedingungen: i) **46** (1.1 Äq.), Benzoesäure (0.05 Äq.), THF, 24 h, RF, **159** 0 %.

Die Benzylschutzgruppe konnte im letzten Schritt durch kat. Hydrierung problemlos abgespalten werden, wobei die Tetramsäure **141** mit 97 %iger Ausbeute ohne weitere Aufreinigung isoliert wurde.

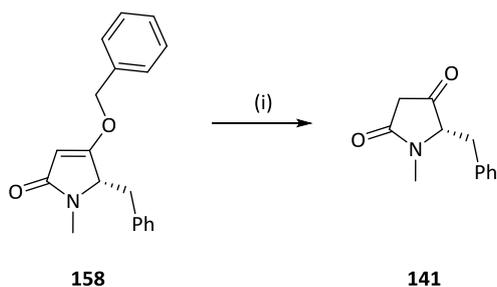


Abbildung 77: Synthese zur C3-unsubstituierten Tetramsäure **141**.

Reagenzien und Bedingungen: i) H₂, Pd/C (5 %), abs. MeOH, 8 h, RT, **141** 97 %.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die DAW-Reaktion zur Synthese von insbesondere *N*-methylierten C3-unsubstituierten Tetramsäurederivaten eine wertvolle Methode sein kann. Ausgehend von *L*-Serin **102** konnte die Tetramsäure **103a** in einer zufriedenstellenden Ausbeute synthetisiert werden. Durch eine gezielte Auswahl der OH-Schutzgruppen und Estergruppen konnte die Ausbeute zur C3-unsubstituierten Tetramsäure **103a** optimiert werden. Darüber hinaus gelang es auch, die entsprechende Tetramsäure **141** ausgehend von *L*-Phenylalanin **137** herzustellen.

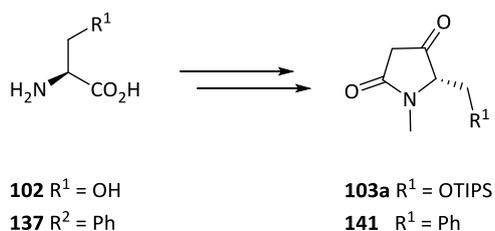


Abbildung 78: Erfolgreiche Synthesen der Tetramsäuren **103a** und **141** mittels DAW-Reaktion.

Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen wurde keine Racemisierung beobachtet. Als nachteilig stellte sich die aufwendige Reinigung und Isolierung der 4-*O*-geschützten Tetramsäuren heraus. Es muss bei der DAW-Reaktion darauf geachtet werden, sehr reines und frisch hergestelltes Bestmann-Ylid **46** zu verwenden, um hohe Ausbeuteverluste zu vermeiden.

2.2.5 Alternative Synthese der Tetramsäure **141** via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

Für genauere Untersuchungen zu den bevorstehenden Schlüsselreaktionen wurden ausreichende Mengen von der Tetramsäure **141** benötigt. Da die DAW-Reaktion des *N*-methylierten *L*-Phenylalaninbenzylesters **139** mit dem Bestmann-Ylid **46** zur Herstellung dieser Benzyltetramsäure **141** in nicht so hohen Ausbeuten verlief, wurde auf einen alternativen Syntheseweg zurückgegriffen, der parallel zu den vorliegenden Arbeiten von J. Uhrmacher durchgeführt wurde.^[89]

Der Schlüsselschritt dieser Syntheseroute basiert auf einer Lacey-Dieckmann-Cyclisierung, für die man zunächst das β -Ketoamid **162** benötigt, welches unter basischen Bedingungen und Decarboxylierung zu **141** cyclisiert. Die Synthese der *N*-methylierten Aminosäure **137** verläuft analog des unter Kapitel 1.3.1.2 beschriebenen Synthesewegs. Die Carbonsäure des *N*-methylierten *L*-Phenylalanins **147** wurde anschließend durch Umsetzung mit Methyljodid (MeI) in Gegenwart von K₂CO₃ als Base in den Methylester **160** überführt. Danach wurde unter Standardbedingungen die Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin abgespalten. Obwohl sich auch hier die Trennung des freien Amins **161** mittels

Säulenchromatographie als problematisch herausstellte, konnte das Amin **151** in 60 % Ausbeute isoliert werden.

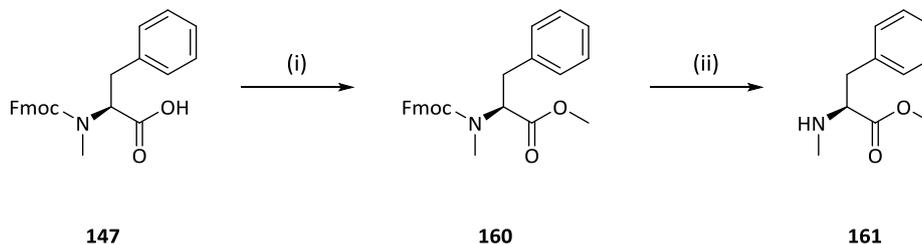


Abbildung 79: Synthese des *N*-methylierten *L*-Phenylalaninmethylesters **161**.

Reagenzien und Bedingungen: i) MeI, K₂CO₃, DMF, 12 h, RT, **160** quant.;
ii) 10 %ige Piperidinlg. in DCM, 1 h, RT, **161** 60 %.

Die freie Aminosäure **161** wurde dann mit Monomethylmalonat-Kaliumsalz, Bromtris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BroP) und *N,N*-Diisopropylethylamin analog Lit.^[38] in akzeptablen Ausbeuten in das β -Ketoamid **162** überführt. Die Ausbeute der Kupplung von β -Ketoester mit dem freien Amin **161** betrug 65 %.

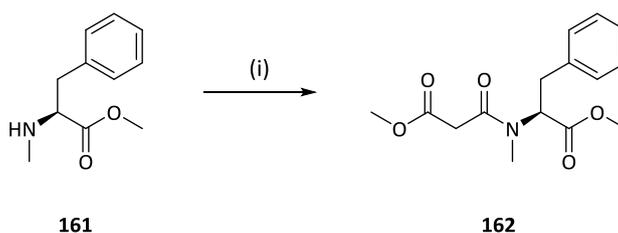


Abbildung 80: Synthese des β -Ketoamids **162**.

Reagenzien und Bedingungen: i) Monomethylmalonat-Kaliumsalz, Hünig-Base, BroP, DCM, 2 h, RT, **162** 65 %.

Das β -Ketoamid **162** wurde dann in einer Lacey-Dieckmann-Cyclisierung literaturbekannt mit NaOMe in MeOH zu **163** cyclisiert. Anschließende Hydrolyse mit 1 M Schwefelsäure und nachfolgende thermische Decarboxylierung lieferte in sehr guten Ausbeuten die gewünschte unsubstituierte Tetramsäure **141**.^[38]

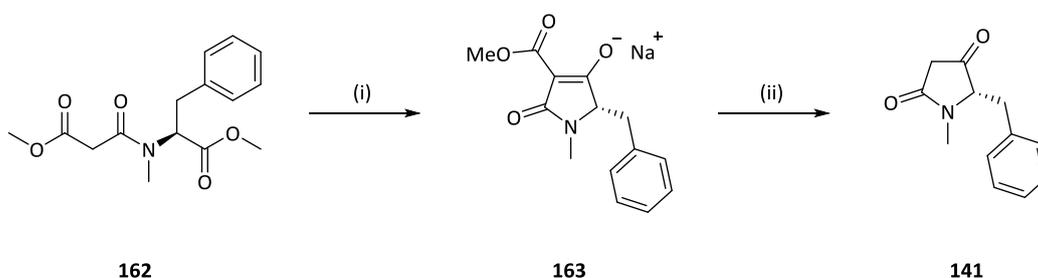


Abbildung 81: Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur Tetramsäure **141**.^[38]

Reagenzien und Bedingungen: i) NaOMe, MeOH, 2 h, RT, **163** quant.; ii) 1 M H₂SO₄, H₂O, RT, **141** 90 %.

Die Tetransäure **141** konnte dadurch mit einer Ausbeute von 90 % erhalten werden und somit konnte mit dieser Methode ausreichende Mengen an der Tetransäure **141** in besserer Ausbeute bereitgestellt werden als über die DAW-Reaktion.

2.3 Synthesen der Polyencarbonsäurederivate **105a** und **106a**

Neben den Synthesen der Tetransäuren sind auch die Polyen-Untereinheiten **113**, **105a** und **106a** wichtige Synthesebausteine. In den folgenden Kapiteln werden die Synthesen des Wittigsalzes **119** und der beiden Aldehyde **120a** und **120b** genauer beschrieben. Das Wittigsalz **119** wird in einer Wittig-Reaktion mit dem Aldehyd **120b** zu dem Polyencarbonsäureethylester **118** umgesetzt, der in die Bausteine **105a** und **106a** überführt wird, die als Kupplungspartner für die Tetransäuren dienen.

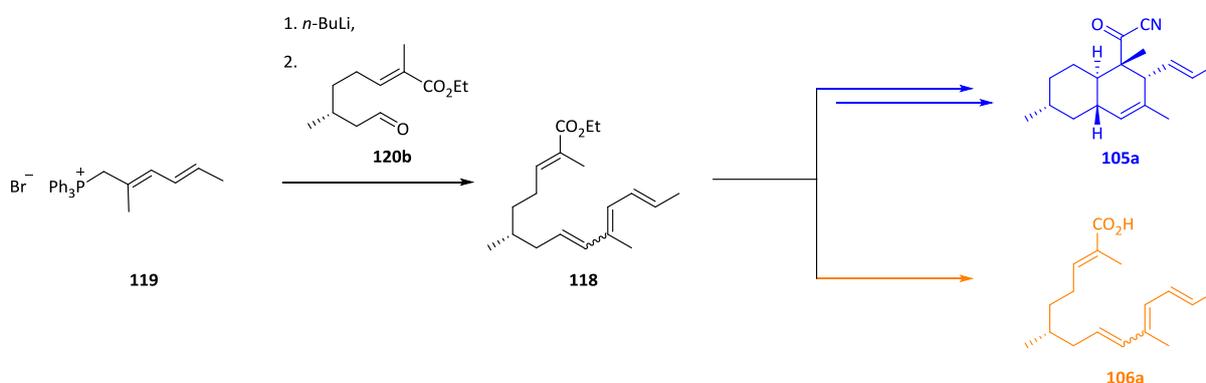


Abbildung 82: Synthesepfad der Polyencarbonsäurederivate **105a** und **106a**.

2.3.1 Synthese des Wittigsalzes **119**

Das Wittigsalz **119** wurde nach einer literaturbekannten Synthese ausgehend von 2-Brompropionsäureethylester **124** in 6 Stufen synthetisiert.^[68–70] Zunächst wurde das stabilisierte Wittig-Ylid **165** in zwei Syntheseschritten nach einer literaturbekannten Methode hergestellt.^[70] Das stabilisierte Wittig-Ylid **165** wurde als zitronengelber Feststoff mit einer Ausbeute von 98 % hergestellt.

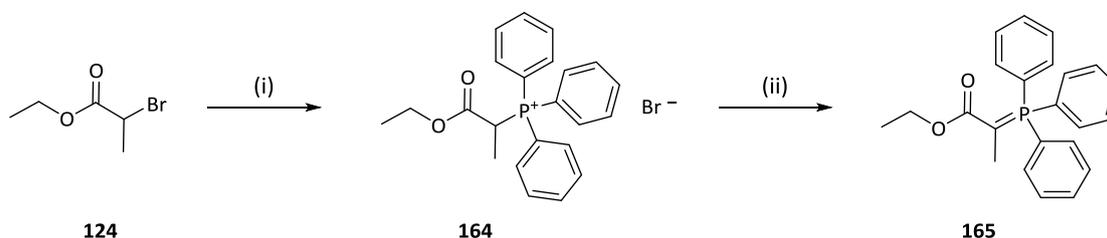


Abbildung 83: Literaturbekannte Synthese des stabilisierten Wittig-Ylids **165**.^[70]

Reagenzien und Bedingungen: i) PPh₃, Tol., 20 h, 70 °C, **164** quant.; ii) 2 M NaOH, H₂O, **165** 98 %.

Das stabilisierte Wittig-Ylid **165** wurde dann mit dem *trans*-Crotonaldehyd **121** in einer Wittig-Reaktion literaturbekannt zum (*E*)-Dienester **125** umgesetzt.^[68] Anschließend konnte der Ester **125** unter

Standardbedingungen^[90] mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Allylkohol **166** reduziert werden. Im Gegensatz zur literaturbekannten Reduktion mit LiAlH_4 konnten mit DIBAH bessere Ausbeuten erzielt werden.^[68,90]

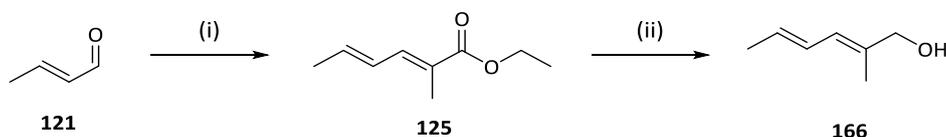


Abbildung 84: Literaturbekannte Synthese des Allylkohols **166**.^[68]

Reagenzien und Bedingungen: i) Stabilisiertes Wittig-Ylid **165**, DCM, 20 h, RF, **125** 94 %;
ii) DIBAH, DCM, 12 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - RT, **166** 91 %.

Als nächstes sollte der Allylkohol **166** analog Lit.^[30] zunächst mit Mesylchlorid (MsCl) aktiviert und anschließend durch eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit PPh_3 zum Phosphoniumsalz **167** umgesetzt werden, was allerdings nicht zum gewünschten Ergebnis führte.

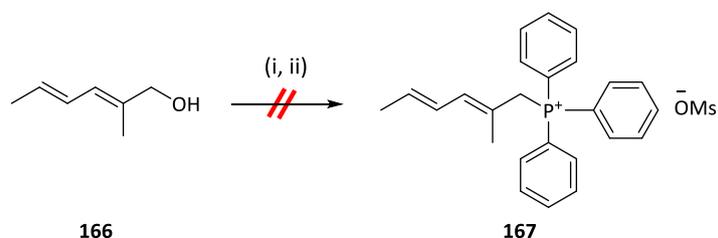


Abbildung 85: Versuch zur Synthese des Phosphoniumsalzes **167**.

Reagenzien und Bedingungen: i) *n*-BuLi, MsCl, THF, 1 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; ii) PPh_3 , THF, 12 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - RT.

Als erfolgreiche Alternative zur Herstellung des Wittigsalzes **119** erwies sich die Vorschrift von Xu et al.^[69] Hierbei wurde der Allylkohol **166** in einer Halogenierung mit PBr_3 in das entsprechende Allylbromid **168** überführt, welches dann mit PPh_3 zum Wittigsalz **119** umgesetzt wurde. Besonders wichtig bei dieser Synthesevorschrift ist, dass die Aufarbeitung aufgrund der Instabilität des Allylbromids **168** im Basischen zügig erfolgen muss. Das Allylbromid **168** ist leichtflüchtig und sollte vorsichtig bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer einrotiert werden. Es wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe mit PPh_3 zum Wittigsalz **119** mit einer Ausbeute von 95 % umgesetzt.

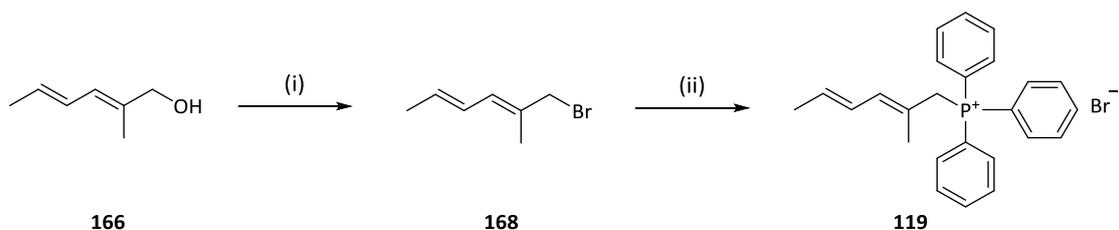


Abbildung 86: Synthese des Wittigsalzes **119** nach Xu et al.^[69]

Reagenzien und Bedingungen: i) PBr_3 , DCM, 3 h, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, **168** 85 %; ii) PPh_3 , Tol., 4 d, RT, **119** 95 %.

Somit konnte das Wittigsalz **119** in 6 Stufen in einer Gesamtausbeute von 81 % erfolgreich hergestellt werden.

2.3.2 Synthese des Aldehyds **120b**

Die Synthese des Aldehyds **120b** ging von kommerziell erhältlichem (-)-Citronellen **104** aus, welches in einer literaturbekannten Ozonolyse-Reaktion zum entsprechenden Aldehyd **169** oxidiert wurde, der dann mit dem stabilisierten Wittig-Ylid **165** (Synthese s. Kap. 2.3.1) zur Reaktion gebracht wurde.^[91,92] Die Ozonolyse stellt eine zuverlässige Methode dar, um selektiv die elektronenreichere C=C-Doppelbindung des Citronellens zuerst oxidativ zu spalten, um dann unter reduktiver Aufarbeitung den Aldehyd **169** zu erhalten.^[91,93] Ozon addiert in einer 1,3-dipolaren-Cycloaddition zunächst an die elektronenreichere Doppelbindung, das gebildete Primärozonid zerfällt unter C-C-Bindungsspaltung und es erfolgt eine [3+2]-Addition des Carbonyloxids an den Aldehyd unter Bildung des Sekundärozonids.^[94] Das reaktive Trioxolan wird mit Dimethylsulfid reduktiv aufgearbeitet und der Aldehyd **169** entsteht. Bei dieser Reaktion besteht die Gefahr, die endständige Doppelbindung des Citronellens auch zu oxidieren, aus diesem Grund muss während der Ozonolyse ständig eine DC-Kontrolle erfolgen. Die Reaktionsdauer betrug 1 ½ h. Der Aldehyd **169** wurde destillativ aufgereinigt.

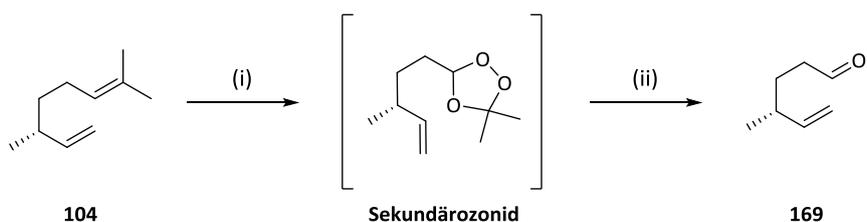


Abbildung 87: Literaturbekannte Ozonolyse von (-)-Citronellen.^[91]

Reagenzien und Bedingungen: i) O₃, DCM, 1 ½ h, -78 °C; ii) Me₂S, 12 h, -78 °C – RT, **169** 95 %.

Anschließend wurde der Aldehyd **169** analog der Lit.^[92] mit dem stabilisierten Ylid **165** in abs. DCM in einer Wittig-Olefinierung zur Reaktion gebracht. Anfängliche Kühlung im Eisbad und strikte wasserfreie Bedingungen sind für hohe Ausbeuten wichtig bei der Reaktionsführung. Der so gebildete (*E*)-Dienylester **170** konnte destillativ aufgereinigt und in einer Ausbeute von 94 % isoliert werden.

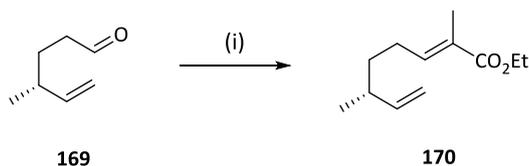


Abbildung 88: Synthese des (*E*)-Dienesters **170**.^[91,92]

Reagenzien und Bedingungen: i) Stabilisiertes Wittig-Ylid **165**, DCM, 12 h, RT, **170** 94 %.

Um die endständige Doppelbindung des Dienesters **170** zu funktionalisieren und in einen primären Alkohol **174** zu überführen, wurde als Methode die Hydroborierung ausgewählt. Sie wurde von H. C. Brown^[95] entdeckt und umfassend untersucht. Sie verläuft stereospezifisch und hoch regioselektiv als

syn-Addition von Boran an Doppelbindungen. Als Hydroborierungsmittel werden üblicherweise der BH_3 -THF-Komplex **171**, 9-Borabicyclo[3.3.0]nonan **172** (9-BBN) oder Disiamylboran **173** ($\text{sia})_2\text{BH}$ verwendet. Die Reaktivität nimmt mit sterischen Substituenten der Alkylborane ab, die Selektivität zu.^[96]

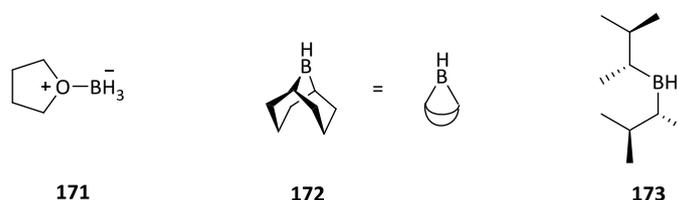


Abbildung 89: Gängige Hydroborierungsmittel.

Zunächst wurde sich für das $\text{sia})_2\text{BH}$ **173** als Hydroborierungsmittel entschieden. Dieses ist im Vergleich zu BH_3 -THF-Komplex **171** durch die Alkylsubstituenten sterisch gehinderter und somit selektiver und weniger reaktiv, um nicht am β -C-Atom der endständigen Doppelbindung zu addieren. Die Disiamylboran-Lösung wurde *in situ* ausgehend aus 2-Methylbut-2-en und BH_3 - Me_2S -Lösung nach der Lit.^[97] bei 0 °C frisch hergestellt. Diese Lösung wurde dann vorsichtig zum Dienester **170** zugetropft und für 4 h bei 0 °C gerührt. Nach oxidativer Aufarbeitung und Hydratisierung konnte keine Umsetzung festgestellt werden. Also wurde nochmals analog der Lit.^[97] verfahren, aber für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach oxidativer Aufarbeitung konnte immer noch keine Funktionalisierung des Olefins **170** festgestellt werden. Als weiteres Hydroborierungsmittel wurde 9-BBN **172** verwendet.^[98] Zunächst wurde nach Lit.^[99] verfahren. Es konnte jedoch nach 24 h Rühren bei RT kein Umsatz festgestellt werden. Anschließend wurde analog der Lit.^[98] verfahren. Hierbei wurde die Reaktionslg. aus Dienester **170** (1.1 Äq.) und abs. THF mit 1 M 9-BBN-Lsg. in THF (1.0 Äq.) versetzt und für 18 h refluxiert. Die oxidative Aufarbeitung lieferte schließlich den gewünschten Alkohol **174** in 85 % Ausbeute (s. Abb. 90). Die anschließende Oxidation des primären Alkohols **174** zum Aldehyd **120b** wurde über die Swern-Oxidation durchgeführt und lieferte ohne Probleme den gewünschten Aldehyd **120b** in quantitativer Ausbeute.^[30]

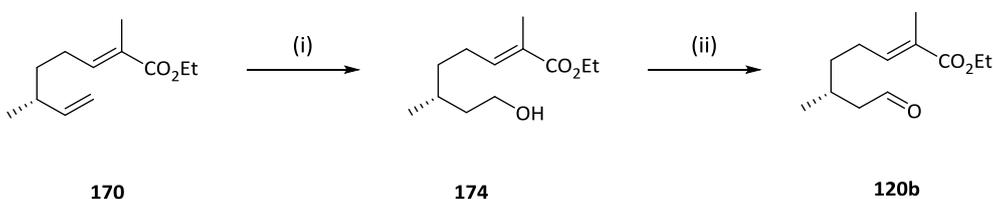


Abbildung 90: Hydroborierung des Dienesters **170** mit 9-BBN **172** und anschließender Swern-Oxidation.

Reagenzien und Bedingungen: i) a) **172**, THF, 18 h, RF; b) NaOH, H_2O_2 , **174** 85 %;
ii) DMSO, $(\text{COCl})_2$, TEA, DCM, 2 h, -78 °C - RT, **120b** quant.

Die Synthese des Aldehyds **120b** gelang in einer Gesamtausbeute von 76 % über 4 Stufen. Mit diesen beiden Verbindungen **119** und **120b** sollte nun unter geeigneten Bedingungen die Wittig-Olefinierung zum Polyencarbonsäureethylester **118** erfolgen, welcher für die Syntheseroute I und II benötigt wurde.

2.3.3 Wittig-Olefinierung zur Synthese des Polyencarbonsäureethylesters 119 (Syntheseweg I und II)

Ein wichtiger Teilschritt der Synthese des Polyensystems ist die Wittig-Olefinierung. Die Wittig-Olefinierung stellt eine der bedeutendsten C=C-Knüpfungsreaktionen in der Organischen Chemie dar und wurde in den 1950er Jahren von G. Wittig und seinem Doktoranden U. Schöllkopf entwickelt und beschrieben^[100] und später auch nach ihm benannt. Die Stereoselektivität der Wittig-Reaktion hängt stark von den Reaktionsbedingungen und der Struktur des Ylids ab.^[101] Das Ylid wird durch Substituenten, die in β -Position einen -M-Effekte ausüben und Substituenten die an dem Phosphoratom einen -I, -M-Effekt ausüben stark stabilisiert und somit werden mit hoher Wahrscheinlichkeit *E*-Alkene gebildet. Allgemein wird bei der Wittig-Olefinierung ein Phosphor-Ylid **175** mit einem Aldehyd **120b** zum Olefin umgesetzt. In folgender Abb. ist der allgemeine Reaktionsmechanismus der Wittig-Olefinierung dargestellt.

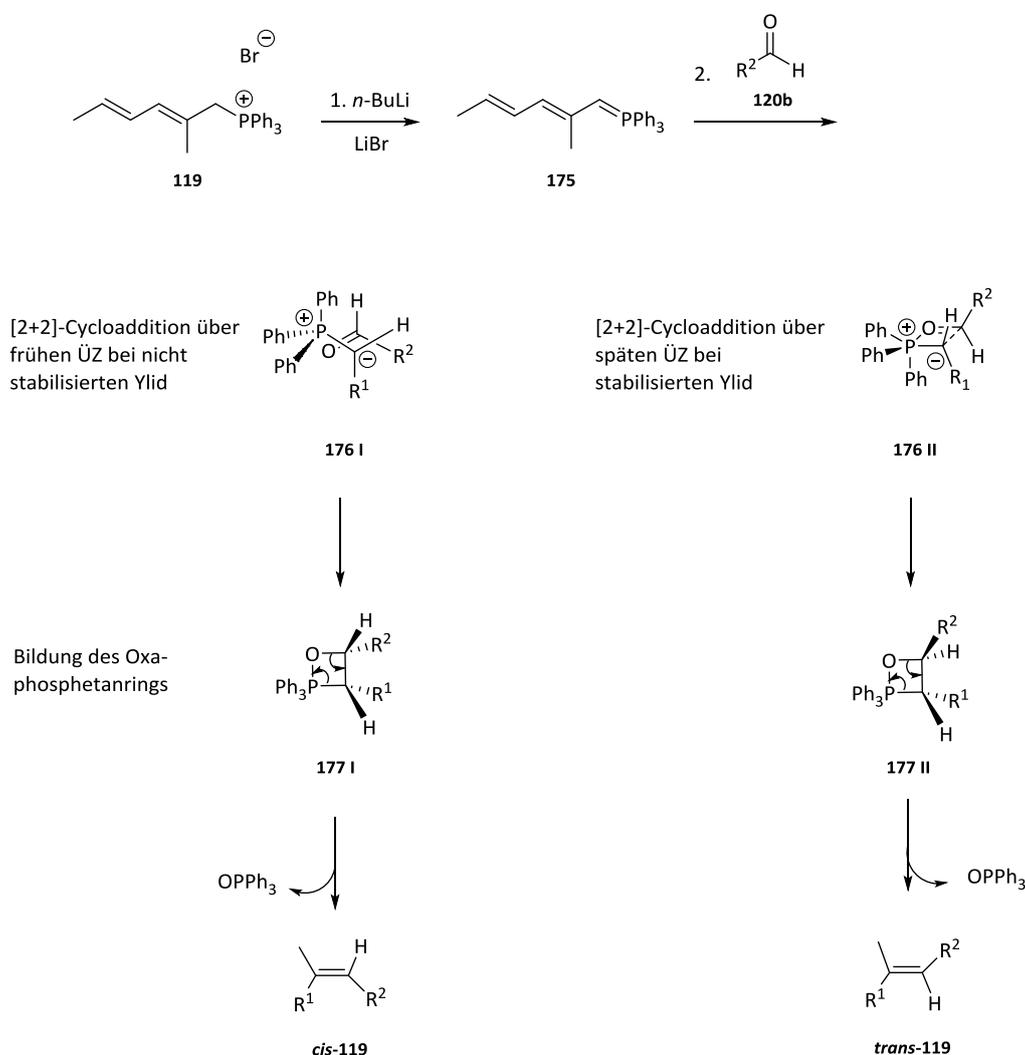


Abbildung 91: Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Wittig-Reaktion.

Zunächst wird das Phosphor-Ylid **175** durch die Deprotonierung des Triphenylphosphoniumsalzes **119** mit $n\text{-BuLi}$ als Base erhalten und lässt sich durch zwei mesomere Grenzstrukturen beschreiben. Allgemein erfolgt bei nicht stabilisierten Yliden eine [2+2]-Cycloaddition mit dem Aldehyd **120b** über

einen frühen Übergangszustand **176 I**, während bei stabilisierten Yliden eine [2+2]-Cycloaddition mit dem Aldehyd über einen späten Übergangszustand **176 II** erfolgt. Bei einem frühen Übergangszustand **176 I** ist der Phosphor sp^3 -hybridisiert und der Rest des Aldehyds R^2 und der Phenylsubstituent sind somit gestaffelt zueinander angeordnet. Bei einem späten Übergangszustand **176 II** ist der Phosphor sp^2 -hybridisiert und trigonal-bipyramidal, woraus sich eine *cis*-Anordnung der entsprechenden Reste R^1 und R^2 ergibt. Es kommt zur Entstehung der Oxaphosphetan Ringe **177 I** und **177 II**. Das entstandene Oxaphosphetan **177** zerfällt dann bei **177 I** zum (*Z*)-Olefin und bei **177 II** zum (*E*)-Olefin unter Bildung von $(O)PPh_3$ (s. Abb. 91).

In der Lit. sind auch die Synthesen von Polyketiden via Wittig-Reaktionen und Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen als Schlüsselschritte mehrfach beschrieben.^[30,69] In Analogie zu der Arbeit von Xu et al., die die Totalsynthese von (-)-Fusarisetin A beschreiben, wurde die Wittig-Reaktion durchgeführt.^[69] Deprotonierung des Phosphoniumbromids **119** mit *n*-BuLi als Base bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließende Umsetzung mit dem Aldehyd **120b** lieferte in 65 % Ausbeute das gewünschte Polyensystem **119**, allerdings mit einer moderaten *E/Z*-Selektivität von 3:2. Die *E/Z*-Selektivität des Polyensystems **119** konnte durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Auswertungen sichergestellt werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war eine vicinale Kopplung der *trans*-ständigen Protonen H-9 und H-8 von $^3J = 15.4$ Hz und der *cis*-ständigen Protonen von $^3J = 11.2$ Hz im Verhältnis 3:2 zu erkennen. Bei der Reaktionsführung war zu beachten, dass der Aldehyd **120b** zum Wittig-Ylen **175** zugetropft wurde und nicht umgekehrt. Die beiden Isomere konnten nicht voneinander getrennt werden und wurden direkt in die nächste Reaktion eingesetzt. Da erst bei der intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition die *E/Z*-Stereochemie von Bedeutung ist, wurde die Möglichkeit, die *E/Z*-Selektivität durch Iod-katalysierte Photoisomerisierung im Nachhinein zu optimieren, in Betracht gezogen.^[69]

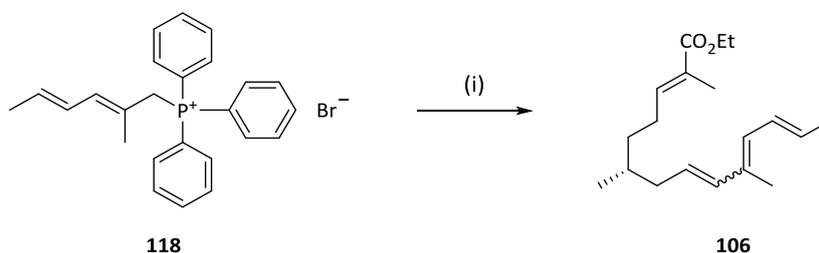


Abbildung 92: Synthese des Polyencarbonsäureethylesters **119**.

Reagenzien und Bedingungen: i) *n*-BuLi, THF, 1 h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann Aldehyd **120b**, **119** 65 %.

Somit konnte in einer konvergenten Synthese der Polyenester **119** hergestellt und als Baustein für die Syntheseroute I und II bereitgestellt werden.

2.3.4 Vorstufe zur Synthese des Aldehyds **113** (Syntheseweg III)

Wie in Kapitel 2.1 dargestellt wurde für die Syntheseroute III der Polyenaldehyd **113** benötigt. Für seine Herstellung wurde neben dem Wittigsalz **119** (Synthese s. Kap. 2.3.1) als weiterer Reaktionspartner der Aldehyd **120a** gebraucht. Die Synthese des Aldehyds **120a** startete hier von (-)-Citronellen **104**, welches nach einer literaturbekannten Ozonolyse-Reaktion zum entsprechenden Aldehyd **169** selektiv oxidiert und mit NaBH_4 zum primären Alkohol **178** reduziert wurde.^[102]

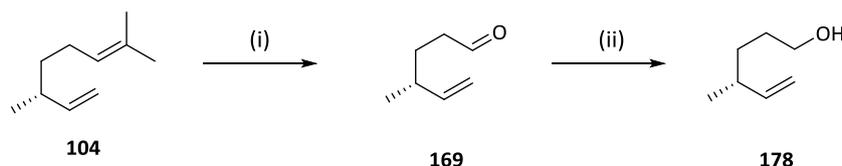


Abbildung 93: Literaturbekannte Synthese des Alkohols **178**.^[102]

Reagenzien und Bedingungen: i) a) O₃, DCM, 1 ½ h, -78 °C; b) Me₂S, 12 h, -78 °C - RT, **169** 95 %;
ii) NaBH₄, MeOH, DCM, -78 °C - RT, 12 h, **178** 85 %.

Der Alkohol **178** wurde dann unter Standardbedingungen literaturbekannt OTBS-geschützt und mit einer Ausbeute von 98 % isoliert.^[102] Im Anschluss daran konnte analog der in Kapitel 2.3.2 beschriebenen Hydroborierung des Dienesters **179** zur Funktionalisierung der Doppelbindung der Alkohol **180** mit einer Ausbeute von 75 % hergestellt werden.

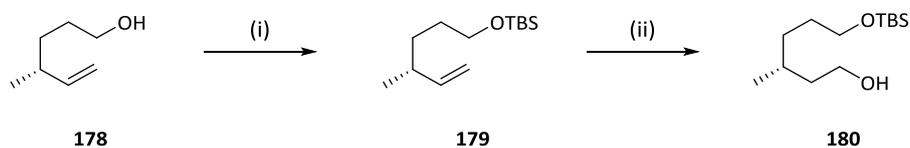


Abbildung 94: Synthese des primären Alkohols **180**.

Reagenzien und Bedingungen: i) TBSCl, Imidazol, DCM, 0 °C - RT, 12 h, **179** 98 %;
ii) a) **172**, THF, 6 h, 40 °C; b) NaOH, H₂O₂, **180** 75 %.

Der primäre Alkohol **180** wurde dann unter Swern-Bedingungen quantitativ zum Aldehyd **120a** oxidiert.^[30]

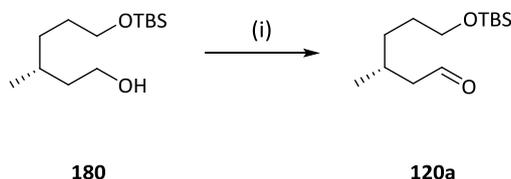


Abbildung 95: Synthese des Aldehyds **120a** nach Swern.

Reagenzien und Bedingungen: i) DMSO, (COCl)₂, TEA, DCM, 2 h, -78 °C - RT, **120a** quant.

Seine nachfolgende Wittig-Reaktion mit dem Phosphoniumbromid **119** könnte bei Gebrauch analog der Vorschrift von Xu et al.^[69] durchgeführt werden. Im Anschluss müsste dann nur noch die Schutzgruppe abgespalten und oxidiert werden, um den Polyenaldehyd **113** zu erhalten.

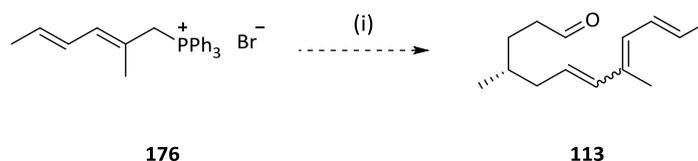


Abbildung 96: Mögliche Synthese des Polyenaldehyds **113**.

Reagenzien und Bedingungen: i) a) *n*-BuLi, dann **120a**, THF, 12 h, -78 °C - RT; b) TBAF; c) DMP, **113**.

Der Polyenaldehyd **113** wäre ebenfalls ein geeigneter Reaktionspartner um mit anderen Wittig-Horner-Reagenzien zu verschiedenen substituierten Polyensystemen zu reagieren, welche als weitere Kupplungspartner mit der Tetramsäure benutzt werden können.

2.3.5 Synthese des Dekalinoylcyanids **105a** (Syntheseweg I)

Bei der Syntheseroute I bedeutet die direkte C3-Acylierung der C3-unsubstituierten Tetramsäuren **103a** und **141** mit einem aktivierten Carbonsäurederivat eine weitere Schlüsselreaktion. Da die aktivierte Carbonsäure in der α -Position aufgrund der Methylgruppe ein quartäres Kohlenstoffatom trägt und aus der Lit.^[44] bekannt ist, dass solche Systeme nicht zur anschließenden 4-O \rightarrow C3-Umlagerung fähig sind, wurde als Acylierungsreagenz das Säurecyanid **105a** in Betracht gezogen. Dahinter stand die Überlegung, dass der Carbonylkohlenstoff des Säurecyanids **105a** weicher ist und daher mit der weichen C3-Position der Tetramsäure unter geeigneten Bedingungen direkt zum gewünschten C3-Acylierungsprodukt und somit zum Zielmolekül reagieren sollte. Im Vergleich zum Säurechlorid ist der Cyanidsubstituent kleiner als das Chlorid und könnte besser substituiert werden.

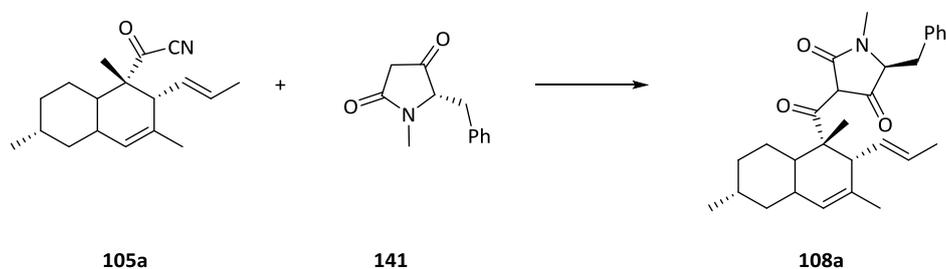


Abbildung 97: Reaktionsschema des Schlüsselschrittes der Syntheseroute I.

Für die Synthese des Säurecyanids **105a** war der Aldehyd **127** vorgesehen, der seinerseits über eine lewissäurekatalysierte IMDA Cycloaddition des Aldehyds **126** zugänglich sein sollte. Dieser Aldehyd **126** konnte ausgehend von dem Polyencarbonsäureethylester **118** (Synthese s. Kapitel 2.3.2) über eine Reduktions-Oxidations-Sequenz bereitgestellt werden. Reduktion mit DIBAH führte unter Standardbedingungen in guten Ausbeuten zunächst zum gewünschten Alkohol **181**, der als schwer trennbares E/Z-Isomergemisch erhalten wurde. Durch $^1\text{H-NMR}$ -Auswertungen konnte das Verhältnis der E/Z-Isomere festgestellt werden.

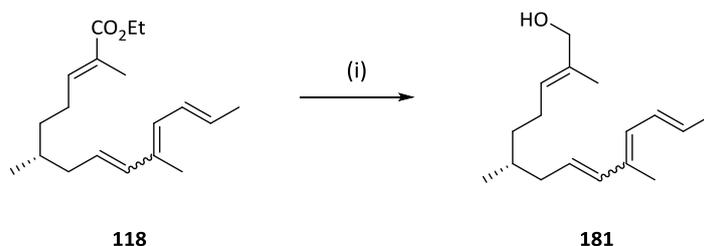


Abbildung 98: Reduktion des Polyenesters **118** mit DIBAH zum Alkohol **181**.

Reagenzien und Bedingungen: i) DIBAH (3.0 Äq.), DCM, 12 h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - RT, **181** 89 %.

Die anschließende Oxidation zum Aldehyd **126** erfolgte über eine Braunstein-Oxidation^[103], wobei 10.0 Äq. MnO_2 und Rückflussbedingungen nötig waren. Die Reaktionszeiten waren aufgrund der verschiedenen eingesetzten Braunsteinchargen sehr unterschiedlich. Nach Beendigung der Reaktion ließen sich die Mangansalze über Celite abfiltrieren und man erhielt so nach dem Einengen quantitativ den Aldehyd **126** als 3:2 E/Z-Isomergemisch, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt wurde. Alternativ hierzu gelang auch die Oxidation unter DMP-Bedingungen in einer Ausbeute von 85 % (s. Tab. 7).^[66]

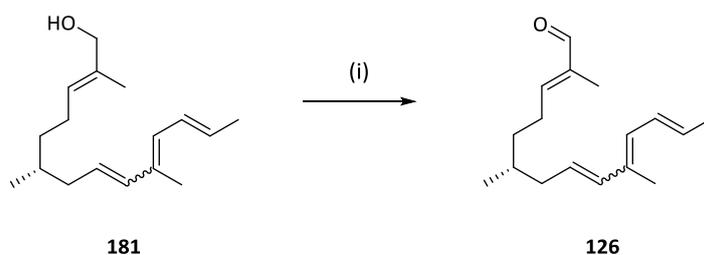


Abbildung 99: Oxidation mit Braunstein zum Aldehyd **126**.

Reagenzien und Bedingungen: i) MnO_2 (10.0 Äq.), DCM, 18 h, RF, **126** quant.

Tabelle 7: Durchgeführten Versuche zur Oxidation von **181**.

Versuche	Bedingungen	Temp./ Zeit	Ergebnis
1	MnO_2 (5.0 Äq.)	RT/ 18 h	Edukt isoliert
2	MnO_2 (5.0 Äq.)	RF/ 10 h	Edukt isoliert
3	MnO_2 (10.0 Äq.)	RF/ 18 h	126, quant.
4	DMP	RT/ 2 h	126, 85 %

Mit der anschließenden IMDA Cycloaddition des Aldehyds **126** sollte unter gleichzeitiger Generierung von vier Stereozentren der Aufbau des Dekalingerüsts erfolgen. Diese IMDA Cycloaddition stellt mit Abstand eine der wichtigsten und effizientesten Verfahren in der Naturstoffsynthese von sechsgliedrigen Cyclen insbesondere mit hoher Chemo-, Regio- und Stereoselektivität dar.^[104] 1928 wurde die klassische DA Cycloaddition von Otto Diels und Kurt Alder^[105] publiziert und seitdem weiterentwickelt. Die klassische DA Cycloaddition ist eine [4+2]-Cycloaddition eines Diens mit einem Dienophil. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine pericyclische Reaktion, wobei ein aromatischer Übergangszustand durchlaufen wird. Eine intermolekulare Reaktion kann vorzugsweise entweder das *endo*- oder *exo*-Produkt liefern. Bei dieser IMDA Cycloaddition können entweder die *cis*- oder *trans*-Dekalinsysteme gebildet werden (s. Abb. 100). Die CHO-Gruppe des Polyensystems **126** ist *cis* zum benachbarten Brückenkopf-H-Atom angeordnet, da diese vom Olefin vorgegeben ist. Die relative Anordnung der CHO-Gruppe des Polyensystems **126** zu dem zweiten Brückenkopf-H-Atom befindet sich im *exo*-Übergangszustand in der *cis*-Konfiguration zueinander, was aufgrund der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen energetisch nicht günstig ist. Im *trans*-Übergangszustand ist die relative Position der CHO-Gruppe zu dem zweiten Brückenkopf-H-Atom in der energetisch günstigeren *trans*-

Konfiguration angeordnet (s. Abb. 100). Aus diesem Grund sind die *endo*-Übergangszustände **126a III** und **126a IV** bevorzugt. Der stereochemische Ausgang dieser *endo*-IMDA Cycloaddition hängt von der absoluten Konfiguration des methylsubstituierten C8-Atoms ab. Bei der *R*-Konfiguration befindet sich die Methylgruppe im Übergangszustand **126a III** in einer äquatorialen Position. Dadurch wird dieser Übergangszustand bevorzugt, weil keine energetisch ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen vorhanden sind. Durch kinetische Kontrolle und die Zugabe einer Lewisäure kann die Entstehung dieses *endo*-Dekalinsystems verstärkt werden.^[30,67] Ley et al. untersuchten durch Verwendung unterschiedlicher Lewisäuren die IMDA Cycloaddition von einem β -Ketothioesterpolyensystem (s. Kapitel 1.4.1). Die höchste Diastereoselektivität sowie die höchste Ausbeute wurden bei Verwendung von 2.0 Äquivalenten von BF_3 -Etherat als Lewisäure bei $-78\text{ }^\circ\text{C} - 0\text{ }^\circ\text{C}$ erhalten. Auch die lewissäurekatalysierte IMDA von Polyketidaldehyden wurde bereits in der Lit. beschrieben.^[67,69] Ähnliche intramolekulare Cycloadditionen können auch organokatalysiert durchgeführt werden, wie kürzlich an dem Trienaldehyd **93** unter Verwendung von MacMillan-Bedingungen (s. Kapitel 1.4.2).^[49]

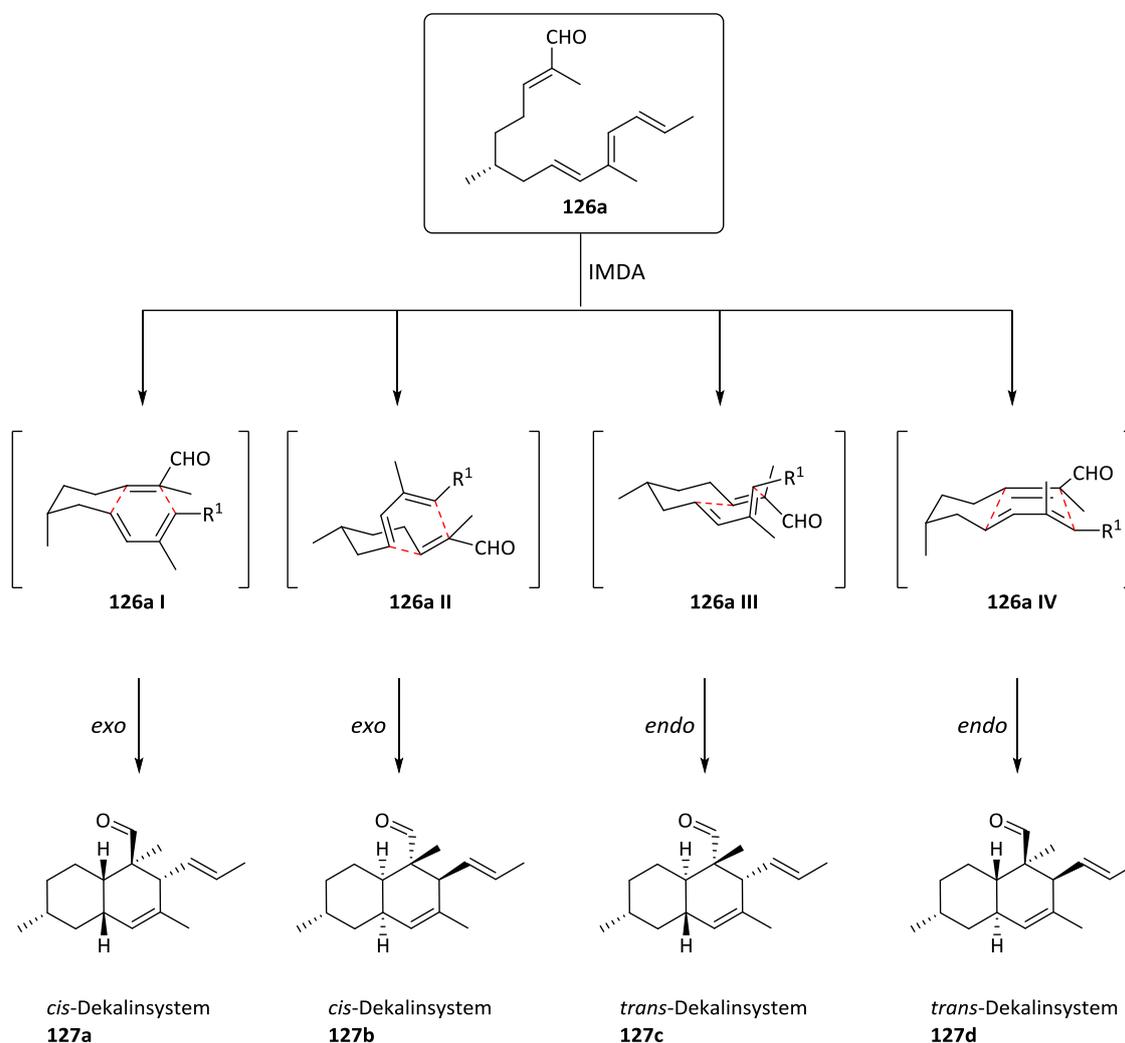


Abbildung 100: IMDA Cycloaddition des Aldehyds **126a** zum Aufbau des Dekalingerüsts.^[106]

Da der *endo*-Übergangszustand **126a III** zum gewünschten *trans*-Dekalingerüst **127c** führt, wurde die lewissäurekatalysierte IMDA Cycloaddition mit BF_3 -Etherat als Lewisäure nach Yin et al. anvisiert.^[67]

Für diese IMDA Cycloaddition musste zunächst der *all-trans* Aldehyd **126a** hergestellt werden. Dies gelang nach Xu et al.^[69] in einer photochemisch induzierten Reaktion aus dem E/Z-Gemisch **126**. Bei der Reaktionsführung wird in Gegenwart von Iod nur kurz mit einer 500 Watt Lampe bestrahlt, denn bei längerer Lichteinwirkung und gleichzeitiger Erwärmung des Reaktionsgemischs wurde rasche Cyclisierung beobachtet, was zur schlechteren Selektivität führen kann. Der so gebildete Aldehyd **126a** konnte ohne Aufarbeitung in die bevorstehende Cycloaddition eingesetzt werden.

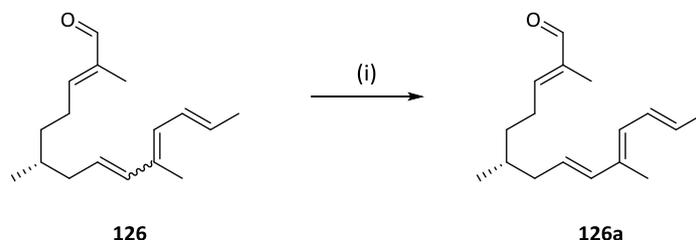


Abbildung 101: Photochemische Isomerisierung des Aldehyds **126a**.^[69]

Reagenzien und Bedingungen: i) a) I₂, hν, DCM, 5 - 10 min, RT.

Die folgende Cyclisierung verlief am besten bei -78 °C in Gegenwart von 3.0 Äquivalenten BF₃-Etherat und war nach 12 h beendet. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung gelang problemlos. Somit wurde in einer Ausbeute von 60 % der Dekalinaldehyd **127c** synthetisiert.

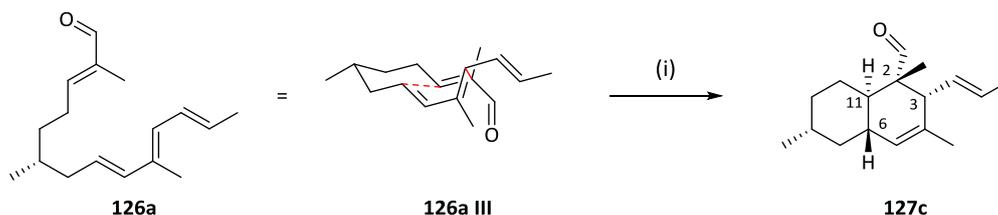


Abbildung 102: Lewisäurekatalysierte IMDA Cycloaddition.

Reagenzien und Bedingungen: i) 3.0 Äq. BF₃*OEt₂, DCM, 8 h, -78 °C, **127c** 60 %.

Die Strukturzuordnung erfolgte durch NMR-spektroskopische Analysen (s. Abb. 103), wobei die relative Konfiguration des Dekalingerüsts über NOESY-Spektroskopie bestimmt wurde. Anhand der NOESY-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass das *trans*-Dekalingerüst gebildet wurde. Aus dem NOESY Experiment wird ersichtlich, dass das Proton H-12 mit Proton H-3 räumlichen Kontakt hat und daher die beiden H-Substituenten nicht *trans* zueinander stehen können, sondern axial-equatorial zueinander angeordnet sein müssen. Weiterhin ist zu erkennen, dass das Proton H-12 räumlichen Kontakt mit dem Proton H-6 und H-10 aufzeigt und somit zu diesen beiden Protonen axial angeordnet sein muss. Dies ist nur in der *trans*-Konfiguration der Fall. Ebenfalls sieht man starke 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen den Protonen H-6, H-10 und H-8. Somit kann bestätigt werden, dass nicht das *cis*-Dekalinsystem entstanden ist, sondern das bevorzugte *trans*-Produkt gebildet wurde.

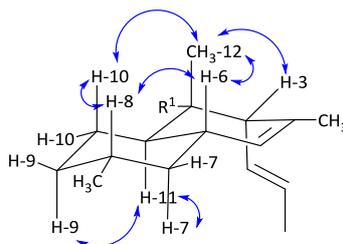
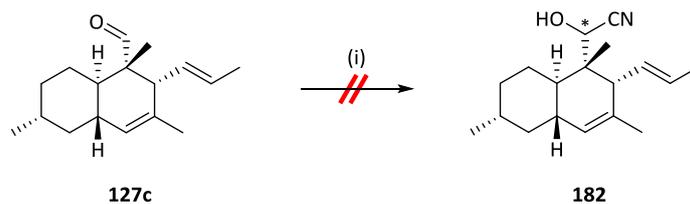


Abbildung 103: NOESY-Spektroskopie.

Bei der Bildung des *trans*-Dekalinsystems können 2 Diastereomere (s. Abb. 100) gebildet werden. Anhand der $^1\text{H-NMR}$ spektroskopischen Auswertungen und der erst kürzlich veröffentlichten Lit. von Kahl et al.^[66] konnte ein Diastereomeren-Verhältnis von > 10:1 (117c:117d) festgestellt werden. Da der gemessene Drehwert des Produktes mit $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -252.4^\circ$ mit der von Kahl et al. $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -250.2^\circ$ fast identisch ist, kann auch hier davon ausgegangen werden, dass überwiegend das **127c** gebildet wurde und somit ein 6,11-*trans*-Ringschluss zwischen Cyclohexylsessel- und Cyclohexylbootkonformation stattgefunden hat, was dem *endo*-Übergangszustand **126a III** entspricht. Durch VCD-Spektroskopie bestimmte Kahl et al. die absolute Konfiguration des Dekalinsystems. Aufgrund der hohen Stereoselektivität wurde direkt mit dem *trans*-Dekalinoaldehyd **127c** weitergearbeitet. Ausgehend von **127c** war die Synthese des Säurecyanids **105a** über das entsprechende Cyanhydrin **182** und dessen anschließender Oxidation geplant. Cyanhydrine lassen sich bequem aus Aldehyden herstellen. Eine Standardmethode zur Synthese von Cyanhydrinen ist die nucleophile Addition von Cyanwasserstoff an die Carbonylgruppe. Ulée entwickelte im Jahre 1906 ein Verfahren, bei dem er wasserfreie Blausäure in Gegenwart katalytischer Mengen einer geeigneten Base mit den Carbonylverbindungen zum Cyanhydrin umsetzte.^[107] Urech setzte die Carbonylverbindungen mit einer wässrigen Lösung von NaCN bzw. KCN um und setzte durch Zugabe von Mineralsäure das Cyanhydrin frei, wodurch er den direkten Umgang mit Blausäure umging.^[108] Zunächst gelang es nicht analog Lit.^[109] den Aldehyd **127c** in Diethylether/ H_2O (1:1-Mischung) mit KCN und HCl bei 0°C und RT und langen Reaktionszeiten zur Reaktion zu bringen. Dies deutet darauf hin, dass der Aldehyd **127c** zu wenig reaktiv ist und durch das sterisch anspruchsvolle quartäre Zentrum nicht so gut nucleophil angegriffen werden kann.

Abbildung 104: Syntheseversuch des Cyanhydrins **182**.

Reagenzien und Bedingungen: i) KCN, Diethylether/ H_2O , 24 h, RT, **182** 0 %.

Als nächstes bot sich die Umsetzung des Aldehyds **127c** mit NaCN in Gegenwart von ges. NaHSO_3 -Lsg. an. Bei dieser Reaktion bildet sich zunächst das Hydrogensulfit-Addukt **183**, welches durch nucleophile Substitution mit dem Cyanidion in das Cyanhydrin **182** überführt werden kann.

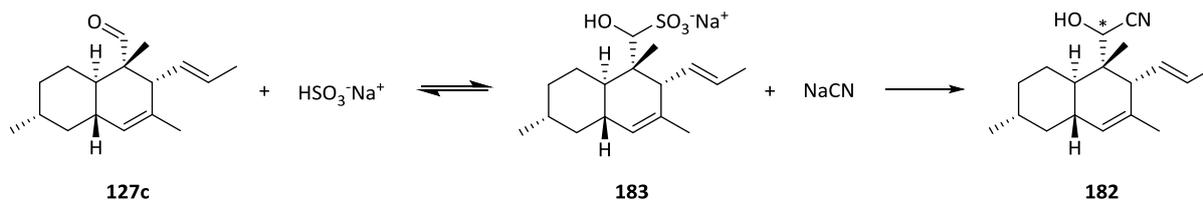


Abbildung 105: Allgemeiner Mechanismus der Cyanhydrinsynthese über das Bisulfitaddukt **183**.

Analog Lit.^[110] wurde zu einer wässrigen NaHSO₃-Lsg. des Aldehyds **127c** eine wässrige KCN-Lsg. tropfenweise hinzugegeben, wobei auch nach längerer Reaktionszeit nur sehr wenig Umsatz festgestellt wurde (s. Tab. 8). Aufgrund der geringen Ausbeute wurde analog der Lit. von Cosgrove et al.^[111,112] Trimethylsilylcyanid (TMSCN) als Cyaniddonator in Erwägung gezogen. Cosgrove verwendet als Katalysator K₂CO₃ und arbeitet lösungsmittelfrei. Hierbei koordiniert das Carbonat an das Silylatom des Trimethylsilylcyanids unter Ausbildung einer fünfachkoordinierten Spezies **184 I**. Das Silylatom kann seine Koordinationssphäre zu dem das sechsfachkoordinierte Intermediat **184 II** erweitern. Dadurch wird der nucleophile Angriff des Cyanids an das Carbonylkohlenstoffatom des Aldehyds erleichtert. Das daraus resultierende Alkoxid greift nucleophil am Silylatom an, so dass entweder ein fünf- oder sechsfachkoordiniertes Intermediate (**185 III** und **185 IV**) entsteht. Unter Rückgewinnung des Katalysators bildet sich dann schließlich das OTMS-geschützte Cyanhydrin **186** aus.^[112]

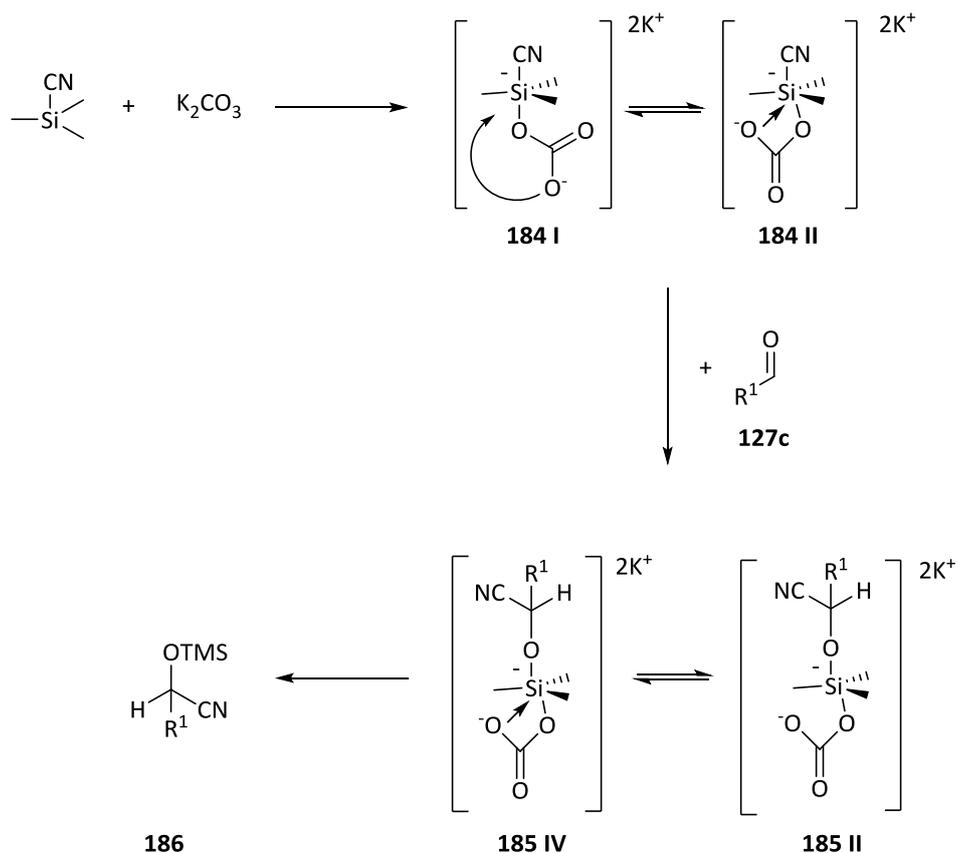


Abbildung 106: Mechanismus der TMSCN Addition an den Aldehyd **127c**.

Für die Reaktionsführung ist es wichtig, wasserfreies K₂CO₃ zu verwenden und mit wenig Diethylether zu versetzen. Nacheinander wird diese Suspension mit dem Aldehyd **127c**, gelöst in abs. Diethylether,

und TMSCN versehen. Nach längerer Reaktionszeit bei RT konnte auf diese Weise das OTMS-geschützte Cyanhydrin **186** mit einer Ausbeute von 75 % isoliert werden. Die Abspaltung der TMS-Gruppe gelang unter sauren Bedingungen zum gewünschten Cyanhydrin **182**. **182** wurde direkt für die anstehende Oxidation eingesetzt.

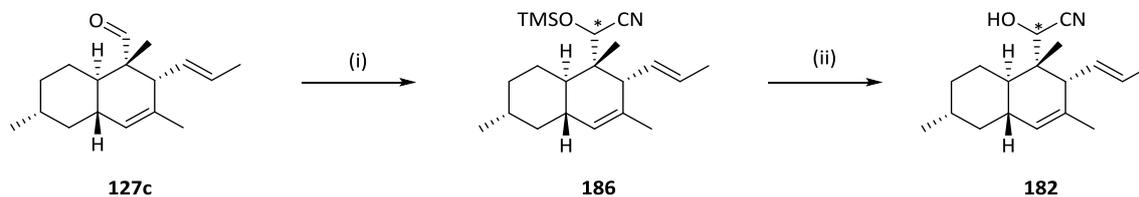


Abbildung 107: Synthese des Cyanhydrins **182**.

Reagenzien und Bedingungen: i) TMSCN, K₂CO₃, Diethylether, 12 h, RT, **186** 75 %;

ii) 5 %ige HCl, MeCN, 12 h, RT, **182** quant.^[111]

In Tab. 8 sind die durchgeführten Versuche zur Synthese zum Cyanhydrin **182** aufgelistet.

Tabelle 8: Durchgeführten Versuche zur Synthese des Cyanhydrins **182**.

Versuche	Bedingungen	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
1 ^[109]	127c (1.0 Äq.), KCN (2.0 Äq.), 16 %ige HCl	Diethylether/H ₂ O, -10 °C - 0 °C	8 h	Edukt
2 ^[109]	127c (1.0 Äq.), KCN (3.0 Äq.), 16 %ige HCl	Diethylether/H ₂ O, RT	24 h	Edukt
3	127c (1.0 Äq.), NaCN (1.0 Äq.), NaHSO ₃ -Lsg.	H ₂ O/0 °C	8 h	Edukt
4	127c (1.0 Äq.), NaCN (1.0 Äq.), NaHSO ₃ -Lsg.	H ₂ O/RT	24 h	Spuren
5	127c (1.0 Äq.), TMSCN (1.0 Äq.), K₂CO₃, HCl	Diethylether/RT	12 h	75 %, Produkt 182

Von den vielen etablierten Oxidationsmethoden zur Herstellung von Säurecyaniden, schien die Oxidation mit DMP am Attraktivsten, auch aufgrund der geringen Toxizität von DMP. Analog der Synthesevorschrift von Hanessian et al.^[113] konnte das Cyanhydrin **182** mit DMP quantitativ zum gewünschten Säurecyanid **105a** oxidiert werden, das ohne weitere Aufreinigung für die Umsetzungen mit den Tetrensäuren eingesetzt wurde. Somit konnte der wichtige Synthesebaustein **105a** erfolgreich synthetisiert werden.

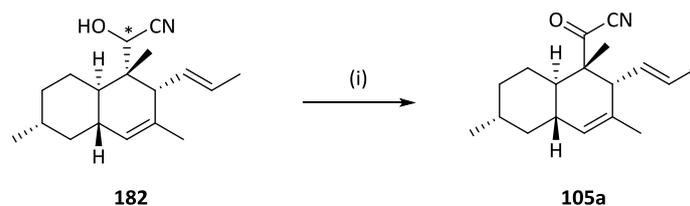


Abbildung 108: Synthese des Säurecyanids **105a**.

Reagenzien und Bedingungen: i) DMP, DCM, 3 h, RT, **105a** quant.^[113]

2.3.6 Synthese der Polyencarbonsäure **106a** (Syntheseweg II)

Für die Syntheseroute II wurde die Polyencarbonsäure **106a** benötigt. Diese wurde durch eine Verseifung des α,β -ungesättigten Carbonsäureethylesters **118** (Synthese von **118**, s. Kapitel 2.3.2.1) synthetisiert.

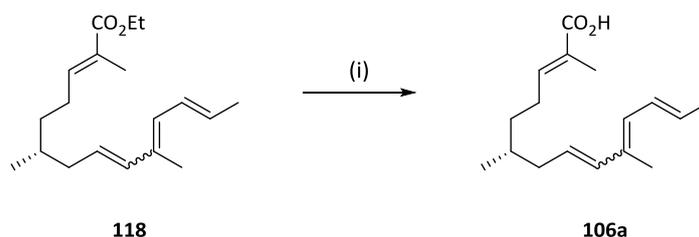


Abbildung 109: Verseifung des Ethylesters **118** zur Polyencarbonsäure **106a**.

Reagenzien und Bedingungen: i) KOH (2.5 Äq.), EtOH/ H₂O (1:1), **106a** 75 %.

Tabelle 9: Durchgeführten Versuche zur Verseifung.

Versuche	Bedingungen	Ergebnis
1 ^[114]	1 M LiOH (5.0 Äq.), MeOH/THF (1:1), RT, 24 h.	Edukt 118 isoliert
2 ^[115]	1 M NaOH (1.0 Äq.), EtOH/THF (1:1), RT, 24 h.	Edukt 118 isoliert
3	1 M. NaOH (2.5 Äq.), EtOH/THF (1:1), RT, 24 h.	Edukt 118 isoliert
4	1 M NaOH (5.0 Äq.), EtOH (1:1), RF, 8 h.	Edukt 118 isoliert
5 ^[116]	1 M KOH (2.5 Äq.), EtOH/THF (1:1), RT, 24 h.	Edukt 118 isoliert
6	1 M KOH (2.5 Äq), EtOH/THF (1:1), RF, 24 h.	75 %, Produkt 106a isoliert

Wie aus der Tab. 9 ersichtlich wurden zur Verseifung verschiedene Alkalihydroxide unter unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen eingesetzt. Erst die Verwendung von KOH als Base und längeres Erhitzen führten zur erfolgreichen Verseifung des Ethylesters **118**. Es war überraschend, dass erst unter diesen harschen Reaktionsbedingungen eine Verseifung stattfand. Dies deutet daraufhin, dass diese Carbonylfunktion sehr reaktionsträge ist und nicht leicht mit dem nucleophilen Hydroxid anion reagiert. Die Polycarbonsäure **106a** konnte in einer konvergenten Syntheseroute hergestellt werden und dient als Schlüsselbaustein für die Syntheseroute II.

2.4 Schlüsselschritt der Totalsynthese von CJ-21,058 11

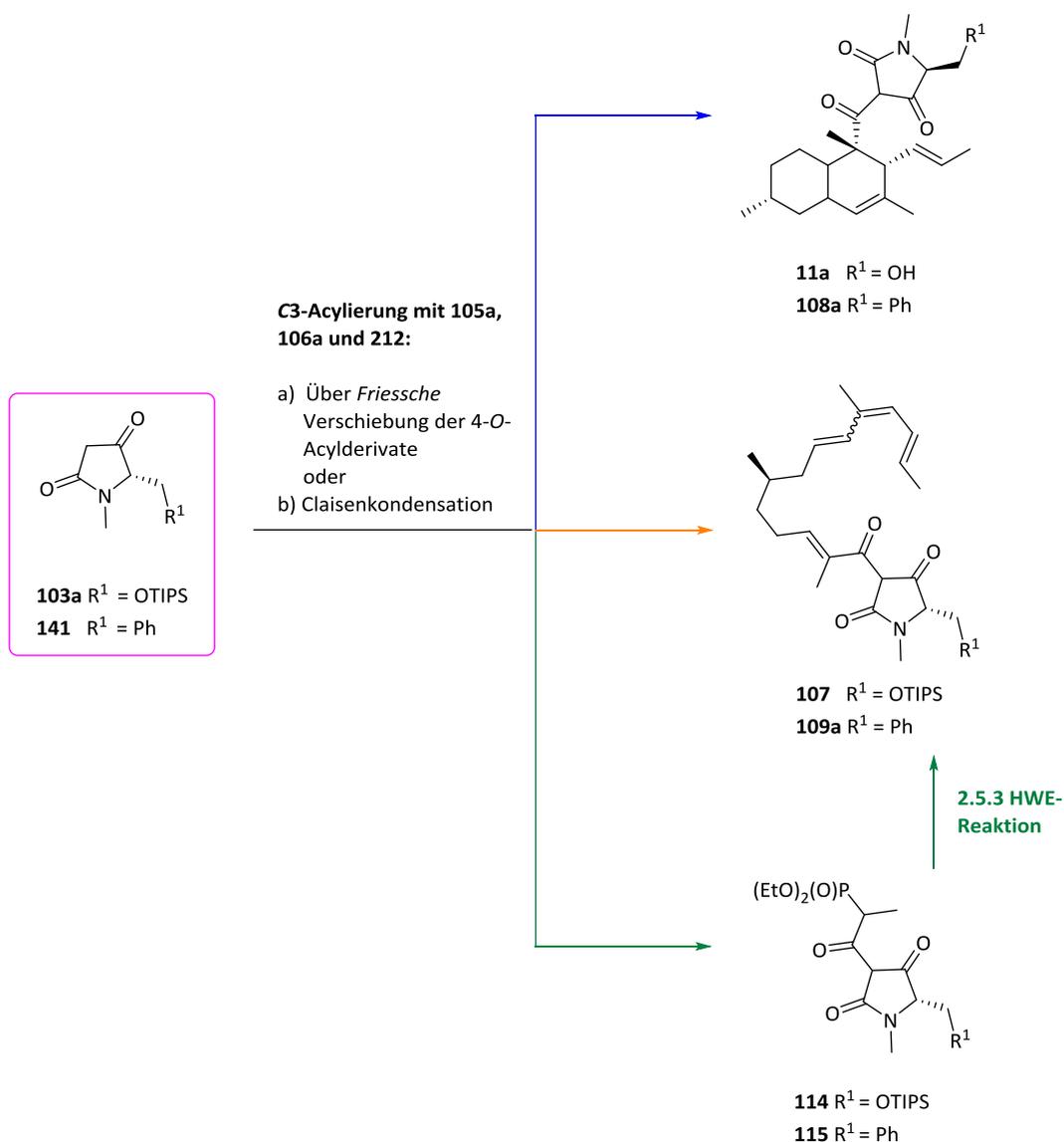


Abbildung 110: Geplante Schlüsselreaktionen zum einen zur Synthese der DA-Vorstufen **107** und **109a** und zum anderen zur Synthese von CJ-21,058 **11** und **108a**.

Nach den erfolgreichen Synthesen der Tetramsäuren **103a** und **141**, des Dekalinoylcyanids **105a** und der Polycarbonsäure **106a** standen nun die Untersuchungen zu den Schlüsselreaktionen, die einerseits zur Totalsynthese von CJ-21,058 **11** (Syntheseweg I, blau markiert in Abb. 110) andererseits

zur Diels-Alder-Vorstufe **107** (Syntheseweg II und III, orange und grün markiert in Abb. 110) führen sollten, an. Hier unterscheiden sich die drei Syntheserouten voneinander. Bei der Route I sollten passende Bedingungen gefunden werden, um die Tetramsäure direkt in C3-Position mit dem Dekalinolcyanid **105a** zu acylieren. Bei der Route II sollte die Tetramsäure **103a** mit dem offenkettigen Polycarbonsäurederivat **106a** in der C3-Position acyliert werden. Die Route III sollte das C3-Acylierungsprodukt durch C-C-Knüpfung der Tetramsäure mit dem Phosphonocarbonsäurederivat **212** liefern. Bei allen drei Syntheserouten bestünde die Möglichkeit einer breiten Derivatisierung bezüglich beider Kupplungspartner. Wie in Kapitel 1.3.1 bereits erwähnt, existieren mehrere Methoden zur C3-Funktionalisierung von Tetramsäuren. Im folgenden Kapitel werden detailliert die Untersuchungen zur Einführung eines Acylsubstituenten in die C3-Position der Tetramsäuren **103a** und **141** diskutiert.

2.4.1 Untersuchungen zur direkten C3-Acylierung der Tetramsäure **141** mit dem Dekalinolcyanid **105a**, Syntheseplan I

Zunächst wurden Versuche zur C3-Acylierung der Tetramsäure **141** mit dem Dekalinolcyanid **105a** durchgeführt. Es wurde auf eine literaturbekannte C-C-Knüpfung von CH-aciden-Verbindungen mit Säurecyaniden zurückgegriffen.^[117,118] So gelang zum Beispiel Ferrer et al.^[119] die Kupplung von Pivalolcyanid mit dem Cyclohexanonderivat **187** in Gegenwart von LDA als Deprotonierungsreagenz zu **188** in sehr guten Ausbeuten.

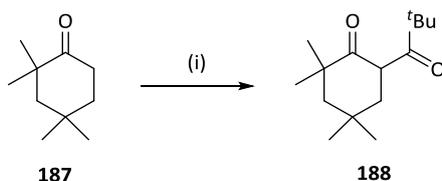


Abbildung 111: α -C-Acylierung nach Ferrer et al.^[119]

Reagenzien und Bedingungen: i) LDA, Pivalolcyanid, THF, 1 ½ h, 0 °C, **188** 87 %.

Ein besonderer Vorteil dieser Methode besteht darin, dass der Cyanidsubstituent kleiner ist als das entsprechende Acylchlorid und deshalb in der sterisch anspruchsvollen Reaktion möglicherweise eine bessere Abgangsgruppe ist, was mildere Reaktionsbedingungen bei der Acylierung erlaubt als beispielsweise bei den lewis-sauren Jones-Reaktionen. Ebenfalls ist der Carbonylkohlenstoff des Säurecyanids weicher im Vergleich zu dem entsprechenden Säurechlorid, was eher eine direkte C3-Acylierung der Tetramsäure bevorzugen sollte. P. Pauly untersuchte parallel zur vorliegenden Arbeit in seiner Staatsexamensarbeit die Reaktion von Pivalolcyanid **189** mit der C3-unsubstituierten Tetramsäure **141**.^[120] Hierbei gelang ihm mit 56 %iger Ausbeute die C3-Acylierung der Tetramsäure **141** mit Pivalolcyanid **189**, das in Gegenwart von CuI und TEA in THF unter Rückflussbedingungen die 3-tert-Butylacyltetramsäure **190** lieferte (s. Abb. 112).

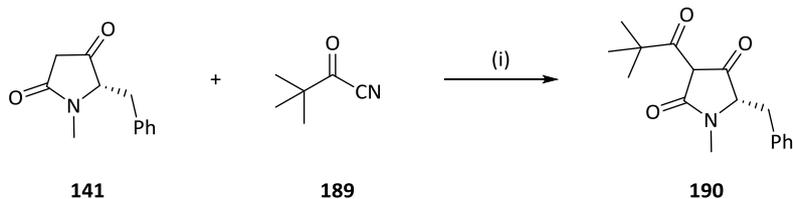


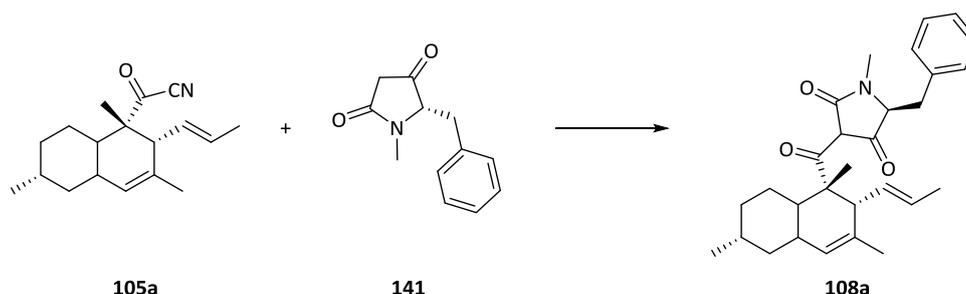
Abbildung 112: Direkte C3-Acylierung.

Reagenzien und Bedingungen: i) CuI, TEA, THF, 6 h, RF, **190** 56 %.

Basierend auf dem Protokoll von Ferrer et al. und den Resultaten von P. Pauly sollten passende Reaktionsbedingungen für die direkte C3-Acylierung der Tetramsäure **141** mit dem Säurecyanid **105a** erarbeitet werden.

2.4.4.1 Untersuchungen zur Kupplung des Säurecyanids **105a** mit der Tetramsäure **141**

Bei diesen Untersuchungen, die die Schlüsselreaktion der Syntheseroute I ermöglichen sollten, wurde zunächst die *N*-methylierte Benzyltetramsäure **141** als Testsubstanz eingesetzt.

Abbildung 113: Modellreaktionsgleichung zur geplanten C3-Acylierung über das Säurecyanid **105a**.

In Analogie zu Ferrer et al.^[119] wurde die Tetramsäure **141** in THF gelöst und tropfenweise zu einer frisch hergestellten LDA-Lsg. in THF (aus Diisopropylamin mit *n*-BuLi in THF bei -10 °C) gegeben. Anschließend wurde das Säurecyanid **105a**, gelöst in THF, zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei 0 °C gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei 0 °C konnte nach Aufarbeitung kein Produkt isoliert werden. Auch nach 24 h bei RT und unter anschließenden Rückflussbedingungen bildete sich nicht das gewünschte Produkt **108a**. Es wurde nach Aufarbeitung die Säure und die Tetramsäure **141** isoliert.

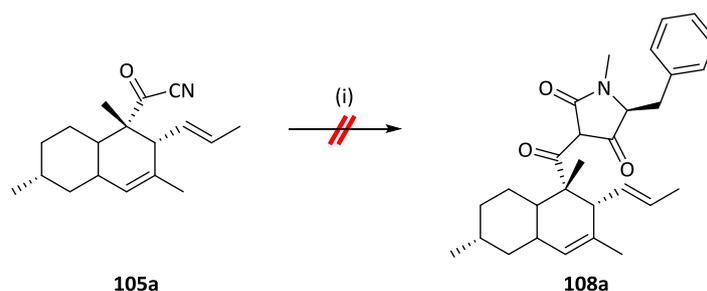


Abbildung 114: Versuchsbedingungen nach Ferrer et al. für die C-C-Kupplung.

Reagenzien und Bedingungen: i) a) **141**, LDA, THF, 24 h, RT, **108a** 0 %; b) **141**, LDA, THF, 12 h, RF, **108a** 0 %.

Weitere Variationen der Reaktionsbedingungen führten ebenfalls nicht zum Erfolg. So wurde anstelle von LDA als Base TEA eingesetzt und zusätzlich Kupfer(I)iodid (CuI) hinzugegeben, um das entstehende Cyanidanion als Kupfercyanid abzufangen und dadurch das Reaktionsgleichgewicht in die gewünschte Richtung zu verschieben. Dieses Reaktionsgemisch wurde für 12 h bei 0 °C, bei RT und unter Rückfluss gerührt, aber in keinem Fall wurde eine C3-Acylierung oder 4-O-Acylierung der Tetramsäure **141** beobachtet, auch nicht nach einer Erhöhung der Säurecyanidmenge. Nach der Vorschrift von Nicolaou et al. wurde DMAP noch verwendet. Dies führte auch nicht zum Erfolg. In der Tab. 10 sind diese Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen für die Versuche mit CuI als Additiv zur C3-Acylierung.

Versuche	Äq. Säurecyanid 105a	Salz/ Base	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
1	1.0 Äq.	LDA (1.0 Äq.)	THF/0 °C	24 h	Edukt 141 und Säure
2	1.0 Äq.	LDA (1.0 Äq.)	THF/RT	24 h	Edukt 141 und Säure
3	1.8 Äq.	LDA (1.0 Äq.)	THF/RF	6 h	Edukt 141 und Säure
4	1.2 Äq.	Cu(I)I (1.1 Äq.), TEA (1.0 Äq.)	THF/0 °C	12 h	Edukt 141 und Säure
5	1.5 Äq.	Cu(I)I (1.0 Äq.), TEA (1.0 Äq.)	THF/RT	24 h	Edukt 141 und Säure
6	2.0 Äq.	Cu(I)I (1.1 Äq.), TEA (1.0 Äq.)	THF/RF	6 h	Säure
7	3.0 Äq.	Cu(I)I (2.0 Äq.), TEA (1.0 Äq.)	THF/RF	6 h	Säure
8 ^[121]	2.0 Äq.	DMAP (1.0 Äq.), TEA (1.0 Äq.)	THF/RT	2 d	Säure
9 ^[107]	2.0 Äq.	DMAP (1.0 Äq.), TEA (1.0 Äq.)	THF/RF	18 h	Säure

Als weitere Modifikation wurde anstelle von Kupferiodid das schwächer koordinierte Kupfer(I)-triflat als Dimer in Form seines Toluolkomplexes eingesetzt. Wie aus der Tab. 11 ersichtlich wird, fand auch mit diesem Salz bei verschiedenen Reaktionstemperaturen keine C3-Acylierung der Tetramsäure **141** statt.

Tabelle 11: Versuch zur C3-Acylierung.

Versuche	Äq. Säurecyanid 105a	Salz/Base	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
10	1.8 Äq.	[Cu(I)OTf] ₂ *Tol. (1.1 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.).	THF/0 °C	8 h	Säure isoliert
11	1.8 Äq.	[Cu(I)OTf] ₂ *Tol. (1.1 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.)	THF/RT	8 h	Säure isoliert
12	2.0 Äq.	[Cu(I)OTf] ₂ *Tol. (1.8 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.)	THF/RF	8 h	Säure isoliert
13	2.0 Äq.	Cu(I)I (1.1 Äq.), ZnCl ₂ (0.3 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.).	THF/RF	6 h	Säure isoliert

In einer weiteren Versuchsreihe wurde CuOTf durch AgOTf ersetzt, weil die Koordination zwischen Triflat und Silber(I) schwach ist. Deshalb kommt es auch bei Halogenabstraktionsreaktionen zum Einsatz. Außerdem ist das Silber(I)salz im Vergleich zum Kupfer(I) weicher und besitzt eine höhere Affinität zum Cyanid. Aber auch mit AgOTf konnte sowohl bei 0 °C oder RT als auch unter Rückflussbedingungen kein Umsatz nachgewiesen werden (Tab. 12).

Tabelle 12: Verwendung des Salzes Ag(I)OTf.

Versuche	Äq. Säurecyanid 105a	Salz/Base	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
14	1.1 Äq.	Ag(I)OTf (1.6 Äq.)/ TEA (1.2 Äq.)	THF/0 °C	8 h	Säure isoliert
15	1.8 Äq.	Ag(I)OTf (1.5 Äq.)/ TEA (1.2 Äq.)	THF/RT	8 h	Zersetzung, Bildung Ag- spiegelgel
16	2.0 Äq.	Ag(I)OTf (1.1 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.)	THF/RF	4 h	Zersetzung, Bildung Ag- spiegelgel

Aufgrund der Tatsache, dass sich schon bei 0 °C ein Silberspiegel bildete, liegt die Vermutung nahe, dass die Zersetzung des Silbertriflats bereits stattfindet, bevor es die C3-Acylierung aktivieren kann. Allerdings konnte nach der Aufarbeitung nur das Dekalinderivat isoliert werden. Somit stand fest, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen auch Silbertriflat als aktivierendes Additiv für eine C3-Acylierung der Tetramsäure **141** mit dem Dekalinoylcyanid **105a** nicht geeignet ist.

Um höhere Reaktionstemperaturen zu ermöglichen, wurden die nächsten Umsetzungen in Toluol durchgeführt. Als Salze wurden sowohl CuI als auch CuOTf eingesetzt. In der Tab. 13 sind die Bedingungen und deren Ergebnisse zusammengefasst. Bei diesen Untersuchungen in Toluol lag die Tetramsäure **141** hauptsächlich als Suspension vor. Nach Addition von TEA lag weiterhin eine

Suspension vor, die anschließend mit den jeweiligen Kupfer(I)-Salzen versetzt wurde. Nach Erhitzen dieses Reaktionsgemisches auf Rückfluss wurde das Säurecyanid tropfenweise zugegeben. Nach 8 stündigem Refluxieren wurde die Reaktion aufgearbeitet. Leider bildete sich auch unter diesen Bedingungen nicht die gewünschte Tetramsäure. Es konnten aus dem Reaktionsgemisch nur die Säure identifiziert werden. Ein Grund hierfür konnte in der geringen Löslichkeit der polaren deprotonierten Tetramsäuren in Toluol liegen.

Tabelle 13: Testversuche zur C3-Acylierung.

Versuche	Äq. Säurecyanid 105a	Salz/Base	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
17	1.8 Äq.	Cu(I)I (1.1 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.)	Tol./RF	8 h	Säure isoliert
18	1.8 Äq.	Cu(I)OTf (1.1 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.)	Tol./RF	8 h	Säure isoliert

P. Pauly fand bei seinen parallel durchgeführten Testreaktionen, dass die C3-Acylierung erst bei höheren Temperaturen optimal verläuft. Von den eingesetzten Kupfer(I)-salzen stellte sich CuI als überlegen heraus. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden Umsetzungen in 1,4-Dioxan als polares, höher siedendes Lösungsmittel durchgeführt. Als Aktivierungsreagenz wurde CuI und zusätzlich TBAI als Katalysator eingesetzt. Die Reaktionsbedingungen sind in der Tab. 14 aufgelistet.

Tabelle 14: Variationen des Lösungsmittels und Katalysator.

Versuche	Äq. Säurecyanid 105a	Salz/ Base	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
19	1.8 Äq.	Cu(I)I (1.1 Äq.)/ TBAI (0.3 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.)	THF/RF	6 h	Säure isoliert
20	1.8 Äq.	Cu(I)I (1.5 Äq.)/ TEA (1.0 Äq.).	1,4-Dioxan/ RF	6 h	Säure isoliert

Unter diesen durchgeführten Bedingungen konnte kein Produkt isoliert werden. Es wurde auch keine 4-O-Acylierung der Tetramsäure **141** beobachtet. Das Misslingen dieser Versuchsreihen könnte auf sterische Effekte des räumlich sperrigen Säurecyanids **105a** hindeuten, welches einen nucleophilen Angriff der Tetramsäure **141** erschwert.

2.4.2 Untersuchungen zur C-C-Knüpfung der C3-unsubstituierten N-methylierten Tetramsäuren mit der offenkettigen Polyencarbonsäure **106a**, Synthesepplan II

Da die bisherigen Versuche zur C3-Acylierung der Tetramsäure **141** mit dem Dekalinolycyanid **105a** nicht gelangen, wurde auf die C-C-Kupplung der Tetramsäuren mit der offenkettigen Polyencarbonsäure **106a** zurückgegriffen. In Analogie zu bereits bekannten C-C-Knüpfungsreaktionen

Carbonsäureimidazolid **193** zu bilden. Auch eine stufenweise Erhöhung der Menge an CDI bis zu 4.0 Äq. und Zugabe von katalytischen Mengen DMAP führten nicht zum gewünschten Erfolg (s. Tab. 15). Als weitere Methode wurde deshalb die Steglich-Aktivierung mit DCC **194** in Gegenwart von DMAP untersucht, mit der Yoshii et al. erfolgreich 4-*O*-Acyltetramsäuren herstellen konnten.^[57] Diese Steglich-Veresterung zeichnet sich auch dadurch aus, dass sie unter milden Bedingungen verläuft. Mechanistisch wird bei der Steglich-Veresterung die Carbonsäure **106a** mit DCC **194** zunächst in ein aktiviertes O-Acylisoharnstoffderivat **195** überführt. Der Einsatz von dem Acyltransferreagenz DMAP **204** ist jedoch effektiver, da das DMAP rasch am Carboxylkohlenstoff des Carbonsäureteils von **195** unter Bildung des Aktivesters **196** substituiert. Das Enolat der Tetramsäure **103a I** greift dann den Aktivester **196** unter Bildung des Alkylesters **112a** nucleophil an. Der Aktivester **196** besitzt ein höheres Acylierungspotential als der Alkylester **112a** und sorgt dafür, dass keine unerwünschten intramolekularen Reaktionen auftreten, sondern in Gegenwart der Tetramsäure die Veresterung in das 4-*O*-Acylderivat **112a** rasch erfolgt (s. Abb. 117).

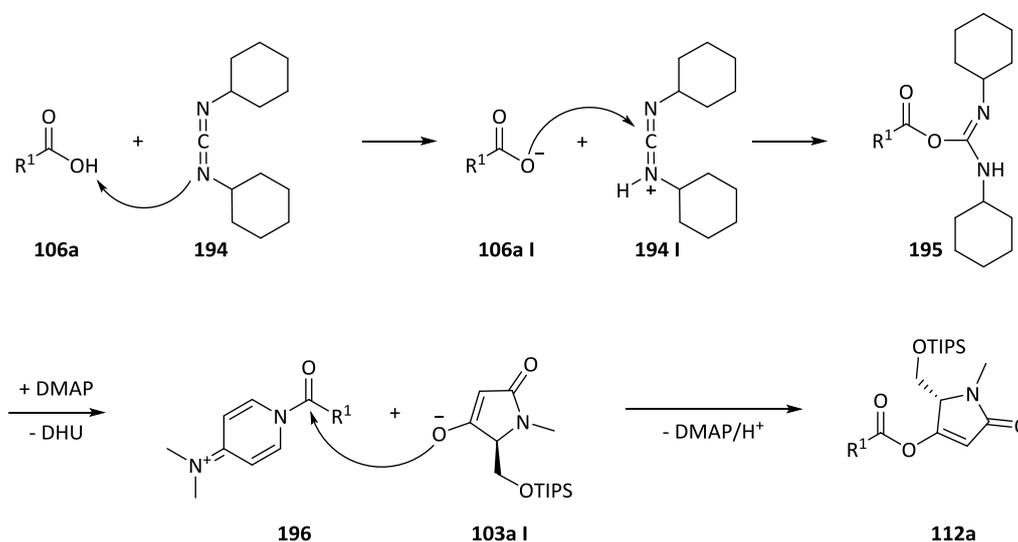


Abbildung 117: Allgemeiner Mechanismus der Steglich-Veresterung.

Zunächst wurde versucht, die beiden Tetramsäuren **103a** und **141** mit der Polyencarbonsäure **106a** analog der Yoshii-Bedingungen in abs. DCM in Gegenwart von DCC (1.1 Äq.) und DMAP (0.3 Äq.) zur Reaktion zu bringen. Nach einer Reaktionszeit von 24 h konnte mittels DC-Kontrolle und anschließender Aufarbeitung die 4-*O*-Acyltetramsäuren nicht nachgewiesen werden. Auch die Verwendung des Kupplungsreagenzes DCC im Überschuss bis zu 2.5 Äq. führte zu keiner 4-*O*-Acylierung. Mehr DMAP zeigte ebenfalls keinen positiven Einfluss auf die Reaktion (s. Tab. 15). Als sehr nachteilig stellte sich heraus, dass die synthetisch wertvolle Tetramsäure **103a** nicht mehr zurückgewonnen werden konnte. Es liegt die Vermutung nahe, dass die TIPS-Schutzgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen abgespalten wurde und aufgrund ihrer Polarität in der Wasserphase verblieb. Der Einsatz von EDC als weiteres Kupplungsreagenz führte ebenfalls nicht zum Erfolg, genauso wie auch die Aktivierung mit 4-Nitrophenol. Mechanistisch wird bei dieser Aktivierung die Carbonsäure **106a** mit EDC **197** zunächst in ein aktiviertes O-Acylisoharnstoffderivat **198** überführt, welches durch den Einsatz von 4-Nitrophenol in den Aktivesters **199** überführt wird. Dieser Aktivester **199** wird nucleophil von dem Enolat der Tetramsäure **103a** unter 4-*O*-Acylierung angegriffen (s. Abb. 118).

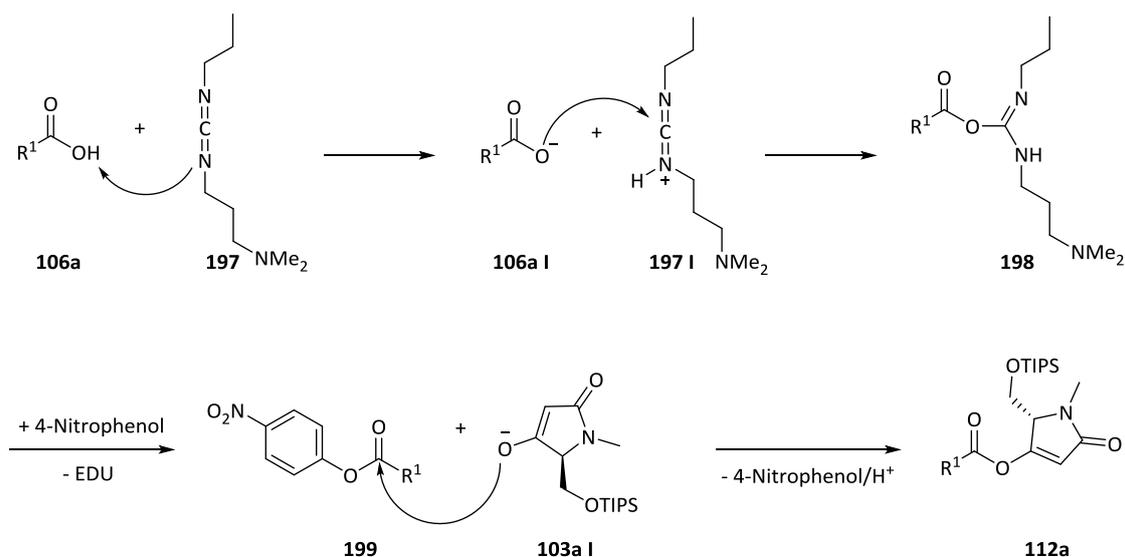
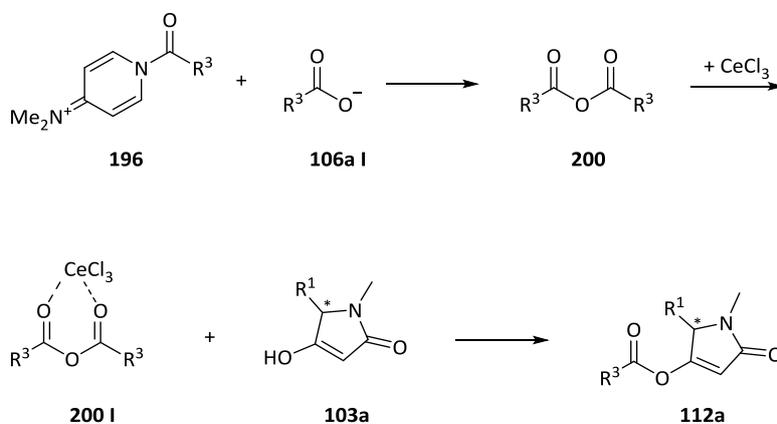


Abbildung 118: Aktivierung mit 4-Nitrophenol.

Greco et al.^[60] konnten zeigen, dass die Lewisäure CeCl_3 die Steglich-Veresterung bezüglich Aktivierung der Carbonsäure günstig beeinflusst (s. Kapitel 1.3.2.1). Unter Steglich-Bedingungen kann als Nebenprodukt das Anhydrid **200** gebildet werden, dieses wird durch den Cokatalysator CeCl_3 aktiviert **200 I** und dadurch kann ein nucleophiler Angriff der Tetramsäure **103a** unter Bildung des 4-*O*-Acylderivates **112a** besser erfolgen.

Abbildung 119: Allgemeiner Mechanismus der Steglich-Veresterung nach Greco et al.^[60]

Um zu überprüfen, ob sich diese Reaktionsbedingungen auch auf die Polyencarbonsäure **106a** übertragen lassen könnten, wurde die Steglich-Veresterung noch einmal aber unter Zugabe von 20 mol % $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ als Cokatalystor durchgeführt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur konnte allerdings keine 4-*O*-Acylierung nachgewiesen werden. Nach diesen erfolglosen Kupplungsversuchen, wurden Kupplungsreagenzien, die aus der Peptidchemie bekannt sind, in Betracht gezogen. Propanphosphonsäureanhydrid (T3P) ist ein aus der Peptidsynthese bekanntes, preiswertes Kupplungsreagenz. Ein Vorteil bei T3P besteht darin, dass es bei der Kupplungsreaktion wasserlösliche und daher leicht abtrennbare Phosphonat-Nebenprodukte bildet. Leider führte auch die Verwendung von T3P (2.0 Äq.) als Kupplungsreagenz in Gegenwart von TEA und DMAP nicht zum gewünschten Ergebnis. Entweder bildet sich aus sterischen Gründen der Aktivester mit T3P nicht aus oder die

nachfolgende Umsetzung mit der Tetramsäure **103a** kann aufgrund ungünstiger sterischer Verhältnisse nicht stattfinden. Aufgrund des Verlustes der wertvollen Tetramsäure **103a** bei den vorherigen Kupplungsversuchen wurden die weiteren Untersuchungen nur mit der Benzyltetramsäure **141** als Testsystem durchgeführt. Als weitere Methode zur Generierung eines Aktivesters könnte die Umsetzung der Säure **106a** mit Chlorameisensäureethylester **201** nach Schobert et al. dienen.^[56] Zunächst wurde die Säure **106a** durch Reaktion mit dem Chlorameisensäureethylester **201** in das gemischte Anhydrid **202 I** überführt, wobei das entstehende HCl als Triethylammoniumhydrochlorid abgefangen wurde. Anschließend erfolgt der nucleophile Angriff der Tetramsäure **141** unter Bildung des 4-*O*-Acyltetramsäurederivats **112b**, welches in einer Ausbeute von 59 % isoliert werden konnte. Sobald der Reaktionsansatz mit einer kleineren Ansatzgröße (< 500 mg) an Tetramsäure **141** gefahren wurde, konnte kaum Umsatz nachgewiesen werden.

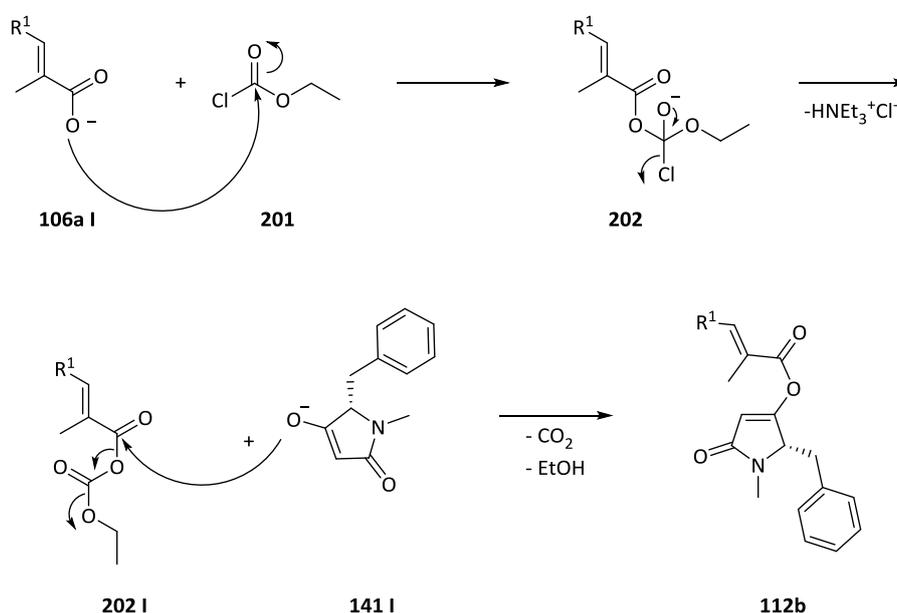


Abbildung 120: Allgemeiner Mechanismus zur Bildung des 4-*O*-Acylderivats **112b** mit Chlorameisensäureethylester **201**.

Als Nebenprodukte wurde das 4-*O*-Ethoxycarbonyltetramat **203** mit 12 % Ausbeute und der Polycarbonsäureethylester **118** mit 11 % Ausbeute identifiziert. In Abb. 121 und 122 ist die mögliche Bildung beider Nebenprodukte dargestellt.

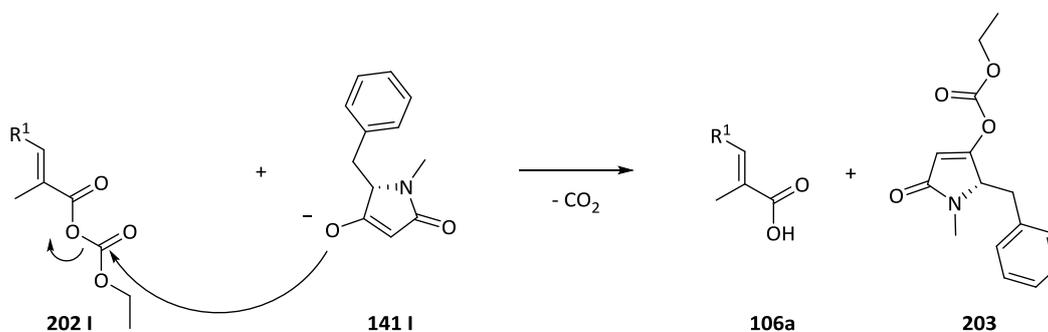


Abbildung 121: Bildung des Nebenproduktes **203**.

Vermutlich kommt es bei der Bildung des gemischten Anhydrids **202 I** zur Umesterung unter Bildung des Ethylesters **118**.

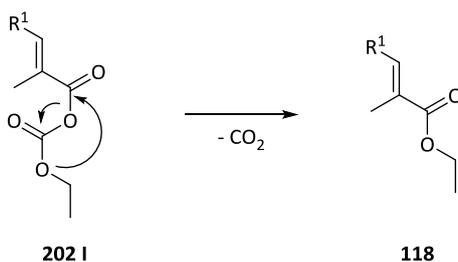


Abbildung 122: Mechanismus der Umesterung.

Bei Anwendung dieser Methode sollte auf jeden Fall darauf geachtet werden, dass kein Überschuss an Chlorameisensäureethylester **201** eingesetzt wird. In der Tab. 15 sind die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse aller durchgeführten Kupplungsversuche mit den unterschiedlich eingesetzten Kupplungsreagenzien zusammengefasst.

Tabelle 15: Durchgeführten Kupplungsversuche.

Versuche	Kupplungsreagz.	Edukte	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
1 ^[122]	CDI (2.0 Äq.)	Säure 106a (1.0 Äq.)	DCM/ 0 °C	8 h	Edukt 106a isoliert
2	CDI (2.0 Äq.)	Säure 106a (1.0 Äq.)	DCM/ RT	72 h	Edukt 106a isoliert
3	CDI (3.0 Äq.)	Säure 106a (1.0 Äq.), Tetramsäure 103a (1.2 Äq.)	DCM/RF	8 h	Edukt 106a isoliert
4	CDI (4.0 Äq.)	Säure 106a (1.1 Äq.), Tetramsäure 103a (1.4 Äq.)	THF/RT	72 h	Edukt 106a isoliert
5	CDI (4.0 Äq.)	Säure 106a (1.1 Äq.), Tetramsäure 103a (1.4 Äq.)	THF/RF	8 h	Edukt 106a isoliert
6	CDI (4.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.)	Säure 106a (1.1 Äq.), Tetramsäure 103a (1.4 Äq.)	THF/RT	24 h	Edukt 106a isoliert
7	EDC (1.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.)	Säure 106a (1.0 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	24 h	Edukt 106a isoliert
8	EDC (2.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.)	Säure 106a (1.0 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	DCM/ 0 °C - RT	24 h	Edukt 106a isoliert

2 Spezieller Teil

9 ^[123]	EDC (1.5 Äq.), 4-Nitrophenol (1.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.)	Säure 106a (1.1 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	24 h	Edukt 106a isoliert
10 ^[123]	EDC (1.0 Äq.), 4-Nitrophenol (1.0 Äq.), DMAP (0.3 Äq.)	Säure 106a (1.0 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	DCM/RF	8 h	Edukt 106a isoliert
11 ^[32]	DCC (1.2 Äq.), DMAP (0.3 Äq.).	Säure 106a (1.1 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	24 h	Edukt 106a isoliert
12	DCC (1.4 Äq.), DMAP (1.0 Äq.).	Säure 106a (1.1 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	48 h	Edukt 106a isoliert
13	DCC (2.5 Äq.), DMAP (1.0 Äq.).	Säure 106a (2.0 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	THF/RT	24 h	Edukt 106a isoliert
14	DCC (2.5 Äq.), DMAP (0.2 Äq.), CeCl ₃ ·7H ₂ O (0.2 Äq.).	Säure 106a (2.0 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	THF/RT	24 h	Edukt 106a isoliert
15	DCC (2.5 Äq.), DMAP (0.5 Äq.), CeCl ₃ ·7H ₂ O (0.5 Äq.).	Säure 106a (2.0 Äq.), Tetramsäuren 103a/141 (1.0 Äq.)	THF/RF	8 h	Edukt 106a isoliert
16 ^[124]	T3P (2.0 Äq.), TEA (3.0 Äq.).	Säure 106a (1.1 Äq.), Tetramsäure 103a/141 (2.0 Äq.)	THF/0 °C - RT	48 h	Edukt 106a isoliert
17 ^[124]	T3P (2.0 Äq.), TEA (3.0 Äq.), DMAP (0.2 Äq.).	Säure 106a (1.1 Äq.), Tetramsäure 103a/141 (2.0 Äq.)	THF/RT	48 h	Edukt 106a isoliert
18 ^[43]	Chlorameisensäure ethylester (1.3 Äq.), TEA (2.3 Äq.).	Säure 106a (1.0 Äq.), Tetramsäure 141 (1.0 Äq.)	THF/0 °C - RT	18 h	35 %, 4- <i>O</i> -Acylprodukt 112b
19	Chlorameisensäure ethylester (0.80 Äq.), TEA (2.3 Äq.).	Säure 106a (1.0 Äq.), Tetramsäure 141 (1.2 Äq.)	THF/0 °C - RT.	24 h	59 %, 4-<i>O</i>-Acylprodukt 112b

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die beste Bedingung für die 4-*O*-Acylierung der Tetramsäure **141** in der Verwendung von Chlorameisensäureethylester **201** (0.80 Äq.) in THF bestand. Diese Aktivierungsmethode könnte auch auf die Tetramsäure **103a** übertragen werden. Somit standen noch die Untersuchungen zur Umlagerung der 4-*O*-Acyltetramsäure **112b** in die *C3*-acylierte

Tetramsäure **109a** an. Diese Umlagerung kann baseninduziert und/oder lewissäurekatalysiert durchgeführt werden. Sie verläuft vermutlich analog der *Friesschen* Verschiebung.



Abbildung 123: Geplante *Friessche* Verschiebung.

Zunächst wurde die 4-*O*→*C*3-Umlagerung nach der Methode von Schobert et al.^[56] durchgeführt. In Gegenwart von wasserfreiem CaCl_2 als Lewisäure und DMAP wurde das 4-*O*-Acyledukt **112b** 12 h bei RT gerührt. Mechanistisch betrachtet könnte sich zunächst durch den nucleophilen Angriff des DMAPs **204** unter Bindungsbruch das Amid **192** bilden, wobei die freiwerdende Tetramsäure **141 I** und das Amid **192** über die Carboxylgruppe von **192** und das Enolat von **141 I** durch das CaCl_2 eng koordiniert bleiben. Die Tetramsäure könnte dann mit dem Arylammoniumsalz **192** über das nucleophile *C*3-Atom von **141 I** die C-C-Knüpfung eingehen.

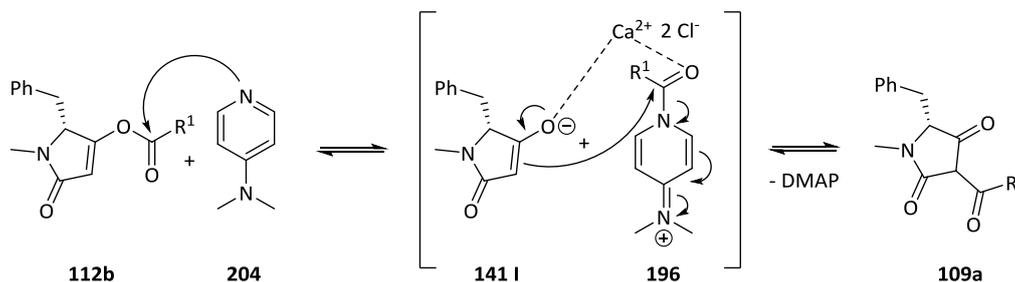


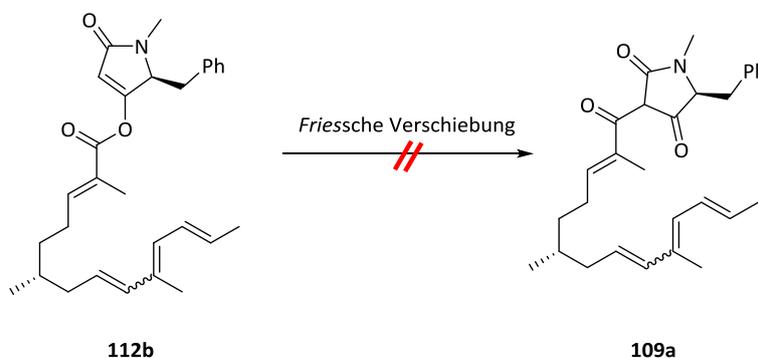
Abbildung 124: Vorgeschlagener Mechanismus der lewissäurekatalysierten *Friesschen* Verschiebung.

Allerdings konnte auch nach einer längeren Reaktionszeit von 24 h kein Produkt nachgewiesen werden. Als weitere Methode für die 4-*O*→*C*3-Umlagerung wurde die Reaktion mit Acetoncyanohydrin und TEA in abs. Acetonitril untersucht.^[125] Aber auch unter diesen Bedingungen ist es nicht gelungen, die gewünschte baseninduzierte *Friessche* Verschiebung in Gang zu setzen. Als weitere Methode wurden dann die Reaktionsbedingungen von Yoda et al. angewandt^[44]. Hierfür wurde nur TEA als Base eingesetzt ohne den Einsatz einer Lewisäure. Diese führten leider auch nicht zum gewünschten Umlagerungsprodukt **109a**. In der Tab. 16 sind die verschiedenen Reaktionsbedingungen zur geplanten 4-*O*→*C*3-Umlagerung zusammengefasst.

Tabelle 16: Durchgeführten Versuche zur 4-O→C3-Umlagerung des Eduktes **112b**.

Versuche	Reagenzien	Edukt	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergbenis
1 ^[56]	CaCl ₂ (2.0 Äq.), DMAP (2.0 Äq.)	Edukt 112b (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	24 h	Zersetzung
2 ^[44]	CerCl ₃ (1.5 Äq.), DMAP (0.3 Äq.)	Edukt 112b (1.0 Äq.)	DCM/RT	8 h	Zersetzung
3 ^[125]	TEA (2.0 Äq.), Acetocyanhydrin (0.3 Äq.)	Edukt 112b (1.0 Äq.)	Acetonitril/0 °C	8 h	Edukt 184
4	TEA (2.0 Äq.), Acetocyanhydrin (0.3 Äq.)	Edukt 112b (1.0 Äq.)	Acetonitril/RF	8 h	Zersetzung
5	TEA (1.5 Äq.)	Edukt 112b (1.0 Äq.)	DCM/RT	48 h	Edukt 184
6	TEA (2.0 Äq.)	Edukt 112b (1.0 Äq.)	THF/RF	8 h	Zersetzung

Trotz vielfältiger und unterschiedlichster Reaktionsbedingungen ist es nicht gelungen, die *Friessche* Verschiebung in Gang zu setzen. So führte weder eine baseninduzierte noch eine lewissäurekatalysierte *Friessche* Verschiebung zu einer Umlagerung der **112b** in die 3-Acyltetramsäure **109a**.

Abbildung 125: Gescheiterte *Friessche* Verschiebung.

J. Uhrmacher konnte in ihrer Masterarbeit in 30 %iger Ausbeute die 4-O-acylierte Tetramsäure **206** aus der Tiglinsäure **205** und der *L*-Benzyltetramsäure **141** herstellen, wobei sie die ausgearbeiteten Bedingungen wie bei der Steglich-Veresterung anwandte. Diese 4-O-Tetramsäure **206** diente als Testsubstanz für ihre Untersuchungen zur *Friesschen* Verschiebung.^[89]

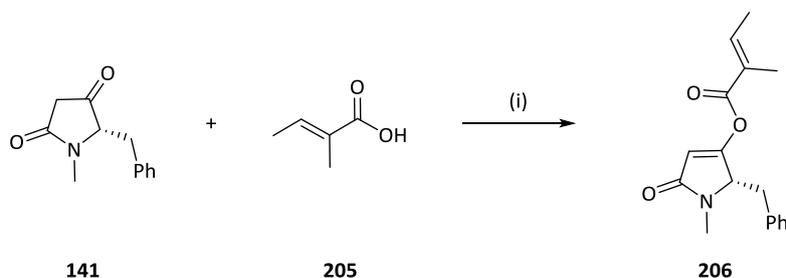


Abbildung 126: Synthese des 4-*O*-Acylderivats **206** von J. Uhrmacher.^[89]

Reagenzien und Bedingungen: i) DCC (1.1-1.4 Äq.), DMAP (0.2-0.3 Äq.), DCM, 0 °C - RT, **206** 30 %.

Die anschließenden Versuche zur 4-*O*→*C3*-Acyl-Umlagerung nach der modifizierten Methode von Schobert et al.^[56] führte auch bei dieser strukturell einfachen 4-*O*-Acyltetramsäure nicht zur gewünschten *C3*-acylierten Tetramsäure **206**.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die 4-*O*-Acylierung der beiden Tetramsäuren **103a** und **141** mit der Polyencarbonsäure **106a** als sehr schwierig herausstellte. Aber mit Chlorameisensäureethylester **201** als Aktivierungsreagenz konnte gezeigt werden, dass eine prinzipielle 4-*O*-Acylierung der Tetramsäure **141** mit dem Polyencarbonsäurederivat **202 I** in zufriedenstellenden Ausbeuten möglich ist. Ein Grund hierfür könnte die Abschirmung des aktivierten Carbonylsystems sein, welche für den nucleophilen Angriff der sperrigen Tetramsäure ungeeignet zu sein scheint. Hinzukommt der sterische Anspruch der Methylgruppe in α -Position der Polyencarbonsäure **106a**. Die anschließende *Friessche* Verschiebung unter den hier ausgewählten Reaktionsbedingungen zur *C3*-Acyltetramsäure **109a** konnte allerdings nicht erfolgreich durchgeführt werden. Hierfür könnte die Instabilität des Polyensystems unter den angewandten Reaktionsbedingungen ein Grund für die fehlgeschlagenen *Friessche* Verschiebungen sein, da es zur Zersetzung des Eduktes kam. Ebenfalls in dem sterischen Anspruch des Polyensystems. Nachdem die *Friessche* Verschiebung des 4-*O*-Tetramats **112b** unter den in Kapitel 2.4.1 beschriebenen Bedingungen nicht zur gewünschten *C3*-Acyltetramsäure **109a** geführt hatte, wurde die Aktivierung der Carbonsäure **106a** über ihr Säurechlorid **207** und dessen anschließende lewisäurekatalysierte C-C-Knüpfung mit der *C3*-unsubstituierten Tetramsäure **103a** unter Jones-Bedingungen^[6] untersucht.

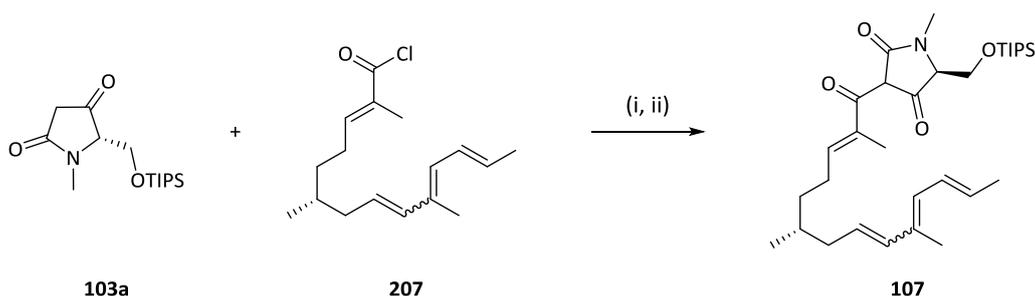


Abbildung 127: Modellgleichung zur C-C-Knüpfung unter Jones-Bedingungen.^[6]

Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 6-16 h, 80 °C - 90 °C; ii) MeOH, 2 h, RF.

Die Überführung der Carbonsäure **106a** in das Säurechlorid **207** bereitete unerwartete Schwierigkeiten. Umsetzungen der Carbonsäure **106a** mit Thionylchlorid zeigte bei RT keine Bildung des Säurechlorids. Erhitzen führte zu Zersetzung. Auch die Aktivierung mit Oxalylchlorid lieferte keine Umsetzung zu **207**.

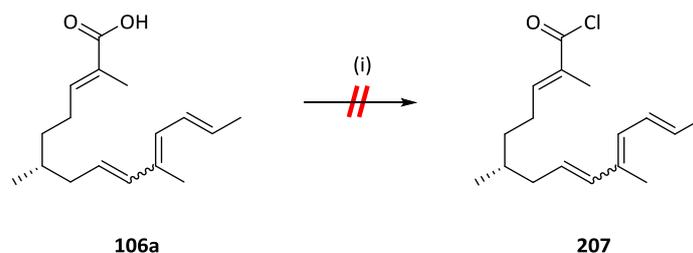
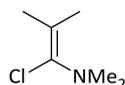


Abbildung 128: Geplante Synthese des Säurechlorids **207**.

Reagenzien und Bedingungen: i) SOCl_2 (1.0 Äq.), DMF (Kat.), **207** 0 %.

Es ist davon auszugehen, dass das Polyketidsystem aufgrund seiner vier Doppelbindungen unter diesen Bedingungen nicht stabil ist. Mit dem *Ghosez*-Reagenz (1-Chlor-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamin) **208** besteht die Möglichkeit, die Carbonsäure **106a** unter milderen Bedingungen in das gewünschte Carbonsäurechlorid **207** zu überführen, weil die Reaktion aufgrund der Aminogruppe des *Ghosez*-Reagenzes **208** in einem säurefreien Reaktionsmedium verläuft.



208 *Ghosez*-Reagenz

Abbildung 129: *Ghosez*-Reagenz **208**.

Vermutlich führte die Verwendung des *Ghosez*-Reagenzes ebenfalls nicht zum Säurechlorid **207**, da die nachfolgende C3-Acylierung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Eine Analyse des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohgemisches zeigte keine Hinweise auf eine mögliche IMDA Cycloaddition. Cyanurchlorid **209** ist ein weiteres mildes Chlorierungsmittel. Bei dieser Reaktion greift zunächst das Carboxylat **106a** nucleophil an Cyanurchlorid **209** unter Bildung des Zwischenproduktes **210** an. Durch Abspaltung des Chlorids wird der Aktivester **210** gebildet, welcher eine höhere Carbonylaktivität als das Edukt aufweist. Anschließend greift das Chlorid-Ion nucleophil am Aktivester **210** unter Bildung des Säurechlorids **207** und Cyanursäure **211** an. Ein Vorteil von Cyanurchlorid ist die geringe Hydrolyseempfindlichkeit des Reagenzes und die einfache Abtrennung der Cyanursäure durch Filtration. Allerdings muss die anschließende Aufarbeitung unter Luftausschluss erfolgen.

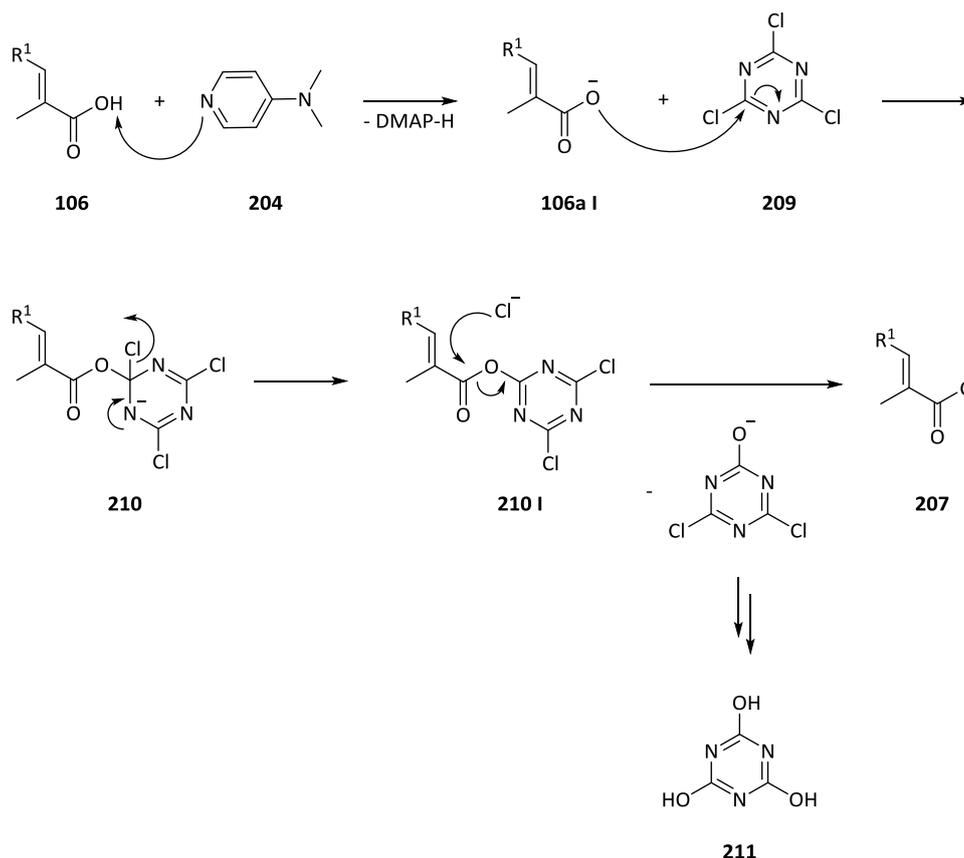


Abbildung 130: Prinzipieller Mechanismus der Säurechloridherstellung mit Cyanurchlorid.

Vermutlich fand unter Verwendung des Cyanurchlorids auch keine Umsetzung zum Säurechlorid **207** statt, da die nachfolgende direkte C3-Acylierung der Tetramsäure **103a** nicht nachgewiesen werden konnte. Anhand der DC-Kontrolle und aufgrund der Analyse des Spektrums des Rohproduktgemisches kann von Zersetzung sowohl der Tetramsäure **103a** als auch des Polyensystems **106a** ausgegangen werden. Somit kann festgehalten werden, dass die Synthese der Diels-Alder-Vorstufen **107** bzw. **109a** weder über eine 4-O-Acylierung mit anschließender *Friesschen* Verschiebung noch über direkte C3-Acylierungsmethoden unter den beschriebenen Bedingungen gelungen ist. Weitere Untersuchungen zur Kupplung von den Tetramsäuren mit dem Polyencarbonsäuresystem **106a** wurden aufgrund der Annahme, dass die α -Methyl- α,β -ungesättigte Carbonsäure **106a** zu sperrig und empfindlich für die Syntheseroute II zu sein scheint, verworfen.

2.4.3 Untersuchungen zur C3-Acylierung der Tetramsäure **141** mit einem kürzeren Carbonsäurederivat, Synthesepfad III

Nach diesen erfolglosen Untersuchungen, die beiden Synthesebausteine, die Tetramsäuren und die Polyencarbonsäure **106a** zu der Diels-Alder-Vorstufe **107** zu koppeln, wurde die Synthesestrategie III verfolgt. Diese bestand darin, die Phosphonotetramsäure **115a** als Modellverbindung für eine anschließende HWE-Reaktion mit dem Aldehyd **113** zu synthetisieren. Diese Reaktionssequenz würde ebenfalls die DA-Vorstufe **109a** liefern.

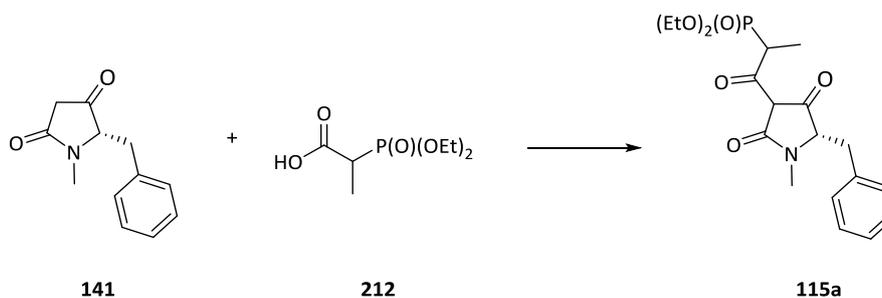


Abbildung 131: Modellgleichung zur Entwicklung eines Testsystems zur Synthese der Phosphonotetramsäure **115a**.

Auch bei diesen Kupplungsversuchen wurde zunächst die Tetramsäure **141** als Testsubstanz eingesetzt. Die Phosphonsäure **212** wurde literaturbekannt durch Verseifung des Phosphonsäureethylesters **213** mit einer Ausbeute von 95 % erhalten.^[126]

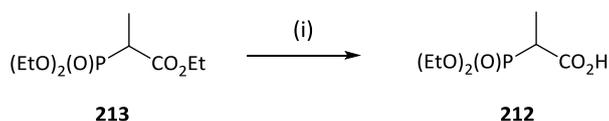


Abbildung 132: Literaturbekannte Verseifung des Phosphonsäureethylesters **213**.^[126]

Reagenzien und Bedingungen: i) 10 N NaOH, 1 h, 0 °C - RT, **212** 95 %.

Als erstes wurde versucht, die Phosphonsäure **212** unter Steglich-Bedingungen mit DCC **194** und DMAP **204** als Aktivierungsreagenzien mit der Tetramsäure **141** zur Phosphonotetramsäure **115a** zu verknüpfen. Dies gelang nicht.

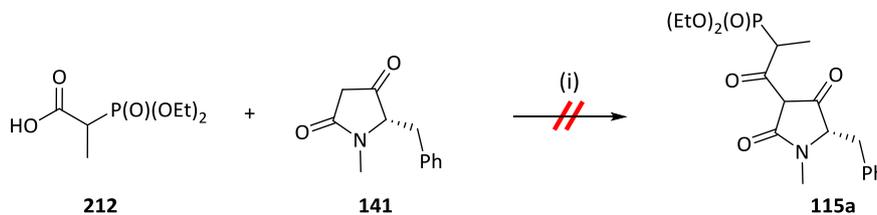


Abbildung 133: C-C-Kupplung zur Synthese der Phosphonotetramsäure **115a**.

Wie aus der Tab. 17 ersichtlich führten weitere Reaktionen mit anderen Kupplungsreagenzien nicht zu dem gewünschten Produkt **115a**.

Tabelle 17: Durchgeführten Kupplungsversuche.

Versuche	Kupplungsreagenzien	Edukte	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
1	EDC (1.1 Äq.), DMAP (0.2 Äq.)	Säure 212 (1.0 Äq.), Tetramsäure 141 (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	48 h	Edukt 212 isoliert

2	EDC (1.1 Äq.), DMAP (1.0 Äq.)	Säure 212 (1.0 Äq.), Tetramsäure 141 (1.0 Äq.)	DCM/RF	8 h	Edukt 212 isoliert
3 ^[64]	DCC (1.2 Äq.), DMAP (0.2 Äq.)	Säure 212 (1.0 Äq.), Tetramsäure 141 (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	48 h	Edukt 212 isoliert

Als nächste Möglichkeit wurde analog einem Protokoll von Moloney et al.^[64] versucht, die Phosphonotetramsäure **115a** über die Tetramsäure **141** und deren anschließende Umsetzung mit Triethylphosphit zu synthetisieren. Hierfür musste zunächst die 2-Brompropionsäure **214** unter Steglich-Bedingungen mit der Tetramsäure **141** zur Brommethyl-substituierten Tetramsäure **215** gekuppelt werden. Moloney et al. beschreiben bei dieser Reaktion die direkte C3-Acylierung (s. Kap. 1.3.3.4).

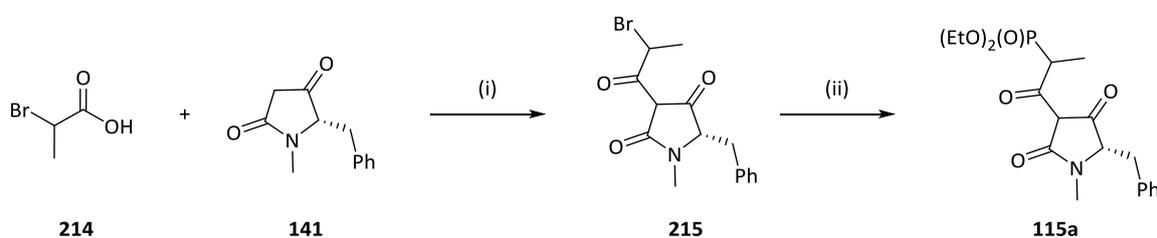


Abbildung 134: Modellgleichung zur Synthese der Phosphonotetramsäure **115a** nach Moloney et al.^[64]

Reagenzien und Bedingungen: i) C-C-Kupplung unter passenden Bedingungen; ii) Triethylphosphit.

In der Tab. 18 sind die Reaktionsbedingungen der Kupplungsversuche zwischen der Tetramsäure **141** und der 2-Brompropionsäure **214** aufgelistet.

Tabelle 18: Getesteten Kupplungsreagenzien.

Versuche	Kupplungs- reagenzien	Edukte	Lsgm./Temp.	Zeit	Ergebnis
1	EDC (1.1 Äq.), DMAP (0.2 Äq.)	Säure 214 (1.0 Äq.), Tetramsäure 141 (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	24 h	Edukt 214 isoliert
2 ^[64]	DCC (1.2 Äq.), DMAP (0.8 Äq.)	Säure 214 (1.0 Äq.), Tetramsäure 141 (1.0 Äq.)	DCM/0 °C - RT	24 h	Edukt 214 isoliert
3 ^[127]	Chlorameisensäureethyl- ester (0.80 Äq.), TEA (2.0 Äq.)	Säure 214 (1.0 Äq.), Tetramsäure 141 (1.0 Äq.)	THF/0 °C - RT	18 h	55 % 4-O- acyliertes Produkt 216

Keiner der getesteten Kupplungsreagenzien führte zu der direkten C3-Acylierung der Tetramsäure **215**. Als Hauptprodukt bildete sich allerdings nur das 4-O-Acylderivat **216**. Bei Einsatz von Chlorameisensäureethylester **201** konnte das 4-O-acylierte Produkt **216** mit 40 % Ausbeute isoliert werden. Auch bei dieser Methode bildeten sich als unerwünschte Nebenprodukte das 4-O-Tetramsäurecarbamat **203** und der Ethylester **217**. Bei Verwendung der anderen Kupplungsmethoden 1 und 2 konnte weder das 4-O- noch das C3-acylierte Produkt isoliert werden.

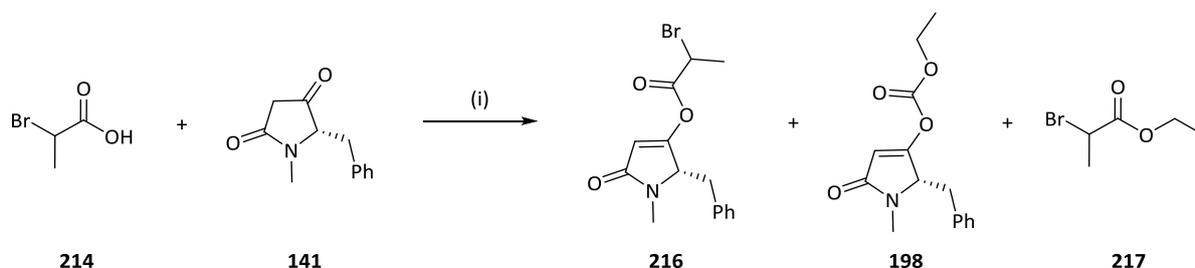


Abbildung 135: Synthese zur 4-O-acylierten Tetramsäure **216**.

Reagenzien und Bedingungen: i) ClCO₂Et, TEA, THF, 0 °C - RT, 24 h, **216** 40 %.

Die in Tab. 18 durchgeführten Experimente lieferten nur die 4-O-acylierte Tetramsäure **216**, so dass noch eine nachfolgende Umlagerungsreaktion zur C3-acylierten Tetramsäure **215** durchgeführt werden musste. Diese 4-O→C3-Acylierung wurde zunächst analog der Vorschrift von Schobert et al. mittels DMAP und CaCl₂ untersucht. Da bei dieser Reaktion keine Umsetzung stattfand, wurden die Reaktionsbedingungen variiert (s. Tab. 19). Alle untersuchten Reaktionsbedingungen zeigten keine Umsetzung des Edukts **216**. Für eine erfolgreiche Umlagerung müssten zunächst verschiedene andere Lewisäuren oder baseninduzierte Reaktionsbedingungen getestet werden.

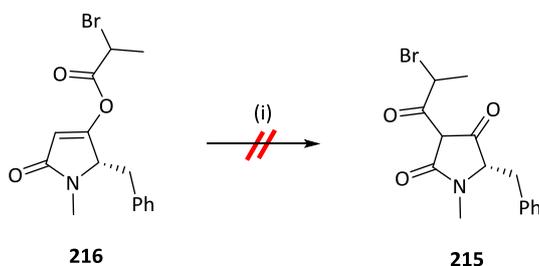


Abbildung 136: Versuch 4-O→3C-Acyl-Umlagerung nach Schobert et al. ^[56]

Reagenzien und Bedingungen: i) a) DMAP, CaCl₂, THF; **215** 0 %; b) Acetoncyanhydrin, TEA, THF, **215** 0 %.

Tabelle 19: Getestete *Friessche* Verschiebung.

Versuche	Reagenzien	Temp./Zeit	Ergebnis
1 ^[56]	DMAP (2.0 Äq.), CaCl ₂ (2.0 Äq.), 4-O-Acylderivat 216 (1.0 Äq.), THF	0 °C-RT/ 48 h	Edukt 216 isoliert
2 ^[125]	Acetoncyanhydrin (0.3 Äq.), TEA (1.2 Äq.), 4-O-Acylderivat 216 (1.0 Äq.), THF	RT/ 24 h	Edukt 216 isoliert

Grundsätzlich stellte bei allen drei Syntheserouten die C3-Acylierung der Tetramsäuren mit den verschiedenen Carbonsäurederivaten ein Problem dar. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die C3-Acylierung der Tetramsäuren mit α -verzweigten Carbonsäurederivaten trotz breiten Variationen von Methoden und Bedingungen nicht gelingt.

2.5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit Untersuchungen zur Totalsynthese des Equisetin Analogons CJ-21,058 **11**. Hierfür wurden drei Synthesestrategien ausgearbeitet, bei denen eine C3-Acylierung der beiden Tetramsäuren **103a** und **141** mit dem Dekalinoylcyanid **105a**, der passenden Dekalinvorstufe **106a** und der Phosphonsäure **212** die entscheidenden Schlüsselschritte darstellten.

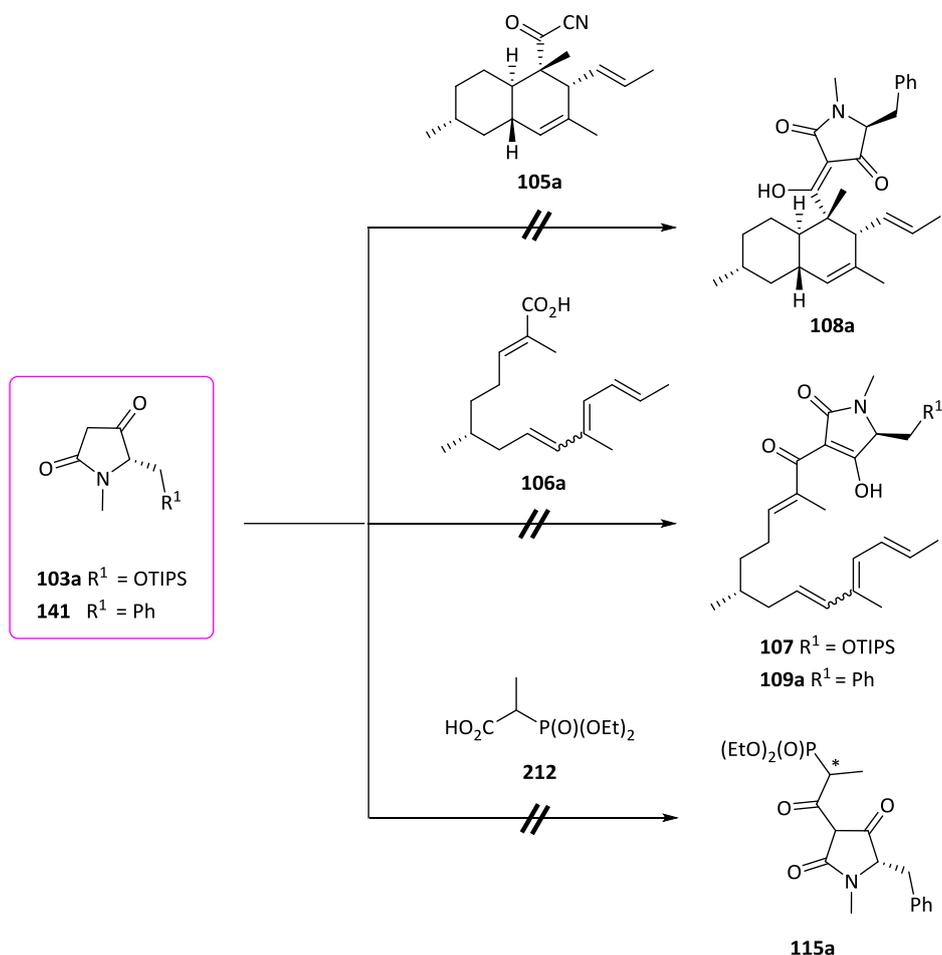


Abbildung 137: Reaktionsschema der untersuchten Schlüsselreaktionen.

Die drei Syntheserouten unterscheiden sich hauptsächlich in den Synthesen der für jede Route spezifischen Reaktionspartner für die Tetramsäure **103a**, die als weiterer zentraler Baustein für alle drei Synthesestrategien gemeinsam gebraucht wurde. Diese konnte aus den geschützten *N*-Methyl-*L*-serinalkylestern **122c,e** in einer DAW-Reaktion und anschließender Schutzgruppenabspaltung racemisierungsfrei und unter milden Bedingungen hergestellt werden. Der *N*-Methyl-*L*-serinalkylester **122c** und vier weitere analoge Derivate wurden in 8 Stufen aus *L*-Serin **102** hergestellt. Zunächst

konnte hierfür in 5 Synthesestufen das Fmoc-geschützte *N*-methylierte *L*-Serin **134** racemisierungsfrei hergestellt werden.

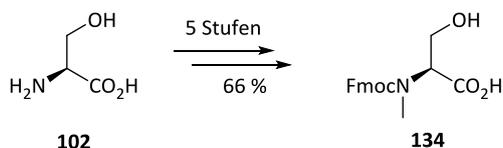
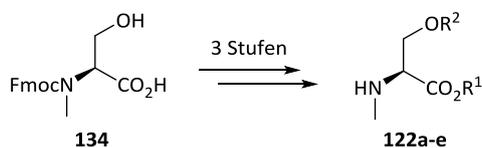


Abbildung 138: Synthese des *N*-methylierten *L*-Serins **134**.

Für die anstehende DAW-Reaktion konnte aus dem Fmoc-geschützten *N*-Methyl-*L*-serin **134** über eine Veresterung, Überführung der OH-Gruppen in Silylether und abschließende Abspaltung der Fmoc-Gruppe die geschützten *N*-methylierten *L*-Serinderivate **122a-e** in mäßigen bis guten Ausbeuten hergestellt werden.



- 122a** R¹ = PMB, R² = TBS, 29 % (über 3 Stufen)
122b R¹ = PMB, R² = TBDPS, 37 % (über 3 Stufen)
122c R¹ = PMB, R² = TIPS, 45 % (über 3 Stufen)
122d R¹ = Bn, R² = TBDPS, 49 % (über 3 Stufen)
122e R¹ = Bn, R² = TIPS, 52 % (über 3 Stufen)

Abbildung 139: Synthese der freien *N*-methylierten Amine.

Die Ergebnisse der durchgeführten DAW-Reaktionen der *N*-methylierten *L*-Serinderivate mit dem Bestmann-Ylid **46** zeigten, dass die Tetramsäure **103a** unter milden Reaktionsbedingungen in guten Ausbeuten zugänglich war. Als besonders geeignet für diese Reaktion stellte sich das *N*-Methyl-*L*-serin **122c** heraus, das in 60 % Ausbeute über 2 Stufen die Tetramsäure **103a** lieferte.

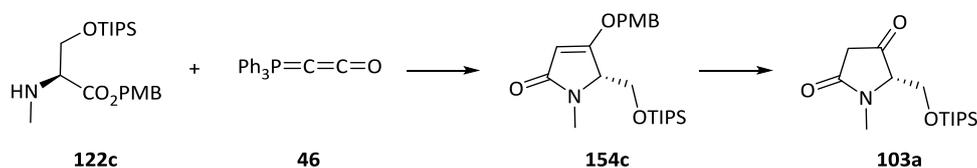


Abbildung 140: Synthese der Tetramsäure **103a**.

Es gelang auch, mit dieser ausgearbeiteten Synthesesequenz ausgehend von der Aminosäure *L*-Phenylalanin **137** über 7 Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von 8 % die *N*-Methylbenzyltetramsäure **141** herzustellen.

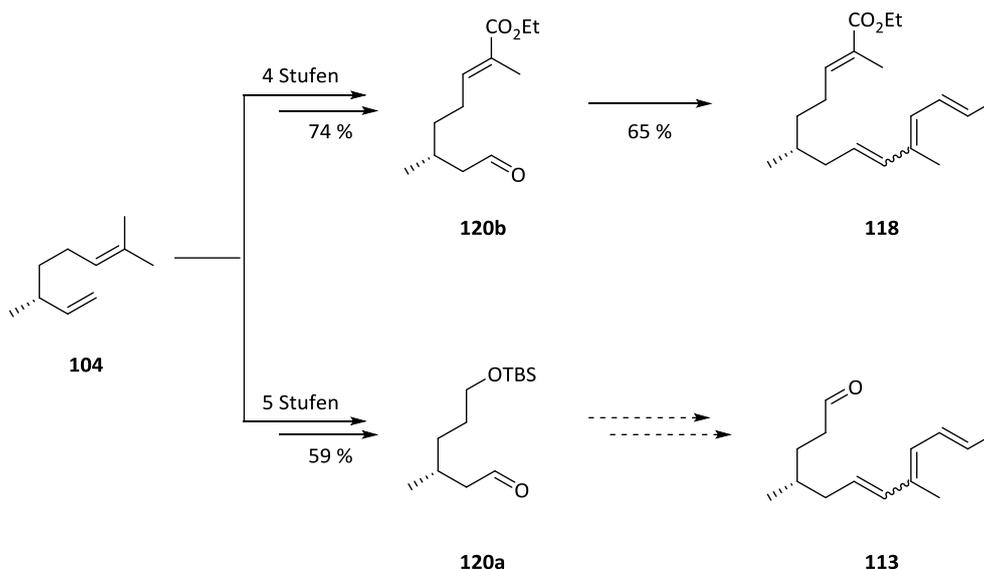


Abbildung 144: Synthese der beiden Bausteine für den Syntheseweg I, II und III.

Das für die Syntheseroute I benötigte Dekalinoylcyanid **105a** konnte dann ausgehend von dem bereits hergestellten Polyencarbonsäureethylester **118** in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Zunächst wurde dieser in einer Reduktions-Oxidations-Sequenz in den Aldehyd **126** überführt, welcher dann unter lewis-sauren Bedingungen in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zum Dekalinaldehyd **127c** cyclisierte.

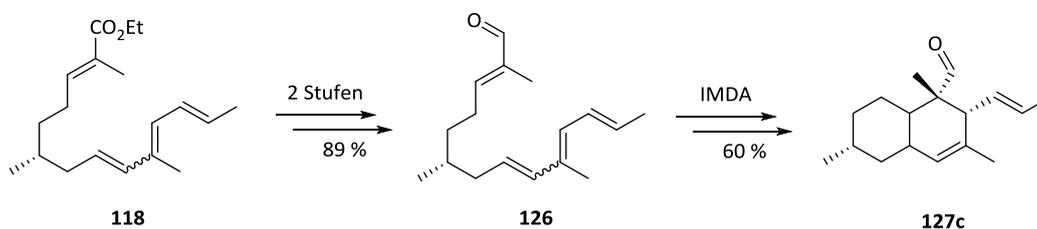


Abbildung 145: Synthese des Dekalinaldehyds **127c**.

Im Anschluss daran wurde der Aldehyd **127c** in drei Stufen über das entsprechende *O*-Silylethercyanid, anschließende Abspaltung der Silylgruppe und Oxidation des Cyanhydrins mit einer Gesamtausbeute von 68 % in das Säurecyanid **105a** überführt.

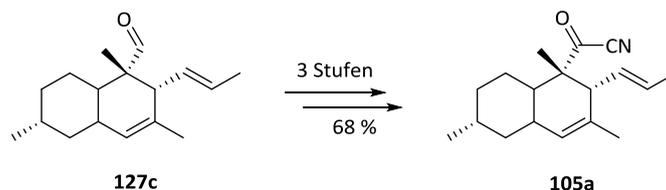
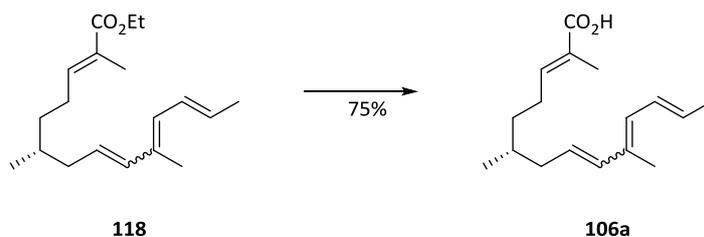
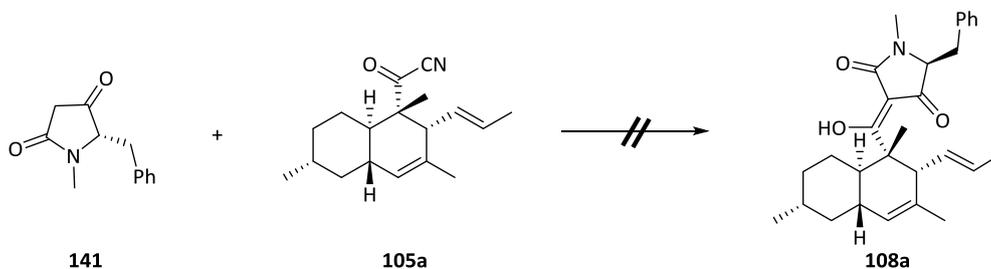


Abbildung 146: Synthese des Säurecyanids **105a**.

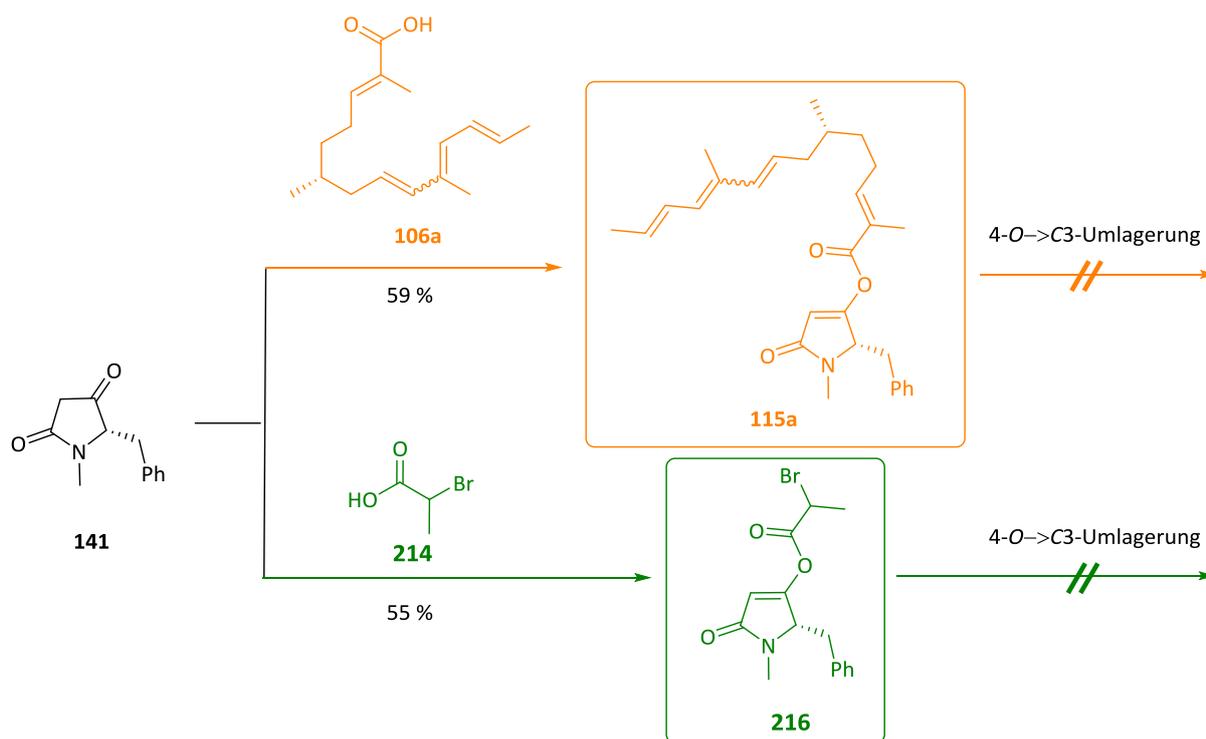
Für die Syntheseroute II wurde der Polyencarbonsäureethylester **118** zur Polyencarbonsäure **106a** in guten Ausbeuten verseift.

Abbildung 147: Verseifung des Polyencarbonsäureethylesters **118**.

Die anschließenden Untersuchungen zur Verknüpfung von dem Dekalinoylcyanid **105a** mit der Tetransäure **141** führten nicht zum gewünschten Erfolg. Die vielfältig untersuchten Reaktionsbedingungen zeigten, dass keine C3-Acylierung der Tetransäure stattfand. In den meisten Fällen wurde nach Aufarbeitung die Dekalincarbonsäure isoliert. Ein Grund könnte in dem Dekalinoylcyanid **105a** mit seinem sterisch anspruchsvollen quartären Kohlenstoff liegen, welches einen nucleophilen Angriff der Tetransäure unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen nicht zulässt. Eine 4-O-Acylierung der Tetransäure konnte auch nicht festgestellt werden.

Abbildung 148: Gescheiterte C3-Acylierung mit dem Säurecyanid **105a**.

Als Alternative wurden dann Reaktionen zur Verknüpfung von der Polyencarbonsäure **106a** mit den Tetransäuren **103a** und **141** durchgeführt. Leider konnte auch hierbei das Polyencarbonsäurederivat **106a** nicht mit den Tetransäuren in der C3-Position verknüpft werden. Die anvisierte 4-O-Acylierung der Tetransäuren wurde über verschiedenste Aktivierungsmethoden der Polyencarbonsäure **106a** untersucht. Unter den breit variierten Reaktionsbedingungen erfolgte eine 4-O-Acylierung der *N*-Methyl-benzyltetransäure **141** mit der Carbonsäure **106a** in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester und TEA als Aktivierungsreagenzien in einer Ausbeute von 59 %. Die anschließende *Friessche* Verschiebung zur DA-Vorstufe **109a** konnte leider nicht unter den untersuchten Bedingungen erfolgreich bewerkstelligt werden. Als weitere Alternative für die DA-Vorstufe **109a** wurde der Syntheseweg III untersucht. Hierfür wurde die Phosphontetransäure **115a** benötigt. Die 4-O-Acylierung der Tetransäure **141** mit der 2-Brompropionsäure **214** gelang in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester und TEA zur 4-O-acylierten Tetransäure **216**. Leider konnte auch mit diesem Derivat keine *Friessche* Verschiebung zur C3-Verknüpfung nachgewiesen werden.

Abbildung 149: Synthese der 4-O-Acylderivate **115a** und **216**.

2.6 Ausblick

Alternativ zu der unter der Synthesestrategie III untersuchten Herstellung von der Phosphonotetramsäure entwickelten Synthesestrategien, könnte diese in Analogie zur Methode von Boeckmann et al.^[63] synthetisiert werden. Hierfür müsste das Phosphonat **218** über eine Retro-Diels-Alder-Reaktion in das Acylketen-Intermediat **219** überführt werden, welches dann mit dem *N*-methylierten Amin zum Amid **220** reagieren könnte. Dieses β -Ketoamid **220** sollte unter basischen Bedingungen zur Phosphonotetramsäure **115b** cyclisieren und mit dem Aldehyd **113** zur Diels-Alder-Vorstufe **107** reagieren. Abschließend müsste die IMDA Reaktion erfolgen. Diese Untersuchungen sind im Rahmen einer Staatsexamensarbeit von M. Raum im Gange. Bei dieser Synthesestrategie besteht die Möglichkeit einer einfachen Variation des kompletten Dekalinsystems, durch Einsatz unterschiedlicher Aldehyde.

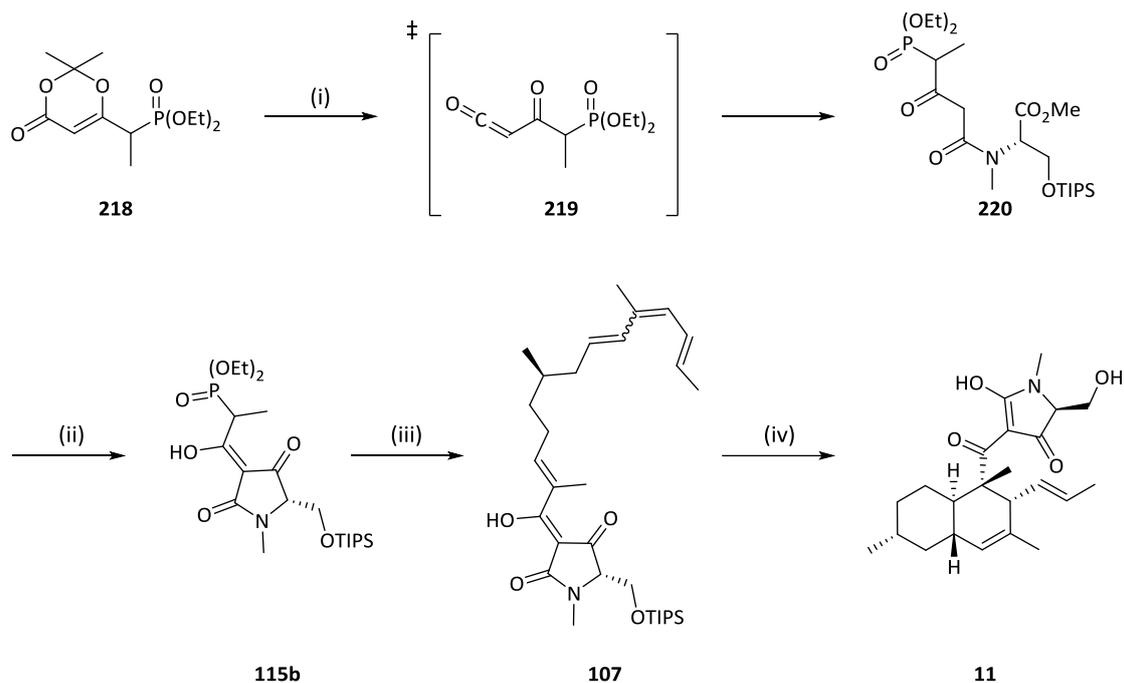


Abbildung 150: Alternative Synthesestrategie nach Boeckman und Thomas et al.^[63]

Reagenzien und Bedingungen: i) *PpTS*, THF, RF, *L*-Serin-OTIPS-methylester; ii) NaOMe, MeOH/Benzol, 12 h, RT; iii) a) LDA, THF; b) Aldehyd **113**, ½ h, -78 °C; iv) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, -78 °C.

Die Phosphonotetramsäure **115b** könnte weiterhin auch über die direkte C3-Acylierung der Tetramsäure **103a** mit dem Säurecyanid **221** analog der Vorschrift von P. Pauly und den in Kapitel 2.4 getesteten Bedingungen hergestellt werden.

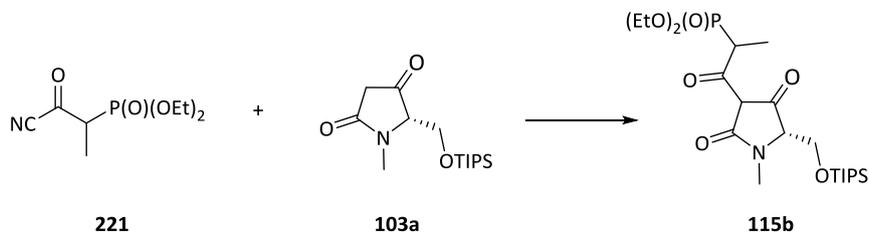


Abbildung 151: Weitere Möglichkeit zur Synthese der Phosphonotetramsäure **115a**.

Eine weitere Möglichkeit das offenkettige Polyensystem herzustellen, könnte in einer direkten C3-Acylierung der C3-unsubstituierten Tetramsäure **103a** mit dem offenkettigen Säurecyanids **222** unter geeigneten Reaktionsbedingungen bestehen.

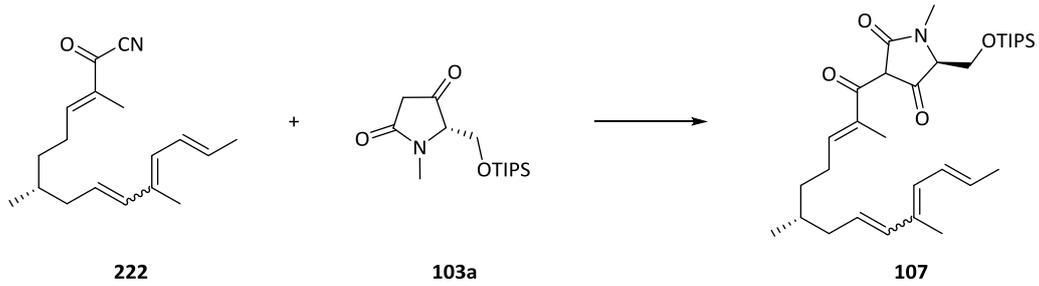


Abbildung 152: Weitere Methode zur Synthese des Polyensystems **107**.

Das offenkettige Säurecyanid **222** sollte analog der in Kapitel 2.3.4 ausgearbeiteten Methode zur Herstellung des Dekalinoylcyanids **105a** zugänglich sein.

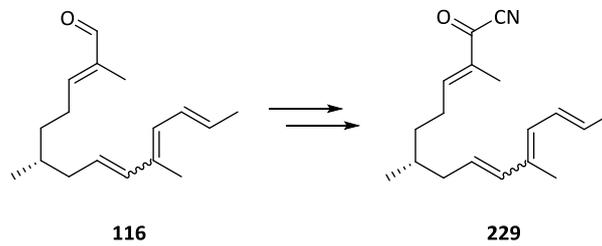


Abbildung 153: Synthese des offenkettigen Säurecyanids **222**.

Mit dem Säurecyanid **222** in der Hand könnte der Schlüsselschritt getestet werden. Hierfür bietet sich auch die Zugabe eines Kupfer(I)-salzes, sowie die zusätzliche Zugabe von TBAI als Katalysator an.

3 Experimenteller Teil

3.1 Materialien und Methoden

3.1.1 Analytische Verfahren

3.1.1.1 NMR-Spektroskopie

Zur Messung der NMR-Spektren bei Raumtemperatur wurden die Geräte *AM 300*, *AMX 400*, *ARX 400*, sowie *Avance III HD 300* (300MHz), *Avance II 400* (400 MHz) und *Avance III HD 400* (400 MHz) der Firma *Bruker* verwendet. Bei den Charakterisierungen der synthetisierten Verbindungen (s. Kapitel 3.2) sind sowohl das jeweils verwendete deuterierte Lösungsmittel als auch die Frequenz der NMR-Messung angegeben. Die chemische Verschiebung δ der Signale ist als dimensionslose, charakteristische Größe relativ zum Standard Tetramethylsilan in ppm (engl.: parts per million) angegeben. Hierbei dient als Referenz das Signal des jeweils verwendeten Lösungsmittels. Die Referenzwerte für die ^1H -NMR-Spektren sind: $\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm, $\text{DMSO-}d_6 = 2.50$ ppm, $\text{MeOD-}d_4 = 4.87$ ppm; und für die ^{13}C -NMR-Spektren: $\text{CDCl}_3 = 77.2$ ppm, $\text{DMSO-}d_6 = 39.5$ ppm, $\text{MeOD-}d_4 = 49.0$ ppm. Die folgenden Abkürzungen charakterisieren die Signale: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, m = Multiplett und br = verbreitertes Signal. Bei Multipletts wird ein Resonanzbereich angegeben und bei Signalen mit eindeutiger Multiplizität der Signalschwerpunkt. Die Kopplungskonstanten ^nJ der aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren sind in Hertz (Hz) angezeigt. Die Variable n gibt die Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen ($n = 2$ entspricht einer geminalen, $n = 3$ einer vicinalen Kopplung) an. Die gemessenen ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -Breitband entkoppelt. Um eine eindeutige Charakterisierung von komplexen Molekülen zu gewährleisten, wurden von diesen 2D-NMR-Experimente (^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC, NOESY) durchgeführt. Die jeweiligen Signale werden zu den Atomkernen durch eine willkürliche Nummerierung der Atomkerne des Moleküls zugeordnet. Diese Zuordnung ist bei der jeweiligen Auswertung angegeben. Beispielsweise verursachen die Amidrotamere doppelt auftretende Signalsätze, hierbei werden beide Signale bei der Charakterisierung mit angegeben, aber nur einem Kern zu geordnet.

3.1.1.2 Massenspektrometrie (MS)

Die massenspektrometrischen Messungen (CI und EI) wurden an den Geräten der Firma *Varian* (*MAT 771* bzw. *MAT 112 S*) und mit einem Feld-Desorptions-Spektrometer (FD-MS) *MAT 95* der Firma *Finnigan* durchgeführt. Die Messungen der Massenspektren mit Elektrosprayionisation (ESI) erfolgten an den Geräten *QTOF Ultima 3* der Firma *Waters Micromasses* mit einem Lockspray-Interface. Zur analytischen Probenvorbereitung wurde die zu untersuchende Substanz, soweit nicht anders angegeben, mit einer Konzentration von maximal 0.01 mg/mL in Methanol oder Acetonitril gelöst. Bei den Charakterisierungen der synthetisierten Verbindungen (s. Kapitel 3.2) sind die Masse/Ladungsverhältnisse (m/z) der Molekül- bzw. Fragmentionen, die relative Intensität und die Zuordnung der Fragmente angegeben.

3.1.1.3 Infrarotspektroskopie (IR)

Die IR-Spektren wurden mit einem Fourier Transform Infrarot Spectrometer (*FT/IR-400plus*) mit der „single reflection horizontale ATR“ (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma *Jasco* aufgenommen und mit dem *Jasco Spectra Manager* für *Windows* ausgewertet. Bei den Charakterisierungen der synthetisierten Verbindungen (s. Kapitel 3.2) sind die Absorptionsbanden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben. Folgende Abkürzungen beschreiben die Intensitäten der Banden: s = stark (strong), m = mittel (medium), w = schwach (weak), b = breit (broad).

3.1.1.4 Polarimetrie

Die Messungen der Drehwerte wurden an einem Polarimeter des Typs *241* der Firma *Perkin-Elmer* durchgeführt. Mittels Quecksilberdampfampe erfolgten die Messungen der Drehwerte bei den Wellenlängen $\lambda = 546 \text{ nm}$ und $\lambda = 578 \text{ nm}$ und anschließender Extrapolation der Messdaten mittels Drude-Gleichung $[\alpha]$ auf die Natrium-D-Linie (589 nm). Die angegebenen, spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D$ wurden unter Anwendung der folgenden Gleichungen berechnet:

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha[589] \cdot 100}{c \cdot d}$$

$$\alpha[589] = \frac{A \cdot \alpha[546]}{A + 1.3727}$$

$$A = \frac{\alpha[578]}{\alpha[546] - \alpha[578]}$$

$[\alpha]_D$ = spezifischer Drehwert
 D = Natrium D-Linie ($\lambda = 589.3 \text{ nm}$),
 $\alpha[\lambda]$ = gemessener Drehwert in $^\circ$
 λ = Wellenlänge in nm
 c = Konzentration in g/100 mL
 d = Küvettenlänge (1 dm)

Bei den Charakterisierungen der synthetisierten Verbindungen (s. Kapitel 3.2) sind die jeweils verwendete Konzentration, das Lösungsmittel und die Temperatur angegeben.

3.1.1.5 Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden durch das Messgerät *SMP 10* der Firma *Stuart Scientific* bestimmt und werden in Kapitel 3.2 unkorrigiert angegeben.

3.1.2 Chromatographische Verfahren

3.1.2.1 Säulenchromatographie

Bei der präparativen Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel 60 der Firma *Merck* mit einer Korngrößenverteilung von 0.040 – 0.063 mm (230 -400 mesh ATM) benutzt. Als mobile Phase wurden Laufmittelgemische aus Essigester (EE) und Petrolether (PE) ausgewählt. Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel wurden der jeweiligen Trennung der synthetisierten Substanzgemische angepasst und sind in der entsprechenden Synthesevorschrift angegeben.

3.1.2.2 Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionskontrolle in den durchgeführten Synthesen erfolgte durch die Dünnschichtchromatographie. Als DC-Fertigplatten wurden mit Kieselgel 60 und einem Fluoreszenzindikator F_{254} beschichtete Aluminiumfolien der Firma *Merck* benutzt. Durch Fluoreszenzauslöschung bei 254 nm wurden die Substanzen sichtbar gemacht. Falls dies nicht möglich war, erfolgte die Derivatisierung der Substanzen mit Hilfe von verschiedenen Tauchreagenzien und konnten somit sichtbar gemacht werden (Tab. 20).

Tabelle 20: Färbereagenzien für Dünnschichtchromatographie.

Färbereagenz	Zusammensetzung	Anwendung
Hexachloroplatinat - Lösung (Schlittlers-Reagenz)	3 mL 10 %ige Hexachloroplatinsäure 100 mL Wasser 100 mL 6 %ige Kaliumiodid- Lösung	Amine, Amide
Kaliumpermanganat-Lösung	0.05 %ige in Wasser	Viele organische Verbindungen
Cer-Reagenz	1.0 g Cer(IV)sulfat 2.5 g Phosphormolybdänsäure 8 mL konz. Schwefelsäure 100 mL Wasser	Viele organische Verbindungen

3.1.2.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Da in einigen Fällen die Trennung von den erhaltenen Substanzgemischen durch einfache säulenchromatographische Methoden nicht erfolgreich gelang, wurden diese mittels analytischer, sowie präparativer Trennungen an einem HPLC-System der Firma *Knauer* durchgeführt. Die analytischen Trennmethode wurden an einem System bestehend aus einer Normalphasensäule

(Nucleosil 50-5, 4 × 250 mm), einer Pumpe (Knauer Pump 64), einem UV-Detektor (Knauer variable Wavelength Monitor) und einem RI-Detektor (Knauer Differential-Refractometer) entwickelt. Die anschließenden präparativen Trennungen erfolgten an einem ähnlichen System bestehend aus einer Pumpe (Knauer Preparative Pump K-1800 Well Chrome), einem automatischen Fraktionsammler (Gilson Fraction controller 201-202, Gilson ABIMED Fraction collector 201), einem UV-Detektor (Knauer Wavelength Monitor) sowie einem RI-Detektor (Bischoff RI-Detektor 8110) in Verbindung mit einer Normalphasensäule (Nucleosil 50-5, 62x294 mm). Die entwickelten Trennmethode der jeweiligen Substanzgemische sind in den Synthesevorschriften zu finden.

3.1.3 Präparative Methoden und Reagenzien

3.1.3.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Ausgangsmaterialien und Feinreagenzien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Janssen, TCI, Carbolution, Merck und ABCR-Feinchemikalien bezogen. Der Gebrauch der Lösungsmittel Acetonitril, Dichlormethan, Diethylether und Tetrahydrofuran konnten mit Hilfe der Trocknungsanlage MB SPS-800 der Firma MBraun trocken und frisch bezogen werden. Trockenes Ethanol und Methanol wurden über einem Molsieb (3 Å, 4–8 mesh) der Firma Acros unter Argon-Schutz gelagert.

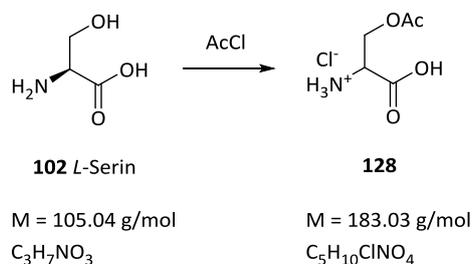
3.1.3.2 Präparative Methoden

Alle Reaktionen in absoluten Lösungsmitteln wurden unter Feuchtigkeitsausschluss und unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Hierfür wurden die verwendeten Glasgeräte evakuiert, mittels Heißluftpistole ausgeheizt und mit Argon befüllt. Um einen wasserfreien Eintrag der Edukte in das bei der Synthese verwendete Glasgerät gewährleisten zu können, wurden diese entweder durch Anlegen eines Argon-Gegenstroms oder mittels Spritze durch ein Septum in das entsprechende Glasgerät gegeben. Zur möglichst homogenen Verteilung der Reaktionslsg. wurde per Magnetkern gerührt.

3.2 Synthesevorschriften

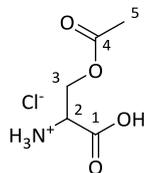
3.2.1 Synthesevorschriften der Tetramsäuren

3.2.1.1 Synthese von O-Acetyl-L-serinhydrochlorid **128**



In 30 mL 6 N HCl wurden 15.0 g L-Serin **102** (143 mmol, 1.0 Äq.) gelöst. Anschließend wurden 30 mL Essigsäure zugegeben. Zu dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 280 mL Acetylchlorid (4.0 mol, 27.0 Äq.) innerhalb von 2 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Suspension 1 h gerührt und dann

wurden 500 mL Diethylether zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Anschließende Umkristallisation aus EtOH lieferte 24.5 g des Produktes **128** als weißen Feststoff.



128 M = 183.03 g/mol

Ausbeute: 24.5 g (133 mmol, 93 %).

¹H-NMR (300 MHz, D₂O) (δ [ppm]):

4.57 (dd, ²J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-3a), 4.50 (dd, ²J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1H, H-3b), 4.35 (dd, ³J_{HH} = 4.6, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1H, H-2), 2.09 (s, 3H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) (δ [ppm]):

173.0 (C-1), 169.3 (C-4), 61.8 (C-3), 52.2 (C-2), 19.7 (C-5).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

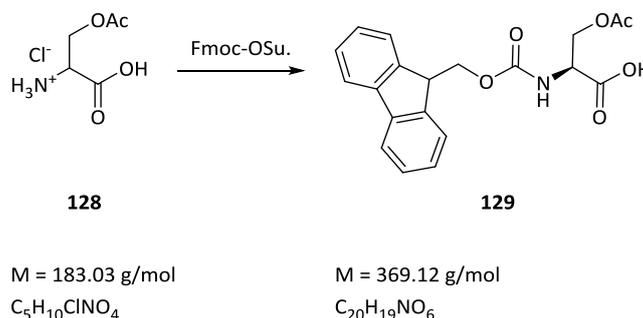
m/z (%): 148.1 (100) [M-Cl].

Smp. = 161 °C. [Lit. 160-161 °C]^[128]

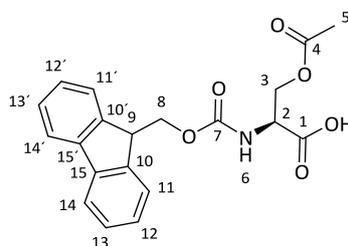
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[76] und^[128].

3.2.1.2 Standardvorschrift zur Fmoc-Schützung

Die jeweilige Aminosäure (30 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 45 mL 1,4-Dioxan und 100 mL einer 10 %igen NaHCO₃-Lsg. suspendiert. Zu dieser Suspension wurde unter Eiskühlung Fmoc-OSu (3.3 mmol, 1.10 Äq.), gelöst in 90 mL 1,4-Dioxan, langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe der Fmoc-OSu-Lsg. wurde das Reaktionsgemisch für 18 h bei RT rühren gelassen. Nach Ende der Reaktionszeit wurde die Suspension mit 300 mL Wasser versetzt und zweimal mit 200 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden nochmal mit 200 mL 10 %iger NaHCO₃-Lsg. extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von 2 angesäuert und anschließend zweimal mit je 200 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und einrotiert.

3.2.1.3 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*O*-acetyl-*L*-serin **129**

Es wurden 5.0 g (27 mmol, 1.0 Äq.) *O*-Acetyl-*L*-serinhydrochlorid **128** analog der Standardvorschrift 3.2.1.2 mit 9.4 g (28 mmol, 1.10 Äq.) Fmoc-OSu umgesetzt. Die Reaktionslsg. wurde entsprechend dieser Standardvorschrift aufgearbeitet. Die Verbindung **129** wurde als sirupartiges Öl erhalten.



129 M = 369.12 g/mol

Ausbeute: 9.66 g (26 mmol, 96 %).

R_f = 0.12 (EE/PE 1:1) (UV).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.76 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-14/14'), 7.60 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2H, H-11/11'), 7.40 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-13/13'), 7.31 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-12/12'), 5.65 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, N-H-6), 4.70-4.63 (m, 1H, H-2), 4.50 (dd, ²J_{HH} = 11.5 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1H, H-3b), 4.44-4.38 (m, 1H, H-3a), 4.39 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-8); 4.23 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-9); 2.05 (s, 3H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

172.4 (C-1), 170.9 (C-4), 156.1 (C-7), 143.8 (C-10/10'), 141.4 (C-15/15'), 128.0 (C-12/12'), 127.3 (C-13/13'), 125.3 (C-11/11'), 120.3 (C-14/14'), 67.3 (C-8), 64.3 (C-3), 53.4 (C-2), 47.1 (C-9), 21.4 (C-5).

IR (ν̃ [cm⁻¹]):

2360 (m), 2341 (m), 1724 (s), 1528 (m), 1449 (w), 1336 (w), 1223 (s), 1058 (m), 910 (m), 734 (s).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

m/z (%): 369.0 (100) [M].

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C₂₀H₁₉NO₆²³Na

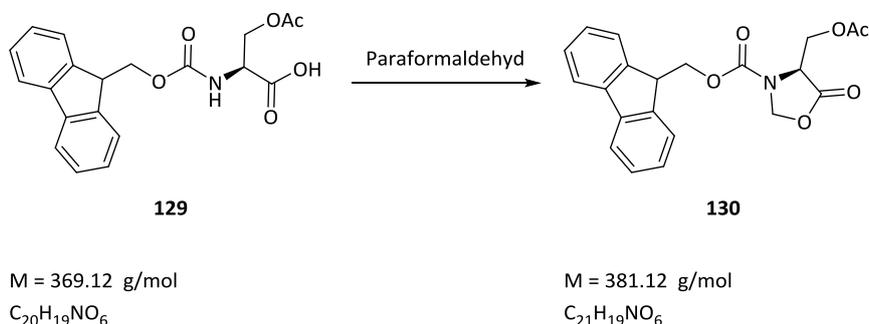
gefunden: 392.1111.

berechnet: 392.1110.

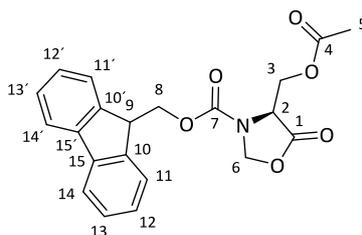
Drehwert:[α]_D²⁵ = -13.2° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).Literaturbekannte Substanz.^[129]

3.2.1.4 Standardvorschrift zur Synthese der Oxazolidinone

Die jeweilige Fmoc-geschützte Aminosäure (16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 250 mL abs. Tol. suspendiert. Zu dieser Suspension wurden *p*-TsOH (0.8 mmol, 0.05 Äq.) und Paraformaldehyd (96 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und am Wasserabscheider langsam erhitzt, bis die Edukte sich fast gelöst hatten. Anschließend wurde die Reaktionslsg. am Wasserabscheider refluxiert. Nach Reaktionsende wurde die Lsg. abgekühlt und anschließend das Lösungsmittel abrotiert. Der erhaltene Rückstand wurde in 250 mL DCM aufgenommen und zweimal mit je 150 mL einer 5 %igen NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden erneut zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das jeweilige Oxazolidinon wurde als gelbliches Öl isoliert.

3.2.1.5 Synthese von 9H-Fluoren-9-ylmethyl-(*S*)-4-[(acetyloxy)methyl]-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-carboxylat **130**

Gemäß der Standardvorschrift 3.2.1.4 wurden 6.0 g der Aminosäure **129** mit 2.88 g Paraformaldehyd und 140 mg *p*-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Die Reaktionslsg. wurde für 2 h am Wasserabscheider refluxiert und anschließend aufgearbeitet. Es wurden 5.70 g von **130** als gelbes Öl erhalten.

**130** M = 381.12 g/mol

Ausbeute: 5.70 g (15 mmol, 94 %).

$R_f = 0.39$ (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der Aufspaltung am C2-Atom von 2x 0.5 H liegt das A/B-Rotamer in einem Verhältnis von 1:1 vor.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) (δ [ppm]):

7.78 (d, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 2H, H-14/14'), 7.54 (d, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 2H, H-11/11'), 7.43 (t, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 2H, H-13/13'), 7.34 (t, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 2H, H-12/12'), 5.48-5.21 (m, 1H, H-8), 5.11 (d, $^3J_{HH} = 4.0$ Hz, 1H, H-8'), 4.78-4.54 (m, 2.5H, H-6, H-3'-B), 4.51-4.31 (m, 1H, H-3'-A, H-2-B), 4.25 (t, $^3J_{HH} = 5.4$ Hz, 1H, H-9), 4.13-4.01 (m, 0.5H, H-3-B), 3.83 (s, 1H, H-3-A, H-2-A), 2.01 (s, 3H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) (δ [ppm]):

169.9 (C-1, C-4), 152.4 (C-7), 143.3 (C-10/10'), 141.5 (C-15/15'), 128.2 (C-12/12'), 127.4 (C-13/13'), 124.7 (C-11/11'), 120.4 (C-14/14'), 77.4 (C-8-A/B), 67.7 (C-6), 62.0 (C-3/3'-A/B), 54.4 (C-2), 47.2 (C-9), 20.7 (C-5).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

m/z (%): 381.0 (100) [M].

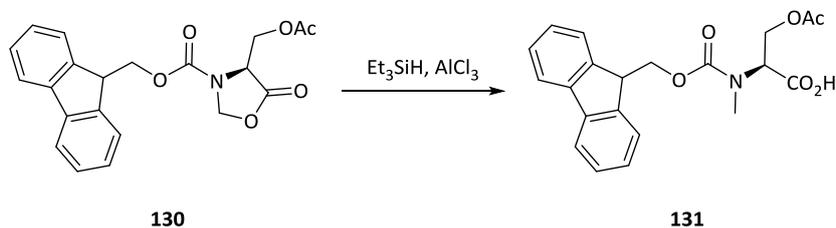
Drehwert:

$[\alpha]_D^{25} = +146.2^\circ$ ($c = 1.9$ g/100 mL, DCM).

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[74].

3.2.1.6 Standardvorschrift zur *N*-methylierten Aminosäure nach Patel et al.^[74]

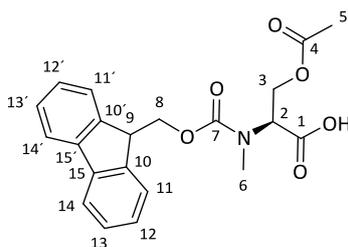
Zu einer Lsg. aus dem jeweiligen Fmoc-geschützten Oxazolidinon (13 mmol, 1.0 Äq.) in 250 mL abs. DCM wurde unter Eiskühlung wasserfreies AlCl_3 (26 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Zu dieser Suspension wurden ebenfalls unter Eiskühlung $(i\text{Pr})_3\text{SiH}$ (26 mmol, 2.0 Äq.) zugespritzt und es wurde für weitere 2 h bei 0 °C gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde unter Eiskühlung DCM (200 mL) hinzugegeben und mit 1 M HCl neutralisiert. Anschließend wurde die Lsg. zweimal mit je 400 mL 1 M HCl extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden anschließend mit 600 mL DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mit 250 mL 10 %iger NaHCO_3 -Lsg. versetzt und zweimal mit 250 mL Diethylether ausgeschüttelt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von 2-3 angesäuert und zweimal mit je 300 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Die *N*-methylierten Aminosäuren wurden als gelbe Öle erhalten.

3.2.1.7 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*O*-acetyl-*L*-serin**131**

M = 381.12 g/mol
C₂₀H₁₉NO₆

M = 383.14 g/mol
C₂₁H₂₁NO₆

Verbindung **131** wurde analog der Standardvorschrift 3.2.1.6 hergestellt. Hierfür wurden 5.92 g (16 mmol, 1.0 Äq.) Oxazolidinon **130** mit 4.28 g trockenem AlCl₃ (32 mmol, 2.0 Äq.) und 3.72 g (32 mmol, 2.0 Äq.) Et₃SiH umgesetzt und entsprechend dieser Vorschrift aufgearbeitet. Es wurden 4.0 g Fmoc-*N*-methyl-*O*-acetyl-*L*-serin **131** als gelbes Öl isoliert.



Ausbeute: 4.0 g (10 mmol, 77 %)

R_f = 0.11 (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 2:1 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

7.76 (t, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 3H, H-14/14'-A/B), 7.62-7.53 (m, 3H, H-11/11'-A/B), 7.44-7.27 (m, 6H, H-12/12'/13/13'-A/B), 4.98 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 1H, H-2-A), 4.78 (dd, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 0.5H, H-2-B), 4.58 (dd, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 1H, H-3-A), 4.52 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-3'-A), 4.50-4.47 (m, 1H, H-8-B), 4.45 (d, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-8-A), 4.44-4.37 (m, 0.5H, H-3-B), 4.29 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-9-A), 4.26-4.19 (m, 1H, H-3'/9-B), 2.99 (s, 3H, H-6-A), 2.95 (s, 1.5H, H-6-B), 2.06 (s, 3H, H-5-A), 2.03 (s, 1.5H, H-5-B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) (δ [ppm]):

172.6 (C-1), 170.7 (C-4), 157.0 (C-7), 144.0 (C-10/10'), 141.5 (C-15/15'), 127.9 (C-13/13'-A/B), 127.2 (C-12/12'-A/B), 125.1 (C-11/11'-A/B), 120.2 (C-14/14'-A/B), 68.2 (C-8-A), 68.1 (C-8-B),

61.6 (C-3/3'-A), 61.4 (C-3/3'-B), 58.9 (C-2-A), 58.4 (C-2-B), 47.2 (C-9-A/B), 32.9 (C-6-A), 32.5 (C-6-B), 21.0 (C-5-A/B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2946 (w), 2360 (w), 1744 (s), 1702 (s), 1449 (m), 1224 (s), 1153 (s), 1043 (m), 737 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6^{23}\text{Na}$

gefunden: 406.1272.

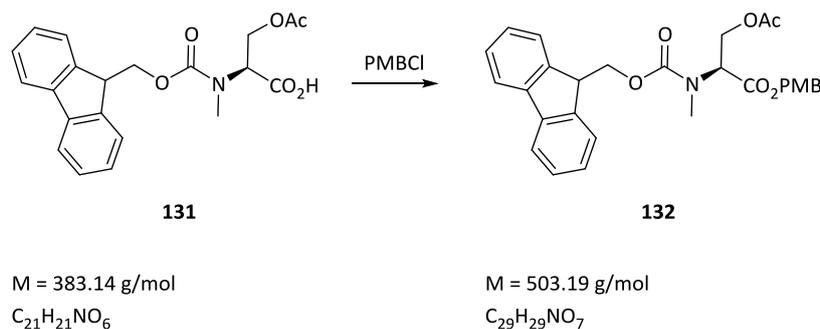
berechnet: 406.1267.

Drehwert:

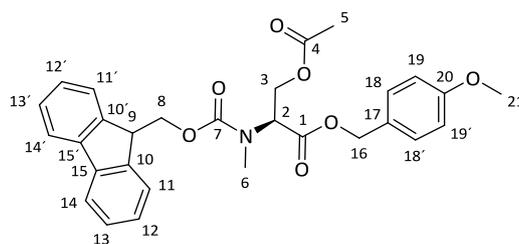
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.1^\circ$ ($c = 1.3$ g/100 mL, DCM).

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[74].

3.2.1.8 *N*-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*O*-acetytyl-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester) **132**



In 25 mL abs. DMF wurden 1.65 g (4 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **121** gelöst. Zu dieser Reaktionslg. wurden 553 mg (4 mmol, 1.0 Äq.) K_2CO_3 und 600 mg (4 mmol, 1.0 Äq.) NaI zugegeben. Unter Eiskühlung wurden dann 0.60 mL (4 mmol, 1.0 Äq.) *p*-Methoxybenzylchlorid zur Suspension gespritzt und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslg. in 100 mL Wasser gegeben und zweimal mit je 100 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:6 gereinigt. Es wurden 1.33 g der Verbindung **132** als gelbes Öl isoliert.



132 M = 503.19 g/mol

Ausbeute: 1.33 g (2.6 mmol, 75 %).

$R_f = 0.24$ (EE/PE 1:4) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 2:1 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.78 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-14/14'-A/B), 7.61-7.55 (m, 3H, H-11/11'-A/B), 7.41 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-13/13'-A/B), 7.32 (t, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 3H, H-12/12'-A/B), 6.90 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 3H, H-18/18'-A/B), 6.83 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 3H, H-19/19'-A/B), 5.17 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, H-16-A); 5.10 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, H-16'-A), 5.04 (s, 1H, H-16/16'-B), 4.99 (dd, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 1H, H-2-A), 4.79 (dd, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 0.5H, H-2-B), 4.54 (dd, ²J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-3-A), 4.50 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H-3'-A), 4.47-4.41 (m, 1H, H-8-B, H-3-B), 4.39 (d, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-8-A), 4.34 (dd, ²J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 0.5H, H-8'-B), 4.31-4.08 (m, 1.5H, H-9-A, H-3'-B), 4.15 (d, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 0.5H, H-9-B), 3.81 (s, 3H, H-21), 2.95 (s, 3H, H-6-A), 2.90 (s, 1.5H, H-6-B), 2.00 (s, 3H, H-5-A), 1.99 (s, 1.5H, H-5-B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

170.6 (C-1), 169.0 (C-4), 159.9 (C-20), 156.8 (C-7), 144.0 (C-10/10'-A/B), 141.4 (C-15/15'-A/B), 130.4 (C-18/18'-A/B), 128.8 (C-17), 127.9 (C-12/12'-A/B), 127.2 (C-12/12'-A/B), 125.2 (C-11/11'-A), 125.0 (C-11/11'-B), 120.2 (C-14/14'-A/B), 114.12 (C-19/19'-A/B), 68.1 (C-8-A/B), 67.3 (C-16-A/B), 61.9 (C-3-A), 61.4 (C-3-B), 58.7 (C-2-A), 58.4 (C-2-B), 55.6 (C-21-A/B), 47.7 (C-9-A/B), 32.5 (C-6-A/B), 20.9 (C-5-A/B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2360 (s), 2342 (w), 1754 (s), 1703 (s), 1514 (s), 1246 (m), 1036 (s), 742 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

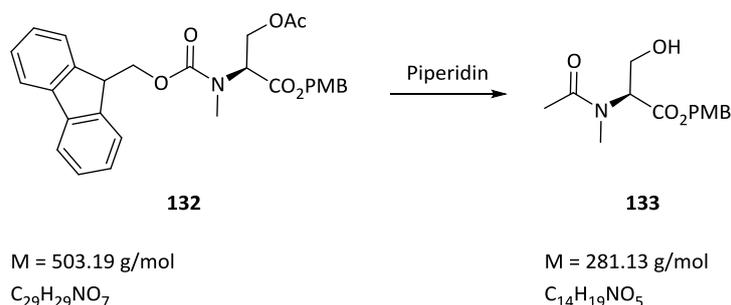
MS [ESI]: C ₂₉ H ₂₉ NO ₇ ²³ Na	gefunden:	526.1856.
	berechnet:	526.1842.

Drehwert:

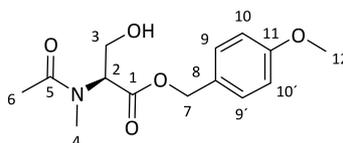
$[\alpha]_D^{25} = -18.0^\circ$ (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.9 Allgemeine Synthesevorschrift für Fmoc-Abspaltung

0.4 mmol (1.0 Äq.) der jeweiligen Fmoc-geschützten Aminosäure wurde mit 4 mL einer 10 %igen Piperidinlg. in abs. DCM versetzt und bei RT für 2 h gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abrotiert und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Die jeweiligen Amine wurden als gelbe Öle erhalten.

3.2.1.10 Synthese von *N*-Acetyl-*N*-methyl-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester) **133**

Es wurden 1.21 g (2.4 mmol) der Verbindung **132** gemäß der allgemeinen Vorschrift 3.2.1.9 umgesetzt und aufgearbeitet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittelgemisch wurde EE/PE im Verhältnis 1:4 verwendet. Man erhielt 0.50 g der Verbindung **133** als gelbes Öl.



133 M = 281.13 g/mol

Ausbeute: 0.50 g (2 mmol, 74 %).

R_f = 0.22 (EE/PE 1:4) (UV).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.64 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2H, H-9/9'), 7.25 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, H-10/10'), 5.50 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, H-7), 5.45 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, H-7'), 5.33 (dd, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, H-2), 4.42 (dd, ²J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-3), 4.27 (dd, ²J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, H-3'), 4.17 (s, 3H, H-12-A/B), 3.38 (s, 3H, H-4), 2.48 (s, 3H, H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

172.3 (C-1), 169.8 (C-5), 159.8 (C-11), 128.7 (C-8), 130.1 (C-9/9'), 114.0 (C-10/10'), 66.9 (C-7), 60.6 (C-3), 60.0 (C-2), 55.3 (C-12), 34.9 (C-4), 21.9 (C-6).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

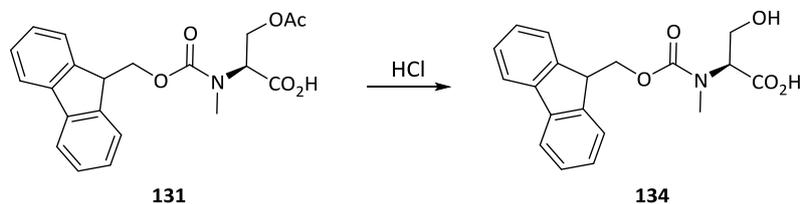
3445 (w), 2360 (m), 2341 (m), 1735 (m-s), 1613 (m-s), 1516 (m-s), 1385 (w), 1245 (s), 1174 (s), 1028 (s), 1138 (w), 820 (m-s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₁₄ H ₁₉ NO ₅ ²³ Na	gefunden: 304.1153.
	berechnet: 304.1161.

Drehwert:

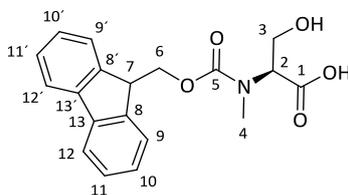
$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.0^\circ \text{ (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).}$$

3.2.1.11 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*L*-serin **134**

M = 383.14 g/mol
C₂₁H₂₁NO₆

M = 341.13 g/mol
C₁₉H₁₉NO₅

Fmoc-*N*-methyl-*O*-acetyl-*L*-serin **131** (10.0 g, 26 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 100 mL 1,4-Dioxan und 100 mL 2 M HCl suspendiert. Diese Suspension wurde für 12 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslg. wurden 310 mL H₂O zugegeben und es wurde dreimal mit je 200 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Es wurden 8.0 g der Verbindung **134** als farbloses Öl isoliert.



134 M = 341.13 g/mol

Ausbeute: 8.0 g (2.4 mmol, 93 %).

R_f = 0.14 (EE/PE 1:4) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 3:1 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.77-7.71 (m, 3H, H-12/12'-A/B), 7.61-7.52 (m, 3H, H-9/9'-A/B), 7.40-7.34 (m, 3H, H-11/11'-A/B), 7.31-7.27 (m, 3H, H-10/10'-A/B), 4.62 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-2-A), 4.41 (d, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-6-A), 4.24 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-7-A), 4.08 (dd, ²J_{HH} = 12.0 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-3-A), 3.93 (dd, ²J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-3'-A), 2.99 (s, 3H, H-4-A), 2.94 (s, 1H, H-4-B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

172.9 (C-1), 157.4 (C-5), 143.8 (C-8/8'), 141.4 (C-13/13'), 127.8 (C-11/11'-A), 127.6 (C-11/11'-B), 127.2 (C-10/10'-A), 127.1 (C-10/10'-B), 125.1 (C-9/9'-A/B), 120.1 (C-12/12'-A/B), 68.2 (C-6-A), 68.0 (C-6-B), 61.8 (C-2-A), 60.7 (C-3/3'-A), 47.2 (C-7-A), 33.5 (C-4-A), 32.9 (C-4-B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3443 (w), 2954 (w), 1682 (s), 1449 (m-s), 1321 (m-s), 1163 (m-s), 871 (w), 759 (s), 739 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5^{23}\text{Na}$ gefunden: 364.1148.

berechnet: 364.1161.

Drehwert:

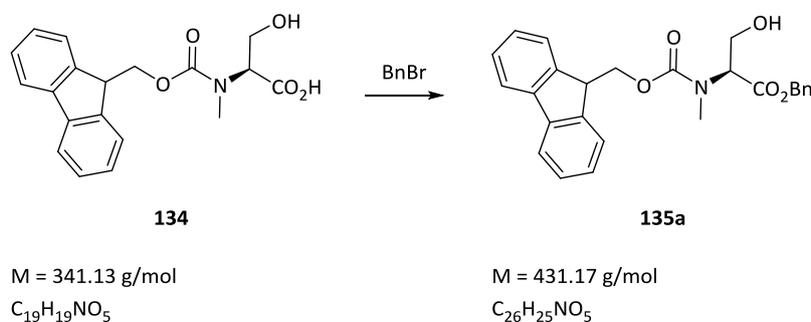
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.1^\circ$ ($c = 1.0$ g/ 100 mL, DCM).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[74] und^[130].

3.2.1.12 Standardvorschrift zur Benzylierung der Aminosäuren

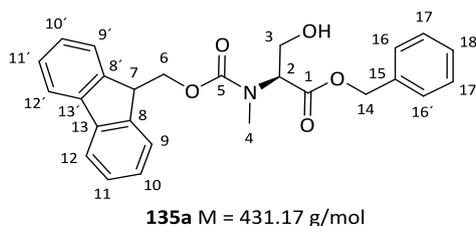
Die jeweils *N*-methylierte Aminosäure (1.0 Äq.), gelöst in abs. THF, wurde mit Tetrabutylammoniumiodid (0.3 Äq.), Triethylamin (1.4 Äq.) und Benzylbromid (1.6 Äq.) versetzt und über Nacht bei RT rühren gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 M HCl gequench und anschließend mit DCM und 1 M HCl extrahiert. Die organische Phase wurde danach mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel aufgereinigt.

3.2.1.13 Synthese von *N*-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*L*-serinbenzylester **135a**



Die Verbindung **134** (8.5 g, 25 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 200 mL abs. THF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2.08 g (5.6 mmol, 0.5 Äq.) TBAI zugegeben und 10.40 mL abs. TEA (7.6 g, 75 mmol, 3.0 Äq.) zugespritzt. Anschließend wurden zu der Suspension 4.75 mL (6.84 g, 40 mmol, 1.60 Äq.) Benzylbromid zugespritzt und für 12 h bei RT rühren gelassen. Es wurde analog zur Vorschrift 3.2.1.12 aufgearbeitet. Der erhaltene Rückstand wurde zunächst mit 1:5 EE/PE-Gemisch und anschließend mit 1:1 PE/EE-Gemisch säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 6.90 g (16 mmol) der Verbindung **135a** als gelbes Öl erhalten.

3.2 Synthesevorschriften



Ausbeute: 6.90 g (16 mmol, 64 %).

R_f = 0.28 (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 2:1 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.77 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-12/12'-A/B), 7.58 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-9/9'-A), 7.52 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-9/9'-B) 7.42-7.37 (m, 3H, H-11/11'-A/B), 7.35-7.26 (m, 10H, H-10/10'/16/16'/17/17'/18-A/B), 5.23 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-14-A), 5.16 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H, H-14'-A), 5.02 (s, 1H, H-14/14'-B), 4.65 (dd, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-2-A), 4.52 (dd, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, H-6-B), 4.46 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 0.5H, H-2-B), 4.40 (d, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2.5H, H-6/6'-A, H-6'-B), 4.24 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-7-A), 4.16 (t, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-7-B), 4.11 (dd, ²J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-3-A), 3.95 (dd, ²J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-3'-A), 3.81 (dd, ²J_{HH} = 11.7 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 0.5H, H-3-B), 3.64 (dd, ²J_{HH} = 11.4 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 0.5H, H-3'-B), 2.98 (s, 3H, H-4-A), 2.92 (s, 1.5H, H-4-B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

169.9 (C-1), 157.1 (C-5-A), 156.1 (C-5-B), 143.9 (C-8/8'-A/B), 141.4 (C-13/13'-A/B), 135.3 (C-15-A), 135.2 (C-15-B), 128.7 (C-Ar-A/B), 128.5 (C-Ar-A/B), 128.2 (C-Ar), 127.8 (C-11/11'-A/B), 127.2 (C-10/10'-A/B), 125.1 (C-9/9'-A), 124.8 (C-9/9'-B), 120.1 (C-12/12'-A), 119.8 (C-12/12'-B), 68.2 (C-6-A), 67.7 (C-6-B), 67.2 (C-14/14'-A), 67.1 (C-14/14'-B), 62.2 (C-2-A), 61.3 (C-2-B), 61.0 (C-3/3'-A), 60.9 (C-3/3'-B), 47.3 (C-7-A/B), 33.5 (C-4-A), 33.2 (C-4-B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

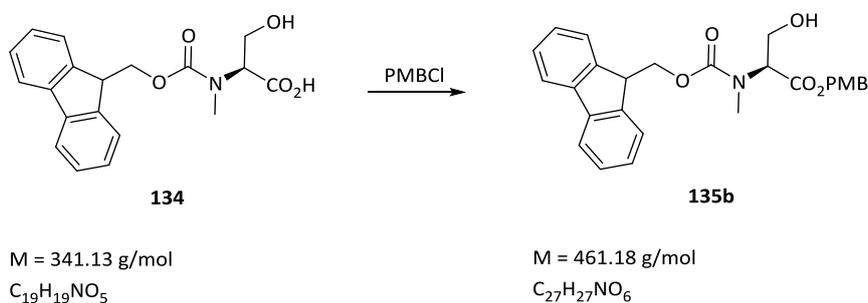
2359 (s), 1699 (s), 1451 (m), 741 (s), 698 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

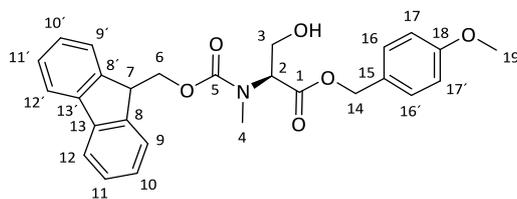
MS [ESI]: C ₂₆ H ₂₅ NO ₅ ²³ Na	gefunden:	454.1639.
	berechnet:	454.1630.

Drehwert:

[α]_D²⁵ = -8.4° (c = 1.3 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.14 Synthese von *N*-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester) **135b**

Die Carbonsäure **134** (0.5 g, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 25 mL abs. DMF gelöst. Zu dieser Reaktionslg. wurden K_2CO_3 (0.21 g, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) und NaI (0.23 g, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Anschließend wurde PMBCl (0.23 g, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) dazugespritzt und bei RT über Nacht gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde diese mit 25 mL Wasser versetzt und dreimal mit 60 mL EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:5 chromatographisch getrennt.

**135b** M = 461.18 g/mol

Ausbeute: 0.38 g (0.8 mmol, 54 %).

R_f = 0.34 (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH_3 -Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 2:1 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY) (δ [ppm]):

7.77 (d, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 3H, H-12/12'-A/B), 7.57 (d, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2H, H-9/9'-A), 7.51 (d, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H, H-9/9'-B) 7.40 (t, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, 3H, H-11/11'-A/B), 7.30 (t, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, 3H, H-10/10'-A/B), 7.25-7.21(m, 3H, H-16/16'-A/B), 6.84 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 2H, H-17/17'-B), 6.81 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2H, H-17/17'-A), 5.19 (d, $^2J_{HH} = 11.9$ Hz, 1H, H-14-A), 5.08 (d, $^2J_{HH} = 11.9$ Hz, 1H, H-14'-A), 4.97 (s, 1H, H-14/14'-B), 4.59-4.53 (m, 1H, H-2-A), 4.53-4.48 (m, 0.5H, H-6-B), 4.46-4.39 (m, 0.5H, H-2-B), 4.39 (dd, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, $^2J_{HH} = 3.3$ Hz, 2.5H, H-6-A/B), 4.21 (t, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, 1H, H-7-A), 4.15-4.07 (m, 1.5H, H-3-A, H-7-B), 3.98-3.89 (m, 1H, H-3'-A), 3.83-3.77 (m, 0.5H, H-3-B), 3.76 (s, 1.5H, H-19-B), 3.74 (s, 3H, H-19-A), 3.68-3.58 (m, 0.5H, H-3'-B), 2.97 (s, 3H, H-4-A), 2.90 (s, 1.5H, H-4-B).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, HSQC) (δ [ppm]):

170.0 (C-1), 159.8 (C-18), 157.4 (C-5), 143.9 (C-8/8'-A/B), 141.4 (C-13/13'-A/B), 130.3 (C-15/16/16'-A/B), 127.8 (C-11/11'-A/B), 127.2 (C-10/10'-A/B), 125.2 (C-9/9'-A/B), 120.1 (C-12/12'-A/B), 114.0 (C-17/17'-A/B), 68.1 (C-6-A), 67.7 (C-6-B), 67.1 (C-14/14'-A), 67.0 (C-14/14'-B), 62.3 (C-2-A), 61.3 (C-2-B), 61.2 (C-3/3'-A), 60.9 (C-3/3'-B), 55.3 (C-19-A/B), 47.3 (C-7-A/B), 33.8 (C-4-A), 33.3 (C-4-B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2361 (s), 2341 (s), 1700 (m), 1516 (m), 1451 (m), 1321 (w), 1249 (m-s), 1033 (w), 742 (m-s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_6^{23}\text{Na}$

gefunden: 484.1734.

berechnet: 484.1736.

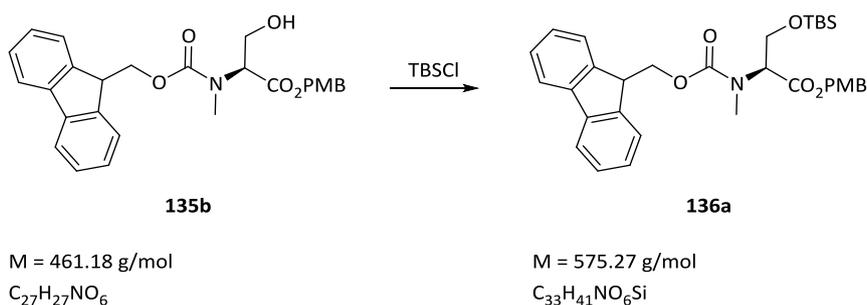
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.4^\circ$ ($c = 1.0 \text{ g}/100 \text{ mL}$, DCM).

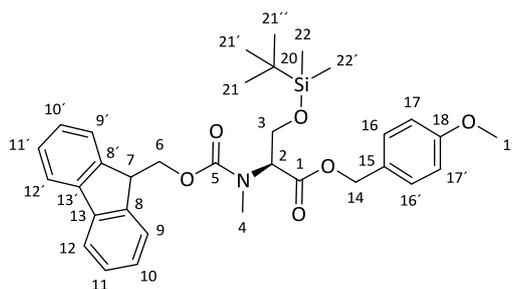
3.2.1.15 Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Schutz einer OH-Gruppe als TBS-ether

Es wurden 0.7 mmol (1.0 Äq.) der Aminosäure in 25 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lsg. wurde mit 0.92 g (1.3 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol versetzt. Es wurde solange gerührt bis das Imidazol vollständig gelöst war. Im Anschluss wurden 0.11 g (0.7 mmol, 1.1 Äq.) TBSCl hinzugegeben. Nach Aufwärmen auf RT und Rühren über Nacht wurde die Reaktionslsg. mit 2 mL MeOH gequenchet. Anschließend wurde die organische Phase zweimal mit je 10 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und zweimal mit je 10 mL Brine gewaschen. Dann wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und einrotiert.

3.2.1.16 Synthese von *N*-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester) **136a**



Es wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.1.14 die Hydroxygruppe von **135b** geschützt. Hierbei wurden 0.31 g (0.7 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **135b** mit 0.92 g (1.3 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol und 0.11 g (0.7 mmol, 1.1 Äq.) TBSCl versetzt. Die Reaktionslsg. wurde gemäß der Vorschrift aufgearbeitet. Es wurden 0.28 g (0.49 mmol, 70 %) des Produktes **136a** als farbloses Öl erhalten.



136a M = 575.27 g/mol

Ausbeute: 0.28 g (0.49 mmol, 70 %).

R_f = 0.69 (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 2:1 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.77 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 3H, H-12/12'-A/B), 7.61 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-9/9'-A), 7.54 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-9/9'-B) 7.41 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 3H, H-11/11'-A/B), 7.33-7.24 (m, 6H, H-10/10'/16/16'-A/B), 6.84 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-17/17'-B), 5.18 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, H-14-A), 5.02 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 2H, H-14'-A/B, H-14-B), 4.83 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2-A), 4.70 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 0.5H, H-2-B), 4.37 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-6/6'-A), 4.25 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-7-A), 4.16-4.08 (m, 2H, H-3-A/B, H-7-B), 4.03 (dd, ²J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1H, H-3'-A), 3.96-3.91 (m, 1H, H-3'-B), 3.77 (s, 3H, H-19-A), 3.76 (s, 1.5H, H-19-B), 3.08 (s, 3H, H-4-A), 2.99 (s, 1.5H, H-4-B), 0.86 (s, 13.5H, H-21/21'/21''-A/B), 0.05 (s, 3H, H-22/22'-B), 0.03 (s, 6H, H-22/22'-A).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

169.7 (C-1-A), 169.5 (C-1-B), 159.9 (C-18-A/B), 156.9 (C-5-A), 156.3 (C-5-B), 143.9 (C-8/8'-A/B), 141.4 (C-13/13'-A/B), 130.3 (C-16/16'-A/B), 127.8 (C-11/11'-A/B), 127.2 (C-15-A/B), 125.3 (C-Ar-A/B), 125.1 (C-Ar-A/B), 120.1 (C-12/12'-A/B), 114.1 (C-17/17'-A/B), 68.0 (C-6-A), 67.8 (C-6-B), 66.8 (C-14/14'-A/B), 61.8 (C-3/3'-A), 61.4 (C-2-A, C-3/3'-B), 61.2 (C-2-B), 55.4 (C-19-A/B), 47.3 (C-7-A/B), 33.0 (C-4-A), 32.4 (C-4-B), 25.8 (C-21/21'/21''-A/B), 18.2 (C-20-A/B), -0.54 (C-22/22'-A), -0.55 (C-22/22'-B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2953 (w), 2855 (w), 2360 (m-s), 2341 (m), 1741 (m), 1702 (s), 1515 (m-s), 1450 (m-s), 1401 (w), 1248 (s), 1147 (m), 1117 (m), 835 (s), 777 (m-s), 758 (m-s), 739 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

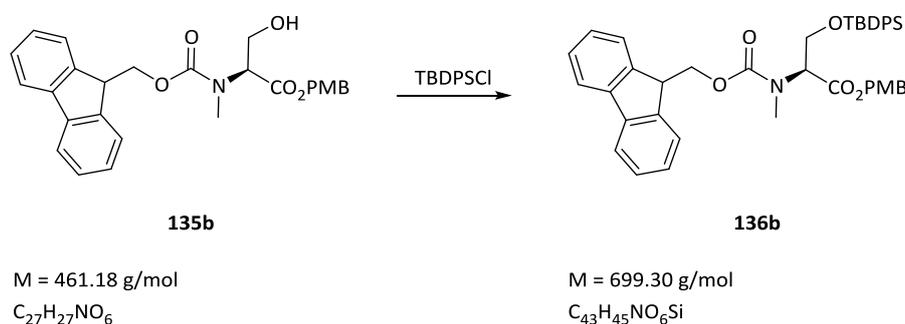
MS [ESI]: C ₃₃ H ₄₁ NO ₆ ²³ Na	gefunden:	598.2600.
	berechnet:	598.2601.

Drehwert:

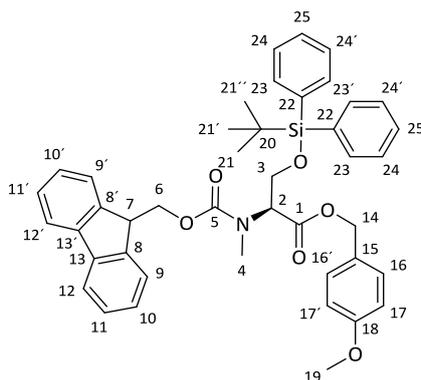
[α]_D²⁵ = -6.9° (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.17 Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Schutz einer OH-Gruppe als TBDPS-ether

In 25 mL abs. DCM wurden 1.1 mmol (1.0 Äq.) der Aminosäure gelöst und bei 0 °C mit 0.15 g (2.2 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol versetzt. Es wurde solange gerührt, bis das Imidazol vollständig gelöst war und dann wurden 0.3 mL (0.34 g, 1.2 mmol, 1.1 Äq.) TBDPSCI zugespritzt. Nach weiterem Rühren und Aufwärmen über Nacht wurde die Reaktionslsg. mit 2 mL H₂O gequenchet. Im Anschluss wurde die organische Phase zweimal mit je 10 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und zweimal mit je 10 mL Brine gewaschen. Dann wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und einrotiert.

3.2.1.18 Synthese von *N*-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester) **136b**

Die TBDPS-Schutzgruppe wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.1.16 eingeführt. Hierfür wurden 0.5 g (1.1 mmol, 1.0 Äq.) der Aminosäure **135b** mit 0.15 g (2.2 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol und 0.3 mL (0.24 g, 1.2 mmol, 1.1 Äq.) TBDPSCI versetzt und aufgearbeitet. Es wurden 0.77 g (1.1 mmol, quant.) der geschützten Verbindung **136b** als farbloses Öl erhalten.

**136b** M = 699.30 g/mol

Ausbeute: 0.77 g (1.1 mmol, quant.).

R_f = 0.72 (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 5:3 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.79 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-12/12'-A), 7.73 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1.3H, H-12/12'-B), 7.68-7.57 (m, 10H, H-9/9'/23/23'-A/B), 7.45-7.30 (m, 16.3H, H-10/10'/11/11'/24/24'/25-A/B), 7.23-7.19 (m, 3.3H, H-16/16'-A/B), 6.82 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 3.3H, H-17/17'-A/B), 5.17 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, H-14-A), 5.00 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1.6H, H-14'-A/B, H-14-B), 5.04-4.93 (m, 1H, H-2-A), 4.77 (dd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 0.6H, H-2-B), 4.45-4.41 (m, 0.6H, H-6-B), 4.38 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{HH} = 2.9 Hz, 2H, H-6/6'-A), 4.29-4.23 (m, 1.6H, H-7-A, H-6'-B), 4.14-4.06 (m, 2.6H, H-3/3'-A, H-7-B), 4.01-3.91 (m, 1.3H, H-3/3'-B), 3.77 (s, 3H, H-19-A), 3.76 (s, 1.8H, H-19-B), 3.07 (s, 3H, H-4-A), 2.99 (s, 1.8H, H-4-B), 1.03 (s, 15H, H-21/21'/21''-A/B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

169.6 (C-1-A/B), 159.8 (C-18-A/B), 156.9 (C-5-A), 157 (C-5-A/B), 144.2 (C-8/8'-A), 144.0 (C-8/8'-B), 141.4 (C-13/13'-A/B), 135.7 (C-23/23'-A/B), 133.0 (C-22-A/B), 130.3 (C-16/16'-A/B), 130.0 (C-11/11'-A/B), 120.1 (C-12/12'-A/B), 114.0 (C-17/17'-A/B), 127.9 (C-Ar-A/B), 127.8 (d, C-Ar-A/B), 127.2 (C-15-A/B), 125.3 (C-Ar-A), 125.1 (C-Ar-B), 68.0 (C-6-A), 67.9 (C-6-B), 66.9 (C-14/14'-A/B), 62.3 (C-3/3'-A), 62.0 (C-3/3'-B), 61.1 (C-2-A), 60.5 (C-2-B), 55.4 (C-19-A/B), 47.3 (C-7-A/B), 32.6 (C-4-A), 32.5 (C-4-B), 26.9 (C-21/21'/21''-A/B), 19.3 (C-20-A/B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2931 (w), 1741 (w), 1702 (m-s), 1516 (w), 1248 (m-s), 1113 (m-s), 825 (m-s), 736 (s), 702 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

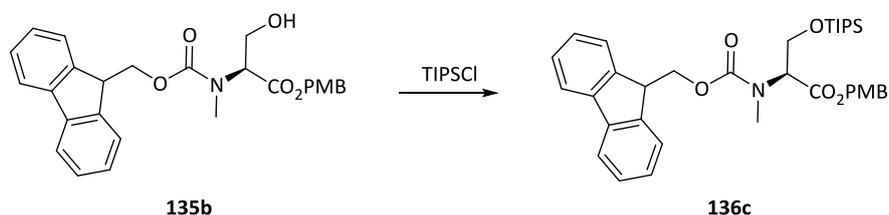
MS [ESI]: C ₄₃ H ₄₅ NO ₆ Si ²³ Na	gefunden:	722.2901.
	berechnet:	722.2914.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.0^\circ$ (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.19 Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Schutz einer OH-Gruppe als TIPS-ether

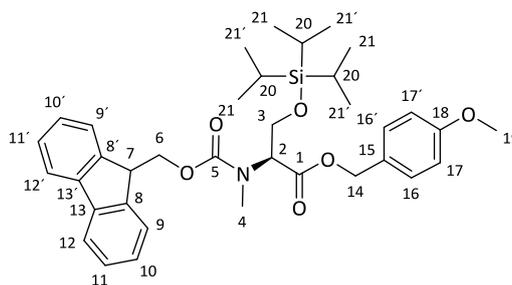
In 25 mL abs. DCM wurden 1.1 mmol (1.0 Äq.) der Aminosäure gelöst und bei 0 °C mit 0.15 g (2.2 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol versetzt. Die Suspension wurde solange gerührt bis das Imidazol vollständig gelöst war. Im Anschluss wurden 0.26 mL (0.23 g, 1.2 mmol, 1.1 Äq.) TIPSCI dazugespritzt. Nach weiterem Rühren und Aufwärmen über Nacht wurde die Reaktionslsg. mit 2 mL Wasser gequenchet. Im Anschluss wurde die organische Phase zweimal mit je 10 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und zweimal mit je 10 mL Brine gewaschen. Dann wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und einrotiert.

3.2.1.20 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*O*-(triisopropylsilyl)-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester) **136c**

M = 461.18 g/mol
C₂₇H₂₇NO₆

M = 617.23 g/mol
C₃₆H₄₇NO₆Si

Die OH-Gruppe der Verbindung **135b** wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.1.18 mit TIPSCI geschützt. Hierfür wurden 0.5 g (1.1 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **135b**, 0.15 g (2.2 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol und 0.26 mL (1.2 mmol, 1.1 Äq.) TIPSCI umgesetzt und aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:6 konnte die Verbindung **136c** quantitativ als farbloses Öl isoliert werden.



136c M = 617.32 g/mol

Ausbeute: 0.68 g (1.1 mmol, quant.).

R_f = 0.66 (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 2:1 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.81-7.71 (m, 3H, H-12/12'-A/B), 7.61 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-9/9'-A), 7.55-7.49 (m, 1H, H-9/9'-B), 7.40 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-11/11'-A/B), 7.33-7.24 (m, 6H, H-10/10'/16/16'-A/B), 6.83 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 2H, H-17/17'-B), 5.20 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H, H-14-A), 5.10-4.98 (m, 2H, H-14'-A/B, H-14-B), 4.86 (dd, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2-A), 4.71 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 0.5H, H-2-B), 4.43 (dd, ²J_{HH} = 10.6 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 0.5H, H-6-B), 4.37 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-6/6'-A), 4.33-4.29 (m, 0.5H, H-6'-B), 4.28-4.20 (m, 2H, H-3/7-A), 4.16-4.13 (m, 1H, H-3'-A), 4.15-4.09 (m, 0.5H, H-7-B), 4.09-4.02 (m, 1H, H-3/3'-B), 3.76 (s, 3H, H-19-A), 3.75 (s, 1.5H, H-19-B), 3.12 (s, 3H, H-4-A), 3.03 (s, 1.5H, H-4-B), 1.04 (s, 35H, H-20/21/21'-A/B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

169.8 (C-1-A), 169.5 (C-1-B), 159.8 (C-18-A/B), 156.9 (C-5-A), 156.3 (C-5-B), 144.2 (C-8/8'-A/B), 141.4 (C-13/13'-A/B), 130.3 (C-16/16'-A/B), 127.8 (C-11/11'/15-A/B), 127.1 (C-10/10'), 125.3 (C-9/9'-A), 125.1 (C-9/9'-B), 120.1 (C-12/12'-A/B), 114.0 (C-17/17'-A/B), 68.0 (C-6-A), 67.8 (C-6-B), 66.8 (C-14/14'-A/B), 62.4 (C-3/3'-A), 61.9 (C-3/3'-B), 61.5 (C-2-A), 61.3 (C-2-B), 55.3 (C-19-A/B), 47.3 (C-7-A/B), 33.1 (C-4-A), 32.4 (C-4-B), 18.0 (d, C-21/21'-A/B), 12.0 (C-20-A/B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2941 (w), 2865 (w), 1703 (m-s), 1516 (m-s), 1450 (m-s), 1247 (m-s), 1122 (m-s), 709 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{Si}^{\text{H}}$

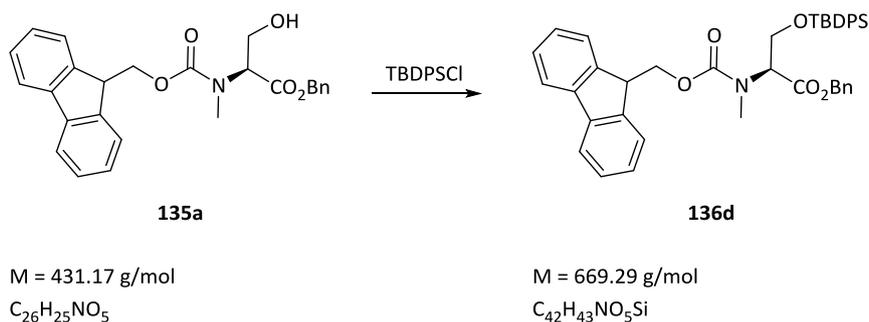
gefunden: 618.3244.

berechnet: 618.3251.

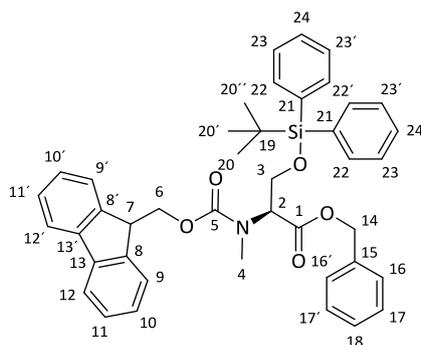
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.7^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.1.21 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-*L*-serinbenzylester **136d**



Die Aminosäure **135a** (2.3 g, 5.33 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 0.73 g (11.0 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol und 1.53 mL (1.61 g, 1.1 Äq.) TBDPSCI versetzt und entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3.2.1.16 umgesetzt und aufgearbeitet. Es konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:6 3.5 g der geschützten Aminosäure **136d** als gelbes Öl erhalten werden.



136d M = 669.29 g/mol

Ausbeute: 3.5 g (5.33 mmol, quant.).

R_f = 0.33 (EE/PE 1:4) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 3:2 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.79 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-12/12'-A), 7.71-7.41 (m, 3H, H-12/12'-B, H-Ar-A/B), 7.65-7.60 (m, 9H, H-9/9'/22/22'-A/B), 7.44-7.29 (m, 20.5H, H-10/10'/11/11'/16/16'/17/17'/18/23/23'/24-A/B), 5.23 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-14-A), 5.07 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 2H, H-14'-A/B, H-14-B), 5.01 (dd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-2-A), 4.77 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 0.5H, H-2-B), 4.45-4.37 (m, 2.5H, H-6/6'-A, H-6'-B), 4.32-4.25 (m, 1.5H, H-7-A, H-6-B), 4.17-4.06 (m, 2.5H, H-3/3'-A, H-7-B), 4.00 (dd, ²J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 0.5H, H-3'-B), 3.93 (dd, ²J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 0.5H, H-3-B), 3.09 (s, 3H, H-4-A), 3.00 (s, 1.5H, H-4-B), 1.08 (s, 4.5H, H-20/20'/20''-A/B), 1.03 (d, ²J_{HH} = 2.6 Hz, 9H, H-20/20'/20''-A).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

169.6 (C-1-A), 169.2 (C-1-B), 157.0 (C-5-A), 156.3 (C-5-B), 144.1 (C-8/8'-A/B), 141.4 (C-13/13'-A/B), 135.7 (C-22/22'-A/B), 134.9 (C-15-A/B), 133.0 (C-21), 130.0 (C-24/24'-A/B), 129.8 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.3 (C-17/17'-A/B), 127.9 (C-11/11'-A/B), 127.8 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 125.3 (C-9/9'-A), 125.0 (C-9/9'-B), 120.1 (C-12/12'-A/B), 68.1 (C-6-A), 67.9 (C-6-B), 67.1 (C-14/14'-A/B), 62.3 (C-3/3'-A), 62.0 (C-3/3'-B), 61.1 (C-2-A/B), 47.3 (C-7-A/B), 32.6 (C-4-A/B), 26.8 (C-20/20'/20''-A), 26.7 (C-20/20'/20''-B).

IR (ν̄ [cm⁻¹]):

2956 (w), 2931 (w), 2857 (w), 1744 (m), 1701 (m), 1451 (m), 1428 (m), 1320 (m), 1112 (m-s), 735 (s), 699 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C₄₂H₄₃NO₅Si²³Na

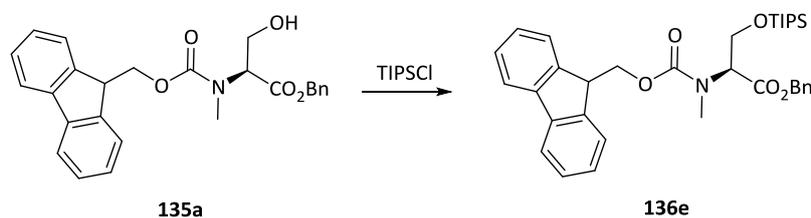
gefunden: 692.2806.

berechnet: 692.2819.

Drehwert:

[α]_D²⁵ = -2.6° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

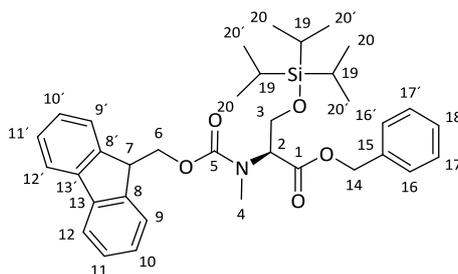
3.2.1.22 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*O*-(triisopropylsilyl)-*L*-serinbenzylester **136e**



M = 431.17 g/mol
C₂₆H₂₅NO₅

M = 587.31 g/mol
C₃₅H₄₅NO₅Si

Die Aminosäure **135a** (3.0 g, 7.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 0.95 g (14.0 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol und 0.66 mL (1.47 g, 7.7 mmol, 1.1 Äq.) TIPSCl in abs. DCM versetzt und entsprechend der allgemeinen 3.2.1.18 Arbeitsvorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:5 wurden 4.3 g der geschützten Aminosäure **136e** als Öl erhalten.



136e M = 587.31 g/mol

Ausbeute: 4.3 g (7.0 mmol, quant.).

R_f = 0.67 (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 3:2 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.78 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H-12/12'-A/B), 7.61 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-9/9'-A), 7.58-7.49 (m, 1H, H-9/9'-B), 7.44-7.29 (m, 13.5H, H-10/10'/11/11'/16/16'/17/17'/18-A/B), 5.26 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-14-A), 5.15-5.09 (m, 2H, H-14'-A/B, H-14-B), 4.91 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1H, H-2-A), 4.73 (dd, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 0.5H, H-2-B), 4.51-4.42 (m, 0.5H, H-6-B), 4.39 (d, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-6/6'-A), 4.36-4.32 (m, 0.5H, H-6'-B), 4.30-4.23 (m, 2H, H-3/7-A), 4.16 (dd, ²J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 3.9 Hz, 1.5H, H-3'-A, H-7-B), 4.09-4.00 (m, 1H, H-3/3'-B), 3.14 (s, 3H, H-4-A), 3.04 (s, 1.5H, H-4-B), 1.05 (d, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 31.5H, H-19/20/20').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

169.7 (C-1-A), 169.4 (C-1-B), 156.9 (C-5-A), 156.3 (C-5-B), 144.1 (C-8/8'-A/B), 141.4 (C-13/13'-A/B), 135.6 (C-15-A/B), 128.7 (C-Ar-A/B), 128.6 (C-Ar-A/B), 128.3 (C-17/17'-A/B), 127.8 (C-11/11'-A/B), 127.1 (C-10/10'-A/B), 125.2 (C-9/9'-A), 125.0 (C-9/9'-B), 120.1 (C-12/12'-A/B), 68.0 (C-6-A), 67.8 (C-6-B), 67.0 (C-14/14'-A/B), 62.4 (C-3/3'-A), 61.9 (C-3/3'-B), 61.5 (C-2-A), 61.3 (C-2-B), 47.3 (C-7-A/B), 33.0 (C-4-A), 32.4 (C-4-B), 18.0 (d, C-21/21'-B), 17.3 (C-21/21'-A), 12.4 (C-20-A/B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2942 (m), 2865 (m), 1703 (m), 1452 (m), 1322 (w), 1246 (w), 1207 (w), 1150 (m), 1076 (w), 997 (w), 882 (s-m), 757 (m), 734 (s), 680 (s-m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{Si}^{23}\text{Na}$

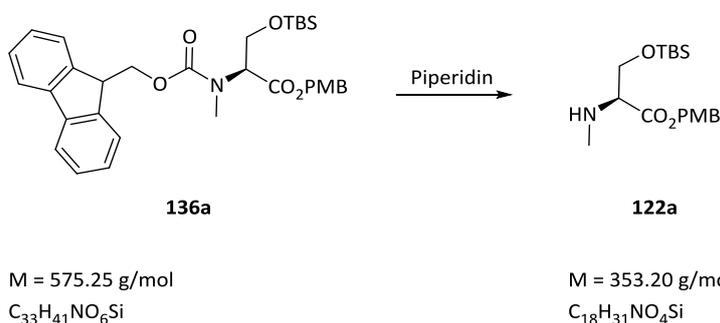
gefunden: 610.2962.

berechnet: 610.2965.

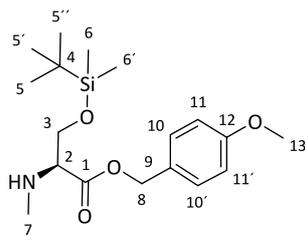
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.0^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.1.23 Synthese von *N*-Methyl-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester) **122a**



Die Fmoc-Schutzgruppe der Verbindung **136a** wurde gemäß der Standardvorschrift 3.2.1.9 abgespalten. Hierbei wurden 250 mg (0.43 mmol) der Verbindung **136a** mit 4 mL 10 %iger Piperidinlsg. in abs. DCM versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:20 gereinigt. Es wurden 106 mg (0.3 mmol, 75 %) der Verbindung **122a** als gelbes Öl isoliert.



122a M = 353.20 g/mol

Ausbeute: 106 mg (0.3 mmol, 75 %).

R_f = 0.78 (EE/PE 1:1) (UV).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY,) (δ [ppm]):

7.29 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-10/10'), 6.87 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-11/11'), 5.10 (s, 2H, H-8), 3.86 (dd, ²J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, H-13), 3.77 (dd, ²J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-3'), 3.26 (t, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 1H, H-2), 2.40 (s, 3H, H-7), 0.84 (s, 9H, H-5/5'/5''), -0.01 (d, ²J_{HH} = 6.2 Hz, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

173.1 (C-1), 159.7 (C-12), 130.2 (C-10/10'), 128.1 (C-9), 114.0 (C-11/11'), 66.4 (C-8), 64.9 (C-2), 64.4 (C-3), 55.4 (C-13), 34.8 (C-7), 25.9 (C-5/5'/5''), -5.45 (C-6/6').

IR (ν̄ [cm⁻¹]):

2934 (w), 2857 (w), 2360 (s), 2341 (m-s), 1740 (m-s), 1614 (w), 1516 (m-s), 1464 (w), 1251 (m-s), 1168 (m-s), 1096 (w), 837 (m-s), 668 (w).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

m/z (%): 354.21 (100) [M+H].

HRMS (30 °C, 80 eV):

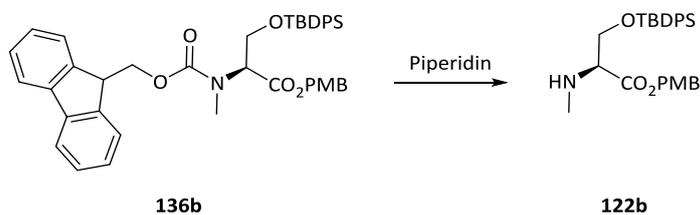
MS [ESI]: C₁₈H₃₁NO₄Si¹H

gefunden: 354.2111.

berechnet: 354.2101.

Drehwert:

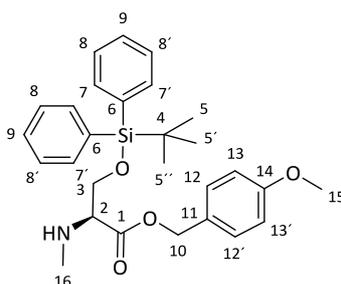
[α]_D²⁵ = -7.3° (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.24 Synthese von *N*-Methyl-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester) **122b**

M = 699.30 g/mol
C₄₃H₄₅NO₆Si

M = 477.23 g/mol
C₂₈H₃₅NO₄Si

Es wurden 1.54 g (2.2 mmol) der geschützten Aminosäure **136b** mit 22 mL einer 10 %igen Piperidinlsg. in abs. DCM umgesetzt und gemäß der Standardvorschrift 3.2.1.9 aufgearbeitet. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:30 gereinigt. Die Verbindung **122b** wurde als gelbes Öl isoliert.



122b M = 477.23 g/mol

Ausbeute: 0.87 g (1.82 mmol, 83 %).

R_f = 0.63 (EE/PE 1:1) (UV).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.66-7.58 (m, 4H, H-7/7'), 7.43-7.34 (m, 6H, H-8/8'/9), 7.27 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2H, H-12/12'), 6.87 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-13/13'), 5.15 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, H-10), 5.08 (d, ²J_{HH} = 11.9 Hz, 1H, H-10'), 3.97 (dd, ²J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, ²J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-3'), 3.80 (s, 3H, H-15), 3.32 (t, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, H-2), 2.41 (s, 3H, H-16), 1.03 (s, 9H, H-5/5'/5'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

173.1 (C-1), 159.8 (C-14), 135.7 (C-7/7'), 133.2 (C-6), 130.3 (C-12/12'), 129.9 (C-9), 128.7 (C-11), 127.8 (C-8/8'), 114.0 (C-13/13'), 66.5 (C-10/10'), 65.0 (C-3/3'), 64.8 (C-2), 55.4 (C-15), 34.8 (C-16), 27.0 (C-5/5'/5''), 19.4 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2931 (w), 2857 (w), 2360 (s), 2341 (m-s), 1738 (m-s), 1613 (w), 1515 (m-s), 1463 (w), 1248 (m-s), 1168 (m-s), 1112 (w), 823 (m-s), 739 (w), 703 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}^1\text{H}$

gefunden: 478.2410.

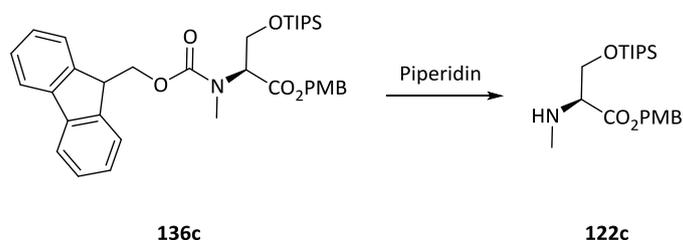
berechnet: 478.2414.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.4^\circ$ ($c = 1.3 \text{ g}/100 \text{ mL}$, DCM).

3.2.1.25 Synthese von *N*-Methyl-*O*-(triisopropylsilyl)-*L*-serin(*p*-methoxybenzylester)

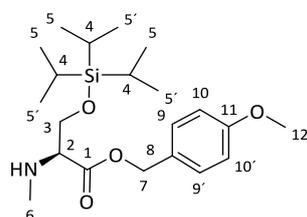
122c



$M = 617.32 \text{ g/mol}$
 $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{Si}$

$M = 395.25 \text{ g/mol}$
 $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$

Die Verbindung **122c** wurde analog der Vorschrift (3.2.1.9) hergestellt. 2.10 g (3.4 mmol) der Verbindung **136c** wurden in 33 mL 10 %iger Piperidinlsg. in abs. DCM gelöst. Es wurde analog dieser Vorschrift aufgearbeitet und mit PE als Laufmittel die Verbindung **122c** chromatographiert. Es konnten 0.79 g (2.0 mmol) der Verbindung **122c** als farbloses Öl isoliert werden.



122c $M = 395.25 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 0.91 g (2.3 mmol, 68 %).

$R_f = 0.59$ (EE/PE 1:1) (UV).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) (δ [ppm]):

7.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, H-9/9'), 6.88 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.7 \text{ Hz}$, 2H, H-8/8'), 5.13 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.9 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 5.07 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.9 \text{ Hz}$, 1H, H-7'), 3.98 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 4.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 3.92-3.87

(m, 1H, H-3'), 3.80 (s, 3H, H-12), 3.28 (t, $^3J_{HH} = 4.4$ Hz, 1H, H-2), 2.41 (s, 3H, H-6), 1.08-0.99 (m, 21H, H-4/5/5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) (δ [ppm]):

173.0 (C-1), 159.7 (C-11), 130.3 (C-9/9'), 128.5 (C-8), 113.9 (C-10/10'), 66.4 (C-7/7'), 65.0 (C-2), 64.8 (C-3/3'), 55.3 (C-12), 34.7 (C-6), 17.9 (C-5/5'), 11.9 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2942 (w), 2866 (w), 1739 (s), 1613 (w), 1515 (s), 1462 (m-s), 1247 (s), 1168 (s), 1097 (m), 821 (m-s), 737 (m-s), 682 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}^1\text{H}$

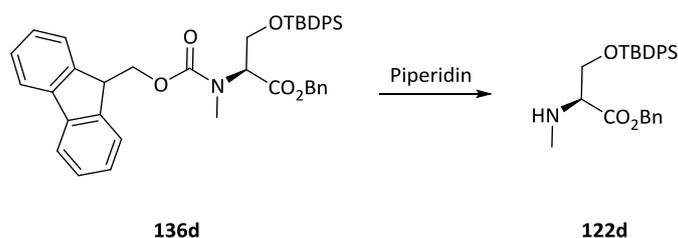
gefunden: 418.2401.

berechnet: 418.2390.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.1^\circ$ (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.26 Synthese von *N*-Methyl-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-*L*-serinbenzylester **122d**



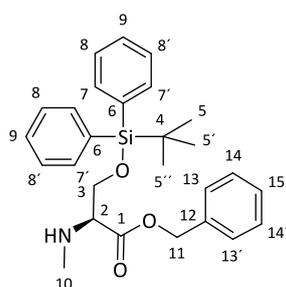
M = 669.29 g/mol

$\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{Si}$

M = 447.22 g/mol

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$

In 56 mL einer 10 %igen Piperidinlsg. in abs. DCM wurden 3.55 g (5.3 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **136d** gelöst und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde gemäß der Synthesevorschrift 3.2.1.9 aufgearbeitet und der Rückstand mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:30 an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Es wurden 1.78 g (4.0 mmol, 75 %) der Verbindung **122d** als Öl erhalten.



122d M = 447.22 g/mol

Ausbeute: 1.78 g (4.0 mmol, 75 %).

$R_f = 0.13$ (EE/PE 1:4) (Schlittlers-Reagenz).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) (δ [ppm]):

7.60-7.52 (m, 4H, H-7/7''), 7.29-7.19 (m, 11H, H-8/8'/9/13/13'/14/14'/15), 5.15 (d, $^2J_{HH} = 12.3$ Hz, 1H, H-11), 5.07 (d, $^2J_{HH} = 12.2$ Hz, 1H, H-11'), 3.94-3.78 (m, 2H, H-3), 3.30 (t, $^3J_{HH} = 4.1$ Hz, 1H, H-2), 2.36 (s, 3H, H-10), 0.97 (s, 9H, H-5/5'/5'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) (δ [ppm]):

172.7 (C-1), 135.6 (C-7/7'/12), 133.0 (C-6), 128.6 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 66.8 (C-11/11'), 64.8 (C-2), 64.6 (C-3), 34.6 (C-10), 26.8 (C-5/5'/5''), 19.3 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3069 (w), 2931 (w), 2857 (w), 2360 (w), 1740 (m-s), 1472 (w), 1428 (w), 1111 (s), 824 (w), 740 (s), 700 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}^{\text{H}}$

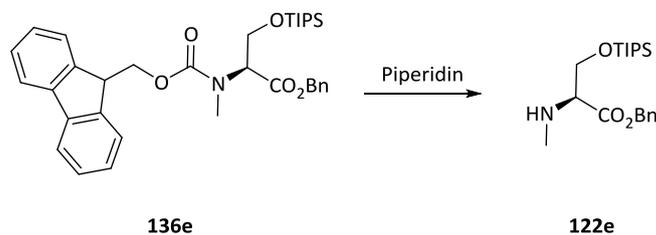
gefunden: 448.2318.

berechnet: 448.2308.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.1^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

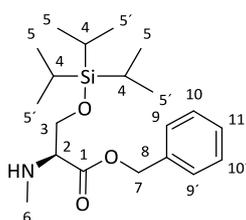
3.2.1.27 Synthese von *N*-Methyl-*O*-(triisopropylsilyl)-*L*-serinbenzylester **122e**



M = 587.31 g/mol
 $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{Si}$

M = 365.24 g/mol
 $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$

Die geschützte Aminosäure **136d** (2.0 g, 3.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 36 mL einer 10 %igen Piperidinlösung in abs. DCM gelöst und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde gemäß der Synthesevorschrift 3.2.1.9 aufgearbeitet und der Rückstand mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:30 an Kieselgel gereinigt. Es wurden 1.01 g der Verbindung **122e** als Öl erhalten.



122e M = 365.24 g/mol

Ausbeute: 1.01 g (2.8 mmol, 81 %).

R_f = 0.12 (EE/PE 1:4) (Schlittlers-Reagenz).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.37-7.31 (m, 5H, H-8/8'/9/9'/11), 5.20 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-7), 5.13 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-7'), 4.01 (dd, ²J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, H-3), 3.92 (dd, ²J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, H-3'), 3.32 (t, ³J_{HH} = 4.4 Hz, 1H, H-2), 2.43 (s, 3H, H-6), 1.02 (s, 18H, H-5/5'/5''), 1.01 (s, 3H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

172.9 (C-1), 135.6 (C-8), 128.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 66.5 (C-11/11'), 64.9 (C-2), 64.7 (C-3), 34.6 (C-6), 17.9 (C-5/5'), 11.8 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2943 (m-s), 2867 (m-s), 2360 (m-s), 1742 (m-s), 1463 (m-s), 1383 (w), 1258 (w), 1167 (m-s), 882 (m-s), 749 (s), 683 (m-s).

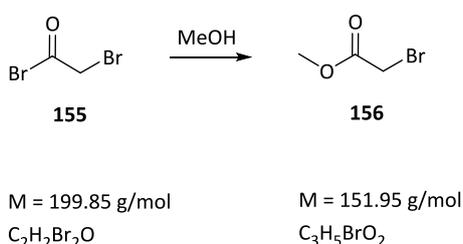
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₂₀ H ₃₅ NO ₃ Si ¹ H	gefunden:	366.2454.
	berechnet:	366.2464.

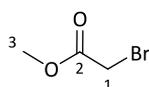
Drehwert:

[α]_D²⁵ = -8.2° (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.28 Synthese von Bromessigsäuremethylester **156**



5.0 g (25 mmol) Bromoacetyl bromid **155** wurden in 50 mL abs. Diethylether gelöst. Im Anschluss wurde die Lsg. mit 8 mL abs. Methanol und mit 2.1 mL Pyridin versetzt. Durch Filtration wurde der entstandene Feststoff vom Reaktionsgemisch entfernt und die organische Phase mit je 40 mL ges. NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung des Produktes **156** erfolgte destillativ bei 14 mbar und 79 °C. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.



156 M = 151.95 g/mol

Ausbeute: 2.09 g (13.7 mmol, 55 %).

$R_f = 0.69$ (EE/PE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ [ppm]):

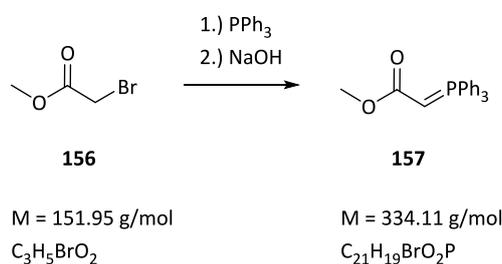
3.82 (s, 2H, H-1), 3.74 (s, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (δ [ppm]):

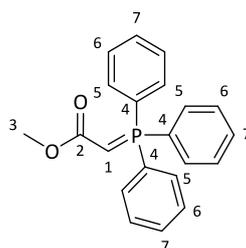
171.2 (C-2), 49.8 (C-3), 24.9 (C-1).

Literaturbekannte Substanz.^[131]

3.2.1.29 Synthese von Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran **157**



In 10 mL abs. Tol. wurden 2.5 g (10 mmol, 1.0 Äq.) Triphenylphosphin gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.52 g (10 mmol, 1.0 Äq.) Bromessigsäuremethylester **156** portionsweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 36 h bei RT gerührt. Die ausgefallenen Phosphoniumsalze wurden abfiltriert und zweimal mit Tol. gewaschen. Anschließend wurde der Feststoff in 30 mL Wasser gegeben und nicht lösliche Bestandteile wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde mit ca. 2 mL 15 %iger NaOH auf einen pH-Wert ≤ 9 eingestellt. Im Anschluss wurde die wässrige Phase zweimal mit je 60 mL DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Das Produkt **157** wurde als weißer Feststoff isoliert.



157 M = 334.11 g/mol

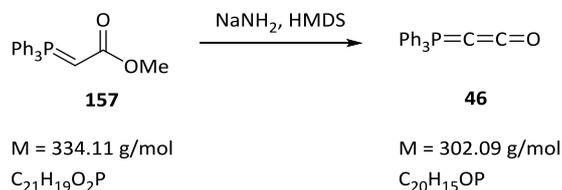
Ausbeute: 2.71 g (8.1 mmol, 81 %).

$R_f = 0.38$ (EE/PE 1:4).

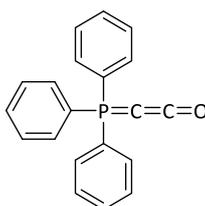
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ [ppm]):

7.68-7.61 (m, 6H, H-Ph), 7.57-7.51 (m, 3H, H-Ph), 7.49-7.41 (m, 7H, H-Ph, H-2), 3.51 (s, 3H, H-3).

Smp. = 167 °C. [Lit. 167-168 °C]^[127]

Literaturbekannte Substanz.^[70,132]3.2.1.30 Synthese des Bestmann-Ylids **46**

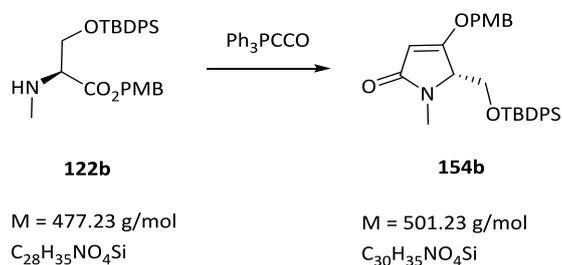
Zu einer Lösung aus 0.53 g (13 mmol, 1.0 Äq.) NaNH₂ in 35 mL abs. Tol. wurden 6.5 mL (13 mmol, 1.0 Äq.) HMDS zugegeben und für 6 h bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslsg. auf RT gekühlt und 4.5 g (13 mmol, 1.0 Äq.) des Ylids **157** wurden in kleinen Portionen dazugegeben. Die Reaktionslsg. wurde für 24 h bei 60 °C gerührt. Nach 24 h wurde der Rückstand heiß über Celite abfiltriert und mit heißem Tol. gewaschen. Das Filtrat wurde dann abrotiert und mit Argon belüftet. Das Bestmann-Ylid **46** wurde als weißer Feststoff isoliert und direkt eingesetzt.

**46** M = 302.09 g/mol**Ausbeute:** 2.83 g (9.4 mmol, 72 %).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

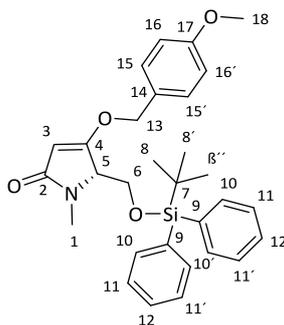
7.79-7.40 (m, 15H, H-Ph).

Smp. = 172 °C. [Lit. 171-172 °C]^[133]Literaturbekannte Substanz.^[134]3.2.1.28 Allgemeine Synthesevorschrift zum Aufbau von Tetransäuren analog Schobert et al.^[55]

Die jeweilige 4-*O*-geschützte *N*-methylierte Aminosäure (1.0 Äq.) wurde in abs. THF gelöst. Zu dieser Lsg. wurden 0.2 Äq. Benzoesäure hinzugegeben. Anschließend wurde Triphenylphosphoranylidenceten **46** (1.1 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde dann für 24 h unter Rückfluss gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel abrotiert und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt. Die erhaltenen Produkte wurden dann nochmals mithilfe der HPLC gereinigt.

3.2.1.29 Synthese von (5*S*)-4-(*p*-Methoxybenzyloxy)-1-methyl-5-(1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-methyl)-1H-pyrrol-2(5H)-on **154b**

Die Verbindung **122b** (550 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 50 mL abs. THF gelöst, sowohl Benzoesäure (50 mg, 0.24 mmol, 0.2 Äq) als auch (383 mg, 1.3 mmol, 1.1 Äq.) Ketenylidenphosphoran **46** wurden hinzugefügt. Im Anschluss wurde die Reaktionslg. für 24 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:1 gereinigt. Anschließend wurde der Rückstand mittels HPLC nochmals gereinigt. Es wurden 153 g (0.31 mmol, 25 %) der Verbindung **154b** als Öl erhalten.

**154b** M = 501.23 g/mol

Nucleosil 50-5 (2x250 mm), (10 % *i*Prop/Hex); analytisch: 2 mL/min, 178 bar, RT = 3.5 min, k = 20.

Ausbeute: 153 mg (0.31 mmol, 25 %).

R_f = 0.37 (EE) (Schlittlers-Reagenz).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.63-7.57 (m, 4H, H-10/10'), 7.42-7.30 (m, 6H, H-11/11'/12), 7.23 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-15/15'), 6.89 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-16/16'), 5.23 (s, 1H, H-3), 4.89 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, H-13), 4.83 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, H-13'), 3.82 (s, 3H, H-18), 2.90 (s, 3H, H-1), 1.01 (s, 9H, H-8/8'/8'').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

172.6 (C-2), 172.1 (C-4), 160.0 (C-17), 135.7 (C-10/10'), 133.0 (C-9), 132.9 (C-14), 130.0 (C-15/15'), 129.9 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 114.2 (C-16/16'), 95.9 (C-3), 73.0 (C-13/13'), 64.4 (C-5), 60.8 (C-6), 55.5 (C-18), 27.2 (C-1), 26.8 (C-8/8'/8''), 19.4 (C-7).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2931 (w), 2360 (s), 2342 (s), 1734 (m-s), 1505 (m-s), 1456 (w), 1252 (s), 1178 (w), 1124 (w), 1026 (w), 743 (m), 668 (m).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

m/z (%): 502.4 (100) [M+H].

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C₃₀H₃₅NO₄Si²³Na

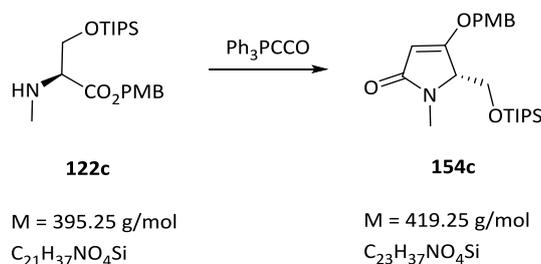
gefunden: 524.2245.

berechnet: 524.2233.

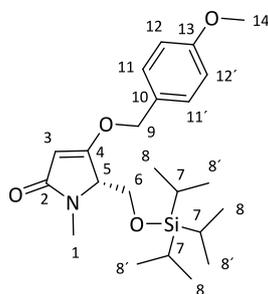
Drehwert:

[α]_D²⁵ = -12.7° (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.30 Synthese von (5S)-4-(*p*-Methoxybenzyloxy)-1-methyl-5-((triisopropylsilyl)oxy)-methyl-1H-pyrrol-2(5H)-on **154c**



Es wurden 233 mg (0.6 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **122c** in 40 mL abs. THF gelöst und kat. Mengen Benzoesäure, sowie 272 mg (0.7 mmol, 1.5 Äq.) des Ketenylidenphosphorans **46** wurden hinzugefügt. Im Anschluss wurde die Reaktionslg. für 24 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:1 gereinigt. Anschließend wurde der Rückstand mittels HPLC nochmals gereinigt. Es wurden 190 mg (0.3 mmol, 40 %) der Verbindung **154c** als Öl erhalten.



154c M = 419.25 g/mol

Nucleosil 50-5 (2x250 mm), (10 % *i*Prop/Hex); analytisch: 2 mL/min, 178 bar, RT = 3.5 min, k = 20.

Ausbeute: 190 mg (0.45 mmol, 75 %).

R_f = 0.41 (EE) (Schlittlers-Reagenz).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.27 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H, H-11/11'), 6.90 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 2H, H-12/12'), 5.14 (s, 1H, H-3), 4.87 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, H-9), 4.83 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H, H-9'), 4.07 (dd, ²J_{HH} = 12.0 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, H-2), 3.92-3.84 (m, 1H, H-5), 3.88 (dd, ²J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-2'), 3.81 (s, 3H, H-14), 2.97 (s, 3H, H-1), 1.02 (s, 21H, H-7/8/8').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

172.4 (C-2), 171.8 (C-4), 160.1 (C-13), 130.0 (C-11/11'), 127.0 (C-10), 114.2 (C-12/12'), 96.0 (C-3), 72.9 (C-9/9'), 64.6 (C-5), 61.5 (C-6), 55.5 (C-14), 27.4 (C-1), 18.0 (C-7), 12.0 (C-8/8').

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2360 (s), 2342 (s), 1686 (m-s), 1589 (m), 1455 (w), 1326 (s), 1294 (m), 1110 (m).

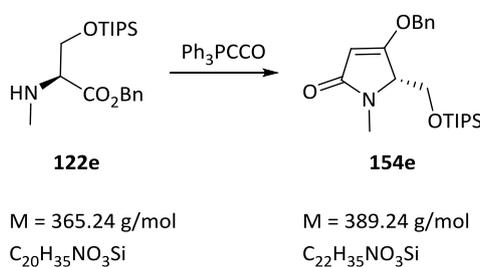
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₂₃ H ₃₇ NO ₄ Si ²³ Na	gefunden:	442.2396.
	berechnet:	442.2390.

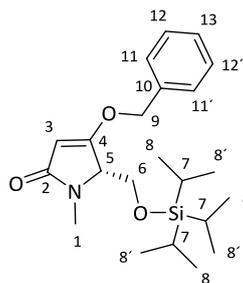
Drehwert:

[α]_D²⁵ = -14.4° (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.31 Synthese von (5*S*)-4-(Benzyloxy)-1-methyl-5-(1-((triisopropylsilyl)oxy)-methyl)-1H-pyrrol-2(5H)-on **154e**



In 25 mL abs. THF wurden 51 mg (0.14 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **122e** gelöst und mit Benzoesäure und 47 mg (0.15 mmol, 1.1 Äq.) des Ketenylidenphosphorans **46** versetzt. Im Anschluss wurde die Reaktionslsg. für 24 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:2 gereinigt. Anschließend wurde der Rückstand via HPLC gereinigt. 25 mg (0.06 mmol, 45 %) der Verbindung **154c** wurden als Öl erhalten.



154e M = 389.24 g/mol

Nucleosil 50-5 (2x250 mm), (10 % *i*Prop/Hex); analytisch: 2 mL/min, 178 bar, RT = 3.5 min, k = 20.

Ausbeute: 25 mg (0.06 mmol, 45 %).

R_f = 0.38 (EE) (Schlittlers-Reagenz).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.39-7.33 (m, 5H, H-11/11'/12/12'/13), 5.15 (s, 1H, H-3), 4.95 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-9), 4.91 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-9'), 4.11 (dd, ²J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, H-6), 3.96-3.90 (m, 2H, H-5/6'), 2.99 (s, 3H, H-1), 1.07-1.00 (m, 21H, H-7/8/8').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

172.3 (C-2), 171.7 (C-4), 135.0 (C-10), 128.9 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 96.2 (C-3), 73.1 (C-9/9'), 64.6 (C-5), 61.6 (C-6), 27.4 (C-1), 18.0 (C-7), 12.0 (C-8/8').

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2942 (w), 2867 (w), 2360 (s), 2341 (s), 1629 (m), 1589 (m), 1465 (w), 1336 (s), 1294 (m), 1111 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₂₃ H ₃₅ NO ₃ Si ¹ H	gefunden:	390.2458.
	berechnet:	390.2464.

Drehwert:

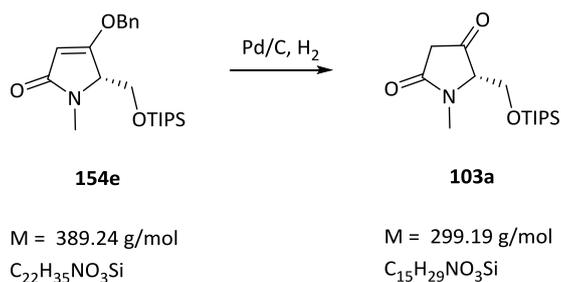
[α]_D²⁵ = -3.1° (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

3.2.1.32 Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der OBn-Gruppe

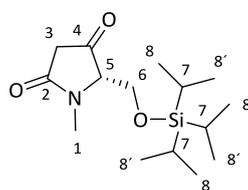
Der Tetramsäureester wurde in abs. Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wurde Pd/C (5 %) zugegeben. Anschließend wurde die Suspension mit einem Wasserstoff gefüllten Ballon versehen und für 8 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde dann über Celite abfiltriert und ausgiebig mit Methanol und EE gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt.

3.2.1.33 Synthese von (5S)-5-(1-((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-1-methylpyrrolidin-2,4-dion **103a**

3 Experimenteller Teil



Es wurden 125 mg (0.32 mmol, 1.0 Äq.) 4-O-Tetramat **154d** in 10 mL abs. MeOH gelöst, mit 50 mg 5 % Palladium auf Kohle versetzt und ein H₂-Ballon darauf gegeben. Es wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift verfahren. Nach säulenchromatographischer Trennung mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:2 wurde die Tetramsäure **103a** als farbloses Öl isoliert.



103a M = 299.19 g/mol

Ausbeute: 91.2 mg (0.31 mmol, 95 %).

R_f = 0.52 (EE) (Schlittlers-Reagenz).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY,) (δ [ppm]):

4.07 (dd, ²J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 2.0 Hz, 1H, H-6), 3.99 (dd, ²J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 2.2 Hz, 1H, H-6'), 3.80 (s, 1H, H-5), 3.00 (s, 3H, H-1), 2.95 (s, 2H, H-3), 1.07-0.92 (m, 21H, H-7/8/8').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

206.0 (C-4), 169.8 (C-2), 70.7 (C-5), 60.4 (C-6/6'), 41.7 (C-3), 27.3 (C-1), 17.9 (C-7), 11.9 (C-8/8').

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

294 (m), 2867 (m), 2360 (w), 1777 (m), 1897 (s), 1464 (m), 1267 (m), 1117 (m-s), 883 (m-s), 824 (m), 683 (m-s).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

m/z (%): 300.2 (100) [M+H].

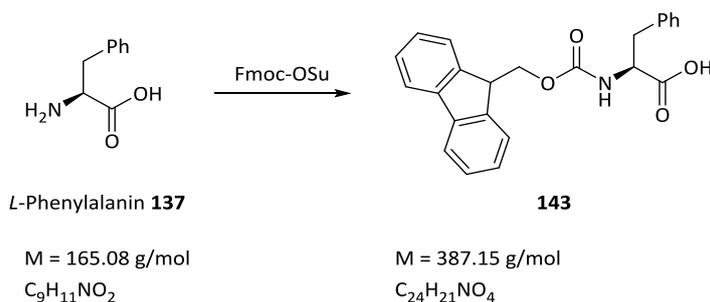
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C₁₅H₃₀NO₃Si¹H gefunden: 300.1999.

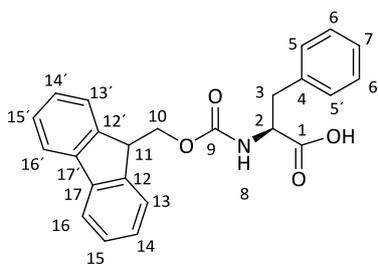
berechnet: 300.1995.

Drehwert:

$[\alpha]_D^{25} = -3.7^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.1.34 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*L*-phenylalanin **143**

Fmoc-*L*-Phenylalanin **143** wurde analog der Standardvorschrift 3.2.1.2 hergestellt. Es wurden 10 g (61 mmol, 1.0 Äq.) *L*-Phenylalanin **137** mit 20.4 g Fmoc-OSu (61 mmol, 1.0 Äq.) umgesetzt. Nach Reaktionsende wurde die Reaktionslsg. entsprechend der Standardvorschrift aufgearbeitet. Fmoc-*L*-Phenylalanin **143** wurde als weißer Feststoff isoliert.



143 $M = 387.15 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 23.6 g (61 mmol, quant.)

$R_f = 0.09$ (EE/PE 1:4) (UV).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ [ppm]):

7.77 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, H-16/16'), 7.51-7.59 (m, 2H, H-13/13'), 7.40 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, H-15/15'), 7.24-7.35 (m, 5H, H-6/6', H-7, H-14/14'), 7.15 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-5/5'), 5.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 4.66-4.73 (m, 1H, H-2), 4.45 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, H-10), 4.36 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, H-10'), 4.20 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, H-12), 3.22 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 3.12 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) (δ [ppm]):

174.04 (C-1), 162.10 (C-9), 143.64 (C-12/12'), 141.32 (C-17/17'), 136.5 (C-4), 129.36 (C-5/5'), 128.71 (C-6/6'), 127.75 (C-14/14'), 127.31 (C-15/15'), 127.07 (C-7), 125.08 (C-13/13'), 112.01 (C-16/16'), 67.08 (C-10), 56.94 (C-2), 47.13 (C-11), 36.08 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

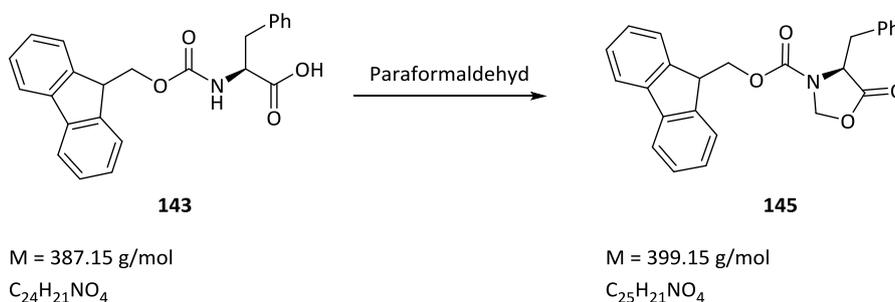
33237 (b), 3030.6 (w), 2929.3 (w), 1719 (s), 1510.0 (m), 1449.2 (m), 1260.3 (m), 1049.1 (m), 800.3 (s), 699.1 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

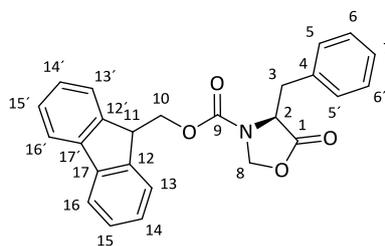
MS [ESI]: C₂₄H₂₁NO₄²³Na

gefunden: 410.1362.

berechnet: 410.1368.

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +15.5^\circ$ (c = 57.5 g/5 mL, DCM).[Lit. $[\alpha]_D^{25} = +12.3^\circ$ (c = 2.0 g/100 mL, EE)]^[135].**Smp.:** 181-182 °C. [Lit. 182-183 °C]^[84]Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[84,136].3.2.1.35 Synthese von 9H-Fluoren-9-ylmethyl-(S)-4-benzyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-carboxylat **145**

Zu Fmoc-L-Phenylalanin **143** (15.0 g, 39 mmol, 1.0 Äq.) wurden *p*-Toluolsulfonsäure (0.8 g, 4 mmol, 0.1 Äq.) und Paraformaldehyd (8.2 g, 273 mmol, 7.0 Äq.) zugegeben und analog der Standardvorschrift 3.2.1.4 fortgefahren. Die Reaktionsdauer betrug 6 h. Anschließend wurde die Reaktionlsg. nach dieser Standardvorschrift aufgearbeitet. Es wurden 12.0 g (30 mmol, 75 %) des Oxazolidinons **145** als gelbliches Öl erhalten.

**145** M = 399.15 g/mol**Ausbeute:** 12 g (30 mmol, 75 %)**R_f** = 0.73 (EE/PE 1:1) (UV).

Es liegen Rotamere A/B im Verhältnis ovn 2:1 vor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

7.82-7.75 (m, 2H, H-16/16'), 7.66-7.33 (m, 4H, H-13/13'/15/15'), 7.24-7.09 (m, 6H, H-5/5'/6/6'/14/14'), 6.71 (s, 1H, H-7), 5.14 (m, 1H, H-8), 5.00 (d, $^3J_{HH} = 27.0$ Hz, 1H, H-10-B), 4.71 (dd, $^2J_{HH} = 10.7$ Hz, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 1H, H-10'-B), 4.51 (d, $^3J_{HH} = 28.8$ Hz, 1H, H-2-B), 4.27 (t, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 1H, H-11), 4.14 (s, 1H, H-8'), 4.02 (d, $^3J_{HH} = 20.6$ Hz, 1H, H-2-A), 3.30 (d, $^2J_{HH} = 86.5$ Hz, 1H, H-3), 2.78 (d, $^3J_{HH} = 14.0$ Hz, 1H, H-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (δ [ppm]):

172.1 (C-1), 157.0 (C-9), 143.4 (C-12/12'), 140.1 (C-17/17'), 134.6 (C-4), 129.6 (C-5/5'), 128.7 (C-6/6'), 128.0/128.1 (C-15/15'), 127.5/127.3 (C-14/14'), 125.3 (C-7), 124.4 (C-13/13'), 120.2 (C-16/16'), 77.2 (C-8), 66.7 (C-10), 56.3 (C-2), 47.2 (C-11), 33.9 (C-3).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3030.6 (w), 2915.8 (w), 1800.2 (s), 1714.4 (s), 1451.2 (m), 1420.3 (s), 1357.6 (m), 1300.8 (w), 1259.3 (w), 1161.9 (m), 1129.1 (m), 1052.0 (m), 740.5 (s), 702.0 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_4^{23}\text{Na}$

gefunden: 422.1362.

berechnet: 422.1368.

Drehwert:

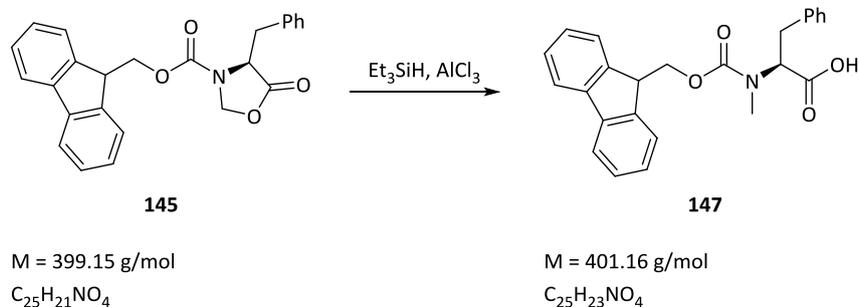
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +124.5^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 mL, DCM).

[Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +140.4^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 mL, CHCl_3)]^[137].

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[137].

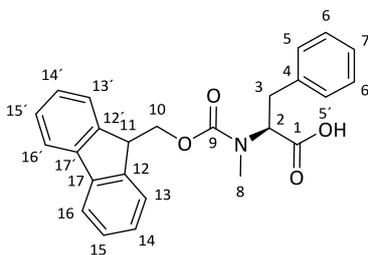
3.2.1.36 Synthese von *N*-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*L*-phenylalanin

147



Gemäß der Standardvorschrift 3.2.1.6 wurden 12.0 g Oxazolidinon **145** (30 mmol, 1.0 Äq.), 8.0 g wasserfreies AlCl_3 (60 mmol, 2.0 Äq.) und 7.0 g $(\text{Et})_3\text{SiH}$ (60 mmol, 2 Äq.) verwendet. Die Dauer der

Reaktion betrug 2 h. Anschließend wurde die Suspension analog dieser Standardvorschrift aufgearbeitet. Es wurden 11.0 g (89 %) der *N*-methylierten Aminosäure **147** als gelbes Öl erhalten.



147 M = 401.16 g/mol

Ausbeute: 11.0 g (27 mmol, 89 %).

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

Es liegen zwei Rotamere vor. Aufgrund der CH₃-Gruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 3:2 ausgegangen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

7.76 (m, 2H, H-16/16'), 7.38-7.55 (m, 6H, H-Ar-Fmoc-A/B), 7.27-7.36 (m, 6H, H-Ar-Fmoc-A/B), 7.23 (d, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 2H, H-5/5'), 6.96-7.01 (m, 1H, H-7), 4.98 (dd, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ²J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, H-2), 4.60 (ddd, ³J_{HH} = 16.6 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, 1H, H-10-A/B), 4.39 (dd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ²J_{HH} = 3.8 Hz, 2H, H-10-A/B), 4.23 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-11-A), 4.17 (t, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1H, H-11-B), 3.43 (dd, ²J_{HH} = 14.6 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, H-3'), 3.15 (dd, ²J_{HH} = 14.5 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-3), 2.83 (s, 3H, H-8-A), 2.81 (s, 2H, H-8-B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) (δ [ppm]):

174.7 (C-1), 157.3 (C-9), 143.8 (C-12/12'), 141.4 (C-17/17'), 136.8 (C-4), 128.8 (C-5/5'), 128.7 (C-6/6'), 127.7 (C-15/15'), 127.1 (C-14/14'), 125.0/125.0 (C-7-A/B), 124.6 (C-13/13'), 112.0 (C-16/16'), 67.9/67.9 (C-10-A/B), 61.1 (C-2), 47.1/47.2 (C-11-A/B), 34.7 (C-3), 32.7 (C-8-A/B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

3085.3 (w), 2941.9 (w), 1740.4 (m), 1700.9 (m), 1450.2 (m), 1319.1 (m), 1195.7 (m), 1139.7 (m), 909.3 (m), 757.9 (s), 738.6 (s), 700.0(m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

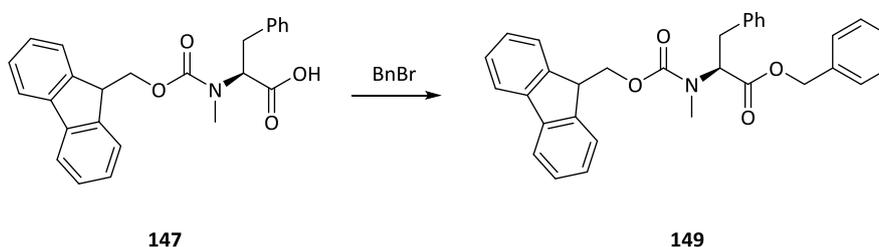
MS [ESI]: C ₂₆ H ₂₃ NO ₄ ¹ H	gefunden:	402.1696.
	berechnet:	402.1705.

Drehwert:

$[\alpha]_D^{25} = -42.9^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

[Lit. $[\alpha]_D^{23} = -39.2^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, CHCl₃)]^[137].

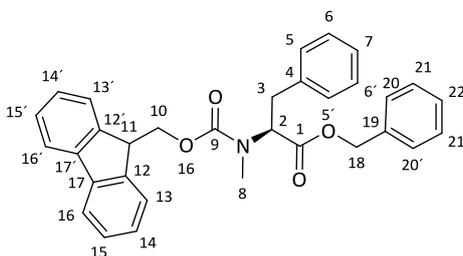
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[137].

3.2.1.37 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*L*-phenylalaninbenzylester **149**

147
M = 401.16 g/mol
C₂₅H₂₃NO₄

149
M = 491.21 g/mol
C₃₂H₂₉NO₄

Es wurde analog der Synthesevorschrift 3.2.1.12 gearbeitet. Hierfür wurde die *N*-methylierte Aminosäure **147** (11.0 g, 27 mmol, 1.0 Äq.) mit TBAI (3.0 g, 8.0 mmol, 0.3 Äq.), TEA (3.8 g, 5.2 mL, 38 mmol, 1.4 Äq.) und BnBr (7.4 g, 5.1 mL, 43 mmol, 1.6 Äq.) versetzt und entsprechend 3.2.1.12 aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Trennung mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:8 wurden 9.48 g der Verbindung **149** als farbloses Öl isoliert.



149 M = 491.21 g/mol

Ausbeute: 9.48 g (19 mmol, 70 %).

R_f = 0.53 (EE/PE 1:4) (UV).

In den NMR-Spektren sind 2 Rotamere zu erkennen. Aufgrund der CH₂-Gruppe (H-18) der Benzyl-Schutzgruppe kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 3:2 geschlossen werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

7.74 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-16/16'), 7.49-7.44 (m, 2H, H-13/13'), 7.44-7.30 (m, 9H, H-14/14'/15/15'/20/20'/21/21'/22), 7.21-7.00 (m, 4H, H-5/5'/6/6'), 7.00-6.98 (m, 1H, H-7), 5.23 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-18'-A), 5.17 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H, H-18-A), 4.98-5.07 (m, 2.3H, H-2-A, H-18/18'-B), 4.67 (dd, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ²J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H-2-B), 4.44-4.54 (m, 0.6H, H-10-A/B), 4.24-4.32 (m, 2.6H, H-10-A/B), 4.18 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-11-A), 4.10 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 0.6H, H-11-B), 3.40 (dd, ²J_{HH} = 14.5 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-3-A), 3.18-3.13 (m, 0.6H, H-3-B), 3.09 (dd, ²J_{HH} = 14.5 Hz, ³J_{HH} = 10.7 Hz, 1H, H-3'-A), 2.82 (s, 3H, H-8-A), 2.77 (s, 2.6H, H-8-B, H-3'-B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

174.3 (C-1), 153.4 (C-9), 144.0 (C-12/12'), 141.4 (C-17/17'), 137.4/137.8 (C-4-A/B), 136.3 (C-19), 129.0 (C-5/5'-A/B), 128.7 (C-21/21'-A/B), 128.5 (C-20/20'-A/B), 128.2/128.3 (C-22-A/B), 127.8 (C-6/6'-A/B), 127.1/127.2 (C-15/15'), 126.9/126.0 (C-14/14'), 125.2/125.3 (C-7-A/B), 124.8/124.9 (C-13/13'-A/B), 120.1 (C-16/16'), 67.9 (C-10-A/B), 67.1/67.2 (C-18-A/B), 60.7 (C-2-A/B), 47.2 (C-11-A/B), 35.1/35.2 (C-3-A/B), 32.1 (C-8-A/B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3063 (m), 3029 (m), 2954 (s-m), 2927 (s-m), 1740 (s), 1702 (s), 1454 (s), 1317 (m), 1213 (s), 1086 (w), 1023 (m), 758 (s), 742 (s), 700 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_4^{23}\text{Na}$

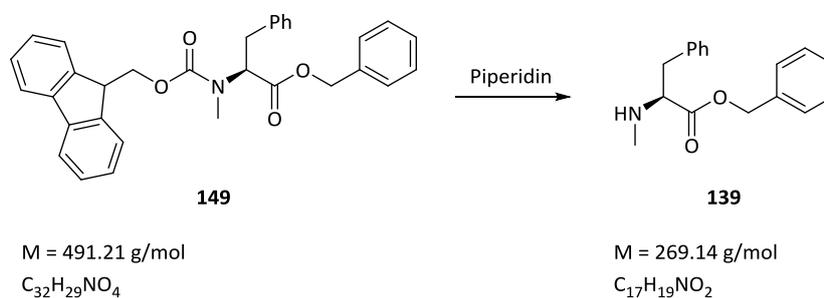
gefunden: 514.2000.

berechnet: 514.1994.

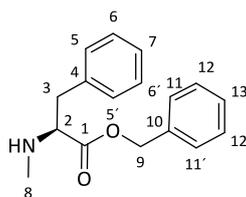
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -35.5^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.1.38 Synthese von *N*-Methyl-*L*-phenylalaninbenzylester **139**



Gemäß der allgemeinen Standardvorschrift 3.2.1.9 wurden 9.0 g (18 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **149** mit 170 mL einer 10 %igen Piperidinlsg. in abs. DCM versetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (SiO_2 , EE/PE 1:8, EE/Methanol 1:1) wurde das Produkt **139** als gelbes Öl erhalten, welches anschließend mittels HPLC gereinigt wurde.



139 M = 269.14 g/mol

Nucleosil 50-5 (ID 4x250 mm); (8 % *i*Prop/Hex); analytisch: 2 mL/min, 116 bar, RT = 6 min, k = 10.

Ausbeute: 2.32 g (8.6 mmol, 50 %).

R_f = 0.39 (EE) (Schlittlers-Reagenz).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.33-7.40 (m, 3H, H-11/11'/13), 7.26-7.33 (m, 2H, H-12/12'), 7.21.726 (m, 3H, H-5/5'/7), 7.16 (dd, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 1.9 Hz, 1H, H-6/6'), 5.12 (s, 2H, H-9), 3.54 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-2), 3.00 (dd, ²J_{HH} = 2.3 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-3), 2.40 (s, 3H, H-15).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

174.3 (C-1), 137.1 (C-4), 135.7 (C-10), 129.3 (C-5/5'), 128.7 (C-12/12'), 128.6 (C-11/11'), 128.5 (C-13), 128.4 (C-6/6'), 126.9 (C-7), 66.6 (C-9), 64.8 (C-2), 39.6 (C-3), 34.8 (C-8).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2934.2 (w), 2360.4 (m), 1738.5 (s-m), 1217.8 (m), 1170.6 (m), 910.2 (m), 742.5 (s-m), 700.8 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

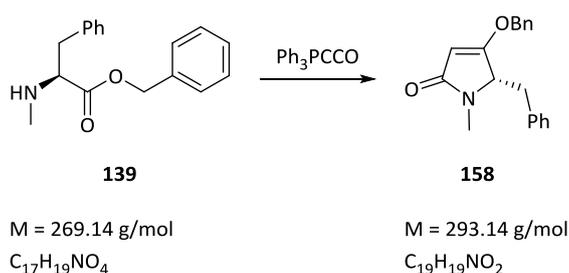
MS [ESI]: C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ ¹ H	gefunden:	270.1497.
	berechnet:	270.1494.

Drehwert:

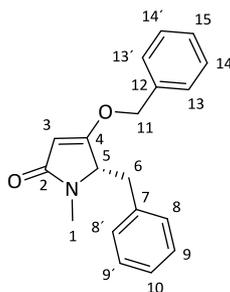
[α]_D²⁵ = -9.6° (c = 1.0 g/ 100 mL, DCM).

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[138].

3.2.1.39 Synthese von (*S*)-5-Benzyl-4-(benzyloxy)-1-methyl-1,5 dihydro-2*H*-pyrrol-2-on **158**



Gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3.2.1.28 analog Schobert wurden 404 mg (1.5 mmol, 1.0 Äq.) der geschützten Tetramsäure **139** mit 513 mg (1.7 mmol, 1.1 Äq.) des Ketenylidenphosphorans **46** und kat. Mengen Benzoessäure zum entsprechenden Produkt **158** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit einer Kieselgelsäule (EE/PE 1:1) gereinigt. Weiteres Triphenylphosphinoxid wurde dann mithilfe der HPLC abgetrennt und es wurde die 4-*O*-benzylierte Tetramsäure **158** erhalten.



158 M = 293.14 g/mol

Nucleosil 50-5 (4x250 mm), (20 % *i*Prop/Hex); analytisch: 2 mL/min, 138 bar, RT = 3.5 min, k = 20.

Ausbeute: 154 mg (0.5 mmol, 35 %).

R_f = 0.21 (EE) (Schlittlers-Reagenz).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

7.43-7.34 (m, 5H, H-Ar/Ar-Bn), 7.25-7.16 (m, 3H, H-Ar/Ar-Bn), 7.10-7.06 (m, 2H, H-Ar/Ar-Bn), 4.97 (s, 1H, H-3), 4.90 (d, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H, H-11'), 4.83 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-11), 4.16 (t, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 1H, H-5), 3.17 (dd, ²J_{HH} = 14.3 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, H-6), 2.99 (dd, ²J_{HH} = 14.3 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-6'), 2.89 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, DEPT) (δ [ppm]):

174.3 (C-2), 172.7 (C-4), 135.0 (C-7), 134.6 (C-12), 129.3 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 128.6 (C-15), 128.3 (C-8/8'), 127.3 (C-9/9'), 95.1 (C-3), 73.5 (C-11), 63.6 (C-5), 35.5 (C-6), 27.9 (C-1).

IR (ν̃ [cm⁻¹]):

3029.6 (w), 2934.2 (w), 2366.2 (w), 1682.6 (s), 1625.7 (s), 1455.0 (m), 1390.4 (m), 1335.5 (m), 1223.6 (m), 1012.5 (m), 804.2 (m), 743.4 (m), 699.1 (s).

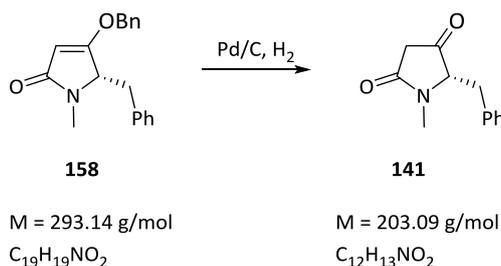
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ ²³ Na	gefunden:	316.1311.
	berechnet:	316.1313.

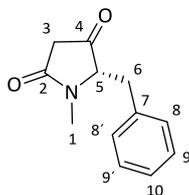
Drehwert:

[α]_D²⁵ = -2.0 ° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.1.40 Synthese von (*S*)-5-Benzyl-1-methylpyrrolidin-2,4-dion **141**



Die Tetramsäure **141** wurde analog der Vorschrift 3.2.1.32 hergestellt. Hierbei wurden 171 mg (0.4 mmol) der Verbindung **158** mit 105 mg Pd/C (5 %) versetzt und mit H₂ aus einem Ballon hydriert. Die Reaktionszeit betrug 24 h. Das Produkt **141** wurde als gelbes Öl isoliert.



141 M = 203.09 g/mol

Ausbeute: 79 mg (0.39 mmol, 97 %).

R_f = 0.27 (EE) (Schlittlers-Reagenz).

¹H-NMR (400 MHz, COSY, CDCl₃) (δ [ppm]):

7.45-7.70 (m, 3H, H-8'/10), 7.04-7.08 (m, 2H, H-9/9'), 4.13 (td, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 1.8 Hz, 1H, H-5), 3.13 (d, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 2H, H-6), 3.03 (s, 3H, H-1), 2.75 (d, ²J_{HH} = 22.1 Hz, 1H, H-3), 2.28 (d, ²J_{HH} = 22.2 Hz, 1H, H-3').

¹³C-NMR (100 MHz, HMBC, CDCl₃) (δ [ppm]):

206.8 (C-4), 169.5 (C-2), 134.7 (C-7), 129.9 (C-9/9'), 129.3 (C-8/8'), 128.0 (C-10), 70.3 (C-5), 42.5 (C-3), 35.8 (C-6), 28.5 (C-1).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

3059.5 (w), 2920.7 (w), 1686.4 (s), 1587.1 (s), 1396.2 (m), 1358.6 (m), 1265.1 (s), 1175.4 (m), 1078.0 (m), 1009.6 (m), 957.5 (m), 821.5 (m), 748.3 (m).

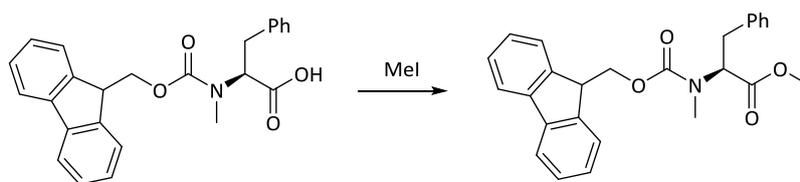
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ ¹ H	gefunden:	204.1017.
	berechnet:	204.1025.

Drehwert:

[α]_D²⁵ = -16.2 ° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.1.41 Synthese von *N*-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*L*-phenylalaninmethylester **160**

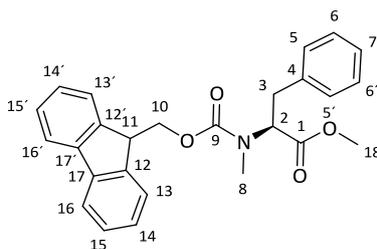
**147**

M = 401.16 g/mol
C₂₅H₂₃NO₄

160

M = 415.18 g/mol
C₂₆H₂₅NO₄

Zunächst wurden 4.31 g (31 mmol, 1.20 Äq.) K₂CO₃ unter Vakuum ausgeheizt. Dann wurden 25 mL abs. DMF dazugespritzt und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wurde das *N*-methylierte *L*-Phenylalanin **147** (10.3 g, 26 mmol, 1.0 Äq.) dazu gegeben. Die gekühlte Reaktionslg. wurde für 30 Minuten bei 0 °C intensiv gerührt. Anschließend wurden 3.2 mL (7.24 g, 51 mmol, 2.0 Äq.) MeI vorsichtig hinzugegeben. Die Reaktionslg. wurde für weitere 30 Minuten bei 0 °C rühren gelassen, danach für 2 h bei RT. Dann wurde die Reaktionslg. mit EE versehen und mit H₂O extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Es wurden 12.9 g (31 mmol, quant.) des Produktes **160** als gelbes Öl erhalten.

**160** M = 415.18 g/mol

Ausbeute: 12.9 g (31 mmol, quant.)

R_f = 0.54 (EE/PE 1:4) (UV).

In den NMR-Spektren sind 2 Rotamere zu erkennen. Aufgrund der CH₃-Gruppe (H-18) des Methylesters kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 3:2 geschlossen werden.

¹H-NMR (400 MHz, COSY, CDCl₃) (δ [ppm]):

7.76 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 3.3H, H-16/16'-A/B), 7.56-7.46 (m, 2.5H, H-13/13'-A), 7.46-7.34 (m, 5H, H-Ar-A/B), 7.34-7.27 (m, 4H, H-Ar-A/B), 7.24-7.17 (m, 5H, H-Ar-A/B), 7.00-6.96 (m, 1.5H, H-Ar-A/B), 5.00 (dd, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1H, H-2-A), 4.62 (dd, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 0.6H, H-2-B), 4.51 (dd, ³J_{HH} = 10.6 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 0.7H, H-10'-B), 4.40-4.31 (m, 2.7H, H-10/10'-A, H-10-B), 4.20 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H-11-A), 4.14 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 0.6H, H-11-B), 3.78 (s, 3H, H-18-A), 3.65 (s, 2H, H-18-B), 3.38 (dd, ²J_{HH} = 14.5 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-3'-A), 3.14 (dd, ²J_{HH} = 14.4 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 0.6H, H-3'-B), 3.07 (dd, ²J_{HH} = 14.5 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, 1H, H-3-A), 2.85 (s, 3H, H-8-A), 2.81 (s, 2H, H-8-B), 2.76-2.70 (m, 0.6H, H-3-B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

171.6 (C-1-A), 171.1 (C-1-B), 156.6 (C-9-A), 156.1 (C-9-B), 144.1/144.0 (C-12/12'-A/B), 141.5/141.4 (C-17/17'-A/B), 137.2 (C-4-A/B), 129.0/128.9 (C-5/5'-A/B), 128.7 (C-6/6'-A/B),

127.8 (C-15/15'-A/B), 127.2/127.1 (C-14/14'-A/B), 126.9/126.8 (C-7-A/B), 125.2 (C-13/13'-A/B), 120.1 (C-16/16'-A/B), 67.8/67.4 (C-10/10'-A/B), 60.5/60.4 (C-2-A/B), 52.5/52.4 (C-18-A/B), 47.4/47.2 (C-11-A/B), 35.2/35.1 (C-3/3'-A/B), 32.0/31.7 (C-8-A/B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3064 (w), 3030 (w), 2944 (w), 2844 (w), 1741 (s), 1699 (s), 1606 (w), 1584 (w), 1478 (m), 1450 (m), 1313 (m), 1218 (m), 1196 (m), 1139 (m), 1033 (m), 1008 (m), 758 (s), 740 (s), 700 (m).

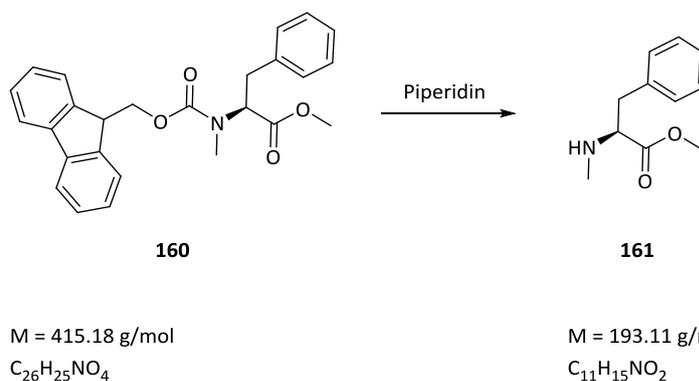
MS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4^{23}\text{Na}$	gefunden:	438.1693.
	berechnet:	438.1681.

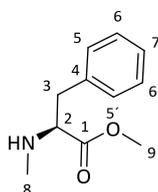
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -58.3^\circ$ ($c = 1.0 \text{ g}/100 \text{ mL}$, DCM).

3.2.1.42 Synthese von *N*-Methyl-*L*-phenylalaninmethylester **161**



Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe der Verbindung **160** (4.50 g, 11 mmol, 1.0 Äq.) wurde analog der Vorschrift 3.2.1.19 durchgeführt. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe einer Kieselgelsäule (EE/PE 1:10, EE/PE 1:4) gereinigt. Es wurden 1.28 g (6.6 mmol, 60 % Ausbeute) des freien Amins **161** isoliert.



161 M = 193.11 g/mol

Ausbeute: 1.28 g (6.6 mmol, 60 %).

$R_f = 0.23$ (EE) (UV).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) (δ [ppm]):

7.28-7.10 (m, 5H, H-5/5'/6/6'/7), 3.61 (s, 3H, H-9), 3.41 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 2.91 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, H-3), 2.32 (s, 3H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

174.3 (C-1), 136.8 (C-4), 128.7 (C-5/5'), 128.0 (C-6/6'), 126.3 (C-7), 64.2 (C-2), 51.1 (C-9), 39.1 (C-3), 34.3 (C-8).

IR (ν̄ [cm⁻¹]):

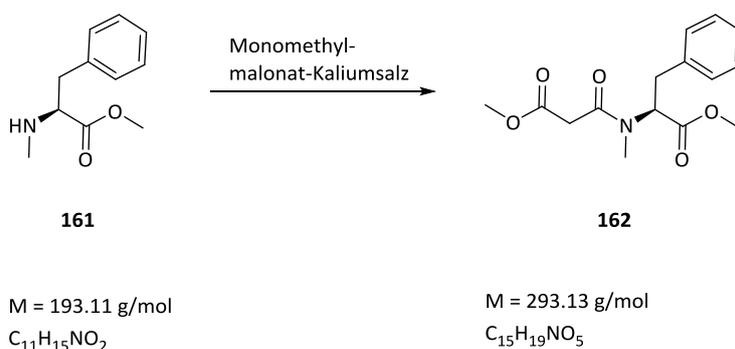
3338 (w), 2950 (w), 2799 (w), 1733 (s), 1496 (w), 1454 (m), 1435 (m), 1196 (m), 1171 (m), 1013 (m), 745 (m), 699 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

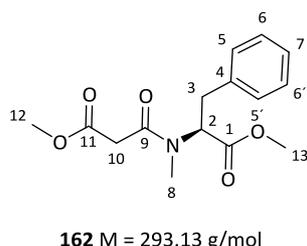
MS [ESI]: C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ ¹ H	gefunden:	194.1175.
	berechnet:	194.1181.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[139].

3.2.1.43 Synthese von *N*-[1,3-Dioxo-3-Methoxy]propylen-*N*-methyl-*L*-phenylalaninmethylester **162**



Das freie Amin **161** (0.50 g, 2.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 30 mL abs. DCM gelöst und mit 0.406 g (2.6 mmol, 1.0 Äq.) Monomethylmalonat-Kaliumsalz versetzt. Dann wurden 1.60 mL (1.21 g, 9.4 mmol, 3.6 Äq.) *N,N*-Diisopropylethylamin zur Suspension zugespritzt und 1.2 g (3.1 mmol, 1.2 Äq.) Bromtris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BroP) hinzugefügt. Die Reaktionslg. wurde für 1 h bei RT gerührt, ehe das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abrotiert wurde. Der Rückstand wurde in 40 mL EE aufgenommen und zweimal mit je 40 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden nochmals mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden nochmals mit Brine gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Kieselgelsäule (EE/PE 1:10, EE/PE 1:4) gereinigt. 0.495 g (1.7 mmol, 65 % Ausbeute) des Produktes **162** konnten als hellgelbes Öl isoliert werden.



Ausbeute: 496 mg (1.7 mmol, 65 %).

$R_f = 0.63$ (EE) (UV).

In den NMR-Spektren sind 2 Rotamere zu erkennen. Aufgrund der CH-Gruppe (H-2) kann auf ein Verhältnis der Rotamere A/B von 3:1 geschlossen werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) (δ [ppm]):

7.32-7.27 (m, 2H, H-Ar), 7.23-7.17 (m, 3H, H-Ar), 5.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 1H, H-2-A), 4.54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 0.3H, H-2-B), 3.76 (s, 0.7H, H-12-B), 3.73 (s, 3H, H-12-A), 3.66 (s, 3H, H-13), 3.44-3.30 (m, 3.3H, H-3'-A/B, H-10), 3.13-2.99 (m, 1.5H, H-3-A/B), 2.95 (s, 0.7H, H-8-B), 2.84 (s, 3H, H-8-A).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) (δ [ppm]):

171.1 (C-1), 167.6 (C-11), 166.7 (C-9), 136.9 (C-4), 128.9 (C-5/5'), 128.7 (C-6/6'), 126.2 (C-7), 62.7 (C-2-B), 58.7 (C-2-A), 52.9 (C-12-B), 52.6 (C-13), 52.5 (C-12-A), 41.5 (C-10), 41.2 (C-3-B), 34.9 (C-3-A), 33.8 (C-8-A), 29.8 (C-3-B).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3029 (w), 2954 (w), 1741 (s), 1654 (w), 1437 (m), 1402 (m), 1258 (m), 1211 (m), 1114 (m), 1019 (m), 832 (w), 753 (m), 702 (m), 665 (w).

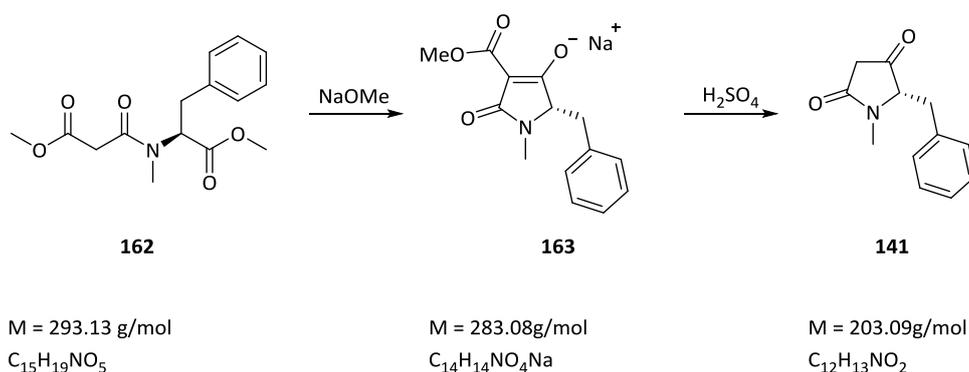
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5^{23}\text{Na}$	gefunden:	316.1155.
	berechnet:	316.1161.

Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.3^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 mL, DCM).

3.2.1.44 Synthese von (*S*)-5-Benzyl-1-methylpyrrolidin-2,4-dion **141**

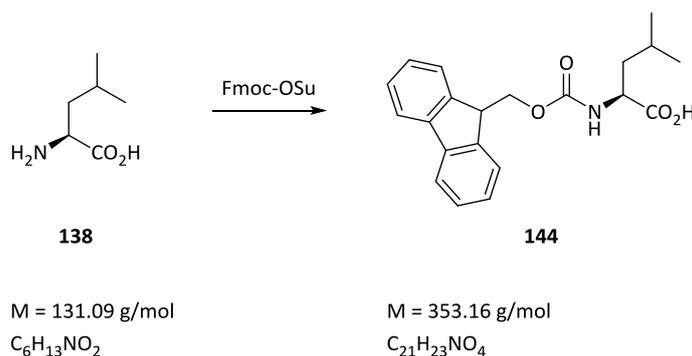


Die Verbindung **162** (0.12 g, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 0.4 mL abs. MeOH gelöst und 0.1 mL (0.023 g, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) einer 30 wt %igen Natriumethanolat-Lsg. wurden zugespritzt. Die Reaktionslsg. wurde für 1 h bei RT gerührt. Es fiel ein Feststoff aus, welcher durch Zugabe von 5 mL Diethylether weiter aus der Lösung ausfiel. Der Feststoff wurde abgesaugt und nochmals mit Diethylether gewaschen. Der Feststoff wurde am Rotationsverdampfer vollständig getrocknet und konnte

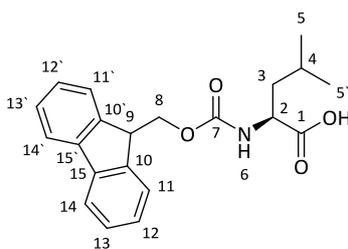
quantitativ (0.105 g, 0.4 mmol **163**) erhalten werden. Dieser **163** wurde direkt in der nächsten Synthesestufe eingesetzt. Hierzu wurde das Zwischenprodukt **153** in 1 mL Wasser gegeben und mit 1 M H₂SO₄ (1.1 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Suspension für 2 h refluxiert. Nach Ende der Reaktion wurde die abgekühlte Reaktionslsg. zweimal mit je 5 mL EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel abrotiert. Es wurden 0.039 g (0.2 mmol, 90 %) der Tetramsäure **141** als gelbes Öl isoliert.

Analytik: siehe Produkt **141**.

3.2.1.45 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*L*-leucin **146**



5.0 g (38 mmol, 1.0 Äq.) *L*-Leucin **138** wurden mit 12.76 g (38 mmol, 1.0 Äq.) Fmoc-OSu analog der Vorschrift 3.2.1.2 umgesetzt. Nach Reaktionsende wurde die Reaktionslsg. entsprechend der Vorschrift aufgearbeitet. Die Verbindung **144** wurde quantitativ als weißer Feststoff isoliert und aus Diethylether umkristallisiert.



144 M = 353.16 g/mol

Ausbeute: 13.42 g (38 mmol, quant).

R_f = 0.23 (EE/PE 1:1) (UV).

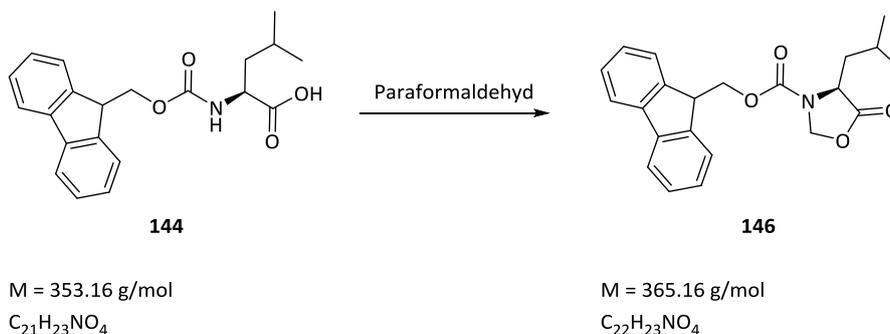
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.76 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-14/14'), 7.59 (d, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 2H, H-11/11'), 7.40 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-13/13'), 7.31 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H-12/12'), 5.14 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H-2), 4.43 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 2H, H-8), 4.32 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-9), 1.77-1.65 (m, 2H, H-3), 1.58 (t, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-4), 0.97 (d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 6H, H-5/5').

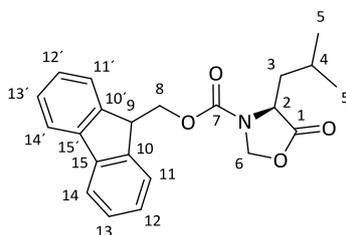
Smp.: 155 °C. [Lit. 155-156 °C]^[78]

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[140].

3.2.1.46 Synthese von 9H-Fluoren-9-ylmethyl-(S)-4-isobutyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-carboxylat **146**



Zu 2.0 g (6.0 mmol, 1.0 Äq.) Fmoc-*L*-Leucin **144** wurden *p*-Toluolsulfonsäure (0.2 g, 1.0 mmol, 0.1 Äq.) und Paraformaldehyd (1.21 g, 37.0 mmol, 6.6 Äq.) hinzugefügt und analog der Standardvorschrift zur Reaktion gebracht. Die Reaktionsdauer betrug 24 h. Anschließend wurde die Reaktion nach der Standardvorschrift aufgearbeitet. Es wurden 2.0 g (5.0 mmol, 83 %) des Oxazolidinons **146** als gelbliches Öl erhalten.



146 M = 365.16 g/mol

Ausbeute: 2.0 g (5.0 mmol, 83 %).

R_f = 0.63 (EE/PE 1:1) (UV).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.78 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-14/14'), 7.54 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 2H, H-11/11'), 7.42 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-13/13'), 7.33 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-12/12'), 5.53-5.03 (m, 2H, H-6), 4.52-4.83 (m, 2H, H-8), 4.23 (t, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1H, H-9), 4.22-3.66 (m, 1H, H-2), 1.88-1.23 (m, 3H, H-3, H-4), 1.08-0.58 (m, 6H, H-5/5').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

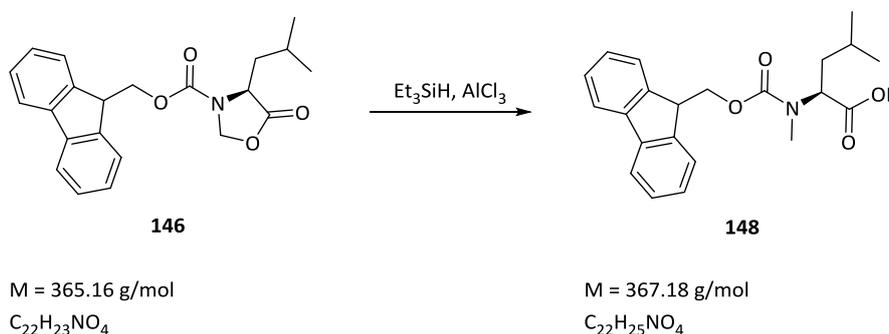
172.6 (C-1), 154.1 (C-7), 143.5 (C-10/10'), 141.5 (C-15/15'), 128.1 (C-13/13'), 127.3 (C-12/12'), 124.7 (C-11/11'), 120.3 (C-14/14'), 77.6 (C-6), 67.3 (C-8), 53.5 (C-2), 47.6 (C-9), 39.2 (C-3), 24.3 (C-4), 22.7 (C-5/5').

HRMS (30 °C, 80 eV):

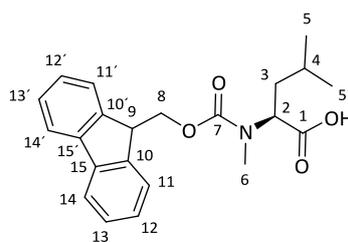
MS [ESI]: C₂₂H₂₃NO₄²³Na

gefunden: 388.1522.

berechnet: 388.1525.

Drehwert:[α]_D²⁵ = +70.1° (c = 1.1 g/100 mL, DCM).[Lit. [α]_D²⁵ = +69.2° (c = 1.0 g/100 mL, DCM)]^[73].Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[85].3.2.1.47 Synthese von *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*L*-leucin **148**

Das Oxazolidinon **146** (2.0 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 1.33 g (10.0 mmol, 2.0 Äq.) AlCl₃ und 0.80 mL (1.16 g, 10.0 mmol, 2.0 Äq.) Et₃SiH umgesetzt und analog der Synthesevorschrift 3.2.1.6 umgesetzt. Es konnten 1.21 g (3.3 mmol, 66 % Ausbeute) des Produktes **148** als farbloses Öl isoliert werden.

**148** M = 367.18 g/mol**Ausbeute:** 1.21 g (3.3 mmol, 66 %).**R_f** = 0.21 (EE/PE 1:1, schmiert) (UV).

Aufgrund der CH₃-Gruppe (H-6) des *N*-Methyls lässt sich auf ein Rotameren-Verhältnis von 2:1 schließen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.77 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 3H, H-14/14'-A/B), 7.62-7.52 (m, 3H, H-11/11'-A/B), 7.46-7.34 (m, 3H-13/13'-A/B), 7.35-7.28 (m, 3H, H-12/12'-A/B), 4.95-4.86 (m, 1H, H-2-A), 4.60 (dd, ³J_{HH} = 10.6 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 0.5H, H-8'-B), 4.51-4.41 (m, 3H, H-2/8-B, H-8/8'-A), 4.28 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H,

H-9-A), 4.23 (t, $^3J_{HH} = 6.1$ Hz, 0.5H, H-9-B), 2.87 (s, 3H, H-6-A), 2.85 (s, 1.5H, H-6-B), 1.79-1.71 (m, 2H, H-3-A), 1.66-1.43 (m, 2.5H, H-3-B, H-4-A/B), 0.96 (t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 6H, H-5/5').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) (δ [ppm]):

176.6 (C-1), 157.3 (C-7), 144.0 (C-10/10'), 141.5 (C-15/15'), 127.8 (C-13/13'), 127.2 (C-12/12'), 125.2 (C-11/11'), 120.1 (C-14/14'), 67.9 (C-8-A), 67.7 (C-8-B), 56.9 (C-2-A), 56.4 (C-2-B), 47.4 (C-9-A/B), 37.7 (C-3-B), 37.3 (C-3-A), 30.6 (C-6-A/B), 25.0 (C-4-A), 24.8 (C-4-B), 23.4 (C-5-A), 23.3 (C-5-B), 21.4 (C-5'-A), 21.1 (C-5'-B).

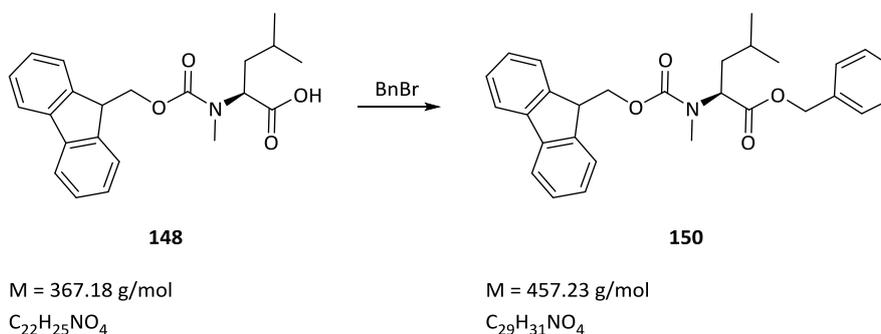
Smp.: 115 °C. [Lit. 114-116 °C]^[141]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.5^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DMF).

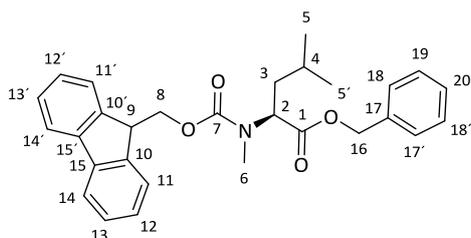
[Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.2^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DMF)]^[141].

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[141].

3.2.1.48 Synthese von *N*-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*N*-methyl-*L*-leucinbenzylester **150**



Es wurde analog der Vorschrift 3.2.1.12 die Benzylgruppe eingeführt. Hierzu wurden 1.21 g (3.3 mmol, 1.0 Äq.) der Verbindung **148**, 0.63 mL (0.90 g, 5.3 mmol, 1.6 Äq.) Benzylbromid, 366 mg (0.9 mmol, 0.3 Äq.) TBAI und 0.82 mL (601 mg, 5.9 mmol, 1.8 Äq.) TEA in abs THF gegeben. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:35, dann EE/PE 1:15, dann EE/PE 1:6, gereinigt. Es konnten 937 mg (0.21 mmol, 62 %) der Verbindung **150** als gelbes Öl isoliert werden.



150 M = 457.23 g/mol

Ausbeute: 937 mg (0.21 mmol, 62 %).

R_f = 0.53 (EE/PE 1:4) (UV).

Aufgrund der CH₃-Gruppe (H-6) des *N*-Methyls lässt sich auf ein Rotamere Verhältnis A/B von 2:1 schließen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.78 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H, H-14/14'-A), 7.74 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-14/14'-B), 7.60 (d, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 2H, H-11/11'-A), 7.54 (d, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 1H, H-11/11'-B), 7.44-7.31 (m, 4H, H-12/12'/13/13'-A), 7.31-7.29 (m, 5H, H-18/18'/19/19'/20), 5.19 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H, H-16'-A), 5.14 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H, H-16-A), 5.09 (s, 1H, H-16/16'-B), 4.99 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2-A), 4.63-4.51 (m, 0.5H, H-2-B), 4.63-4.35 (m, 3H, H-8-A/B), 4.27 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-9-A), 4.18 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 0.5H, H-9-B), 2.87 (s, 3H, H-6-A), 2.85 (s, 1.5H, H-6-B), 1.75 (dd, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 2H, H-3-A), 1.66-1.60 (m, 1H, H-3-B), 1.59-1.44 (m, 0.5H, H-4-B), 1.51 (ddt, ³J_{HH} = 13.4 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-4-A), 0.93-0.98 (m, 9H, H-5/5'-A/B).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

172.1 (C-1-A), 171.1 (C-1-B), 157.1 (C-7-A), 156.5 (C-7-B), 144.2 (C-10/10'-A), 144.0 (C-10/10'-B), 141.4 (C-15/15'), 135.8 (C-17-A), 135.7 (C-17-B), 128.7 (C-Aromat-A/B), 128.4 (C-Aromat-A/B), 128.2 (C-Aromat-A/B), 127.8 (C-13/13'-A), 127.7 (C-13/13'-B), 127.2 (C-12/12'-A), 127.1 (C-12/12'-B), 125.2 (C-11/11'-A), 124.9 (C-11/11'-B), 120.1 (C-14/14'-A/B), 67.8 (C-8-A), 67.6 (C-8-B), 66.9 (C-16-A), 56.9 (C-2-A), 56.8 (C-2-B), 47.4 (C-9-A), 47.3 (C-9-B), 37.5 (C-3-A), 37.8 (C-3-B), 30.3 (C-6-A), 30.6 (C-6-B), 25.0 (C-4-A), 24.8. (C-4-B), 23.4 (C-5/5'-A), 23.2 (C-5/5'-B)

IR (ν̃ [cm⁻¹]):

3041 (w), 2956 (w), 1739 (m), 1701 (s), 1451 (m), 1401 (w), 1315 (m), 1153 (s-m), 1032 (w), 701 (s), 697 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C₂₉H₃₁NO₄²³Na

gefunden: 480.2162.

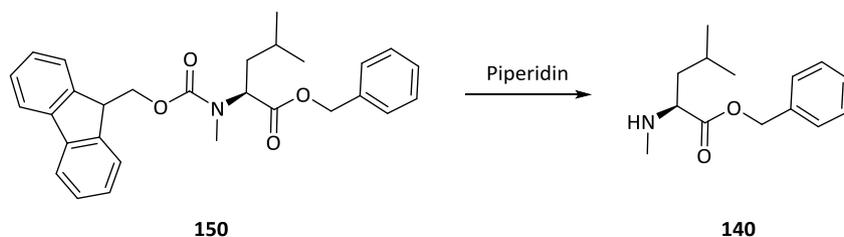
berechnet: 480.2151.

Drehwert:

[α]_D²⁵ = -14.6° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.1.49 Synthese von *N*-Methyl-*L*-leucinbenzylester **140**

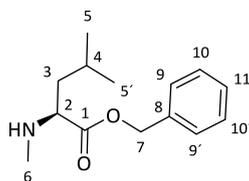
3.2 Synthesevorschriften



M = 457.23 g/mol
C₂₉H₃₁NO₄

M = 235.16 g/mol
C₁₄H₂₁NO₂

Die Fmoc-Schutzgruppe wurde analog der Standardvorschrift 3.2.1.9 mit Piperidin abgespalten. Hierfür wurden 0.90 g (1.9 mmol) der Fmoc-geschützten Aminosäure **150** mit 18 mL abs. DCM und 2.0 mL Piperidin versetzt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als Laufmittelgemisch wurde EE/PE im Verhältnis 1:6 verwendet. Es wurden 188 mg (0.8 mmol, 42 %) des freien Amins **140** als gelbes Öl isoliert.



140 M = 235.16 g/mol

Ausbeute: 188 mg (0.8 mmol, 42 %).

R_f = 0.23 (EE/PE 1:4) (UV).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.37-7.30 (m, 5H, H-9/9'/10/10'/11), 5.15 (s, 2H, H-7), 3.22 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-2), 2.32 (s, 3H, H-6), 1.66 (dt, ³J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 1H, H-4), 1.46 (td, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 2.8 Hz, 2H, H-3), 0.89 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-5'), 0.87 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

175.6 (C-1), 135.8 (C-8), 128.6 (C-Aromat), 128.3 (C-Aromat), 128.2 (C-Aromat), 66.4 (C-7), 61.8 (C-2), 42.6 (C-3), 34.6 (C-6), 24.9 (C-4), 22.6 (C-5), 22.5 (C-5').

IR (ν̃ [cm⁻¹]):

2956 (m), 2360 (w), 1733 (s), 1455 (w), 1368 (w), 1168 (s), 994 (w), 750 (m), 697 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV)

MS [ESI]: C₁₄H₂₁NO₂¹H

gefunden: 236.1657.

berechnet: 236.1651.

Drehwert:

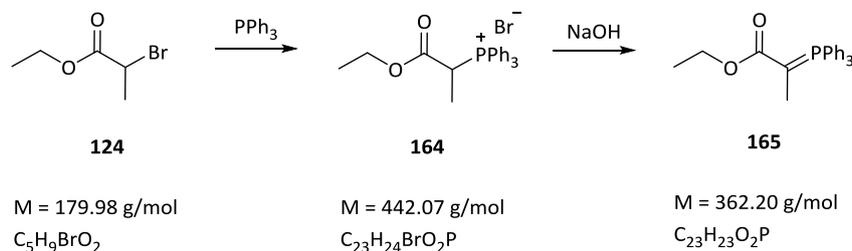
[α]_D²⁵ = -11.7° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

[Lit. [α]_D²⁰ = -7.0° (c = 1.0 g/100 mL, CHCl₃)]^[142].

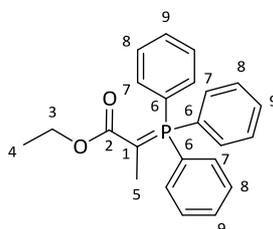
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[143,144].

3.2.2 Synthesevorschriften zum Wittigsalz 119

3.2.2.1 Synthese von 2-(Triphenyl-λ⁵-phosphoranyliden)-propionsäureethylester **165**



Es wurden 80.0 g (305 mmol, 1.0 Äq.) Triphenylphosphin in 200 mL abs. Toluol gelöst. Zu dieser Lsg. wurden 34 mL (305 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brompropionsäureethylester **124** zugetropft. Die Lsg. wurde über Nacht bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslsg. einrotiert. Der gebildete Feststoff **164** wurde in 1.50 L warmen Wasser gelöst, nicht lösliche Anteile wurden abfiltriert. Es wurde darauf geachtet, dass die Wassertemperatur 70 °C nicht übersteigt. Die wässrige Phase wurde solange mit 2 M NaOH-Lsg. versetzt bis sich ein gelbes Öl bildete. Beim Anreiben des Öls mit einem Glasstab fiel die Verbindung **165** als ein zitronengelber Feststoff aus. Der Feststoff **165** wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde aus EE/Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 94.4 g des Produktes **165** als zitronengelber Feststoff erhalten.



165 M = 362.14 g/mol

Ausbeute: 94.4 g (260 mmol, 85 %).

R_f = 0.41 (EE/PE 1:4) (UV).

Trans/Cis 3:1.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

7.64-7.43 (m, 15H, H-Ar), 4.05 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 0.8H, H-3-cis), 3.71 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-3-trans), 1.61 (d, ⁴J_{HH} = 13.8 Hz, 3H, H-5-trans), 1.60 (d, ⁴J_{HH} = 14.3 Hz, 1H, H-5-cis), 1.24 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-4-cis), 0.45 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-4-trans).

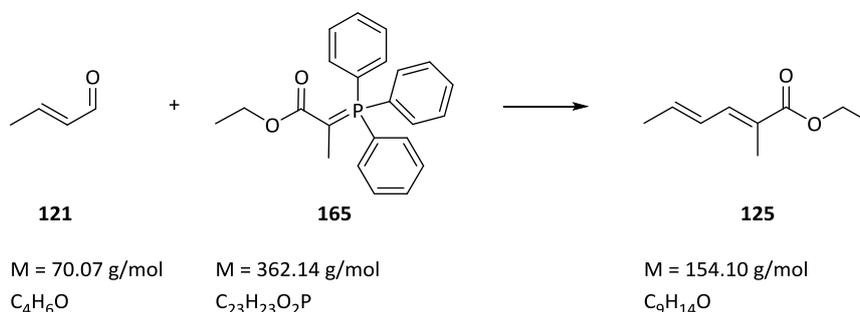
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

170.8 (C-2), 133.7 (d, C-7), 131.7 (C-9), 128.6 (C-8), 128.5 (C-6), 57.5 (C-3), 31.4 (C-5), 14.3 (C-4), 13.8 (C-5).

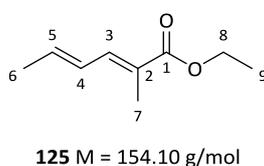
Smp. = 159 °C. [Lit. 159-160 °C]^[59]

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[59].

3.2.2.2 Synthese von (2E,4E)-2-Methyl-2,4-hexadiensäureethylester **125**



Es wurden 29.0 g (83 mmol, 1.0 Äq.) des stabilisierten Wittig-Ylids **165** in 200 mL abs. DCM gelöst. Anschließend wurden 7.10 mL (83 mmol, 1.0 Äq.) *trans*-Crotonaldehyd **121** zugetropft und die Reaktionslg. wurde für 20 h refluxiert. Anschließend wurde die Reaktionslg. bis auf die Hälfte des Volumens eingedunstet und dann mit PE versetzt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert. Die organische Phase wurde einrotiert und der erhaltene Rückstand bei 40 °C und 0.13 mbar destilliert. Somit wurden 10.80 g des Dienesters als gelbes Öl **125** erhalten.



Ausbeute: 10.80 g (78 mmol, 94 %).

R_f = 0.72 (EE/PE 1:1) (KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.08 (d, ³J_{HH} = 11.3 Hz, 1H, H-3), 6.28 (ddd, ³J_{HH} = 14.9 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, ³J_{HH} = 1.6 Hz, 1H, H-4), 6.00 (dq, ³J_{HH} = 13.9 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H-5), 4.12 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-8), 1.84 (br s, 3H, H-7), 1.80 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-6), 1.22 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

168.6 (C-1), 138.4 (C-3), 137.5 (C-5), 127.4 (C-4), 124.8 (C-2), 60.4 (C-8), 18.8 (C-6), 14.3 (C-9), 12.4 (C-7).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2934 (w), 1701 (s-m), 1641 (m), 1593 (m), 1504 (s), 1455 (m), 1367 (w), 1250 (s), 1123 (s-m), 1025 (m), 929 (m), 744 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₉ H ₁₅ O ₂ H	gefunden:	155.1092.
	berechnet:	155.1072.

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

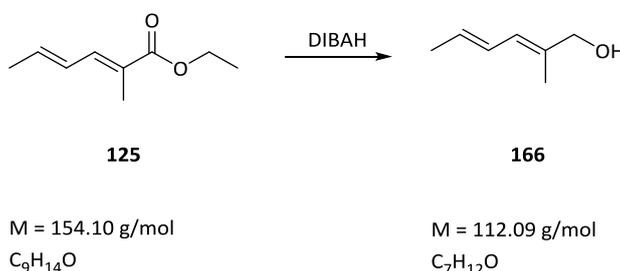
m/z (%): 154.1 (100) [M].

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[57,90].

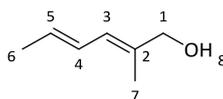
3.2.2.3 Standardvorschrift für die Reduktion mit DIBAH

Eine Lösung des jeweiligen Esters (55 mmol, 1.0 Äq.) in 200 mL abs. DCM wurde auf -78 °C gekühlt und langsam mit 127 mL einer 1 M DIBAH-Lsg. in Hexan (187 mmol, 3.4 Äq.) versetzt. Die Lsg. wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lsg. bei -78 °C vorsichtig mit 300 mL einer 10 %igen Weinsäurelsg. versetzt. Die Reaktionslsg. wurde auf RT gebracht, mit 300 mL Diethylether verdünnt und für 30 min kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Diethylether (3x100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das erhaltene Rohprodukt chromatographisch aufgereinigt.

3.2.2.4 Synthese von (2E,4E)-2-Methyl-2,4-hexadienol **166**



Eine Lösung des Dienesters **125** (8.5 g, 55 mmol, 1.0 Äq.) in 200 mL abs. DCM wurde mit 127 mL einer 1 M DIBAH-Lsg. in Hexan (187 mmol, 3.4 Äq.) gemäß der Standardvorschrift 3.2.2.3 umgesetzt. Die Aufarbeitung wurde nach der Standardvorschrift durchgeführt. Anschließend wurde das erhaltene Rohprodukt mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:4 chromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Es wurden 5.60 g des Produktes **166** als gelbes Öl erhalten.



166 M = 112.09 g/mol

Ausbeute: 5.60 g (50 mmol, 91 %).

R_f = 0.58 (PE/EE 1:1) (Cer, KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

6.28 (dd, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, $^3J_{HH} = 6.3$ Hz, 1H, H-4), 5.97 (d, $^2J_{HH} = 11.3$ Hz, 1H, H-3), 5.66 (dq, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, $^3J_{HH} = 13.6$ Hz, 1H, H-5), 3.97 (s, 2H, H-1), 1.75 (d, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, 3H, H-6), 1.72 (br s, 3H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (δ [ppm]):

134.5 (C-2), 129.5 (C-3), 129.1 (C-4), 128.3 (C-5), 68.6 (C-1), 18.5 (C-6), 14.1 (C-7).

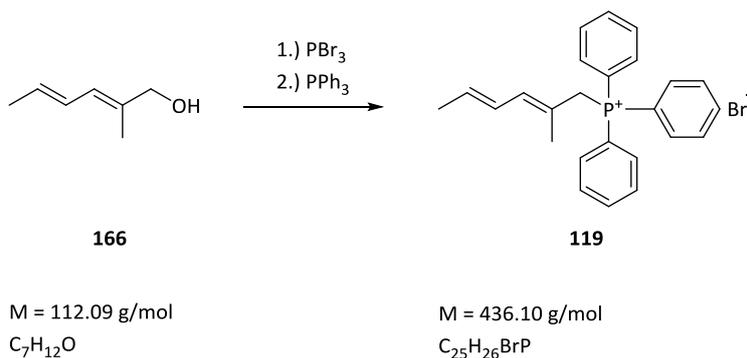
IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3367 (b), 2914 (m), 2360 (m), 1681 (m), 1439 (s-m), 988 (s).

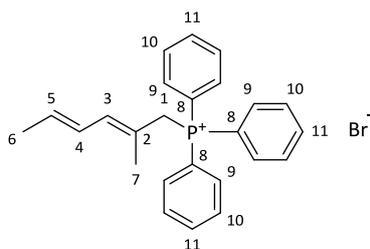
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[57].

3.2.2.5 Synthese von (2E,4E)-2-Methyl-2,4-hexadien-1-yltriphenylphosphoniumbromid

119



Es wurden 3.0 g (27 mmol, 3.0 Äq.) des Alkohols **166** in 25 mL abs. DCM gelöst und auf -10 °C gekühlt. Zu dieser Lsg. wurden langsam 0.90 mL (2.44 g, 9 mmol, 1.0 Äq.) Phosphortribromid, gelöst in 13 mL abs. DCM, langsam zugetropft. Die Lsg. wurde für 3 h bei -10 °C gerührt. Anschließend wurde die Lsg. mit 50 mL Diethylether verdünnt und mit 30 mL kalter, ges. NaHCO_3 -Lsg. extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Es wurden 4.0 g (23 mmol, 85 %) des Hexadienylbromids erhalten. Das Rohprodukt **168** (4.0 g, 23 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 25 mL abs. Tol. gelöst und 6.63 g (25 mmol, 1.1 Äq.) PPh_3 wurden hinzugegeben. Die Lsg. wurde bei RT für 96 h gerührt. Das Produkt **119** fiel als weißer Feststoff aus, der abgesaugt und mit Tol. gewaschen wurde. Es wurden 9.62 g (22 mmol) des Produktes **119** als Feststoff erhalten.



119 M = 437.33 g/mol

Ausbeute: 9.62 g (22 mmol, 81 % über 2 Schritte).

$R_f = 0.24$ (EE/MeOH 20:1) (Cer, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) (δ [ppm]):

7.85-7.75 (m, 9H, H-9/9'/11/11'), 7.70-7.64 (m, 6H, H-10/10'), 6.09-6.01 (m, 1H, H-4), 5.77 (dd, $^3J_{HH} = 10.9$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 5.50-5.40 (m, 1H, H-5), 4.68 (d, $^3J_{HP} = 15.2$ Hz, 2H, H-1), 1.71-1.68 (m, 3H, H-6), 1.54 (d, $^3J_{HH} = 4.2$ Hz, 3H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC) (δ [ppm]):

135.5 (d, $J_{C,P} = 12.1$ Hz, C-3), 135.1 (d, $J_{C,P} = 3.0$ Hz, C-11/11'), 134.3 (d, $J_{C,P} = 9.5$ Hz, C-9/9'), 132.2 (d, $J_{C,P} = 5.6$ Hz, C-5), 130.3 (d, $J_{C,P} = 12.5$ Hz, C-10/10'), 126.6 (d, $J_{C,P} = 5.7$ Hz, C-4), 120.4 (d, $J_{C,P} = 12.3$ Hz, C-2), 118.5 (d, $J_{C,P} = 84.6$ Hz, C-8), 34.8 (d, $J_{C,P} = 46.0$ Hz, C-1), 19.1 (d, $J_{C,P} = 2.8$ Hz, C-7), 18.5 (d, $J_{C,P} = 2.1$ Hz, C-6).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3054 (w), 2852 (w), 2174 (w), 1437 (s), 1110 (s), 996 (w), 924 (S-m), 720 (s), 689 (s).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{P}^+$ gefunden: 357.1784.

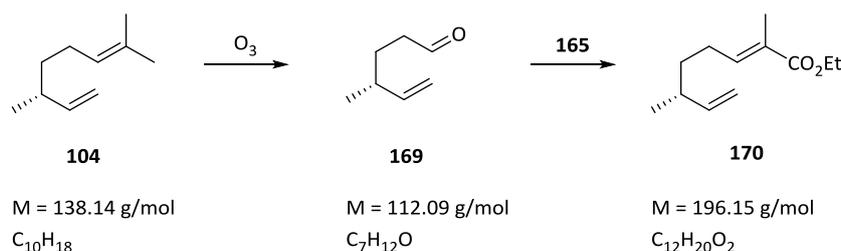
berechnet: 357.1772.

Smp. = 79 °C. [Lit. 78-80 °C]^[55]

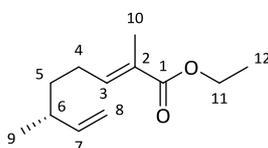
Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[55].

3.2.3 Synthesevorschriften zur Herstellung der Aldehyde 120a und 120b

3.2.3.1 Synthese von (2E,6R)-2,6-Dimethyl-2,7-octadiensäureethylester 170



(-)-Citronellen **104** (16.0 g, 116 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 250 mL abs. DCM gelöst, auf -78 °C gekühlt und anschließend wurde sequentiell für 10 Minuten O₂ und für etwa 1 ½ h O₃ durch die Reaktionslg. geleitet. Das Reaktionsende wurde mittels DC-Kontrolle festgestellt. Nach Reaktionsende wurden für 10 Minuten jeweils O₂ und Argon durch die Reaktionslg. geleitet. Im Anschluss wurde die Reaktionslg. mit 21 mL (18.0 g, 290 mmol, 2.5 Äq.) Dimethylsulfid versetzt und ohne weiteres Kühlen über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel und Dimethylsulfid am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand destillativ bei 52-55 °C und 50 mbar gereinigt. Es wurden 12.33 g (110 mmol, 95 %) des Aldehyds **169** (literaturbekannte Substanz, s. analytische Daten^[145]) erhalten. Dieser Aldehyd **169** (4.15 g, 37 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 250 mL abs. DCM gelöst und 13.36 g (37 mmol, 1.0 Äq.) des stabilisierten Wittig-Ylids **165** wurden unter Eiskühlung dazugegeben. Die Reaktionslg. wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 5:95 chromatographisch gereinigt. Es wurden 6.86 g (35 mmol) der Verbindung **170** als farbloses Öl erhalten.



170 M = 196.15 g/mol

Ausbeute: 6.86 g (35 mmol, 94 %).

R_f = 0.21 (EE/PE 1:20) (Cer, KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

6.71 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 1.4 Hz, 1H, H-3), 5.63 (ddd, ³J_{HH} = 17.4 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H-7), 4.89-4.97 (m, 2H, H-8), 4.15 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, H-11), 2.06-2.17 (m, 3H, H-6, H-4), 1.79 (s, 3H, H-10), 1.37-1.43 (m, 2H, H-5), 1.27 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, H-12), 0.98 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

168.3 (C-1), 127.8 (C-2), 144.0 (C-7), 142.2 (C-3), 113.3 (C-8), 60.4 (C-11), 37.6 (C-6), 35.3 (C-5), 26.5 (C-4), 20.4 (C-9), 14.4 (C-12), 12.4 (C-10).

IR (ν̃ [cm⁻¹]):

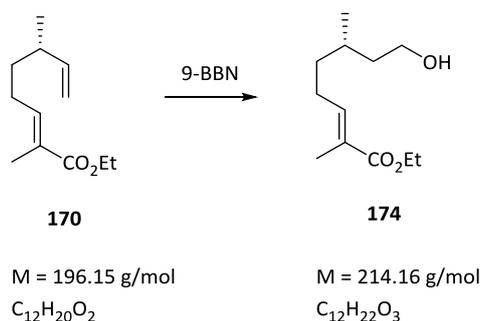
2958 (w), 2360 (w), 1712 (s), 1650 (w), 1456 (w), 1367 (w), 1268 (s), 1099 (m), 913 (m), 745 (s-m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

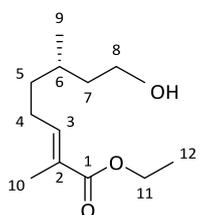
MS [ESI]: C ₁₂ H ₂₀ O ₂ ²³ Na	gefunden:	219.1361.
	berechnet:	219.1368.

Drehwert:

[α]_D²⁵ = -2.8° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.3.2 Synthese von (2E,6R)-2,6-Dimethyl-8-hydroxy-2-octen-säureethylester **174**

Das Alken **170** (4.0 g, 20 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 150 mL abs. THF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 44 mL (22 mmol, 1.1 Äq.) einer 0.5 M 9-BBN-Lsg. in THF gegeben und es wurde für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz wurde die Lsg. abgekühlt und sowohl mit 25 mL einer 2 N NaOH-Lsg. als auch mit 25 mL 30 %ige H_2O_2 -Lsg. versetzt. Die Reaktionslsg. wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 100 mL Diethylether hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Trennung mit einem Laufmittelgemisch EE/PE in einem Verhältnis von 1:10 wurden 3.56 g des Alkohols **174** als farbloses Öl erhalten.

**174** M = 214.12 g/mol

Ausbeute: 3.56 g (17 mmol, 85 %).

R_f = 0.13 (EE/PE 1:10) (Cer, $KMnO_4$).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY) (δ [ppm]):

6.73 (t, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, $^3J_{HH} = 1.5$ Hz, 1H, H-3), 4.09 (q, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 2H, H-11), 3.63-3.52 (m, 2H, H-8), 2.33-2.12 (m, 2H, H-4), 1.79 (s, 3H, H-10), 1.65-1.56 (m, 2H, H-6/7'), 1.39-1.31 (m, 1H, H-7), 1.48-1.44 (m, 1H, H-5'), 1.32-1.28 (m, 1H, H-5), 1.24 (t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, H-12), 0.92 (d, $^3J_{HH} = 6.5$ Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, HSQC) (δ [ppm]):

168.3 (C-1), 127.8 (C-2), 142.8 (C-3), 60.7 (C-11), 60.3 (C-8), 40.6 (C-5), 36.6 (C-7), 30.1 (C-6), 26.7 (C-4), 19.7 (C-9), 14.6 (C-12), 12.44 (C-10).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3361 (b), 2928 (m), 2360 (w), 1708 (s), 1648 (m), 1462 (m), 1367 (s-m), 1273 (s), 1095 (m), 1058 (m), 745 (m).

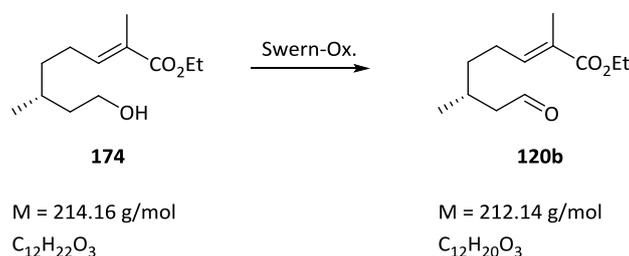
HRMS (30 °C, 80 eV):MS [ESI]: C₁₂H₂₂O₃²³Na

gefunden: 237.1467.

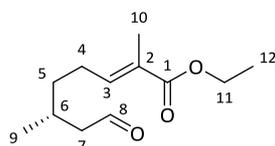
berechnet: 237.1468.

Drehwert:[α]_D²⁵ = +4.9° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).**3.2.3.3 Standardvorschrift für die Swern-Oxidation**

0.9 mL (1.27 g, 10 mmol, 2.0 Äq.) Oxalylchlorid wurden in 10 mL abs. DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 1.42 mL DMSO (1.56 g, 20 mmol, 4.0 Äq.) in 10 mL abs. DCM, langsam zur Reaktionslg. zugetropft und für 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde der Alkohol (5 mmol, 1.0 Äq.), gelöst in 10 mL abs. DCM, langsam zu der Reaktionslg. zugespritzt und für 1 h bei -78 °C gerührt. Dann wurde TEA (30 mmol, 6.0 Äq.) langsam zur Lsg. gegeben, für 2 h bei -78 °C gerührt und über Nacht ohne Kühlung gerührt. Zur Aufarbeitung wurden zur Reaktionslg. 50 mL Diethylether hinzugefügt und es wurde zweimal mit je 50 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde mit Brine gewaschen, über MaSO₄ getrocknet und einrotiert.

3.2.3.4 Synthese von (2E,6R)-2,6-Dimethyl-2-octen-8-oxo-säureethylester **120b**

Es wurden 200 mg (1 mmol, 1 Äq.) des Alkohols **174** mit 0.15 mL Oxalylchlorid (2 mmol, 2.0 Äq.), 0.25 mL DMSO (4 mmol, 4 Äq.) und 0.75 mL TEA (6 mmol, 6 Äq.) gemäß der Standardvorschrift 3.2.2.8 umgesetzt. Es wurden 220 mg des Aldehyds **120b** als weißes Öl erhalten.

**120b** M = 212.14 g/mol**Ausbeute:** 220 mg (1 mmol, quant.).**R_f** = 0.57 (EE/PE 1:4) (Cer, KMnO₄).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

9.76-9.70 (m, 1H, H-8), 6.69 (td, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, $^3J_{HH} = 1.5$ Hz, 1H, H-3), 4.15 (q, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 2H, H-11), 2.43-2.36 (m, 1H, H-7), 2.28-2.22 (m, 1H, H-7'), 2.21-2.12 (m, 2H, H-4), 2.12-2.00 (m, 1H, H-6), 1.80 (d, $^4J_{HH} = 1.4$ Hz, 3H, H-10), 1.51-1.42 (m, 1H, H-5), 1.39-1.31 (m, 1H, H-5'), 1.25 (t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H, H-12), 0.96 (d, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 3H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

202.5 (C-8), 168.2 (C-1), 141.4 (C-3), 128.2 (C-2), 60.5 (C-11), 50.9 (C-7), 35.6 (C-5), 27.9 (C-6), 26.2 (C-4), 19.8 (C-9), 14.4 (C-12), 12.4 (C-10).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2930 (m), 17075 (s), 1650 (w), 1461 (w), 136 (w), 1263 (m), 1095 (m), 745 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

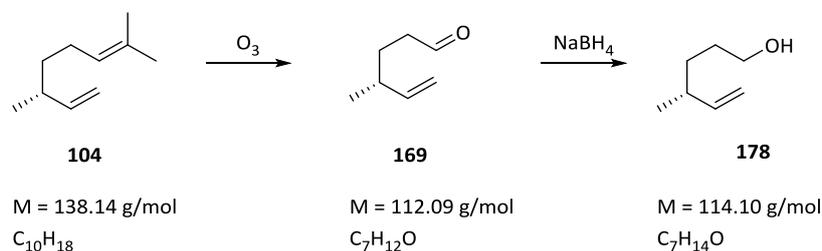
MS [ESI]: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3^{23}\text{Na}$ gefunden: 235.1302.

berechnet: 235.1310.

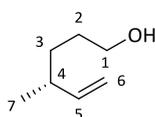
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.4^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.3.5 Synthese von (4R)-4-Methyl-5-hexen-1-ol **178**



13.7 mL (10.0 g, 72 mmol, 1.0 Äq.) (-)-Citronellen **104** wurden analog der Synthesevorschrift 3.2.3.1 zum Aldehyd **169** umgesetzt. Anschließend wurde vorsichtig zu der Reaktionslsg. aus dem Aldehyd **169** in abs. DCM (200 mL), eine Lsg. aus 6.0 g (158 mmol, 2.2 Äq.) NaBH_4 in 14.3 mL MeOH bei -50 °C hinzugefügt. Die Reaktionslsg. wurde ohne Kühlung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit 120 mL 1 N HCl bei -10 °C versetzt und für 10 min rühren gelassen. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige wurde zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch einmal mit 250 mL Wasser und 200 mL Brine gewaschen. Anschließend wurden die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert. Es konnten 7.2 g (63 mmol, 85 %) des Alkohols **178** als farbloses Öl ohne weitere Aufreinigung isoliert und in der nächsten Stufe geschützt werden.



178 $M = 114.10$ g/mol

Ausbeute: 7.2 g (63 mmol, 85 %).

R_f = 0.23 (EE/PE 1:4) (Cer, KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

5.61 (td, ³J_{HH} = 17.5 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H, H-5), 4.92-4.82 (m, 2H, H-6), 3.55 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2H, H-1), 2.10-2.08 (td, ³J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H, H-4), 1.51-1.42 (m, 2H, H-2), 1.30-1.23 (m, 2H, H-3), 0.97 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

144.5 (C-5), 112.8 (C-6), 63.1 (C-1), 37.7 (C-4), 32.7 (C-3), 30.5 (C-2), 20.3 (C-7).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

3377 (b), 2937 (m), 2361 (w), 1455 (w) 1376 (w), 1070 (s), 911 (m-s).

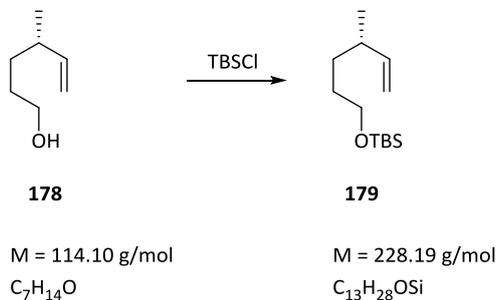
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.4^{\circ}$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

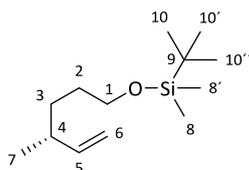
[Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4^{\circ}$ (c = 3.9 g/100 mL, CHCl₃)]^[146].

Literaturbekannte Substanz; weitere Daten siehe^[146].

3.2.3.6 Synthese von (4*R*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-5-hexen **179**



Es wurden 7.2 g (63 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **178** mit 4.7 g (69 mmol, 1.1 Äq.) Imidazol und 10.4 g (69 mmol, 1.1 Äq.) TBSCl in 60 mL abs. DCM gegeben und analog der Standardvorschrift 3.2.1.15 zum TBS-ether **179** umgesetzt. 13.62 g (60 mmol) des geschützten Alkohols **179** konnten als farbloses Öl synthetisiert werden.



179 M = 228.19 g/mol

Ausbeute: 13.62 g (60 mmol, 98 %)

R_f = 0.54 (EE/PE 1:4) (Cer, KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

5.68 (ddd, ³J_{HH} = 17.5 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H-5), 4.98-4.86 (m, 2H, H-6), 3.58 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-1), 2.11 (dt, ³J_{HH} = 13.9 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H, H-4), 1.54-1.46 (m, 2H, H-2), 1.35-1.27 (m, 2H, H-3), 0.98 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-7), 0.89 (s, 9H, H-10/10'/10''), 0.04 (s, 6H, H-8/8').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC) (δ [ppm]):

144.8 (C-5), 112.6 (C-6), 63.5 (C-1), 37.7 (C-4), 32.9 (C-3), 30.7 (C-2), 26.4 (C-10/10'/10''), 20.5 (C-7), 18.5 (C-9), -5.2 (C-8/8').

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2954 (w), 2930 (w), 2858 (w), 1819 (w), 1719 (w), 1473 (w), 1388 (w), 1255 (m-s), 1097 (s), 885 (s), 775 (s).

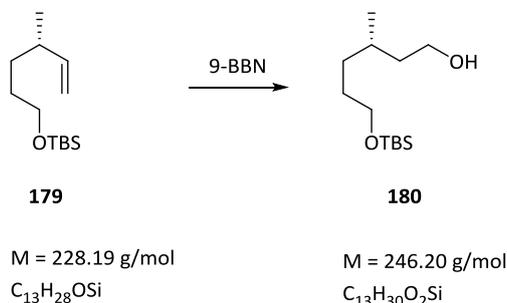
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.6^{\circ}$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

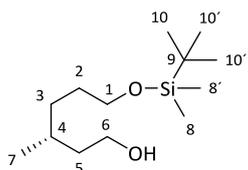
[Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -5.7^{\circ}$ (c = 1.2 g/100 mL, CHCl₃)]^[147].

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[147].

3.2.3.7 Synthese von (3*R*)-6-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methyl-1-hexanol **180**



Das Alken **179** (4 g, 18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 150 mL abs. THF gelöst. Zu dieser Lsg. wurden 38 mL (19 mmol, 1.1 Äq.) einer 0.5 M 9-BBN-Lösung in THF gegeben und für 4 h refluxiert. Nach Reaktionsende wurde die Lsg. abgekühlt und anschließend mit 22.5 mL einer 2 N NaOH-Lsg. und 22.5 mL einer 30 %igen H₂O₂-Lsg. versetzt. Die Reaktionslsg. wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden 100 mL Diethylether hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Trennung mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:6 wurden 3.32 g des Alkohols **180** erhalten.



180 M = 246.20 g/mol

Ausbeute: 3.32 g (14 mmol, 75 %).

R_f = 0.24 (EE/PE 1:4) (Cer, KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

3.71-3.60 (m, 2H, H-6), 3.58 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 2H, H-1), 1.63-1.46 (m, 4H, H-2, H-4, H-5'), 1.43-1.30 (m, 2H, H-3', H-5), 1.19-1.10 (m, 1H, H-3), 0.89 (d, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 12H, H-7, H-10/10'/10''), 0.03 (s, 6H, H-8/8').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

63.6 (C-1), 61.3 (C-6), 40.0 (C-5), 33.2 (C-3), 30.3 (C-2), 29.4 (C-4); 26.1 (C-10/10'/10''), 19.8 (C-7), 18.5 (C-9), -5.1 (C-8/8').

IR (ν̄ [cm⁻¹]):

3362 (b), 2929 (m), 1472 (w), 1388 (w), 1388 (w), 1255 (m-s), 1096 (s), 938 (w), 885 (s), 775 (s).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

m/z (%): 247.4 (89) [M+H].

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₁₃ H ₃₀ O ₂ Si ²³ Na	gefunden:	269.1912.
	berechnet:	269.1913.

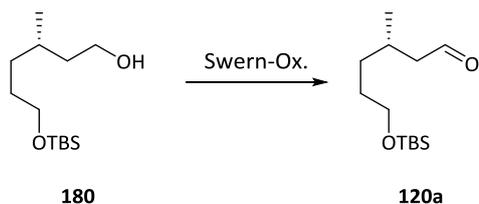
Drehwert:

[α]_D²⁵ = +2.4° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

[Lit. [α]_D³⁰ = +3.5° (c = 1.4 g/100 mL, CHCl₃)]^[30].

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[30].

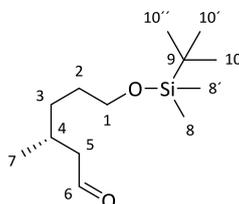
3.2.3.8 Synthese von (4*R*)-6-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methyl-hexanal **120a**



180
M = 246.20 g/mol
C₁₃H₃₀O₂Si

120a
M = 244.19 g/mol
C₁₃H₂₈O₂Si

Es wurde analog der allgemeinen Synthesevorschrift von 3.2.3.3 verfahren. Hierzu wurden 0.5 g (2.03 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **180** mit 0.36 mL Oxalylchlorid (4.0 mmol, 2.0 Äq), 0.6 mL DMSO (8.10 mmol, 4.0 Äq.) und 1.23 mL TEA (12 mmol, 6.0 Äq.) in 14 mL abs. DCM umgesetzt. Es wurde quant. der Aldehyd **120a** als farbloses Öl erhalten.



120a M = 244.19 g/mol

Ausbeute: 490 mg (2.0 mmol, quant.).

R_f = 0.64 (EE/PE 1:4) (Cer, KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

9.74 (t, ³J_{HH} = 2.3 Hz, 1H, H-6), 3.58 (t, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 2H, H-1), 2.41-2.34 (m, 1H, H-5), 2.26-2.16 (m, 1H, H-5'), 2.07-2.02 (m, 1H, H-4), 1.58-1.47 (m, 4H, H-2, H-3), 0.95 (d, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 3H, H-7), 0.87 (s, 9H, H-10/10'/10''), 0.02 (s, 6H, H-8/8').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

203.1 (C-6), 63.3 (C-1), 51.3 (C-5), 33.1 (C-3), 30.3 (C-2), 28.2 (C-4); 26.1 (C-10/10'/10''), 20.1 (C-7), 18.5 (C-9), -5.2 (C-8/8').

Drehwert:

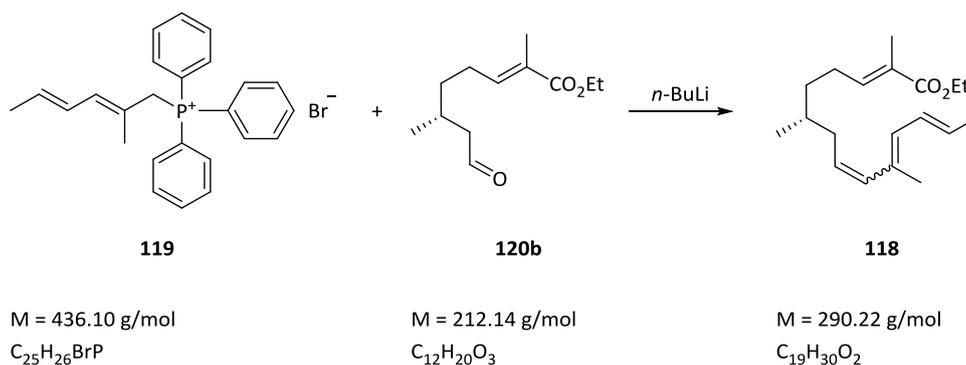
[α]_D²⁵ = +10.7° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

[Lit. [α]_D³⁰ = +12.6° (c = 1.0 g/100 mL, CHCl₃)]^[30].

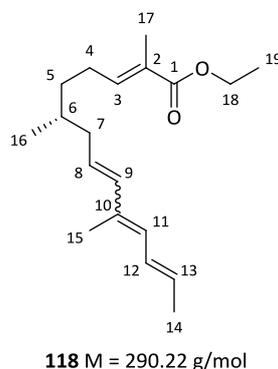
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[30].

3.2.4 Synthesevorschriften zur Herstellung des Dekalinoylcyanids **105a** und der Polyencarbonsäure **106a**

3.2.4.1 Synthese von (2E,6R,8E/Z,10E,12E)-2,6,10-Trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraensäureethylester **118**



Es wurden 1.03 g (2.4 mmol, 2.1 Äq.) des Wittigsalzes **119** in 25 mL abs. THF suspendiert, auf -78 °C gekühlt und 1.50 mL einer 1.6 M *n*-BuLi-Lsg. in Hexan langsam dazugespritzt. Die Lösung wurde 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden 250 mg (1.2 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **120b**, gelöst in 6 mL abs. THF, bei -78 °C dazugespritzt und über Nacht auf RT kommen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde die Lsg. mit ges. NaHPO₄-Puffer und 50 mL Diethylether versetzt. Die Lsg. wurde dann zweimal mit je 35 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden noch weitere zweimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde mit einem Laufmittelgemisch aus EE/PE im Verhältnis 1:40 an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 130 mg eines E/Z-Gemisches im Verhältnis 3:2 erhalten. Die beiden Isomere konnten nicht voneinander getrennt werden.



Ausbeute: 228 mg (0.8 mmol, 65 %).

R_f = 0.48 (EE/PE 1:20) (Cer, KMnO₄).

Es liegt ein untrennbares E/Z-Isomerengemisch von 3:2 vor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

6.74 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, Z/E-H-3), 6.43-6.29 (m, 1H, E/Z-H-12), 6.06 (d, ³J_{HH} = 15.4 Hz, 0.6H, E-H-9), 5.94 (d, ³J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, E/Z-H-11), 5.89 (d, ³J_{HH} = 12.0 Hz, 0.4H, Z-H-9), 5.77-5.63 (m, 1H, E/Z-H-13), 5.61 (dt, ³J_{HH} = 15.2 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 0.6H, E-H-8), 5.41 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 0.2H, Z-H-3), 5.37-5.26 (m, 0.4H, Z-H-8), 4.18 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, E/Z-H-18), 2.35-2.26 (m, 0.4H, Z-H-7'), 2.21-1.94 (m, 3.6H, E/Z-H-4, E/Z-H-7), 1.89 (s, 1.5H, Z-H-15), 1.83 (s, 4.5H, E-H-15, E/Z-H-17), 1.80 (d, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, E/Z-H-14), 1.60-1.53 (m, 1H, E/Z-H-6), 1.49-1.43 (m, 1H, E/Z-H-5), 1.29 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 4H, E/Z-H-5, E/Z-H-19), 0.90 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, E/Z-H-16).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

168.4 (C-1), 142.5 (E-C-3), 136.4 (E-C-9), 133.8 (Z-C-9), 132.7 (E-C-10), 132.4 (Z-C-10), 130.0 (E/Z-C-2), 129.5 (E/Z-C-11), 129.4 (E/Z-C-13), 129.1 (Z-C-8), 128.3 (E/Z-C-12), 127.2 (E-C-8), 124.1 (Z-C-3), 60.5 (E/Z-C-18), 40.5 (E-C-7), 36.1 (Z-C-7), 35.4 (E-C-5), 35.3 (Z-C-5), 33.8 (Z-C-6), 33.3 (E-C-6), 26.4 (E/Z-C-4), 19.6 (E-C-16), 19.5 (Z-C-16), 18.7 (E-C-14), 18.6 (Z-C-14), 17.2 (Z-C-15), 14.40 (E/Z-C-19), 12.8 (E/Z-C-17), 12.4 (E-C-15).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2926 (m), 2360 (m), 1710 (s), 1445 (w), 1366 (w), 1274 (s-m), 1097 (m), 965 (s), 746 (w).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2^{23}\text{Na}$

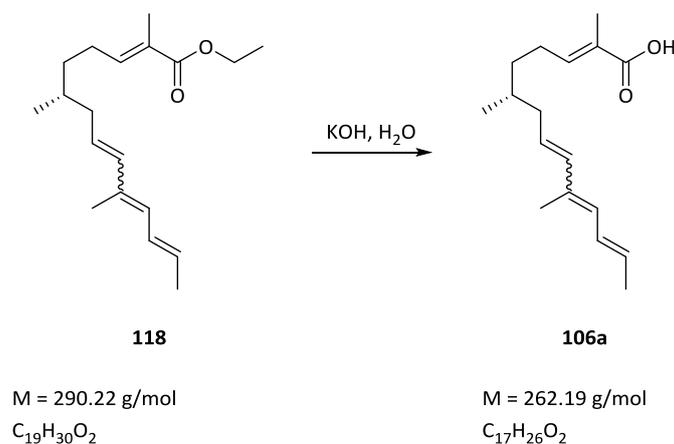
gefunden: 313.2147.

berechnet: 313.2144.

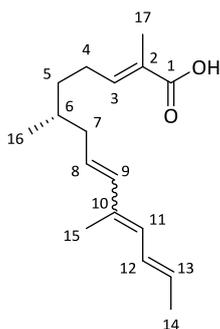
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.8^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.4.2 Synthese von (2E,6R,8E/Z,10E,12E)-2,6,10-Trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraensäure **106a**



Es wurden 100 mg (0.34 mmol, 1.0 Äq.) des Polyenesters **118** in 12 mL THF gelöst und mit 6 mL einer 1:1-Mischung aus EtOH/H₂O versetzt. Im Anschluss wurde zur Reaktionslg. KOH (0.70 mmol, 2.06 Äq.) dazu gegeben und für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wurde das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand in Wasser suspendiert. Die Suspension wurde mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von 2-3 gestellt und mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:20 chromatographisch gereinigt.



106a M = 262.19 g/mol

Ausbeute: 68 mg (0.26 mmol, 76 %)

R_f = 0.14 (EE/PE 1:20) (Cer, KMnO₄).

Es liegt ein untrennbares E/Z-Isomerengemisch von 3:2 vor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

6.84 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, Z/E-H-3), 6.42-6.27 (m, 1H, E/Z-H-12), 6.06 (d, ³J_{HH} = 15.4 Hz, 0.6H, E-H-9), 5.94 (d, ³J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, E/Z-H-11), 5.88 (d, ³J_{HH} = 12.0 Hz, 0.4H, Z-H-9), 5.76-5.65 (m, 1H, E/Z-H-13), 5.60 (dt, ³J_{HH} = 15.1 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 0.6H, E-H-8), 5.30 (dt, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 0.4H, Z-H-8), 2.32-2.20 (m, 0.8H, Z-H-7), 2.17-2.09 (m, 2.2H, E/Z-H-4, E-H-7), 2.03-1.92 (m, 1H, E/Z-H-4'), 1.89 (s, 1.2H, Z-H-15), 1.83 (s, 4.8H, E-H-15, E/Z-H-17), 1.79 (d, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 3H, E/Z-H-14), 1.61-1.39 (m, 2H, E/Z-H-6, E/Z-H-5), 1.29-1.23 (m, 1H, E/Z-H-5'), 0.89 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, E/Z-H-16).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

174.0 (E/Z-C-1), 144.8 (E/Z-C-3), 136.4 (E-C-9), 133.8 (Z-C-9), 132.8 (E/Z-C-10), 130.1 (E/Z-C-2), 129.5 (E/Z-C-11), 129.4 (E/Z-C-13), 129.1 (Z-C-8), 128.3 (E-C-12), 128.1 (Z-C-12), 127.4 (E-C-8), 40.6 (E-C-7), 36.1 (Z-C-7), 35.3 (E/Z-C-5), 33.8 (Z-C-6), 33.2 (E-C-6), 26.7 (E/Z-C-4), 19.6 (E-C-16), 19.5 (Z-C-16), 18.74 (E-C-14), 18.7 (Z-C-14), 17.2 (Z-C-15), 12.8 (E/Z-C-17), 12.3 (E-C-15).

IR (ν̄ [cm⁻¹]):

2918 (w), 2359 (w), 1685 (s), 1419 (w), 1284 (m), 964 (s).

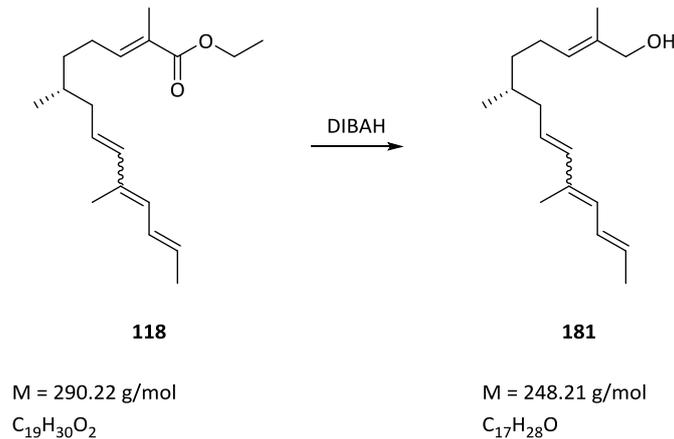
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₁₇ H ₂₆ O ₂ ²³ Na	gefunden:	285.1835.
	berechnet:	285.1831.

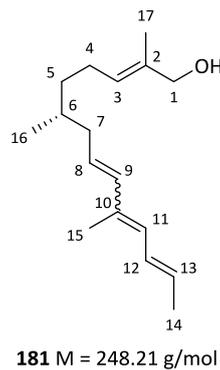
Drehwert:

[α]_D²⁵ = -26.9° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

3.2.4.4 Synthese von (2E,6R,8E/Z,10E,12E)-2,6,10-Trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraen-1-ol **181**



Gemäß der Standardvorschrift 3.2.2.3 wurde 1.0 g (1.0 Äq., 3.45 mmol) des Esters **118**, gelöst in 100 mL abs. DCM, mit 10.33 mL einer 1 M DIBALH-Lösung in Hexan versetzt und nach Reaktionsende gemäß der Standardvorschrift aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:30 chromatographiert. Es wurden 0.78 g des Polyketidalkohols **181** als gelbes Öl isoliert. Die erhaltenen E/Z-Isomere konnten nicht voneinander getrennt werden.



Ausbeute: 0.78 g (3.14 mmol, 89 %)

$R_f = 0.17$ (EE/PE 1:10) (Cer, $KMnO_4$).

Es wurde ein E/Z-Isomerengemisch von 3:2 erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY,) (δ [ppm]):

6.41-6.28 (m, 1H, E/Z-H-12), 6.07 (d, $^3J_{HH} = 15.5$ Hz, 0.6H, E-H-9), 5.93 (d, $^3J_{HH} = 11.0$ Hz, 1H, E/Z-H-11), 5.87 (d, $^3J_{HH} = 11.8$ Hz, 0.4H, Z-H-9), 5.75-5.65 (m, 1H, E/Z-H-13), 5.61 (dd, $^3J_{HH} = 15.3$ Hz, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 0.6H, E-H-8), 5.38 (t, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, 1H, E/Z-H-3), 5.32 (dt, $^3J_{HH} = 12.0$ Hz, $^3J_{HH} = 7.2$ Hz, 0.4H, Z-H-8), 3.98 (d, $^3J_{HH} = 4.8$ Hz, 2H, E/Z-H-1), 2.34-2.28 (m, 0.4H, Z-H-7), 2.13-1.90 (m, 3.6H, E/Z-H-4, E/Z-H-7), 1.89 (s, 1.2H, Z-H-15), 1.82 (s, 1.8H, E-H-15), 1.80 (d, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 3H, E/Z-H-14), 1.63 (s, 3H, E/Z-H-17), 1.55-1.47 (m, 1H, H-6), 1.44-1.12 (m, 2H, E/Z-H-5), 0.86-0.92 (m, 3H, E/Z-H-16).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

136.2 (E-C-9), 134.7 (E/Z-C-2), 133.7 (Z-C-9), 132.9 (E-C-10), 132.6 (Z-C-10), 130.0 (Z-C-11), 129.5 (Z-C-8), 129.4 (E-C-11), 129.36 (Z-C-13), 128.27, 128.08 (E/Z-C-12), 127.7 (E-C-8), 126.7

(E/Z-C-3), 69.19 (E/Z-C-1), 40.61 (E-C-7), 36.5 (E-C-5), 36.4 (Z-C-5), 36.2 (Z-C-7), 33.8 (Z-C-6), 33.3 (E-C-6), 25.3 (E/Z-C-4), 19.7 (E-C-16), 19.6 (Z-C-16), 18.7 (E/Z-C-14), 17.2 (Z-C-15), 13.8 (E/Z-C-17), 12.9 (E-C-15).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

3385 (b), 2954 (s), 2928 (s), 2871 (m-s), 1458 (m), 1377 (m), 1013 (m), 965 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}^{\text{+}}\text{H}$

gefunden: 249.2216.

berechnet: 249.2218.

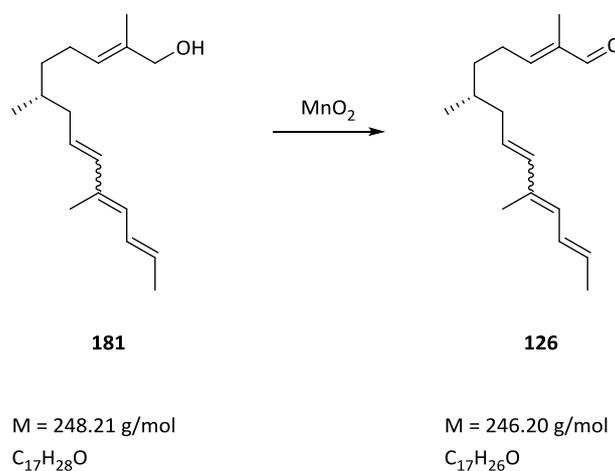
Drehwert:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.8^{\circ}$ ($c = 1.0$ g/100 mL, DCM).

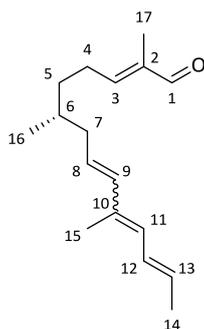
[Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -23.2^{\circ}$ ($c = 1.0$ g/100 mL, CHCl_3)]^[66].

Literaturbekannte Substanz^[66].

3.2.4.5 Synthese von (2E,6R,8E/Z,10E,12E)-2,6,10-Trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraenal **126**



Es wurden 170 mg (0.68 mmol, 1 Äq.) des Polyketidalkohols **181** in 40 mL abs. DCM gelöst. Im Anschluss wurden 950 mg (11 mmol, 16 Äq.) MnO_2 zur Lsg. gegeben und diese für 18 h refluxiert. Nach Ende der Reaktionszeit wurde die Suspension abgekühlt und über Kieselgel filtriert. Es wurde mehrmals mit DCM nachgespült. Das Filtrat wurde dann am Rotationsverdampfer einrotiert und ohne weitere Aufreinigung wurde die E/Z-Isomerenmischung des Aldehyds **126** als Öl erhalten.



126 M = 246.20 g/mol

Ausbeute: 167 mg (0.68 mmol, quant.).

R_f = 0.48 (EE/PE 1:10) (Cer, KMnO₄).

Es wurde ein E/Z-Isomerenmisch von 3:2 erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

9.83 (s, 1H, H-1), 6.47 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, E/Z-H-3), 6.43-6.26 (m, 1H, E/Z-H-12), 6.07 (d, ³J_{HH} = 16.1 Hz, 0.6H, E-H-9), 5.94 (d, ³J_{HH} = 11.2 Hz, 1H, E/Z-H-11), 5.90 (d, ³J_{HH} = 11.7 Hz, 0.4H, Z-H-9), 5.78-5.63 (m, 1H, E/Z-H-13), 5.60 (dt, ³J_{HH} = 15.2 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 0.6H, E-H-8), 5.31 (dt, ³J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1H, Z-H-8), 2.40-2.32 (m, 2H, E/Z-H-4), 2.26-1.95 (m, 2H, E/Z-H-7), 1.89 (s, 1.2H, Z-H-15), 1.83 (s, 1.8H, E-H-15), 1.80 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H, E/Z-H-14), 1.74 (s, 3H, E/Z-H-17), 1.61-1.51 (m, 2H, E/Z-H-6, E/Z-H-5), 1.36-1.27 (m, 1H, E/Z-H-5), 0.93 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, E/Z-H-16).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

195.5 (E/Z-C-1), 139.5 (E/Z-C-2), 136.7 (E-C-9), 134.0 (Z-C-9), 132.7 (E-C-10), 132.4 (Z-C-10), 129.7 (E/Z-C-11), 129.6 (E/Z-C-13), 128.8 (Z-C-8), 128.4 (E-C-12), 128.1 (Z-C-12), 127.0 (E-C-8), 40.6 (E-C-7), 36.0 (Z-C-7), 35.2 (E-C-5), 35.1 (Z-C-5), 33.9 (Z-C-6), 33.4 (E-C-6), 26.8 (E/Z-C-4), 19.6, 19.56 (E/Z-C-16), 18.74, 18.70 (E/Z-C-14), 17.3 (Z-C-15), 12.9 (E-C-15), 9.3 (E-C-17).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2958 (s), 2924 (s), 2872 (w), 1720 (m), 1690 (m), 1456 (m), 1378 (m), 1151 (m), 1101 (m), 1021 (m), 992 (m), 936 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

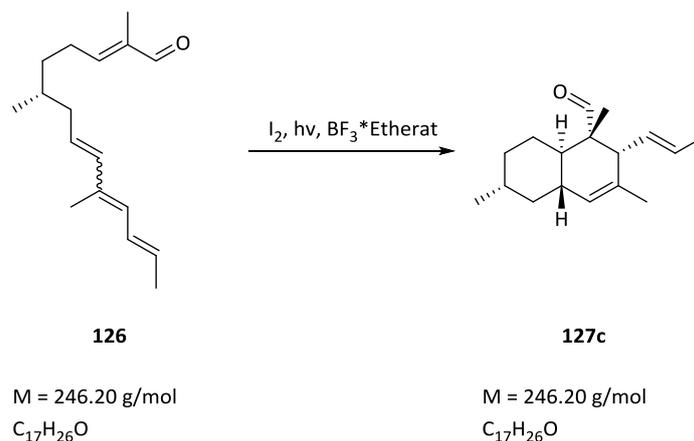
MS [ESI]: C ₁₇ H ₂₆ O ⁺ H	gefunden:	247.2052.
	berechnet:	247.2062.

Drehwert:

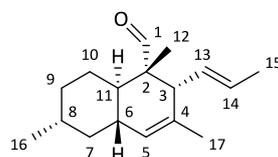
$[\alpha]_D^{25} = -11.9^\circ$ (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

Literaturbekannte Substanz^[66].

3.2.4.6 Synthese von (1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-Trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1-carbaldehyd **127c**



Zu einer Lösung aus 160 mg (0.65 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **126** in 25 mL abs. DCM wurde eine Lsg. aus I₂ (8 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äq.) in 5 mL abs. DCM, langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionslsg. für 5 min mit einer 500 W Lampe (sichtbares Licht) bestrahlt und darauf geachtet, dass die Reaktionslsg. sich nicht signifikant erwärmte. Anschließend wurde die Mischung auf -78 °C gekühlt und langsam BF₃*Et₂O (0.26 mL, 2.1 mmol, 3.0 Äq.) zugespritzt. Die Mischung wurde für 10 h bei -78 °C gerührt, ehe sie auf RT gebracht wurde. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 20 mL einer 1:1-Mischung von Na₂S₂O₃/ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dann dreimal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Als Laufmittel wurde PE verwendet. Es wurden 96 mg der Verbindung **127c** als farbloses Öl erhalten.



127c M = 246.20 g/mol

Ausbeute: 96 mg (0.4 mmol, 60 %).

R_f = 0.63 (EE/PE 1:10) (KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY,) (δ [ppm]):

9.48 (s, 1H, H-1), 5.45 (dq, ³J_{HH} = 14.8 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, H-14), 5.40-5.33 (m, 1H, H-13), 5.22 (br s, 1H, H-5), 2.28 (d, ³J_{HH} = 9.5 Hz, 1H, H-3), 1.85-1.80 (m, 1H, H-7), 1.75-1.70 (m, 3H, H-6/9/11), 1.66 (dd, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 1.1 Hz, 3H, H-15), 1.57 (s, 3H, H-17), 1.51-1.44 (m, 1H, H-8), 1.43-1.36 (m, 1H, H-10), 1.09-1.01 (m, 2H, H-9'/10'), 0.96 (s, 3H, H-12), 0.92 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-16), 0.88-0.83 (m, 1H, H-7').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC, NOESY) (δ [ppm]):

209.2 (C-1), 132.4 (C-4), 129.4 (C-13), 129.1 (C-14), 126.4 (C-5), 53.8 (C-3), 50.8 (C-2), 42.1 (C-7), 38.9 (C-11), 38.1 (C-6), 35.6 (C-9), 33.3 (C-8), 27.0 (C-10), 22.7 (C-16), 21.8 (C-17), 18.0 (C-15), 13.7 (C-12).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2949 (m), 2917 (m), 1721 (s), 1688 (m-s), 1453 (m), 1375 (m), 1260 (m), 1012, 969 (m-s), 914 (m), 801 (s), 731 (s).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

m/z (%): 246.2 (100) [M].

MS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C₁₇H₂₆O²³Na

gefunden: 269.1888.

berechnet: 269.1881.

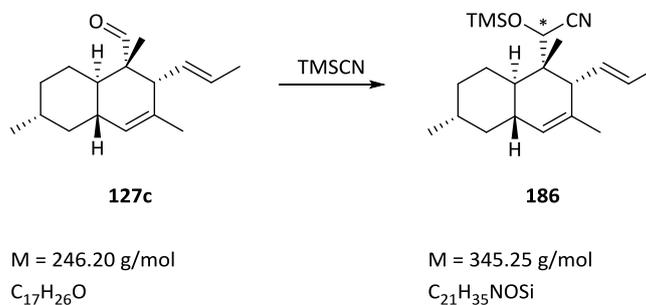
Drehwert:

[α]_D²⁵ = -252.4° (c = 1.0 g/100 mL, DCM).

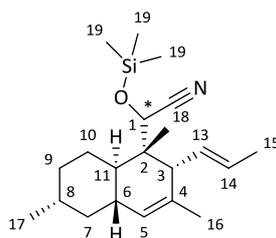
[Lit. [α]_D²⁹ = -250.2° (c = 1.0 g/100 mL, CHCl₃)]^[66].

Literaturbekannte Substanz^[66].

3.2.4.7 Synthese von (1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,3,6-Trimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalin-1-*o*-trimethylsilylcyanhydrin **186**



Es wurden 17 mg (0.12 mmol, 0.3 Äq.) K₂CO₃ im Reaktionskolben ausgeheizt. Zum K₂CO₃ wurden 15 mL abs. Diethylether gespritzt. Anschließend wurden 100 mg (0.41 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **127c**, gelöst in 10 mL abs. Diethylether, zur Suspension gespritzt und mit 0.01 mL (0.5 mmol, 1.2 Äq.) TMSCN versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Suspension wurde zur Aufarbeitung abfiltriert und das Filtrat einrotiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE im Verhältnis 1:10 gereinigt. Es wurden 106 mg rosa Öl von der Verbindung **186** erhalten.



186 M = 345.25 g/mol

Ausbeute: 106 mg (0.31 mmol, 75 %).

R_f = 0.45 (EE/PE 1:10) (KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, COSY, CDCl₃) (δ [ppm]):

5.51 (dd, ³J_{HH} = 15.0 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 1H, H-14), 5.48-5.36 (m, 1H, H-13), 5.15 (s, 1H, H-5), 4.21 (s, 1H, H-1), 2.35 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H-3), 1.80-1.73 (m, 3H, H-6/7/9), 1.72 (dd, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 3H, H-15), 1.66-1.60 (m, 1H, H-10), 1.57 (s, 3H, H-16), 1.49-1.43 (m, 2H, H-8/11), 1.12-1.00 (m, 2H, H-9'/10'), 0.91-0.88 (d, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 6H, H-12/17), 0.85-0.77 (m, 1H, H-7'), 0.21 (s, 6H, H-19), 0.19 (s, 3H, H-19).

¹³C-NMR (100 MHz, HSQC, HMBC, CDCl₃) (δ [ppm]):

133.6 (C-4), 130.6 (C-13), 129.5 (C-14), 126.1 (C-5), 119.5 (C-18), 68.1 (C-1), 54.1 (C-3), 43.1 (C-2), 42.3 (C-7), 40.3 (C-11), 39.3 (C-6), 35.4 (C-9), 33.1 (C-8), 25.9 (C-10), 22.6 (C-16), 22.5 (C-17), 18.0 (C-15), 16.7 (C-12), -0.20 (C-19).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2958 (m), 2915 (m), 2362 (w), 1455 (m), 1376 (m), 1255 (s-m), 1103 (s-m), 885 (s), 846 (s), 754 (m).

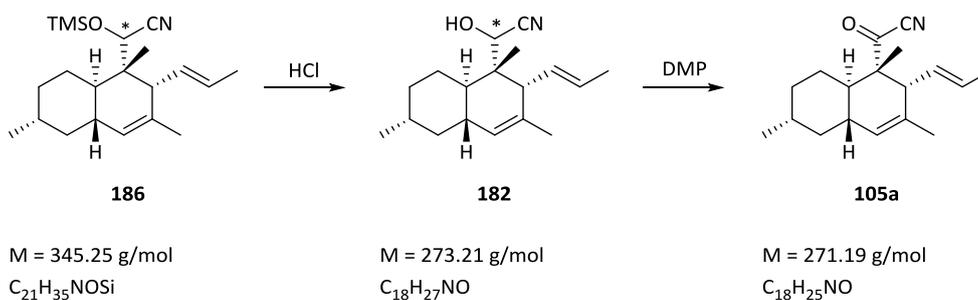
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C ₂₁ H ₃₅ NOSi ²³ Na	gefunden:	368.2379.
	berechnet:	368.2386.

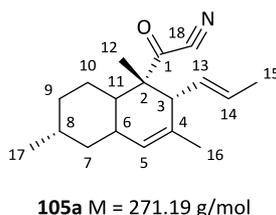
Drehwert:

[α]_D²⁵ = -48.4° (c = 1.1 g/100 mL, DCM).

3.2.4.8 Synthese von (1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,3,6-Trimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalin-1-carbonsäurecyanid **105a**



Die Verbindung **186** (80 mg, 0.2 mmol) wurde mit einer Lsg. aus 4 mL Acetonitril und 0.25 mL 16 %iger HCl versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslsg. einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Als Laufmittel wurde EE/PE im Verhältnis 1:20 benutzt. Der R_f-Wert betrug 0.27 (EE/PE 1:10). Das erhaltene Cyanhydrin wurde direkt im Anschluss mit DMP zum Säurecyanid oxidiert. Hierbei wurden 60 mg (0.2 mmol, 1 Äq.) des Cyanhydrins **180** in 15 mL abs. DCM gelöst und 250 mg DMP (0.4 mmol, 2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde die Suspension mit ca. 15 mL PE versetzt und über Kieselgel filtriert. Es wurde noch zweimal mit PE gewaschen. Das Filtrat wurde einrotiert und es konnte das Säurecyanid **105a** als gelbes Öl isoliert werden.



Ausbeute: 48.8 mg (0.18 mmol, 90 %).

R_f = 0.74 (EE/Hex 1:10) (KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY,) (δ [ppm]):

5.56-5.52 (m, 1H, H-14), 5.32-5.21 (m, 1H, H-13), 5.21 (s, 1H, H-5), 2.45 (d, ³J_{HH} = 9.8 Hz, 1H, H-3), 1.87-1.75 (m, 3H, H-7/9/6), 1.70 (dd, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 1.6 Hz, 3H, H-15), 1.67-1.62 (m, 2H, H-10/11), 1.60 (s, 3H, H-16), 1.54-1.46 (m, 1H, H-8), 1.20 (s, 3H, H-12), 1.16-1.04 (m, 2H, H-9'/10'), 0.93 (d, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 3H, H-17), 0.90-0.84 (m, 1H, H-7').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

184.1 (C-1), 131.5 (C-4), 131.1 (C-14), 129.3 (C-13), 126.2 (C-5), 113.3 (C-18), 53.8 (C-2), 53.4 (C-3), 42.0 (C-7), 39.4 (C-6), 35.3 (C-9), 33.3 (C-8), 27.2 (C-10), 22.5 (C-17), 22.4 (C-6), 21.9 (C-16), 17.9 (C-15), 15.4 (C-12).

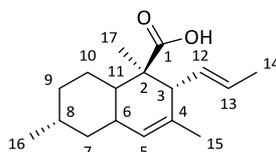
IR ($\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]):

2916 (m), 2361 (s-m), 1010 (s), 1455 (w), 1278 (w), 967 (w).

Drehwert:

$[\alpha]_D^{25} = -80.0^\circ$ (c = 0.3 g/100 mL, DCM).

HRMS konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, empfindliche Substanz.

3.2.4.9 Nebenprodukt Synthese von (1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,3,6-Trimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalin-1-carbonsäure

M = 262.19 g/mol

 $R_f = 0.23$ (EE/PE 1:4) (KMnO₄).¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY,) (δ [ppm]):

5.43 (dd, ³J_{HH} = 15.0 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1H, H-14), 5.26 (dd, ³J_{HH} = 14.8 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 1.3 Hz, 1H, H-13), 5.16 (s, 1H, H-5), 2.32 (d, ³J_{HH} = 9.4 Hz, 1H, H-3), 1.82-1.69 (m, 4H, H-7, H-9, H-10, H-11), 1.63 (dd, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 3H, H-15), 1.59 (s, 3H, H-17), 1.53-1.44 (m, 2H, H-6, H-8), 1.08-1.00 (m, 2H, H-9'/10'), 1.14 (s, 3H, H-12), 0.90 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, H-16), 0.88-0.83 (m, 1H, H-7').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

181.6 (C-1), 132.2 (C-4), 131.1 (C-13), 127.5 (C-14), 126.0 (C-5), 54.9 (C-3), 49.6 (C-2), 42.2 (C-7), 39.9 (C-11), 38.9 (C-6), 35.7 (C-9), 35.5 (C-8), 27.6 (C-10), 22.7 (C-16), 22.6 (C-17), 17.9 (C-15), 16.6 (C-12).

IR (ν̄ [cm⁻¹]):

3021 (w), 2948 (m-s), 2917 (s), 2869 (w), 1698 (s), 1455 (m), 1376 (m), 1276 (m), 1174 (w), 1148 (w), 967 (m), 930 (w).

MS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: C₁₇H₂₇O¹H

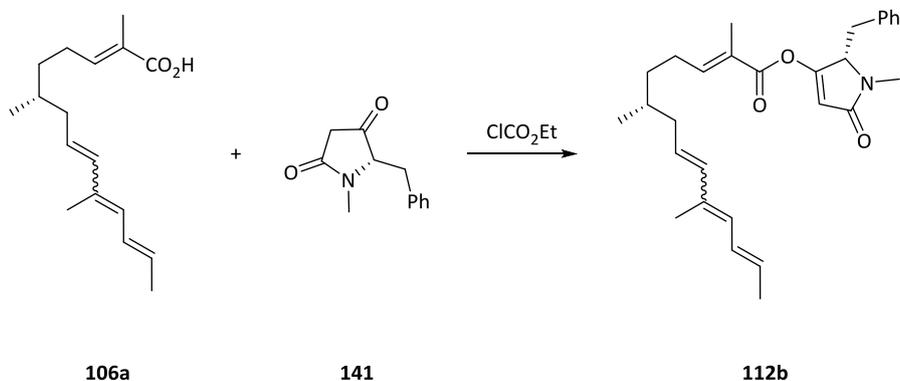
gefunden: 263.2003.

berechnet: 263.2011.

Drehwert:

 $[\alpha]_D^{25} = -155.6^\circ$ (c = 0.9 g/100 mL, DCM).[Lit. $[\alpha]_D^{22} = -157.0^\circ$ (c = 0.5 g/100 mL, CHCl₃)]^[66].Smp.: 160-162 °C. [Lit. 158-162 °C]^[66]Literaturbekannte Verbindung.^[66]

3.2.5 Synthesevorschriften der Kupplung

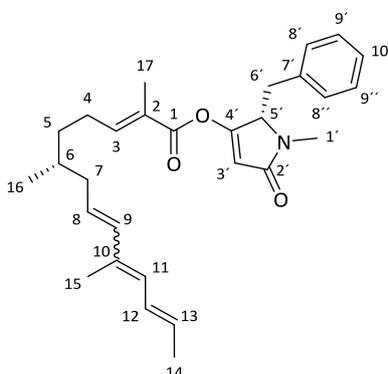
3.2.5.1 Synthese von (2*S*)-2-Benzyl-1-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl-((2*E*,6*R*,8*E*/*Z*,10*E*,12*E*)-2,6,10-trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraenoat-**112b**

M = 262.19 g/mol
C₁₇H₂₆O₂

M = 203.09 g/mol
C₁₂H₁₃O₂

M = 447.28 g/mol
C₂₉H₃₇NO₃

Eine Lösung aus 721 mg (2.8 mmol, 1.1 Äq.) der Carbonsäure **106a** und 0.8 mL (5.8 mmol, 582 mg, 2.3 Äq.) TEA in 20 mL abs. THF wurde auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden langsam 0.32 mL (3.5 mmol, 370 mg, 1.4 Äq.) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lsg. für 2 1/2 h bei 0 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurden 500 mg (2.5 mmol, 1.0 Äq.) der Tetramsäure **141**, gelöst in 5 mL abs. THF, langsam zugetropft und für 12 h bei RT rühren gelassen. Dann wurde die Reaktionslsg. einrotiert. Der Rückstand wurde in 30 mL DCM aufgenommen und zweimal mit je 30 mL ges. NaHSO₄-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden noch zweimal mit je 40 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Laufmittel wurde EE/PE im Verhältnis 1:10 verwendet. Es konnten 690 mg (1.5 mmol) des 4-*O*-Acylproduktes **112b** als gelbes Öl isoliert werden.



112b M = 447.28 g/mol

Ausbeute: 690 mg (1.5 mmol, 59 %).

$R_f = 0.58$ (EE/PE 1:1) (Cer, KMnO_4).

Es liegt ein E/Z-Isomerengemisch von 1:1 vor.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY) (δ [ppm]):

7.28-7.18 (m, 3H, H-9'/9''/10'), 7.10 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 2H, H-8'/8''), 6.71 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 1H, E/Z-H-3), 6.42-6.25 (m, 1H, E/Z-H-12), 6.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 15.5$ Hz, 0.5H, E-H-9), 5.99-5.89 (m, 1H, E/Z-H-11), 5.95 (s, 1H, H-3'), 5.90-5.80 (m, 0.5H, Z-H-9), 5.77-5.63 (m, 1H, E/Z-H-13), 5.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz 0.5H, E-H-8), 5.31 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 0.5H, Z-H-8), 4.37 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 1H, H-5'), 3.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, 2H, H-6'), 2.93 (s, 3H, H-1'), 2.32-2.10 (m, 4H, E/Z-H-4/7), 1.58-1.42 (m, 2H, E/Z-6/5), 1.89 (s, 1.5H, Z-H-15), 1.83 (s, 4.5H, E-H-15, E/Z-H-17), 1.80 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 3H, E/Z-H-14), 1.32-1.30 (m, 1H, E/Z-H-5), 0.96-0.90 (m, 3H, E/Z-H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

171.1 (C-2'), 164.4 (C-4'), 163.6 (C-1), 147.1 (C-3), 136.7 (E-C-9), 135.3 (C-7'), 134.1 (Z-C-9), 132.7 (C-10), 129.8 (E/Z-C-11), 129.7 (E/Z-C-13), 129.3 (C-8'/8''), 128.8 (Z-C-8, C-Ar), 128.3 (E/Z-C-12), 127.3 (E-C-8, C-Ar), 108.3 (C-3'), 63.4 (C-5'), 40.4 (E/Z-C-7), 36.3 (C-6'), 35.2 (E-C-5), 35.1 (Z-C-5), 33.5 (C-6), 27.5 (C-1'), 27.0 (E/Z-C-4), 17.3 (E-C-15), 19.7 (E/Z-C-16), 18.8 (E/Z-C-14), 12.9 (Z-C-15), 12.5 (E/Z-C-17).

IR ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]):

2955 (w), 2925 (w), 2872 (w), 1797 (m), 1735 (m), 1691 (s), 1454 (w), 1393 (w), 1369 (w), 1224 (s), 1075 (s), 1026 (s), 967 (s), 737 (m), 701 (m).

MS (FD, 5 kV/8 mA/min):

m/z (%): 448.6 (100) [M+H].

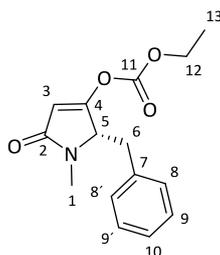
HRMS (30 °C, 80 eV):

MS [ESI]: $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_3^{23}\text{Na}$	gefunden:	470.2669.
	berechnet:	470.2671.

Drehwert:

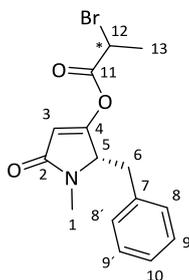
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.1^\circ$ ($c = 1.0$ g/100 mL, DCM).

3.2.5.2 Nebenprodukt Synthese von (2S)-2-Benzyl-1-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl-ethylcarbonat **203**



203 M = 275.12 g/mol

In 10 mL abs. THF wurden 82 mg (0.54 mmol, 1.1 Äq.) der 2-Brompropionsäure gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 0.16 mL (1.13 mmol, 114 mg, 2.3 Äq.) TEA zu dieser Lsg. gegeben und für 30 min bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurden langsam 0.04 mL (0.39 mmol, 43 mg, 0.8 Äq.) Chlorameisensäureethylester zugetropft und nach beendeter Zugabe die Lsg. für 2 1/2 h bei 0 °C weiter gerührt. Danach wurden 100 mg (0.49 mmol, 1.0 Äq.) der Tetramsäure **141**, gelöst in 5 mL abs. THF, langsam zugetropft und für 12 h bei RT rühren gelassen. Nach 12 h wurde die Reaktionslsg. einrotiert. Der Rückstand wurde in 30 mL DCM aufgenommen und zweimal mit je 15 mL ges. NaHSO₄-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 40 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Laufmittel wurde EE/PE im Verhältnis 1:10 verwendet. Es konnten 125 mg (0.3 mmol) des 4-*O*-Acylproduktes **215** als gelbes Öl isoliert werden.



215 M = 337.03 g/mol

Ausbeute: 93 mg (0.3 mmol, 55 %).

R_f = 0.35 (EE) (UV).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY) (δ [ppm]):

7.30-7.26 (m, 3H, H-Ar), 7.15-7.12 (m, 2H, H-Ar), 6.01 (s, 1H, H-3), 4.41 (q, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H-12), 4.33 (t, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-5), 3.13 (d, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-6'), 3.09 (d, ³J_{HH} = 5.1 Hz, 1H, H-6), 2.94 (s, 3H, H-1), 1.85 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, H-13).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, HSQC, HMBC) (δ [ppm]):

170.5 (C-2), 165.8 (C-11), 163.0 (C-4), 134.6 (C-7), 129.3 (C-8/8'), 128.7 (C-9/9'), 128.0 (C-10), 109.3 (C-3), 63.1 (C-5), 38.6 (C-12), 35.6 (C-6), 27.6 (C-1), 21.2 (C-13).

IR (ν̃ [cm⁻¹]):

3027 (w), 2929 (w), 1725 (s), 1652 (w), 1323 (m-s), 1135 (s), 749 (w), 699 (m).

HRMS (30 °C, 80 eV):

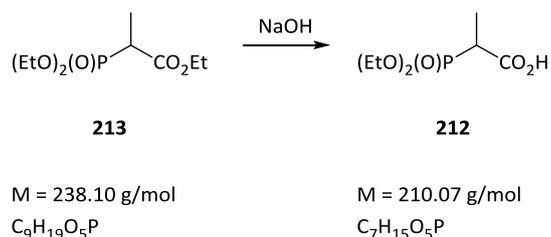
MS [ESI]: C ₁₅ H ₁₉ BrNO ₃ ¹ H	gefunden:	338.0389.
	berechnet:	338.0392.

Drehwert:

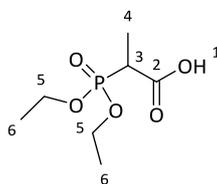
[α]_D²⁵ = +5.6 ° (c = 0.6 g/100 mL, DCM).

3.2.5.4 Synthese von 2-(Diethylphosphono)propionsäure **212**

3 Experimenteller Teil



Es wurden 6.0 g (25 mmol, 1.0 Äq.) Triethyl-2-phosphonopropionat **213** in 10 mL Wasser gelöst und auf 0 °C runtergekühlt. Zu dieser gekühlten Lösung wurden 2.6 mL 10 N NaOH zugegeben und für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung für 3 h bei RT stehen gelassen. Dann wurde die Reaktionslsg. wieder gekühlt und mit konz. HCl auf einen pH-Wert von 1 gebracht. Die Lsg. wurde mit 15 mL Brine versetzt und zweimal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Produkt **212** wurde als farbloses Öl erhalten.



212 M = 210.07 g/mol

Ausbeute: 5.00 g (23.8 mmol, 95 %).

R_f = 0.12 (EE/PE 1:4) KMnO₄.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ [ppm]):

11.14 (s, 1H, H-1), 4.21-4.08 (m, 4H, H-5), 3.03 (dq, ²J_{HP} = 23.9 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 1H, H-3), 1.39 (dd, ³J_{HP} = 18.2 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3H, H-4), 1.35-1.23 (m, 6H, H-6).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe^[117] und^[118].

4 Verzeichnisse

4.1 Abkürzungsverzeichnis

*	Stereozentrum
°C	Grad Celsius
abs.	absolut
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl-
AcCl	Acetylchlorid
Ag(I)OTf	Silber(I)-triflat (=Silber(I)-trifluormethansulfonat)
Äq.	Äquivalente
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
(sia) ₂ BH	Disiamylboran
Bn	Benzyl-
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
BroP	Bromtris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorphosphat
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl-
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CDI	Carbonyldiimidazol
COSY	Correlated Spectroscopy
Cu(I)I	Kuper(I)-iodid
d	Dublett
d	Tag(e)
DA	Diels-Alder
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DAW	Domino-Addition-Wittig
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Essigsäureethylester
<i>ee</i>	engl. enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
engl.	englisch
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl-
EtOH	Ethanol

et al.	et alii (Lat. „und andere“)
FD	Felddesorption
FD-MS	Massenspektroskopie mit Felddesorptions-Ionisierung
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl-
Fmoc-OSu.	9-Fluorenylmethoxycarbonyl- <i>N</i> -hydroxysuccinimid
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	engl. hour, Stunde(n)
HCl	Salzsäure
HF	Flusssäure
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IMDA	intramolekulare Diels-Alder
Imid.	Imidazol
IR	Infrarot
ⁿ J	Kopplungskonstante der koppelnden Kerne über n Bindungen
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KOtBu.	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
Lsgm.	Lösungsmittel
m	engl. medium (mittelstarkes Signal in der Infrarotspektroskopie)
m	Multipllett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
M	Metallkation
M	Molar (Konzentration in mol/L)
max.	maximal(e)
MeCN	Acetontril
MeOD	Methanol-d ₄
Me	Methyl-
min	Minute
mL	Milliliter
mol	Mol
MsCl	Methansulfonsäurechlorid
MW	Mikrowelle
M	Molekulargewicht
NaOMe	Natriummethanolat
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexan
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>n</i> -Pen	<i>n</i> -Pentan
p	Druck
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
Ph ₃ PCCO	Triphenylphosphoranylketenyliden

4.1 Abkürzungsverzeichnis

PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl-
PPh ₃	Triphenylphosphin
ppm	parts per million
PpTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
Pyr.	Pyridin
quant.	quantitativ
R	Organischer Rest
R _f	Retentionsfaktor
RF	Reflux
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
s	engl. strong, starkes Signal (IR-Spektroskopie)
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
T3P	Tri-Propanphosphonsäureanhydrid
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl-
TIPSCI	Triisopropylsilylchlorid
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
<i>p</i> -TsCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolett
[α] _D	spezifischer Drehwert in Bezug auf die Natrium-D-Linie (589.3 nm)
λ	Wellenlänge in nm
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in cm ⁻¹
w	engl. weak (schwaches Signal in der Infrarotspektroskopie)

Die Abkürzung der Elemente (z.B. H = Wasserstoff) wurden entsprechend des Periodensystems benutzt.

4.2 Abbildungsverzeichnis

1:	Grundstruktur der Tetransäureeinheit.	1
2:	Spirotetramat 2 sowie Militarion B 3a und C 3b.	2
3:	Gängige Reaktionen an Tetransäuren.	2
4:	Tautomere Formen von 3-Acyltetransäuren.	3
5:	Tetransäuren mit unterschiedlichen Substituenten am N-Atom und C3-Atom.	3
6:	Darstellung der Macrocidine A 6a und B 6b.	4
7:	Darstellung von Raveninsäure 7, Erythrocyrin 8.	4
8:	Darstellung von L-Tenuazonensäure 9, Melophin A 10a und Melophin B 10b.	5
9:	CJ-21,058 11, Equisetin 12 und Phomasetin 13.	6
10:	Stereochemie von CJ-21,058 11 A (SciFinder-Datenbank) und 11 B in der Lit.	6
11:	Paecilosetin 14, Hymenoesetin 15, Altersetin 16 und epi-Trichosetin 17.	7
12:	Polyketonsäurebiosynthese.	7
13:	Biosynthese von 3-Acyltetransäuren.	8
14:	Modifizierte Darstellung der Dieckmann-Cyclase nach Gui et al.	8
15:	Biosynthetischer Aufbau des Equisetins 12 und dessen Diastereomers 25, sowie der stereodirigierende Einfluss des Gens <i>fsa2</i>	9
16:	Penicilline G 26, Methicillin 27.	10
17:	Schematische Darstellung des Sec-Transportwegs in <i>E. coli</i> . nach Rao et al.	11
18:	Schematische Darstellung von den beiden Hauptstrategien zur Synthese von 3-Acyltetransäuren, verändert nach Yoda et al.	12
19:	Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur Synthese von der 3-Acyltetransäure 36.	13
20:	Modifizierte Lacey-Dieckmann-Cyclisierung nach Ley et al.	13
21:	Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur Tetransäure anhand des L-Leucinmethylesters 41 nach Poncet et al.	14
22:	Domino-Addition-Wittig-Reaktion nach Schobert et al. anhand des α -Aminosäureesters L-Threonin 45 unter Verwendung des Bestmann-Ylids 46.	15
23:	Synthese von Tetramat 52 unter Verwendung von immobilisierten Triphenylphosphoranylidenketen 51.	15
24:	Synthesen von 3-Acyltetransäuren nach Yoshii et al.	16
25:	Hypothetische 4-O \rightarrow C3-Acylverschiebung mit DMAP und CaCl ₂ nach Yoda et al.	17
26:	Synthese von Penicillenol C1 59 nach Schobert et al.	17
27:	Allgemeiner Mechanismus der modifizierten Steglich-Veresterung mit CeCl ₃ als Cokatalystor von Greco et al.	18
28:	Synthesen von 3-Acyltetransäuren nach Jones et al.	18
29:	Synthese von 3-Acyltetransäuren nach Schobert et al.	19
30:	Synthese von Phosphonotetransäuren nach Boeckmann und Thomas et al.	20
31:	Synthese von der Phosphonotetransäure 77 nach Moloney et al.	21
32:	Retrosynthese von Equisetin 12 nach Ley et al.	22
33:	Synthese des Aldehyds 85.	22
34:	Synthese des Aldehyds 81.	23
35:	Synthese des Polyensystems 79.	23
36:	Synthese von Equisetin 12.	24

37:	Synthese des Aldehyds 93.	24
38:	Synthese des Amids 97.	25
39:	Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zu JBIR-22 98.	25
40:	█-Part.	26
41:	Synthese der C3-unsubstituierten Tetramsäure 103.	26
42:	Synthese der Polycarbonsäurederivate 105 und 106.	26
43:	Verknüpfungsmethode.	27
44:	Retrosynthetischer Ansatz von CJ-21,058 11.	28
45:	Retrosynthese der Tetramsäure 103.	29
46:	Retrosynthese der Polyensysteme 113 und 118.	29
47:	Syntheseplanung für die C3-unsubstituierte N-methylierte Tetramsäure 103.	31
48:	Literaturbekannte Synthese des Wittigsalzes 119 ausgehend von 2-Brompropionsäureethylester 124.	32
49:	Syntheseplan für den Polyenaldehyd 113 und den Polyenester 118.	32
50:	Synthese des Polyensystems für Syntheseweg I und II 118.	33
51:	Synthese des Dekalinaldehyds 127.	33
52:	Synthese des Dekalinoylcyanids 105a.	33
53:	Verseifung des Polycarbonsäureethylesters 106a.	33
54:	Schlüsselschritt der Totalsynthese von CJ-21,058 11.	34
55:	Lewisäurekatalysierte IMDA und anschließende Abspaltung der PG 11.	35
56:	Geplante Synthese der N-methylierten Tetramsäure via Domino-Addition-Wittig- Reaktion ausgehend von N-methylierten Amin 122.	35
57:	Literaturbekannte Synthese von O-Acetyl-Fmoc-geschütztem L-Serin 129.	37
58:	Literaturbekannte Synthese von N-methylierten L-Serin 131.	37
59:	Einführung des p-Methoxybenzylesters 132.	38
60:	Acetyl-Umlagerung.	38
61:	Literaturbekannte Verseifung von Verbindung 131.	38
62:	Synthesen der jeweiligen N-methylierten L-Serinester 135a und 135b.	39
63:	Schutzgruppeneinführung unter Standardbedingungen.	39
64:	Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen.	40
65:	Syntheseplan von weiteren C3-unsubstituierten Tetramsäurederivaten ausgehend von den beiden Aminosäuren L-Phenylalanin 137 und L-Leucin 138.	40
66:	Literaturbekannte Synthese zu den Fmoc-geschützten L-Aminosäuren.	41
67:	Literaturbekannte Synthese zu den N-methylierten Aminosäuren 147 und 148.	41
68:	Synthesen zu den jeweiligen L-Aminosäurebenzylester 149 und 150.	42
69:	Synthese zu den jeweiligen Aminen der L-Aminosäureester 139 und 140.	42
70:	Synthese von 4-O-Tetramaten ausgehend von α -Aminosäureestern.	43
71:	Allgemeiner Mechanismus zur Synthese der Tetramsäure via DAW-Reaktion.	44
72:	Literaturbekannte Synthese des Bestmann-Ylids 46.	44
73:	Geplante Synthese zu den 4-O-Tetramaten nach Schobert et al.	45
74:	Reduktive Abspaltung der 4-O-Benzylschutzgruppe nach Schobert et al.	46
75:	Synthese zur geschützten N-methylierten Tetramsäure 158.	47
76:	Geplante Synthese zur 4-O-geschützten Tetramsäure 159.	47
77:	Synthese zur C3-unsubstituierten Tetramsäure 141.	48
78:	Erfolgreiche Synthesen der Tetramsäuren 103a und 141 mittels DAW-Reaktion.	48
79:	Synthese des N-methylierten L-Phenylalaninmethylesters 161.	49

80:	Synthese des β -Ketoamids 162.	49
81:	Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur Tetramsäure 141.	49
82:	Syntheseplan der Polyencarbonsäurederivate 105a und 106a.	50
83:	Literaturbekannte Synthese des stabilisierten Wittig-Ylids 165.	50
84:	Literaturbekannte Synthese des Allylalkohols 166.	51
85:	Versuch zur Synthese des Phosphoniumsalzes 167.	51
86:	Synthese des Wittigsalzes 119 nach Xu et al.	51
87:	Literaturbekannte Ozonolyse von (-)-Citronellen.	52
88:	Synthese des (E)-Dienesters 170.	52
89:	Gängige Hydroborierungsmittel.	53
90:	Hydroborierung des Dienesters 170 mit 9-BBN 172 und anschließende Swern-Oxidation.	53
91:	Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Wittig-Reaktion.	54
92:	Synthese des Polyencarbonsäureethylesters 119.	55
93:	Literaturbekannte Synthese des Alkohols 178.	56
94:	Synthese des primären Alkohols 180.	56
95:	Synthese des Aldehyds 120a nach Swern.	56
96:	Mögliche Synthese des Polyenaldehyds 113.	56
97:	Reaktionsschema des Schlüsselschrittes der Syntheseroute I.	57
98:	Reduktion des Polyenesters 118 mit DIBAH zum Alkohol 181.	57
99:	Oxidation mit Braunstein zum Aldehyd 126.	58
100:	IMDA Cycloaddition des Aldehyds 126a zum Aufbau des Dekalingerüsts.	59
101:	Photochemische Isomerisierung des Aldehyds 126a.	60
102:	Lewis säurekatalysierte IMDA Cycloaddition.	60
103:	NOESY-Spektroskopie.	61
104:	Syntheseversuch des Cyanhydrins 182.	61
105:	Allgemeiner Mechanismus der Cyanhydrinsynthese über das Bisulfitaddukt 183.	62
106:	Mechanismus der TMSCN Addition an den Aldehyd 127c.	62
107:	Synthese des Cyanhydrins 182.	63
108:	Synthese des Säurecyanids 105a.	64
109:	Verseifung des Ethylesters 118 zur Polyencarbonsäure 106a.	64
110:	Geplante Schlüsselreaktionen zum einen zur Synthese der DA-Vorstufen 107 und 109a.	65
111:	α -C-Acylierung nach Ferrer et al.	66
112:	Direkte C3-Acylierung.	67
113:	Modellreaktionsgleichung zur geplanten C3-Acylierung über das Säurecyanid 105a.	67
114:	Versuchsbedingungen nach Ferrer et al. für die C-C-Kupplung.	67
115:	Geplanter Schlüsselschritt zur DA-Vorstufe 107 und 109a.	71
116:	Allgemeiner Mechanismus zur Aktivierung von der Carbonsäure 106a zum Carbonsäureimidazolid 193.	71
117:	Allgemeiner Mechanismus der Steglich-Veresterung.	72
118:	Aktivierung mit 4-Nitrophenol.	73
119:	Allgemeiner Mechanismus der Steglich-Veresterung nach Greco et al.	73
120:	Allgemeiner Mechanismus zur Bildung des 4-O-Acylderivats 112b mit Chlorameisensäureethylester 201.	74
121:	Bildung des Nebenproduktes 203.	74
122:	Mechanismus der Umesterung.	75
123:	Geplante Friessche Verschiebung.	77

124:	Vorgeschlagener Mechanismus der lewissäurekatalysierten Friesschen Verschiebung. ..	77
125:	Gescheiterte <i>Friessche</i> Verschiebung.	78
126:	Synthese des 4- <i>O</i> -Acylderivats 206 von J. Uhrmacher.	79
127:	Modellgleichung zur C-C-Knüpfung unter Jones-Bedingungen.	79
128:	Geplante Synthese des Säurechlorids 207.	80
129:	<i>Ghosez</i> -Reagenz 208.	80
130:	Prinzipieller Mechanismus der Säurechloridherstellung mit Cyanurchlorid.	81
131:	Modellgleichung zur Entwicklung eines Testsystems zur Synthese der Phosphonotetramsäure 115a.	82
132:	Literaturbekannte Verseifung des Phosphonsäureethylesters 213.	82
133:	C-C-Kupplung zur Synthese der Phosphonotetramsäure 115a.	82
134:	Modellgleichung zur Synthese der Phosphonotetramsäure 115a nach Moloney et al.	83
135:	Synthese zur 4- <i>O</i> -acylierten Tetramsäure 216.	84
136:	Versuch 4- <i>O</i> →3 <i>C</i> -Acyl-Umlagerung nach Schobert et al.	84
137:	Reaktionsschema der untersuchten Schlüsselreaktionen.	85
138:	Synthese des <i>N</i> -methylierten <i>L</i> -Serins 134.	86
139:	Synthese der freien <i>N</i> -methylierten Amine.	86
140:	Synthese der Tetramsäure 103a.	86
141:	Tetramsäuresynthese ausgehend von <i>L</i> -Phenylalanin über die DAW-Reaktion.	87
142:	Tetramsäuresynthese über die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung.	87
143:	Synthese des Wittigsalzes 119.	87
144:	Synthese der beiden Bausteine für den Syntheseweg I, II und III.	88
145:	Synthese des Dekalinaldehyds 127c.	88
146:	Synthese des Säurecyanids 105a.	88
147:	Verseifung des Polyencarbonsäureethylesters 118.	89
148:	Gescheiterte <i>C</i> 3-Acylierung mit dem Säurecyanid 105a.	89
149:	Synthese der 4- <i>O</i> -Acylderivate 115a und 216.	90
150:	Alternative Synthesestrategie nach Boeckman und Thomas et al.	91
151:	Weitere Möglichkeit zur Synthese der Phosphonotetramsäure 115a.	91
152:	Weitere Methode zur Synthese des Polyensystems 107.	92
153:	Synthese des offenkettigen Säurecyanids 222.	92

4.3 Tabellenverzeichnis

1:	Ausbeuten der unterschiedlichen 3-Acyltetramsäuren nach der Synthesemethode von Yoshii et al.	16
2:	Ausbeuten von den 3-Acyltetramsäuren und deren BF ₂ -Komplexen mittels Jones-Protokoll.	19
3:	Ausbeuten der unterschiedlichen 3-Acyltetramsäuren nach der Methode von Schobert et al.	20
4:	Ergebnisse von Schobert et al. von ihren durchgeführten Methoden der DAW-Reaktion. .	43
5:	Durchgeführten Versuche zur Synthese der 4-O-Tetramate.	45
6:	Durchgeführten Versuche zur Synthese der 4-O-Tetramate mit THF als Lsgm.	45
7:	Durchgeführten Versuche zur Oxidation von 181.	58
8:	Durchgeführten Versuche zur Synthese des Cyanhydrins 182.	63
9:	Durchgeführten Versuche zur Verseifung.	64
10:	Reaktionsbedingungen für die Versuche mit CuI als Additiv zur C3-Acylierung.	68
11:	Versuch zur C3-Acylierung.	69
12:	Verwendung des Salzes Ag(I)OTf.	69
13:	Testversuche zur C3-Acylierung.	70
14:	Variationen des Lösungsmittels und Katalysator.	70
15:	Durchgeführten Kupplungsversuche.	75
16:	Durchgeführten Versuche zur 4-O→C3-Umlagerung des Eduktes 112b.	78
17:	Durchgeführten Kupplungsversuche.	82
18:	Getesteten Kupplungsreagenzien.	83
19:	Getestete <i>Friessche</i> Verschiebung.	84
20:	Färbereagenzien für Dünnschichtchromatographie.	95

4.4 Literaturverzeichnis

- [1] R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203–4221.
- [2] B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981–2001.
- [3] E. Brück, A. Elbert, R. Fischer, S. Krueger, J. Kühnhold, A. M. Klueken, R. Nauen, J.-F. Niebes, U. Reckmann, H.-J. Schnorbach et al., *Crop Protection* **2009**, *28*, 838–844.
- [4] K. Schmidt, U. Riese, Z. Li, M. Hamburger, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378–383.
- [5] T. P. C. Mulholland, R. Foster, D. B. Haydock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2121–2128.
- [6] R. C. F. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. Sumaria, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1959–1968.
- [7] H.-G. Hennig, A. Gelbin, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, 139–185.
- [8] S. Ito, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1181–1184.
- [9] C. E. Stickings, *Biochem. J.* **1959**, *72*, 332–340.
- [10] P. S. Steyn, P. L. Wessels, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4707–4710.
- [11] J. V. Berkley, J. Markopoulos, O. Markopoulou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 1271–1274.
- [12] P. R. Graupner, A. Carr, E. Clancy, J. Gilbert, K. L. Bailey, J.-A. Derby, B. C. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1558–1561.
- [13] A. P. Michael, E. J. Grace, M. Kotiw, R. A. Barrow, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1360–1362.
- [14] a) B. H. Howard, H. Raistrick, *Biochem. J.* **1949**, *44*, 227–233; b) B. H. Howard, H. Raistrick, *Biochem. J.* **1954**, *57*, 212–222.
- [15] D. J. Dixon, S. V. Ley, T. Gracza, P. Szolcsanyi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 839–842.
- [16] a) T. Rosett, R. H. Sankhala, C. E. Stickings, M. E. U. Taylor, R. Thomas, *Biochem. J.* **1957**, *67*, 390–400; b) D. Matiadis, O. Igglessi-Markopoulou, V. McKee, J. Markopoulos, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2439–2443.
- [17] C. O. Gitterman, *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 483–486.
- [18] F. A. Miller, W. A. Rightsel, B. J. Sloan, J. Ehrlich, J. C. French, Q. R. Bartz, G. J. Dixon, *Nature* **1963**, *200*, 1338–1339.
- [19] M. H. Lebrun, L. Nicolas, M. Boutar, F. Gaudemer, S. Ranomenjanahary, A. Gaudemer, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 77–84.
- [20] L. Lohrey, S. Marschik, B. Cramer, H.-U. Humpf, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 114–120.
- [21] R. Schobert, C. Jagusch, C. Melanophy, G. Mullen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524–3529.
- [22] B. Biersack, R. Diestel, C. Jagusch, F. Sasse, R. Schobert, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72–76.
- [23] C.-Y. Wang, B.-G. Wang, S. Wiryowidagdo, V. Wray, R. van Soest, K. G. Steube, H.-S. Guan, P. Proksch, R. Ebel, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 51–56.
- [24] J. Xu, M. Hasegawa, K.-i. Harada, H. Kobayashi, H. Nagai, M. Namikoshi, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 852–854.
- [25] S. Aoki, K. Higuchi, Y. Ye, R. Satari, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1833–1836.
- [26] R. Schobert, C. Jagusch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301–2307.

- [27] Y. Sugie, S. A. E. Inagaki, Y. Kato, H. Nishida, C.-H. Pang, T. Saito, S. Sakemi, F. Dib-Hajj, J. P. Müller, J. Sutcliffe, Y. Kojima, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 25–29.
- [28] H. R. Burmeister, G. A. Bennett, R. F. Vesonder, C. W. Hesseltine, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1974**, *5*, 634–639.
- [29] S. B. Singh, D. L. Zink, M. A. Goetz, A. W. Dombrowski, J. D. Polishook, D. J. Hazuda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2243–2246.
- [30] L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodríguez, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274–280.
- [31] G. Lang, J. W. Blunt, N. J. Cummings, Cole, Anthony L. J., Munro, Murray H. G., *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 810–811.
- [32] E. C. Marfori, S. Kajiyama, E. Fukusaki, A. Kobayashi, *Z. Naturforsch C.* **2002**, *57*, 465–470.
- [33] E. C. Marfori, T. Bamba, S. Kajiyama, E. Fukusaki, A. Kobayashi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6655–6658.
- [34] D. Schwarzer, R. Finking, M. A. Marahiel, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 275.
- [35] N. Kato, T. Nogawa, H. Hirota, J.-H. Jang, S. Takahashi, J. S. Ahn, H. Osada, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2015**, *460*, 210–215.
- [36] C. Gui, Q. Li, X. Mo, X. Qin, J. Ma, J. Ju, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 628–631.
- [37] T. B. Kakule, D. Sardar, Z. Lin, E. W. Schmidt, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1549–1557.
- [38] A. R. Healy, N. J. Westwood, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10527–10531.
- [39] A. Zapun, C. Contreras-Martel, T. Vernet, *FEMS Microbiol Rev* **2008**, *32*, 361–385.
- [40] Y. Izumi, *Plant and Cell Physiology* **2003**, *44*, 183–189.
- [41] M. Li, Y.-J. Huang, P. C. Tai, B. Wang, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2008**, *368*, 839–845.
- [42] M.-Y. Jang, S. D. Jonghe, K. Segers, J. Anné, P. Herdewijn, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 702–714.
- [43] S. Rao C.V., E. de Waelheyns, A. Economou, J. Anné, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* **2014**, *1843*, 1762–1783.
- [44] T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391–4401.
- [45] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850–854.
- [46] J. A. King, F. H. McMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1236–1240.
- [47] M. D. Andrews, A. G. Brewster, K. M. Crapnell, A. J. Ibbett, T. Jones, M. G. Moloney, K. Prout, D. Watkin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 223–236.
- [48] S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145–1174.
- [49] A. R. Healy, M. Izumikawa, Slawin, Alexandra M. Z., K. Shin-ya, N. J. Westwood, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4118–4122.
- [50] N. Galeotti, J. Poncet, L. Chiche, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5370–5376.
- [51] J. Poncet, P. Jouin, B. Castro, L. Nicolas, M. Boutar, A. Gaudemer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 611–616.
- [52] J. Löffler, R. Schobert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2799–2802.
- [53] H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 274–277.
- [54] H. J. Bestmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349–364.
- [55] I. Loke, N. Park, K. Kempf, C. Jagusch, R. Schobert, S. Laschat, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 697–704.

- [56] K. Kempf, A. Raja, F. Sasse, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2455–2461.
- [57] K. Hori, M. Arai, K. Nomura, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368–4371.
- [58] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- [59] T. H. Black, S. M. Arrivo, J. S. Schumm, J. M. Knobloch, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5425–5430.
- [60] V. Gilles, M. A. Vieira, V. Lacerda Jr., Castro, Eustáquio V. R., R. B. Santos, E. Orestes, Carneiro, José W. M., S. J. Greco, *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2014**, 74–83.
- [61] A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599–2604.
- [62] R. Schobert, S. Siegfried, M. Nieuwenhuyzen, W. Milius, F. Hampel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1723–1730.
- [63] R. K. Boeckman, A. J. Thomas, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2823–2824.
- [64] S. W. B. Tan, C. L. L. Chai, M. G. Moloney, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1711–1716.
- [65] E. Turos, J. E. Audia, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231–8236.
- [66] U. Kauh, L. Andernach, S. Weck, L. P. Sandjo, S. Jacob, E. Thines, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 215–228.
- [67] J. Yin, C. Wang, L. Kong, S. Cai, S. Gao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7786–7789.
- [68] E. Piers, G. L. Jung, E. H. Ruediger, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 670–682.
- [69] J. Xu, Caro-Diaz, Eduardo J. E., L. Trzoss, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5072–5075.
- [70] Y. Elemes, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6044–6050.
- [71] L. Aurelio, Brownlee R. T. C., A. B. Hughes, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5823–5846.
- [72] D. Ben-Ishai, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5736–5738.
- [73] R. M. Freidinger, J. S. Hinkle, D. S. Perlow, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 77–81.
- [74] R. H. Bahekar, P. A. Jadav, D. N. Patel, V. M. Prajapati, A. A. Gupta, M. R. Jain, P. R. Patel, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5003–5005.
- [75] Y. Luo, G. Evindar, D. Fishlock, G. A. Lajoie, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3807–3809.
- [76] M. Wilchek, A. Patchornik, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1629–1630.
- [77] M. A. Brimble, R. Kowalczyk, Harris, Paul W. R., P. R. Dunbar, V. J. Muir, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 112–121.
- [78] L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404–3409.
- [79] T. Seko, M. Kato, H. Kohno, S. Ono, K. Hashimura, H. Takimizu, K. Nakai, H. Maegawa, N. Katsube, M. Toda, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1901–1913.
- [80] T. Hirose, T. Kasai, T. Akimoto, A. Endo, A. Sugawara, K. Nagasawa, K. Shiomi, S. Ōmura, T. Sunazuka, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6633–6643.
- [81] M. Iwashita, K. Makide, T. Nonomura, Y. Misumi, Y. Otani, M. Ishida, R. Taguchi, M. Tsujimoto, J. Aoki, H. Arai et al., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5837–5863.
- [82] T. O. Johnson, Y. Hua, H. T. Luu, E. L. Brown, F. Chan, S. S. Chu, P. S. Dragovich, B. W. Eastman, R. A. Ferre, S. A. Fuhrman et al., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2016–2023.
- [83] N. S. Chakor, S. Dallavalle, L. Musso, P. Sardi, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 228–231.
- [84] H. Ishiyama, K. Yoshizawa, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6186–6192.
- [85] S. Lüttenberg, F. Sondermann, J. Scherckenbeck, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2068–2073.

- [86] O. I. Kolodiaznyi, *Phosphorus ylides. Chemistry and application in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, New York, **1999**.
- [87] M. B. Andrus, W. Li, R. F. Keyes, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5542–5549.
- [88] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885–888.
- [89] J. Uhrmacher, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2015**.
- [90] J. Llaveria, Á. Beltrán, M. M. Díaz-Requejo, M. I. Matheu, S. Castellón, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7092–7095.
- [91] A. Fürstner, F. Feyen, H. Prinz, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5361–5364.
- [92] B. A. Sparling, G. L. Simpson, T. F. Jamison, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3270–3280.
- [93] C. Harries, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311–344.
- [94] R. Criegee, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745–752.
- [95] H. C. Brown, Rao, B. C. Subba, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695.
- [96] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2004**.
- [97] H. C. Brown, K.P. Singh, B. J. Garner, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *78*, 2–7.
- [98] K. Rajesh, V. Suresh, Selvam, Jondoss Jon Paul, D. C. Babu, Y. Venkateswarlu, *HCA* **2010**, *93*, 147–152.
- [99] B. A. Czeskis, I. G. Alexeev, A. M. Moiseenkova, *Russ Chem Bull* **1993**, *42*, 1246–1253.
- [100] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
- [101] M. Schlosser, K. F. Christmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1–35.
- [102] H. Uchiro, R. Kato, Y. Arai, M. Hasegawa, Y. Kobayakawa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6268–6271.
- [103] G. E. Magoulas, S. E. Bariamis, C. M. Athanassopoulos, A. Haskopoulos, P. G. Dedes, M. G. Krokidis, N. K. Karamanos, D. Kletsas, D. Papaioannou, G. Maroulis, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 721–737.
- [104] *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2004**.
- [105] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
- [106] G. Li, S. Kusari, M. Spiteller, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1175–1201.
- [107] A. J. Ultee, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1856–1858.
- [108] W. Uhl, A. Kyriatsoulis (Eds.) *Namen- und Schlagwortreaktionen in der Organischen Chemie*, Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, **1984**.
- [109] J. R. Anderson, R. L. Edwards, Whalley, Anthony J. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 215–221.
- [110] J. Robertson, M. J. Hall, S. P. Green, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5541–5551.
- [111] K. L. Cosgrove, R. P. McGeary, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3050–3057.
- [112] Prakash, G. K. S., H. Vaghoo, C. Panja, V. Surampudi, R. Kultyshev, T. Mathew, G. A. Olah, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 3026–3030.
- [113] S. Hanessian, Yang, S. Giroux, V. Mascitti, J. Ma, F. Raeppl, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13784–13792.
- [114] J. Ramharter, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1151–1153.
- [115] M. Abe, K. Nishikawa, H. Fukuda, K. Nakanishi, Y. Tazawa, T. Taniguchi, S.-y. Park, S. Hiradate, Y. Fujii, K. Okuda et al., *Phytochemistry* **2012**, *84*, 56–67.

- [116] A. Hager, C. Kuttruff, D. Hager, D. Terwilliger, D. Trauner, *Synlett* **2013**, 24, 1915–1920.
- [117] Z. Shen, B. Li, L. Wang, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8785–8788.
- [118] A. van Martin, D. H. Murray, N. E. Pratt, Y. B. Zhao, K. F. Albizati, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6965–6978.
- [119] L. O. Ferrer, P. Margaretha, *J. Chem. Res.* **1999**, 204–205.
- [120] P. Pauly, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2016**.
- [121] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, Mathison, Casey J. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8872–8888.
- [122] A. Bhattacharya, J. M. Williams, J. S. Amato, U.-H. Dolling, Grabowski, E. J. J., *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2683–2690.
- [123] Glynn Mitchell, WO2009115788 A1, **2009**.
- [124] M. I. Lansdell, D. Hepworth, A. Calabrese, A. D. Brown, J. Blagg, D. J. Burring, P. Wilson, D. Fradet, T. B. Brown, F. Quinton et al., *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3183–3197.
- [125] T. S. Khlebnikova, I. V. Merkushev, F. A. Lakhvich, *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 669–676.
- [126] G. P. Luke, C. K. Seekamp, Z.-Q. Wang, B. L. Chenard, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6397–6400.
- [127] G. El-Din A.A. Abu-Rahma, M. Abdel-Aziz, M. A. Mourad, H. H. Farag, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 195–206.
- [128] B. O. Hanford, T. A. Hylton, K.-T. Wang, B. Weinstein, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4251–4255.
- [129] S. Maschauer, M. Pischetsrieder, T. Kuwert, O. Prante, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2005**, 48, 701–719.
- [130] F. Xue, C. T. Seto, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1936–1939.
- [131] Thekla M. Werkhoven, Reinier van Nispen, and Johan Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909–2914.
- [132] M.-J. Villa, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1569–1572.
- [133] H. J. Bestmann, R. Besold, D. Sandmeier, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2293–2294.
- [134] R. K. Boeckman, J. E. Pero, D. J. Boehmler, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11032–11033.
- [135] L. de Luca, G. Giacomelli, S. Masala, A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4999–5001.
- [136] Y. Koshikari, A. Sakakura, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3194–3197.
- [137] A. E. Buba, S. Koch, H. Kunz, H. Löwe, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 4509–4513.
- [138] K. L. McLaren, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6082–6084.
- [139] L. Eberhardt, D. Armspach, D. Matt, L. Toupet, B. Oswald, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2007, 4153–4161.
- [140] T. Ibrahim, S. Tala, S. El-Feky, Z. Abdel-Samii, A. Katritzky, *Synlett* **2011**, 2011, 2013–2016.
- [141] A. Leggio, E. L. Belsito, R. de Marco, A. Liguori, F. Perri, M. C. Viscomi, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1386–1392.
- [142] Babu, Vommina V. Suresh, B. S. Patil, G. Vasanthakumar, *Synthetic Communications* **2005**, 35, 1795–1802.
- [143] A. Hasuoka, Y. Nishikimi, Y. Nakayama, K. Kamiyama, M. Nakao, K. Miyagawa et al., *J. Antibiot.* **2002**, 55, 322–336.
- [144] U. Schmidt, B. Potzolli, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1987, 935–942.

- [145] Q. Xiao, K. Young, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5907–5910.
- [146] A. Rentsch, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11381–11384.
- [147] H. Hagiwara, T. Katsumi, V. P. Kamat, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7231–7234.