



Totalsynthese und Strukturaufklärung des (-)-Hymenonetins und  
verwandter 3-Decalinoyltetramsäuren

---

Strukturaufklärung biologisch aktiver Naturstoffe

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

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

Ulrich Kahl  
geb. in Wiesbaden

Mainz 2017

---



Dekan:	Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.
1. Berichterstatter:	Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.
2. Berichterstatter:	Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.
Tag der mündlichen Prüfung:	17.10.2017



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum  
von August 2012 bis August 2017  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
unter Anleitung von Prof. Dr. [REDACTED] angefertigt.



## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden nur Quellen und Hilfsmittel benutzt, die in der Arbeit angegeben sind. Ich versichere, dass alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht wurden.

---

Ulrich Kauh



## Bemerkungen

### Beiträge anderer Personen:

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

### Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

- “Total Synthesis of (–)-Hymenoseetin”, U. Kahl, L. Andernach, S. Weck, L. Sandjo, S. Jacob, E. Thines, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 215-228.
- “Identification of NF- $\kappa$ B as Determinant of Posttraumatic Stress Disorder and Its Inhibition by the Chinese Herbal Remedy *Free and Easy Wanderer*”, C. Hong, A. Schöffler, U. Kahl, J. Cao, C.-F. Wu, T. Opatz, E. Thines, T. Efferth, *Front. Pharmacol.* **2017**, 8, 181.
- “The Chinese herbal formula *Free and Easy Wanderer* ameliorates oxidative stress through the KEAP1-NRF2/HO-1 pathway”, C. Hong, J. Cao, C.-F. Wu, O. Kadioglu, A. Schöffler, U. Kahl, S. M. Klauk, T. Opatz, E. Thines, T. Efferth, *Sci. Rep.* **2017**, *im Druck*.



*Für meine Eltern*



---

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Eigenschaften der Tetramsäuren	1
1.2 Natürlich vorkommende Tetramsäuren	2
1.2.2 3-Decalinoyltetramsäuren	4
1.3 Biosynthese	7
1.4 Biologische Wirkmechanismen und Metallchelatisierung	13
1.5 Synthetische Aspekte	18
1.5.1 Tetramsäuresynthesen	18
1.5.1.1 Tetramsäuresynthese nach Lacey und Dieckmann	18
1.5.1.2 Tetramsäuresynthese nach Jouin	18
1.5.1.3 Domino-Methode	19
1.5.2 C-3-Acylierungen	20
1.5.3 Bisherige Totalsynthesen von 3-Decalinoyltetramsäuren	22
2. Zielsetzung	29
3. Allgemeiner Teil	30
3.1 Hymenoseetin – Strukturaufklärung und Totalsynthese	30
3.1.1 Strukturaufklärung	30
3.1.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der Tetramsäure-Seitenkette durch HSQC-HECADE-NMR-Experimente	33
3.1.3 Totalsynthese von SJE 99318-1	37
3.1.3.1 Synthese des Tetramsäurebausteins	48
3.1.3.2 Versuche zur direkten Kupplung der Decalinsäure an den Tetramsäurebaustein	48
3.1.3.3 Lineare Synthese	50
3.1.3.4 NMR-spektroskopische Besonderheiten der 3-Acyltetramsäuren	66
3.1.3.5 Bestimmung der Tautomerenverhältnisse des (–)-Hymenoseetins	67
3.1.3.6 Biologische Testung gegen <i>M. tuberculosis</i>	68
3.2 <i>Epi</i> -Trichosetin – Totalsynthese des <i>epi</i> -Trichosetins unter Verwendung der <i>ortho</i> -Nitrobenzyl-Schutzgruppe	71
3.3 Altersetin – Studien zur Verlängerung der ungesättigten Decalinseitenkette am Beispiel des Altersetins	77
3.3.1 Studien zur Kettenverlängerung am bestehenden Decalinsystem	77
3.3.2 Studien zur Verlängerung der Seitenkette <i>via</i> Suzuki-Kupplung	79
3.3.3 Ausblick	84
3.4 Paecilosetin – Studien zur direkten Kupplung des Decalinaldehyds am Beispiel des Paecilosetins	86
3.4.1 Synthese des Tetramsäurebausteins nach Lacey und Dieckmann	87

3.4.2	Synthese des Tetransäurebausteins nach Schobert	90
3.4.3	Synthese des Tetransäurebausteins nach Jouins Methode	93
3.4.4	Versuche zur direkten Kupplung an den Decalin-Aldehyd	94
3.4.5	Ausblick	97
3.5	Strukturaufklärung	98
3.5.1	Untersuchung der aktiven Inhaltsstoffe von Free and Easy Wanderer	98
3.5.2	Strukturaufklärung des Pilzmetaboliten e99390	103
3.5.3	Untersuchung der Inhaltsstoffe der Ampferarten <i>Rumex crispus</i> und <i>acetosella</i>	104
3.5.4	Untersuchung der Inhaltsstoffe der Orchidee <i>Himantoglossum hircinum</i>	107
3.5.5	Untersuchung der afrikanischen Heilpflanze <i>Crinum glaucum</i>	108
4.	Zusammenfassung	110
5.	Experimenteller Teil	116
5.1	Material und Methoden	116
5.1.1	Lösungsmittel und Reagenzien	116
5.1.2	Reaktionen	116
5.1.3	Photochemische Reaktionen	116
5.1.4	Chromatographie	117
5.1.5	NMR-Spektroskopie	118
5.1.6	Massenspektrometrie	118
5.1.7	Schmelzpunktbestimmung	119
5.1.8	IR-Spektroskopie	119
5.1.9	Polarimetrie	119
5.1.10	Chiroptische Methoden	119
5.1.11	Gefriertrocknung	119
5.2	Synthesen	120
5.2.1	Abbau und Derivatisierung des Naturstoffs SJE 99318-1	120
5.2.2	Synthese des (–)-Hymenasetin-Decalingerüsts	122
5.2.3	Versuche zur Kupplung des Decalinsystems auf Stufe der Carbonsäure	138
5.2.4	Lineare Synthese ohne N-Schutzgruppe	140
5.2.5	Synthese des <i>N</i> -Methylhymenasetins	144
5.2.6	Synthese der PMB-geschützten Modellsubstanz	150
5.2.7	Synthese der DMB-geschützten Modellsubstanz	155
5.2.8	Synthese der PNB-geschützten Modellsubstanz	159
5.2.9	Synthese des (–)-Hymenasetins	166
5.2.10	Synthese des 5',6'- <i>epi</i> -Hymenasetins	174
5.2.11	Synthese des <i>epi</i> -Trichosetins	181
5.2.12	Versuche zur Synthese des Altersetins	202

5.2.13 Synthesen zur direkten Kupplung des Decalinaldehyds	213
5.3 Strukturaufklärung	229
5.3.1 Inhaltsstoffe der Free-and-Easy-Wanderer-Mischung	229
5.3.2 Pilzmetabolit e99390	238
5.3.3 Inhaltsstoffe von <i>Rumex crispus</i> und <i>acetosella</i>	239
5.3.4 Inhaltsstoffe der Orchidee <i>Himantoglossum hircinum</i>	248
5.3.5 Inhaltsstoffe von <i>Crinum glaucum</i>	250
6. Literaturverzeichnis	251
7. Abkürzungsverzeichnis	259
8. Spektrenanhang	261
9. Danksagung	357
10. Lebenslauf	358







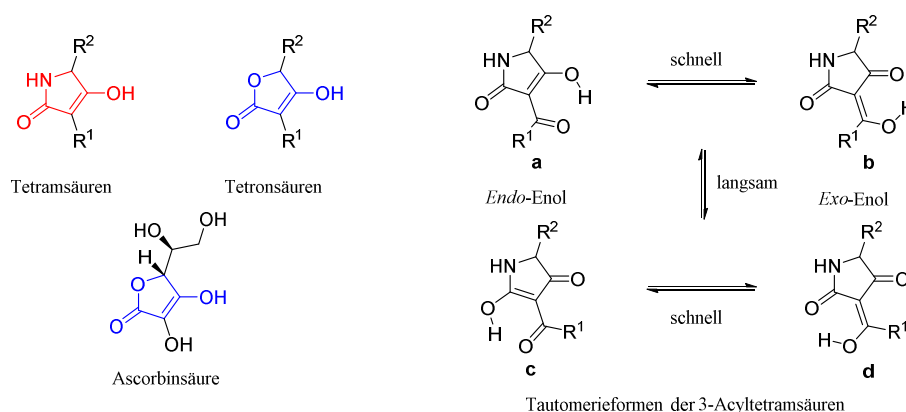
# 1. Einleitung

Ohne die Fortschritte der modernen chemischen Wirkstoffforschung hätte sich die Menschheit in Bezug auf Lebenserwartung und Bevölkerungsgröße nicht zu ihrem heutigen Stand entwickeln können. Diese Entwicklung begann vor mehreren tausend Jahren mit der Nutzung der in Heilpflanzen enthaltenen Substanzen und auch heutzutage ist der Bedarf an neuen Wirkstoffen ungebrochen. Abgesehen von der Entdeckung geeigneter Agenzien gegen bisher unheilbare Krankheiten und Schädlinge machen im Bereich der Medizinischen Chemie Resistenzbildungen und im Zweig der Agrochemikalien gesundheitliche bzw. ökologische Bedenken gegenüber manchen Präparaten auch das Einschlagen neuer Wege bei der Bekämpfung vermeintlich gelöster Probleme notwendig.

Seit jeher waren die von der Biosphäre produzierten Substanzen eine reichhaltige Quelle bei der Suche neuer Wirkstoffe oder Leitstrukturen, da die Evolution im Dienste der Anpassung an widrige Umstände über Jahrmillionen Moleküle mit einzigartigen biologischen Eigenschaften hervorbrachte. Mit den von Pilzen, Bakterien und Cyanobakterien synthetisierten Tetransäuren stellt die Natur eine interessante Wirkstoffklasse mit einer großen Bandbreite verschiedenster biologischer Wirkungen zur Verfügung.<sup>[1]</sup> Manche Vertreter besitzen antibakterielle, phytotoxische oder fungizide Eigenschaften, andere zeigen Aktivität gegen das HI-Virus oder den Malaria-Erreger. Diese Naturstoffe können somit als Leitstrukturen für die Entwicklung unterschiedlichster Wirkstoffe mit zielgerichteter Wirkung gegen das jeweilige molekulare Target dienen.

## 1.1 Eigenschaften der Tetransäuren

Tetransäuren stellen die Derivate des Pyrrolidin-2,4-dions dar. Eng verwandt mit ihnen sind die Tetronsäuren, die anstelle des Laktam- einen Laktonring beinhalten und deren bekanntester Vertreter die Ascorbinsäure ist (Abb. 1).

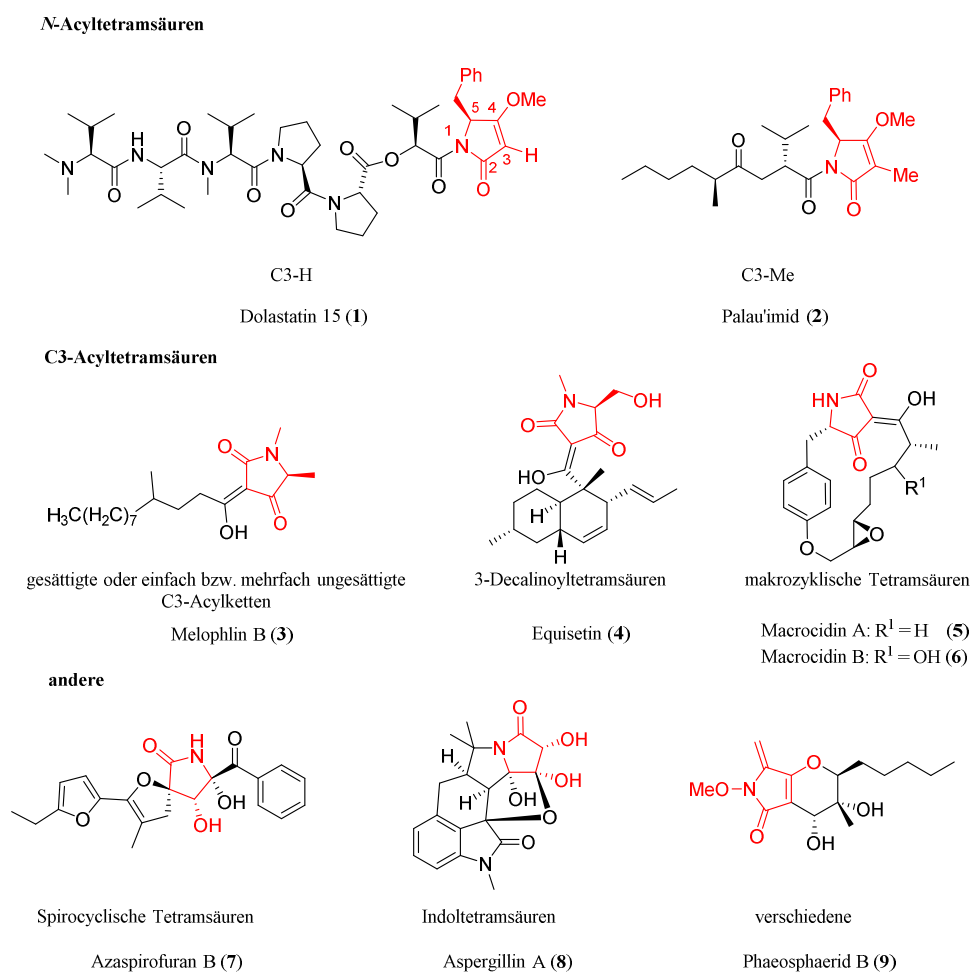


**Abbildung 1.** Grundkörper der Tetram- und Tetronsäuren sowie Darstellung der tautomeren Grenzformeln der 3-Acetyltetramsäuren.

Die Mehrzahl der natürlich auftretenden Tetramsäuren trägt einen Acylrest in Position 3. In ihrer 3-acylierten Form können Tetram- wie auch Tetronsäuren verschiedene tautomere und rotamere Formen annehmen, die die Interpretation ihrer NMR-Spektren erschweren. Während sich die jeweiligen Isomere der Tautomerenpaare **a-b** (*E*-Konfiguration) und **c-d** (*Z*-Konfiguration) schnell ineinander umwandeln, verläuft der Übergang zwischen diesen Paaren langsam genug, um im NMR beide Isomere beobachten zu können.<sup>[2]</sup> Welches Tautomer hauptsächlich in Lösung oder in der kristallinen Form vorherrscht, hängt stark vom verwendeten Lösungsmittel, den Resten R und dem für die Kristallisation verwendeten Solvens ab. In manchen Fällen können die (*E/Z*)-Isomere auch chromatographisch getrennt werden. 3-Acyltetramsäuren lassen sich als vinyloge Carbonsäuren mit einer meist hohen Azidität ( $pK_s \sim 3.7$ ) auffassen. Da viele natürlich auftretende 3-Acyltetramsäuren zudem große lipophile Reste tragen, zeigen sie einen ausgeprägten amphiphilen Charakter, der ihnen die Interaktion mit biologischen Membranen ermöglicht.<sup>[3]</sup>

## 1.2 Natürlich vorkommende Tetramsäuren

Beispiele für die unterschiedlichen in der Natur gefundenen Tetramsäuren sind in Abbildung 2 gegeben.



**Abbildung 2.** Einteilung der in der Natur gefundenen Tetramsäuren nach Art und Position ihrer Seitenketten.

Die meisten von ihnen lassen sich anhand der Art und der Position ihrer Seitenketten verschiedenen Klassen zuordnen (Abb. 2).<sup>[4]</sup> Einige Vertreter weisen einen N-Acylsubstituenten auf. Die Sauerstofffunktion an C-4 ist hierbei oft in einen Methylenolether eingebunden, während C-3 in den meisten Fällen lediglich ein Proton trägt. Ein Beispiel hierfür ist die peptidische Tetransäure Dolastatin 15 (**1**), die im Seehasen *Dolabella auricularia* gefunden wurde und ihren Ursprung vermutlich in Cyanobakterien hat, die von dem Tier als Nahrung aufgenommen wurden.<sup>[5]</sup> Die Dolastatine binden schwach an die „Vinca-Domäne“ des Tubulins und führen durch eine Störung der Tubulin-Polymerisation zu einem Zellzyklus-Arrest am Übergang der G<sub>2</sub>- in die M-Phase, der die Apoptose auslöst. Die Dolastatine zeigen in Folge dessen Wirksamkeit gegen metastasierenden Brustkrebs und unterbinden das Wachstum und die Reifung des Malaria-Erregers *P. falciparum*. Die Verbindung wirkt außerdem angiogenesehemmend.<sup>[2]</sup> Die seltene Methylsubstitution an C-3 wurde bisher nur in Palau’imid (**2**) und den vier Vertretern der Tetrapetalon-Familie gefunden.<sup>[6]</sup> Palau’imid wurde 2002 aus dem marinen Cyanobakterium *Lyngbya sp.* isoliert.<sup>[7]</sup>

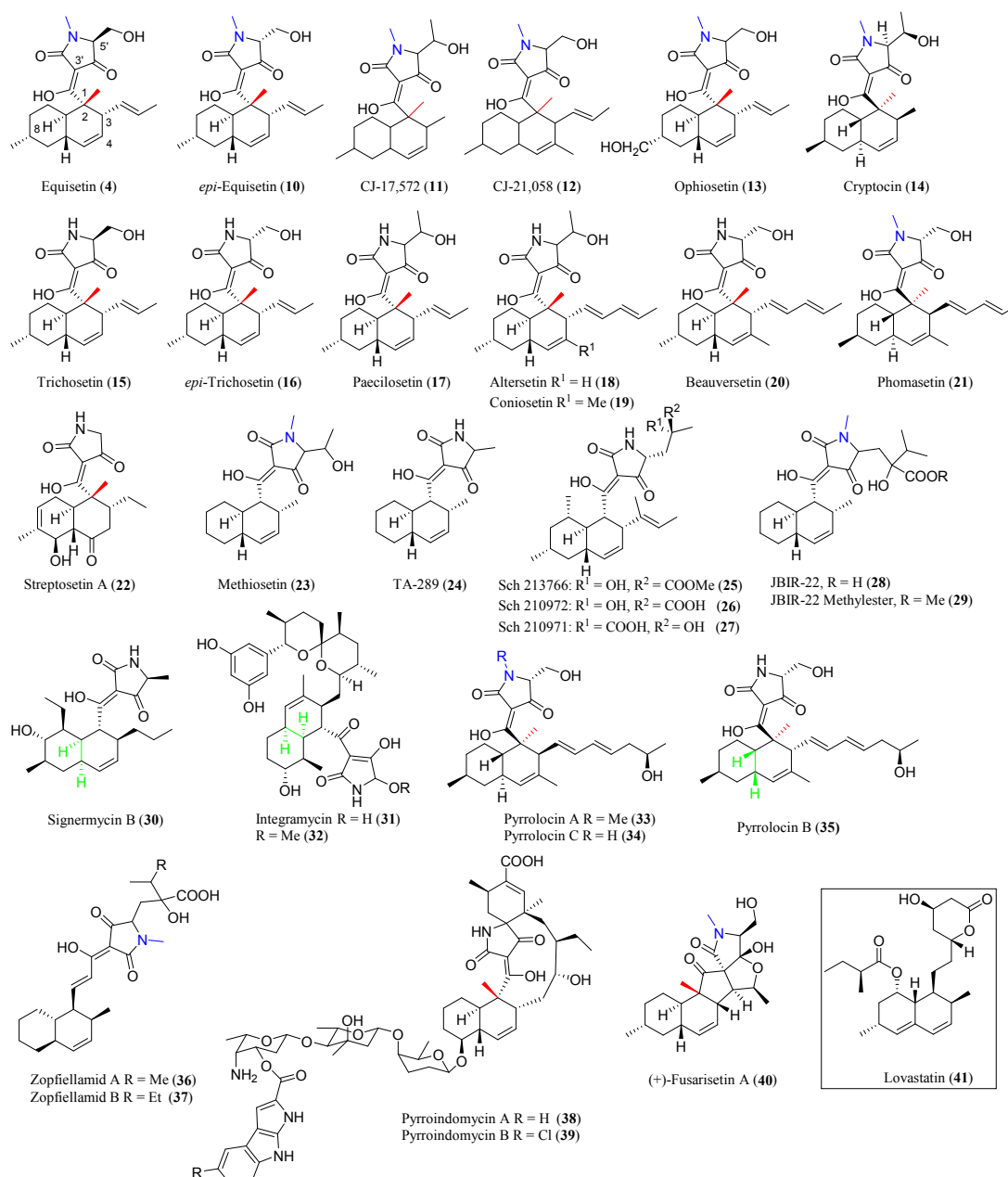
Der weitaus größte Teil der natürlichen Tetransäuren trägt die Acylseitenkette an C-3 und eine Methylgruppe oder ein Proton am Pyrrolidindion-Stickstoff. Es findet sich eine Vielzahl von Verbindungen mit gesättigten, einfach oder mehrfach ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C-3-Acyllketten, wie die Penicillenole oder Melophline (z.B. Melophlin B (**3**)).<sup>[8]</sup> Die aliphatischen Seitenketten können zusätzlich Zuckerreste tragen wie bei  $\alpha$ -Lipomycin<sup>[9]</sup>, heterocyclische Ringe aufweisen wie bei Tirandalydigin<sup>[10]</sup> oder mehrfach hydroxyliert sein wie die Seitenkette von Vancoresmycin. Vancoresmycin wurde aus einer Kultur des *Amycolatopsis*-Bakterienstammes ST 101170 isoliert und weist eine höhere antibakterielle Aktivität gegen die Gram-positiven Bakterien *S. aureus* und *E. faecalis* auf als Vancomycin.<sup>[11]</sup> Gegen Gram-negative Stämme und Pilze zeigte es dagegen keine Wirksamkeit. Weitere Vertreter der C-3-acylierten Verbindungen sind die 3-Decalinoyltetransäuren, die gesondert vorgestellt werden (*vide infra*).

Unter den C-3-acylierten Verbindungen finden sich auch makrocyclische Verbindungen, wie die Macrocidine A (**5**) und B (**6**), die meist über C-3 und C-5 der Pyrrolidin-2,4-dion-Struktur verbunden sind. Beide Verbindungen stammen aus dem Pilz *Phoma macrostoma* und wurden als dessen phytotoxische Komponenten identifiziert, die bei einem Befall diverser krautiger und holziger Pflanzen durch den Parasiten zu Chlorose der Blätter und Nekrose führen.<sup>[12]</sup> Als molekularer Wirkmechanismus wird die Unterbrechung des Elektronentransports während der Photosynthese zwischen Plastochinon A (Q<sub>A</sub>) und Plastochinon B (Q<sub>B</sub>) und im Rieske-Protein des Cytochrom-b<sub>6</sub>/f-Komplexes durch eine Komplexbildung der daran beteiligten Eisenionen angenommen. Auch eine Abnahme an Carotinoid-Vorläufern konnte beobachtet werden, die möglicherweise auf einer Komplexbildung von Magnesiumionen beruht.<sup>[13]</sup>

Des Weiteren wurden an der C-3-Position spirocyclisch verknüpfte Tetransäuren gefunden. Beispiele hierfür sind Azaspirofulan B (**7**, Abb. 2) und (+)-Fusarisetin A (**40**, Abb. 3).<sup>[14]</sup> Das strukturell komplexe Aspergillin A (**8**), das an den Positionen 1, 4 und 5 in ein polycyclisches Kohlenstoffgerüst eingebunden ist, gehört zur Klasse der indolhaltigen Tetransäuren und zeigt eine Wirksamkeit gegen das Tabak-Mosaik-Virus.<sup>[15]</sup> Abgesehen von den bisher vorgestellten Beispielen finden sich auch Naturstoffe mit Tetransäuremotiv, die sich keiner der genannten Klassen zuordnen lassen. Ein Vertreter hierfür ist das Phaeosphaerid B (**9**), ein aus dem Pilz *Phaeosphaeria avenaria* isolierter Inhibitor des STAT3-Signaltransduktionswegs.<sup>[16]</sup>

### 1.2.2 3-Decalinoyltetransäuren

Die Untergruppe der 3-Decalinoyltetransäuren hat aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit ihrer Vertreter zum millionenfach als HMG-CoA-Reduktasehemmer verkauften Pilzmetaboliten Lovastatin (**41**) großes Interesse von Wirkstoffforschern erfahren.<sup>[17]</sup> Die 3-Decalinoyltetransäuren unterscheiden sich hauptsächlich in ihren aus Aminosäuren stammenden C-5'-Seitenketten und dem Substitutionsmuster ihrer sesquiterpenoiden Decalinsysteme. Der erste und am besten untersuchte Vertreter dieser Naturstoffklasse ist das (-)-Equisetin (**4**), welches 1974 aus dem weißen Schimmelpilz *Fusarium equiseti* isoliert wurde (Abb. 3).<sup>[18]</sup> Es besitzt ein *trans*-Decalinsystem, eine N-Methylgruppe und eine aus L-Serin stammende Seitenkette an C-5'. Neben antibakteriellen Eigenschaften weist es eine Aktivität als HIV-1-Integrase-Inhibitor sowie cytotoxische und DNS-bindende Eigenschaften auf. Inzwischen sind über 30 weitere Beispiele dieser Gruppe bekannt.<sup>[18b]</sup> Diese unterscheiden sich zum einen in der Substitution des Pyrrolidindion-Stickstoffs, der entweder eine Methylgruppe oder keinen Substituenten trägt. Zum anderen zeigen sie Unterschiede in der Aminosäure, die der Seitenkette und ihrer Stereochemie an C-5' zu Grunde liegt. In den meisten Fällen stammt diese Kette aus Serin oder Threonin. Es sind jedoch auch andere Beispiele bekannt, wie z.B. die Zopfiellamide (**36** u. **37**) oder die Verbindungen **25–29**, die einen  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäurerest tragen bzw. die Integramycine **31** und **32**, die an dieser Stelle eine Hydroxygruppe oder den entsprechenden Methylether aufweisen.<sup>[19]</sup> Ein weiterer Unterschied besteht in der Beschaffenheit von C-2 des Decalinsystems, das entweder als quartäres Zentrum mit Methylsubstituent oder ohne diesen vorliegen kann. Die meisten bisher entdeckten 3-Decalinoyltetransäuren weisen ein *trans*-Decalingerüst auf. Lediglich Signermycin B (**30**), Pyrrolocin B (**35**) und die beiden Integramycine (**31** u. **32**) besitzen ein *cis*-Decalinsystem.<sup>[20]</sup> Des Weiteren unterscheiden sich die Decalinsysteme in ihrer Seitenkette an C-3, die in den meisten Fällen aus einer einfach oder doppelt ungesättigten Alkylkette oder lediglich einer Methylgruppe besteht. Das Ringsystem kann zudem noch weitere Substituenten tragen. Manche Vertreter weisen auch an C-4 eine Methylsubstitution auf (**12**, **19–21**, **31–35**), während die meisten anderen hier lediglich ein Proton tragen.



**Abbildung 3.** Natürlich auftretende 3-Decalinoyltetramsäuren und Lovastatin (41). Vertreter mit N-Methylierung (blau), quartärem Zentrum an C-2 (rot) und *cis*-Decalinsystem (grün) sind farblich hervorgehoben.

Es existieren ferner Beispiele mit einem komplexeren Substitutionsmuster des Decalinsystems wie Sygnermycin B (30), das einen zusätzlichen Ethylrest und eine weitere Hydroxylfunktion trägt oder Streptosetin A (22), dessen Doppelbindung im Decalinsystem eine andere Position einnimmt und das über eine Ketofunktion verfügt.<sup>[21]</sup> Andere Vertreter wie Methiosetin (23), TA289 (24) oder die Verbindungen 28, 29, 32 und 36–39 besitzen keine Methylgruppe an der C-8-Position, Ophioisetin (13) ist an dieser Methylgruppe hingegen hydroxyliert.<sup>[22]</sup> Die Integramycine (31 u. 32) weisen eine außergewöhnliche C-3-Seitenkette mit einem Spirobipyran-System auf. Die Zopfiellamide A (36) und B (37) dagegen sind die einzigen Vertreter, die über eine zusätzliche Doppelbindung zwischen der C-1-Carbonylgruppe und dem Decalinsystem verfügen. Es finden sich auch Beispiele, die mehrere

Strukturelemente der Tetransäure-Untergruppen in sich vereinen, so z.B. die 3-Decalinoyltetransäuren Pyrroindomycin A und B (**38** u. **39**), die neben einer makrocyclischen Verknüpfung außerdem eine spirocyclische Seitenkette aufweisen.<sup>[23]</sup>

Die Vertreter der 3-Decalinoyltetransäure-Klasse zeigen zahlreiche und verschiedenartige biologische Wirkungen. JBIR-22 (**28**) erwies sich beispielsweise als potenter Inhibitor des Proteasome-Assembly-Chaperons (PAC3).<sup>[22c]</sup> Signermycin B (**30**) dagegen ist der erste gefundene Inhibitor des Walk/WAIR-Signaltransduktionswegs.<sup>[20a]</sup> (-)-Equisetin (**4**), Integramycin A (**31**) und andere inhibieren die HIV-1-Integrase, während Coniosetin (**19**) durch eine starke Hemmung der Amyloid-Precursor-Protein-Spaltung möglicherweise gegen *Morbus Alzheimer* wirken kann.<sup>[24]</sup>

Die Stereochemie vieler 3-Decalinoyltetransäuren, insbesondere derjenigen mit Threonin-Seitenkette, ist noch nicht vollständig bekannt. Die populärste Methode zu ihrer Aufklärung ist bislang die ECD-Spektroskopie (engl. electric circular dichroism), mit deren Hilfe sich auf die Konfiguration der Stereozentren C-2 und C-5' in Nachbarschaft der aus den drei Carbonylen gebildeten chromophoren Gruppe schließen lässt. Rechts- und linkszirkular polarisiertes Licht wird hierbei vom chromophoren System unterschiedlich stark absorbiert. Durch Subtraktion der in einem Wellenlängenbereich von 180–400 nm mit unterschiedlichen Polarisierungen des Lichts aufgenommenen Absorptionsspektren werden die ECD-Spektren erhalten, die sich für Enantiomerenpaare spiegelbildlich verhalten sollten. Durch quantenchemische Berechnungen können Vergleichsspektren erzeugt werden, mit deren Hilfe das vorliegende Enantiomer bestimmt werden kann. In der Tetransäurechemie wurde bisher jedoch durch Vergleich mit den Drehwerten und ECD-Daten von (-)-Equisetin (**4**), der bis 2014 einzigen synthetisch zugänglichen 3-Decalinoyltetransäure, und (+)-Phomasetin (**21**) gearbeitet. Singh *et al.* berichten in ihrer ursprünglichen Veröffentlichung der ECD-Daten allerdings davon, dass die ECD-Spektren der beiden Verbindungen identisch mit denen ihrer an C-5' epimerisierten Derivate sind.<sup>[18b]</sup> Ein Rückschluss auf die Stereokonfiguration an C-5' wäre somit nicht zulässig. Im Gegensatz hierzu zeigen die Untersuchungen von Inokoshi und Kobayashi *et al.* an Trichosetin (**15**) und *epi*-Trichosetin (**16**), dass die ECD-Spektren dieser C-5'-Epimere durchaus voneinander abweichen.<sup>[25]</sup> Aufgrund dieser Uneindeutigkeiten sollte von einer Bestimmung des C-5'-Stereozentrums allein durch ECD-Spektroskopie ohne weitere Untersuchungen abgesehen werden.

Durch die Auswertung der NOESY-Kontakte zum Stereozentrum an C-2 der 3-Decalinoyltetransäuren kann im Anschluss die Konfiguration des Decalinsystems bestimmt werden. Das C-6'-Stereozentrum der von Threonin abgeleiteten Tetransäuren ist zu weit vom chromophoren System entfernt, um mit Hilfe der ECD-Spektroskopie aufgeklärt zu werden. Erst 2014 veröffentlichten Stadler *et al.* eine Lösung für dieses Problem (siehe Kapitel 3.1.2).<sup>[26]</sup>

### 1.3 Biosynthese

Die Biosynthese der Tetransäuren erfolgt durch das Zusammenspiel unterschiedlicher biogener Pfade. Das N1-C5-C4-Fragment stammt in den meisten Fällen aus Aminosäuren wie Serin, Threonin, Leucin oder Asparagin. Fütterungsexperimente mit  $^{13}\text{C}$ -markierten Bausteinen zeigten, dass das Polyketid und das C2-C3-Fragment ihren Ursprung in Acetat haben.<sup>[27]</sup> Weitere Untersuchungen zur Biosynthese ergaben, dass zunächst mit Hilfe der Polyketidsynthase (PKS) ein Polyketid aufgebaut und dieses dann durch eine nicht-ribosomale Peptidsynthase (NRPS) mit dem Aminosäurebaustein verknüpft wird.<sup>[17b]</sup> Durch einen spontanen oder enzymkatalysierten Ringschluss kommt es anschließend zur Ausbildung der Tetransäurestruktur (Abb. 4).

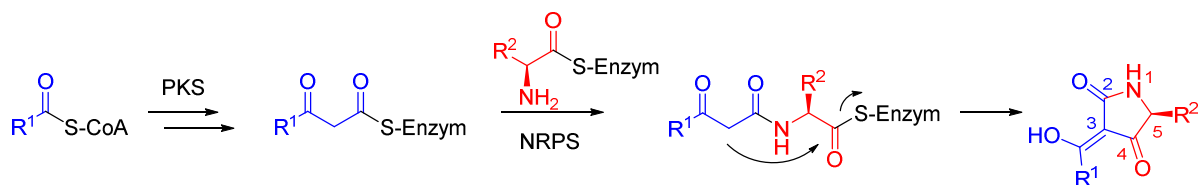
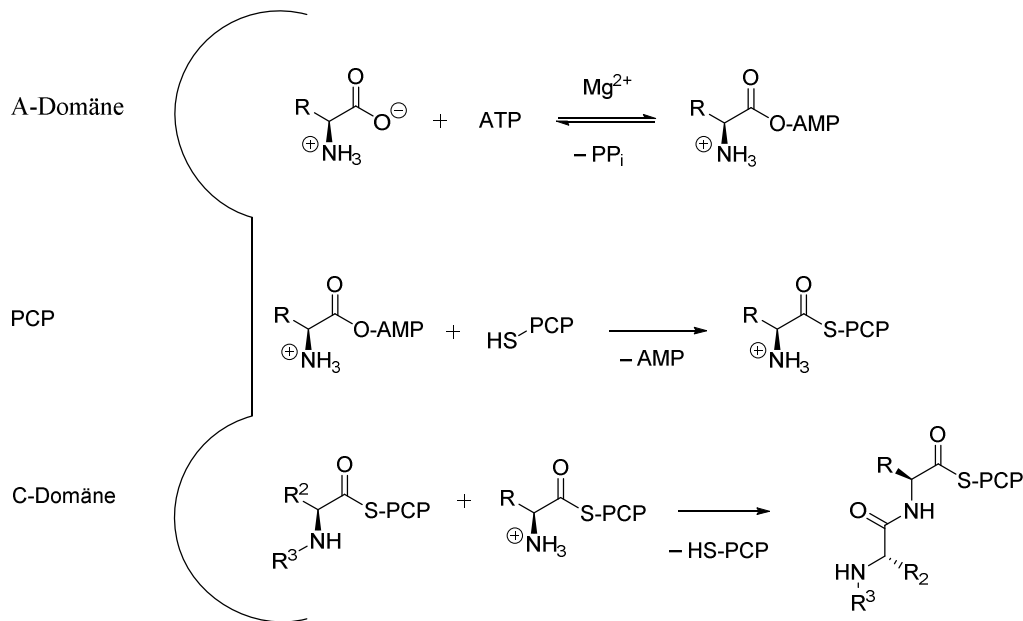


Abbildung 4. Allgemeine Darstellung der Tetransäure-Biosynthese.

Die beiden Enzyme liegen hierbei als ein Hybridprotein aus PKS und NRPS vor. In Pilzen wird eine strukturelle Vielfalt der Kohlenstoffgerüste durch Punktmutationen und Deletionen erreicht.<sup>[2, 17b]</sup> Bakterielle PKS-NRPS-Hybride sind hingegen große Proteinkomplexe, die spezielle katalytische Domänen enthalten, die für Kettenverlängerungen oder andere strukturelle Modifikationen zuständig sind oder durch Austausch bzw. Verdopplung von Modulen diese Diversität erreichen.<sup>[28]</sup> NRPS können im Gegensatz zu ribosomalen Peptidsynthetasen auch nicht-proteinogene oder methylierte Aminosäuren und Polyketideinheiten aus Acetat- und Propionatbausteinen verwerten.<sup>[29]</sup> Sie bestehen aus einzelnen Modulen, die für den Einbau einer spezifischen Aminosäure zuständig sind. Zum Aufbau nicht-ribosomaler Peptide sind mehrere dieser Module hintereinander geschaltet. Zur Synthese der Tetransäuren genügt dagegen aufgrund des Einbaus lediglich einer Aminosäure ein Modul. Die Module an sich sind aus einzelnen katalytischen Domänen zusammengesetzt, welche die jeweiligen Schritte der Peptidbindungsbildung vornehmen. Mindestens drei dieser Domänen, A, PCP und C, sind für die Bildung einer Amidbindung nötig.<sup>[29]</sup>

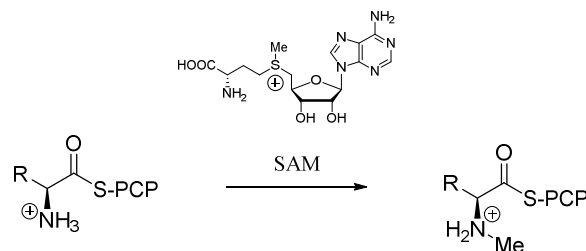
Die ca. 550 Aminosäuren (AS) große Adenylat-Domäne (A) ist für die Substraterkennung zuständig und aktiviert die für sie spezifische Aminosäure unter Verbrauch eines Moleküls ATP (Abb. 5).<sup>[29]</sup> In der A-Domäne konnten zehn Aminosäurereste identifiziert werden, die hauptsächlich für die Erkennung der Substrat-Aminosäure verantwortlich sind. Findet hier eine Punktmutation statt, ändert sich die Spezifität der A-Domäne. Dieser non-ribosomale Code ist inzwischen identifiziert und die Substratspezifität lässt sich mit hoher Genauigkeit vorhersagen. Einige hundert Amino- und Carbonsäuren sind zum jetzigen Zeitpunkt als Substrate der A-Domänen bekannt.



**Abbildung 5.** Aktivierung der Aminosäure durch die Adenylat-Domäne (A), gefolgt von der Bindung der aktivierten Aminosäure an das Peptidyl-Carrier-Protein (PCP) und der Ausbildung der neuen Peptidbindung in der Kondensations-Domäne (C).

Nach der Aktivierung der Aminosäure wird sie in Folge einer Umesterung über eine Thioesterbrücke an das Peptidylcarrier-Protein (PCP) gebunden.<sup>[29]</sup> Dieses übernimmt den Transport zwischen den jeweiligen katalytischen Zentren. Die Peptidbindung wird schließlich in der Kondensations-Domäne (C-Domäne) geknüpft. Im Falle von Peptiden wird die neue Aminosäure mit einer an PCP gebundenen Peptidkette verknüpft, im Falle von Tetraamtsäuren mit dem an das Acyl-Carrier-Protein (ACP) gebundenen Polyketid.

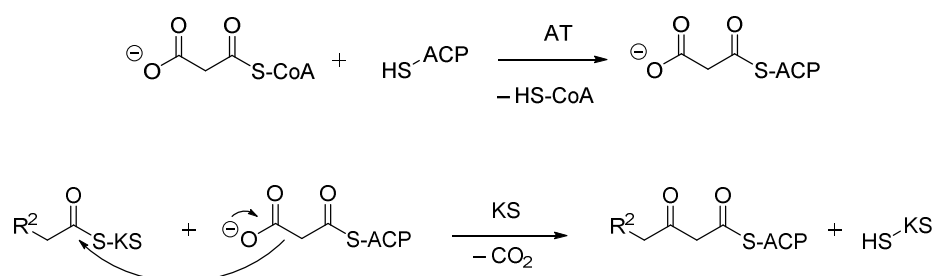
Neben den A-, PCP- und C-Domänen besitzen NRPS weitere Domänen, die spezifische Modifikationen durchführen können. Eine dieser Modifikationen ist die N-Methylierung, die bei einer Vielzahl von Tetraamtsäuren an der zu Grunde liegenden Aminosäure beobachtet wird. Diese Methylierung kann in den NRPS durch sogenannte, ca. 420 AS große N-Methylierungs-(N-Mt)-Domänen durchgeführt werden, die mit Hilfe des Co-Faktors S-Adenosylmethionin (SAM) vermutlich vor der Ausbildung der Peptidbindung eine Methylierung des Stickstoffs vornehmen (Abb. 6).<sup>[29]</sup>



**Abbildung 6.** Methylierung der Aminosäuren durch die N-Mt-Domänen.

In einigen Tetransäuren und nicht-ribosomalen Peptiden wurden zudem D-Aminosäuren gefunden. Für den Einbau dieser Bausteine existieren zwei mögliche Szenarien.<sup>[29]</sup> Der Einbau kann einerseits durch die Spezifität der A-Domäne für die jeweilige D-Aminosäure geregelt sein. Andererseits kann er, was zumindest bei nicht-ribosomalen Peptiden der deutlich häufigere Fall ist, von speziellen Epimerisierungs-(E)-Domänen bewirkt werden, welche die Racemisierung von PCP-gebundenen L-Aminosäuren katalysieren. Eine Selektion des D-Enantiomers bzw. Diastereomers der racemischen Mischung wird im Folgenden durch die Spezifität der C-Domäne vorgenommen, die in diesem Fall nur D-Aminosäuren erkennt. Im Falle von Tetransäuren ist aufgrund der Azidität des Zentrums an C-5' jedoch auch eine nachträgliche Racemisierung des stereogenen Zentrums denkbar.

Im Zusammenhang mit der Bildung von Tetransäuren ist das Zusammenspiel mit der Polyketidbiosynthese durch die Ausbildung von NRPS-PKS-Hybriden entscheidend, die neben Aminosäuren auch aus Acetat gebildete Bausteine verwerten können.<sup>[17b]</sup> Diese für die Synthese von Tetransäuren benötigten Hybridproteine sind aus mehreren PKS-Modulen und einem NRPS-Modul zusammengesetzt. Zur Synthese des Polyketids benötigen die PKS-Module drei Domänen, die in ihrem modularen Aufbau aus Substraterkennung, Transport und Bindungsknüpfung ähnlich arbeiten, wie die der NRPS.<sup>[29]</sup> Die Acyltransferase-Domäne (AT) erkennt die Substrate, die als CoA-Thioester aktivierter Malonate vorliegen und überträgt diese auf das Acyl-Carrier-Protein (ACP), das analog zu den PCP der NRPS den Transport zu den katalytischen Zentren übernimmt (Abb. 7).



**Abbildung 7.** Bindung des aktivierten Malonats an das Acyl-Carrier-Protein (ACP) und Kettenverlängerung *via* Claisen-Kondensation in der Ketoacylsynthase-(KS)-Domäne.

Anschließend wird in der Ketoacylsynthase-(KS)-Domäne durch eine Claisen-Kondensation das aktivierte Malonat auf die Polyketidkette übertragen und ein  $\beta$ -Ketothioester gebildet.<sup>[28, 30]</sup> Triebkraft hierbei ist die Freisetzung von CO<sub>2</sub>. Der  $\beta$ -Ketothioester kann optional durch weitere Domänen schrittweise reduziert werden. Die NADPH-abhängige Ketoreduktase-(KR)-Domäne führt hierbei zur  $\beta$ -Hydroxy-Verbindung. Diese kann durch die Dehydrogenase-(DH)-Domäne weiter in die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäure überführt werden, während nach Einwirkung einer ebenfalls NADPH-abhängigen Enoylreduktase-(ER)-Domäne die vollständig reduzierte, aliphatische Carbonsäure erhalten wird (Abb. 8). Jeder dieser Schritte ist dabei optional.

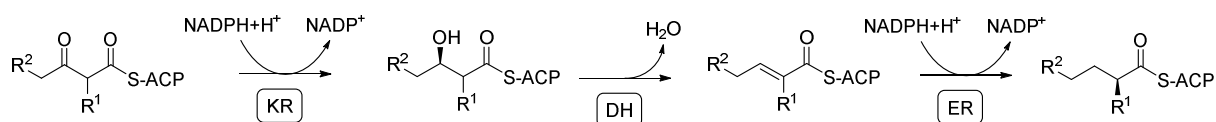
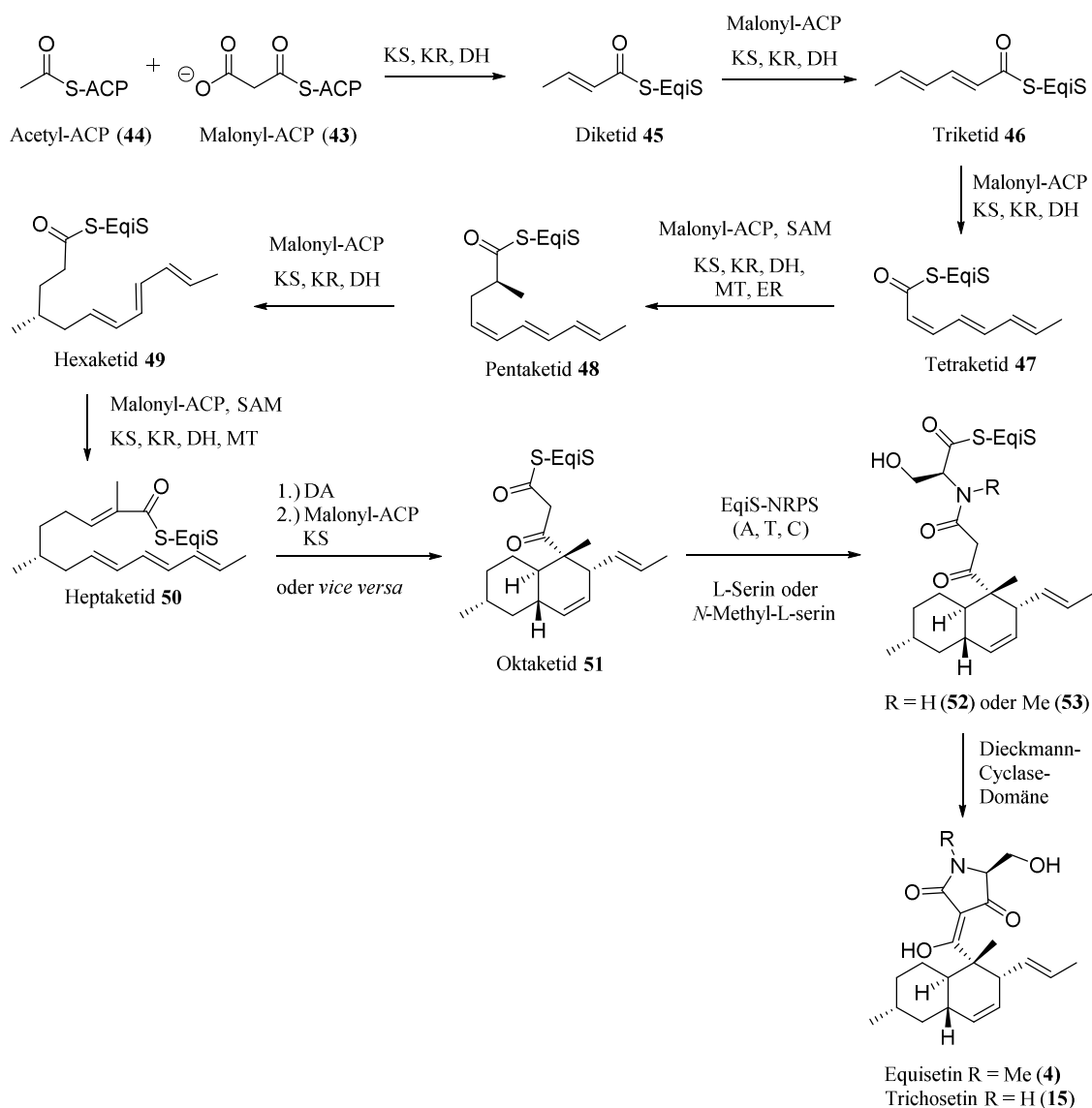


Abbildung 8. Weitere Modifizierung der Polyketidkette durch KR-, DH- und ER-Domänen.

Während in Bakterien modulare Typ I PKS zum Einsatz kommen, bei denen für jede eingebaute Einheit ein eigenes Modul existiert, arbeiten in Pilzen iterative PKS, d.h. dass mindestens eine Domäne für mehrere Zyklen eingesetzt wird. Dabei können die unterschiedlichen Zyklen jedoch auf verschiedenen Stufen des reduktiven Prozesses enden. Die genaue Steuerung dieser Differenzierung ist Gegenstand aktueller Forschung.<sup>[28]</sup>

Ein Beispiel für ein identifiziertes PKS-NRPS-Hybrid, das die Herstellung einer 3-Decalinoyltetransäure übernimmt, ist das in *Fusarium heterosporum* gefundene EqiS, welches Equisetin (**4**) produziert. Equisetin (**4**) wird aus einem Oktaketid aufgebaut, das mit L-Serin verknüpft wird.<sup>[17b]</sup> Durch Gen-Analyse konnte gezeigt werden, dass EqiS in seinem PKS-Abschnitt KS-, AT-, DH-, MT-, KR- und ACP-Domänen beinhaltet. Eine ER-Domäne wurde nicht gefunden, so dass die Möglichkeit besteht, dass ein separates ER-Enzym benötigt wird, wie es von der Lovastatin-Biosynthese bekannt ist.<sup>[17a]</sup> Der NRPS-Abschnitt beinhaltet neben den typischen A-, T- und C-Domänen auch eine Dieckmann-Cyclase-Domäne, die gleichzeitig für die Freisetzung des Produkts aus dem Enzym sorgt. In Abbildung 9 ist der vorgeschlagene Biosyntheseweg dargestellt.<sup>[17a]</sup> Zur Herstellung von Equisetin (**4**) werden acht Acetyl-CoA-Moleküle (**44**), drei Moleküle S-Adenosylmethionin (SAM), ein L-Serin und NADPH benötigt (Abb. 9). Nach der Bindung eines Moleküls Acetyl-CoA an EqiS als Startpunkt der Synthese wird jede der folgenden sieben Claisen-Kondensationen von einer KS-Domäne katalysiert. Bis zur Bildung des Oktaketids (**51**) kommt es außerdem zu einer Reduktion der Ketogruppe, katalysiert durch eine KR-Domäne, gefolgt von einer durch die DH-Domäne vermittelten Dehydratisierung. Eine Enoylreduktion zu vollständig reduzierten C<sub>2</sub>-Einheiten findet auf der Penta- (**48**) und Hexaketidstufe (**49**) statt. Auf den Stufen zum Penta- und Heptaketid (**50**) kommt es durch die Methyltransferase-(MT)-Domäne außerdem zu einer Übertragung zweier Methylgruppen von SAM auf die wachsende Polyketidkette. Das *trans*-Decalinsystem des Equisetins wird vermutlich auf Stufe des Hepta- oder Oktaketids (**51**) durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion erhalten.<sup>[30-31]</sup>

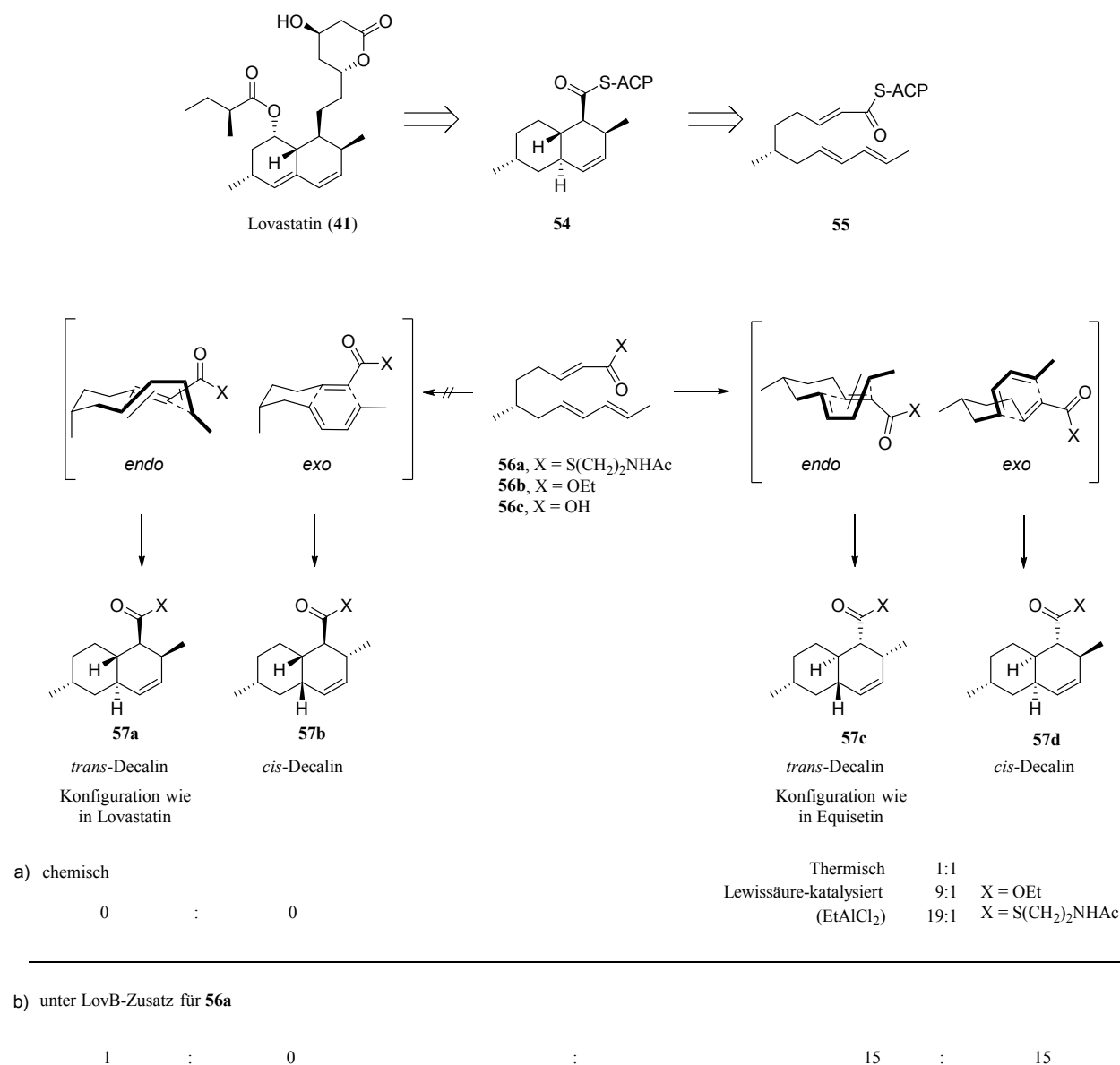
Der gebildete Decalinoyl- $\beta$ -ketothioester (**52**) wird im Folgenden im NRPS-Abschnitt mit der Aminosäure verknüpft. Die sogenannte Dieckmann-Zyklase-Domäne sorgt abschließend für die Cyclisierung zur Tetransäure und die Freisetzung von Equisetin aus EqiS.<sup>[17a]</sup> Ob die N-Methylsubstitution des Equisetins durch Einbau von N-Methylserin, eine Methylierung auf Stufe des Amids (**52** zu **53**) oder durch eine N-Methylierung von Trichosetin (**15**) nach der Dieckmann-Zyklisierung zu Stande kommt, ist bisher unbekannt.<sup>[17a]</sup>



**Abbildung 9.** Biosynthese des Equisetins durch das EqiS genannte NRPS-PKS-Hybrid nach Campbell/Vedera.<sup>[17a]</sup>

Die Frage, inwieweit die Diels-Alder-Reaktion enzymkatalysiert oder spontan abläuft, bzw. die Frage nach der Existenz einer „Diels-Alderase“-Domäne ist derzeit noch Bestandteil kontroverser Diskussionen.<sup>[30]</sup> Zumindest das Vorhandensein einer Bindungstasche erscheint recht wahrscheinlich. Der mit dem Equisetin (4) verwandte und als anti-hypercholesterinerges Medikament eingesetzte Pilzmetabolit Lovastatin (41) wird als Beispiel für eine mögliche Enzymkatalyse der Diels-Alder-Reaktion angeführt.<sup>[17]</sup> Die für die Biosynthese des Lovastatins zuständige PKS LovB (Lovastatin Nonaketid Synthase) ist eng verwandt mit EqiS und es wird vermutet, dass dieses Enzym durch Verlust des C-Terminus aus einer 3-Decalinoyltetramsäure-Synthase hervorgegangen ist. Somit besteht die Möglichkeit, dass eine in LovB vorhandene „Diels-Alderase“-Domäne auch in EqiS zu finden wäre.

Synthetische Untersuchungen zur Cyclisierung scheinen die These der Existenz einer „Diels-Alderase“-Domäne in LovB zu stützen.<sup>[32]</sup> Hierzu wurden synthetische Analoga (**56 a–c**) der nach retrosynthetischen Überlegungen gewonnenen mutmaßlichen Lovastatinvorstufe **55** verwendet (Abb. 10).



**Abbildung 10.** a) Versuche zur chemisch eingeleiteten intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (IMDA) der synthetischen Lovastatin-Vorstufen **56a–c**. b) Versuche zur LovB-katalysierten IMDA der synthetischen Lovastatin-Vorstufe **56a**.<sup>[32]</sup>

Unterwirft man diese Hexaketide thermischen oder Lewissäure-katalysierten Diels-Alder-Bedingungen in Lösung, erhält man nicht das für Lovastatin benötigte *trans*-Decalingerüst **57a**, sondern die beiden *trans*- bzw. *cis*-Decaline **57c** und **57d**. Thermisch wird durch eine spontane Diels-Alder-Cyclisierung so ein 1:1-Gemisch aus *trans*-Decalin **57c** und *cis*-Decalin **57d** erhalten, welche die beiden möglichen *endo*- und *exo*-Produkte des sesselartigen Übergangszustands mit favorisierter

pseudo-äquatorialer Stellung der C-6-Methylgruppe darstellen. Führt man die Reaktion Lewissäure-katalysiert durch, verschiebt sich das Verhältnis deutlich zugunsten des *endo*-Produkts, das die gleiche Konfiguration wie das Equisetin-Gerüst aufweist. Das Lovastatin-*trans*-Decalingerüst **57a**, das über den nicht favorisierten Übergangszustand mit pseudo-axialer Stellung der Methylgruppe ablaufen müsste, wird dagegen nicht erhalten.

Führt man die Cyclisierung jedoch unter LovB-Katalyse durch, kann das Lovastatin-Gerüst **57a** in einem Verhältnis von 1:15:15 gegenüber **57c** und **57d** erhalten werden (Abb. 10b). Dies spricht deutlich für eine katalytische Aktivität von LovB bei der Diels-Alder-Cyclisierung. Dabei muss eine Stabilisierung des Übergangszustands mit der nicht favorisierten axialen Stellung der C-6-Methylgruppe durch die katalytische Domäne stattfinden. Die geringe Ausbeute im Verhältnis zu den beiden anderen Produkten, die aus Übergangszuständen mit pseudo-äquatorialer Methylgruppen-Stellung resultieren, tritt vermutlich aufgrund der nicht-physiologischen Bedingungen während der LovB-katalysierten Reaktion ein.

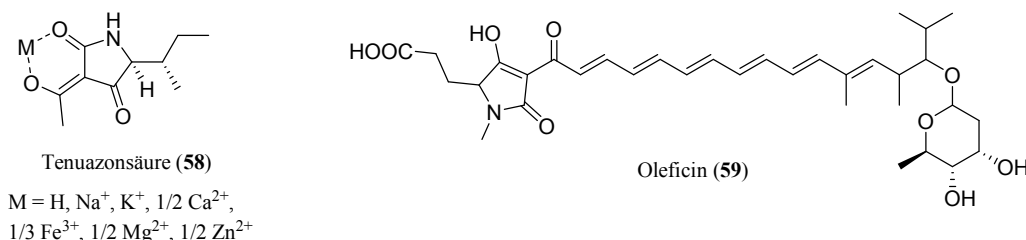
Für die Biosynthese des Equisetins ergeben sich hingegen andere Aspekte, da dessen Stereokonfiguration auch nicht-enzymatisch in Lösung erhalten wird. Da jedoch das durch die spontane Diels-Alder-Reaktion erhaltene *cis*-Decalinsystem **57d** nicht gefunden wurde, spricht dies dafür, dass zumindest eine Bindungstasche mit Lewissäure-artiger Aktivierung existieren könnte.<sup>[30]</sup>

## 1.4 Biologische Wirkmechanismen und Metallchelatisierung

Die molekularen Wirkmechanismen, die den beobachteten biologischen Effekten der 3-Acyltetransäuren zu Grunde liegen, sind erst in Ansätzen bekannt. Eine entscheidende Rolle scheinen dabei in den meisten bisher bekannten Fällen die ausgeprägte Neigung zur Ausbildung stabiler Metallkomplexe und die stereoelektronische Ähnlichkeit des tris- $\beta$ -Keto-Motivs mit anorganischem Phosphat zu spielen.<sup>[3, 33]</sup>

Unter physiologischen Bedingungen, d.h. bei einem pH-Wert von 7.4, liegen die meisten 3-Acyltetransäuren aufgrund ihres pK<sub>s</sub>-Wertes von ca. 3.7 in deprotonierter Form oder als Salz vor.<sup>[33]</sup> Jede der verschiedenen tautomeren und rotameren Formen der Tetransäuren (siehe Abb. 1, Seite 1) kann als wirkungsvoller zweizähliger Chelator für Metallionen wirken und stabile sechsgliedrige Komplexe mit ihnen ausbilden.<sup>[2, 33]</sup> In Form dieser Metallchelate wurden viele Tetransäuren in Organismen gefunden. Tenuazonsäure (**58**) wurde beispielsweise als Mg<sup>2+</sup>-Komplex aus *Alternaria tenuis* und als Mischung aus Mg<sup>2+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Komplexen aus *Phoma sorghina* isoliert.<sup>[34]</sup> Je nach Valenz der beteiligten Kationen liegen die Tetransäuren dabei meist als Komplexe im Verhältnis X:1 gegenüber dem jeweiligen Kation M<sup>X+</sup> vor (Abb. 11). Die Metallionen bilden

Chelate der Exocarbonyl- bzw. Exoenolgruppe sowohl mit dem Laktamcarbonylsauerstoff als auch in geringerem Ausmaß mit der Ringketogruppe aus.<sup>[2, 35]</sup> Die Natur der an der Chelatisierung beteiligten Tautomere lässt sich für manche Metallkomplexe mit Hilfe der IR-Schwingung des ungebundenen Carbonyls bestimmen (1710–1700 cm<sup>-1</sup> für freie Ringketogruppe (*Z*-konf. Chelat), 1675–1650 cm<sup>-1</sup> für freies Amidcarbonyl (*E*-konf. Chelat)).<sup>[35-36]</sup>



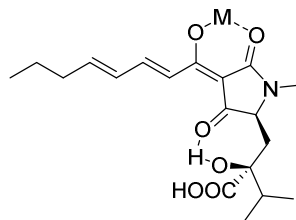
**Abbildung 11.** Strukturen der beiden Tetransäuren Tenuazonsäure und Oleficin.

Aus biologischer Sicht erhöht die Chelatisierung die Lipophilie der Tetransäuren gegenüber ihrer Säureform und verbessert somit ihre Membrangängigkeit.<sup>[37]</sup> Im Zusammenhang hiermit steht auch eine mögliche biologische Aufgabe der Tetransäuren in den produzierenden Organismen. Abgesehen von ihrer zumeist genannten Rolle als Abwehrstoffe ist auch eine Verwendung als Metallophore zur Aufnahme benötigter Metallspezies mit schlechter Bioverfügbarkeit wie Fe<sup>3+</sup> in der Diskussion. Die hohe Metallionenaffinität ist jedoch auch die Grundlage einiger toxischer Effekte von Tetram- und Tetransäuren, die ihre Bedeutung als Abwehrstoffe unterstreichen. Vor allem die Vertreter mit ausgeprägter amphiphiler Struktur mit langen, unpolaren Acylketten können als Ionophore wirken, die bestimmte Ionen binden, ihre Ladung maskieren und passiv entlang des elektrochemischen Gradienten durch die Lipidmembran transportieren.<sup>[33]</sup> Durch die Störung der zellulären Homöostase ließen sich so unter anderem einige der antibakteriellen Wirkungen erklären.

Untersucht und belegt ist dies für Oleficin (59), eine von Glutaminsäure abgeleitete N-methylierte Tetransäure mit langer, ungesättigter C<sub>17</sub>-Acylkette und Digitoxose-Rest (Abb. 11).<sup>[38]</sup> Die Verbindung zeigt Aktivitäten gegen Gram-positive Bakterien, subkutane Yoshida-Sarcome in Mäusen und unterbindet das Wachstum von Hefen auf nicht-fermentierbaren Substraten, deren Verwertung funktionierende Mitochondrien voraussetzt. Der Naturstoff scheint dabei ähnliche Effekte auszulösen wie ein Entkoppler (Protonophor). Es konnte festgestellt werden, dass sich bei Zugabe von Oleficin der Mg<sup>2+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Gehalt der Mitochondrien drastisch verringert, die unselektive Permeabilität der inneren Mitochondrienmembran für H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und Na<sup>+</sup> erhöht und somit das Membranpotential und der pH-Gradient, der für die Zellatmung benötigt wird, aufgehoben wird. Sowohl wachsende als auch ruhende Hefen gehen in Folge der unterbrochenen Zellatmung in ein Mutationsstadium über, das durch die Fragmentierung der mitochondrialen DNS aufgrund des Mg<sup>2+</sup>-Mangels ausgelöst wird. In Leberzellen von Ratten erhöht 59 ebenso die unselektive Permeabilität der inneren Mitochondrien-

Membran und hat ein osmotisches Anschwellen der Respirations-defizitären Mitochondrien zur Folge. Die Permeabilität der Plasmamembran bleibt hingegen unberührt. Zusätzlich wird durch eine Bindung von  $Mg^{2+}$ -ATP-Komplexen durch die Tetransäure auch die ATPase-Aktivität gestört. Eine Erklärung dieser Beobachtungen über Detergenz-ähnliche Eigenschaften konnte ausgeschlossen werden, da die Effekte selbst bei niedrigen Tetransäure-Konzentrationen auftraten und keine generellen Membranlecks festgestellt werden konnten.

Andere Tetransäuren erwiesen sich als potente Phosphatase-Inhibitoren. Auch für diese Wirkung ist in einigen Fällen die Metallionenaffinität von Bedeutung. So erhält Harziansäure (**60**) ihre biologische Wirksamkeit, die Inhibierung der Serin/Threonin-Phosphatase 2A, erst nach vorheriger Chelatisierung eines Zinkions (Abb. 12).<sup>[39]</sup> Als dieses  $Zn^{2+}$ -Chelat wurde die Tetransäure 1994 aus *Trichoderma harzianum* isoliert. In der Säureform ist sie dagegen inaktiv.<sup>[40]</sup>



Harziansäure (**60**)



**Abbildung 12.** Struktur der Harziansäure.

Die Substanz zeigt außerdem eine fungizide Wirkung und steigert das Wachstum von Pflanzen.<sup>[41]</sup> Letzteres wird auf die zuvor erwähnte Fähigkeit der Harziansäure und manch anderer Tetransäuren zurückgeführt, als Siderophor (griech.: Eisenträger) zu wirken. Diese Substanzen werden von Pilzen und aeroben Bakterien in das umgebende Medium abgegeben und nach Komplexierung der dortigen Eisenionen auch von Pflanzen wieder aufgenommen.<sup>[42]</sup> Eisen besitzt trotz seiner weiten Verbreitung in der Natur nur eine geringe Bioverfügbarkeit, da es meist in Form seiner unlöslichen Hydroxide vorliegt. Die hohe Affinität der Siderophore zu  $Fe^{3+}$ -Ionen ermöglicht dennoch eine Komplexierung und Aufnahme. Dieser Mechanismus könnte eine der Grundlagen symbiotischer Beziehungen zwischen Pilzen und Pflanzen sein.

In Bezug auf die Aktivität als Phosphatase-Inhibitoren ist der Wirkmechanismus bisher nur für die Tetransäure RK-682 (**61**) gut belegt (Abb. 13).<sup>[43]</sup> Diese ist im Gegensatz zur Harziansäure (**60**) nur beim freien Tetronat zu beobachten, was durch den vorgeschlagenen Wirkmechanismus nachvollziehbar wird. RK-682 (**61**) und davon abgeleitete synthetische Analoga inhibieren VHR (*vaccinia* VH-1 related), eine dual-spezifische Protein-Tyrosin-Phosphatase (DSP). Diese Enzyme

sind zusammen mit Tyrosin-Kinasen für die Kontrolle von Signaltransduktionskaskaden über den Phosphorylierungszustand von Signalmolekülen wie den MAP-Kinasen zuständig.

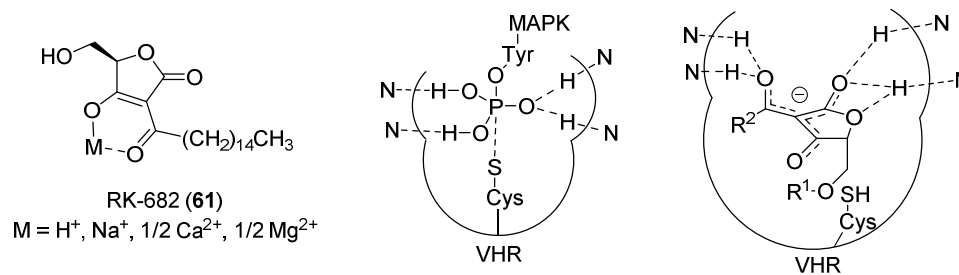


Abbildung 13. Struktur der Tetronsäure RK-682 und Analogie der Tetronat-Struktur zu Phosphatresten.<sup>[44]</sup>

Als Erklärung für die kompetitive Inhibierung wird die strukturelle Analogie des Tetronats mit seiner über drei Sauerstoffe verteilten negativen Ladung zum Phosphat-Anion vorgeschlagen.<sup>[44-45]</sup> Durch die Tetronsäure wird das aktive Zentrum der VHR blockiert und steht nicht mehr für eine Dephosphorylierung von Tyrosinresten zur Verfügung. Eine Zugabe von  $Mg^{2+}$ - oder  $Ca^{2+}$ -Ionen setzt die inhibitorische Aktivität aufgrund der Maskierung der negativen Ladung der Tetronsäure herab, da diese nur als Anion an die positiv geladene Proteinoberfläche im aktiven Zentrum der VHR binden kann.<sup>[43]</sup>

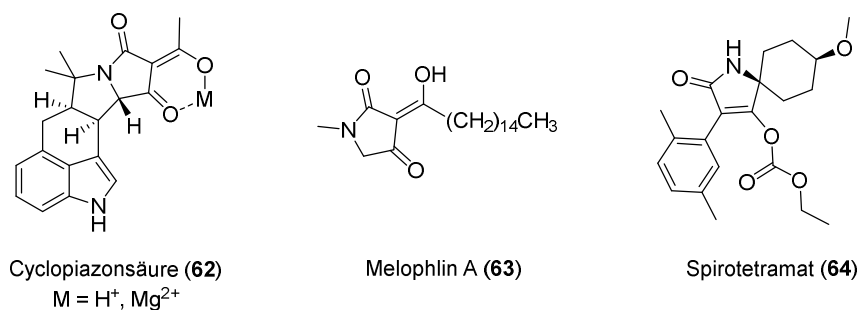


Abbildung 14. Strukturen der Tetransäuren Cyclopiazonsäure, Melophlin A und Spirotetramat.

Andere Verbindungen wie die Indoltetransäure Cyclopiazonsäure (62) wirken nicht im aktiven Zentrum, sondern an speziellen Bindungstaschen der molekularen Zielstrukturen. Das aus *Penicillium cyclopium* und den *Aspergillus*-Stämmen *flavus* und *versicolor* isolierte Mycotoxin zeigt eine spezifische Inhibition der  $Ca^{2+}$ -ATPase des sarco(endo)plasmatischen Reticulums (SERCA1a), einer Calciumpumpe im Skelettmuskel von Säugetieren (Abb. 14).<sup>[46]</sup> Andere ATPasen werden nicht betroffen.<sup>[47]</sup> Die Indoltetransäure arretiert das Enzym in einem inaktiven Zustand mit verringerter  $Ca^{2+}$ - und ATP-Affinität.<sup>[48]</sup> Die ATP-induzierte Konformationsänderung der Calciumpumpe und damit der  $Ca^{2+}$ -Transport in das Lumen des sarco(endo)plasmatischen Retikulums (SR) werden somit verhindert. Die aktive Spezies für die SERCA-Inhibierung ist hierbei das  $Mg^{2+}$ -Chelat, da ein zweiwertiges Kation für den Bindungsprozess nahe des Calciumkanaleingangs benötigt wird.<sup>[49]</sup>

Die biologischen Wirkungen der Metallchelate unterscheiden sich auch, je nachdem, ob sie in der (*E*)- oder der (*Z*)-konfigurierten Form vorliegen. Unter biologischen Bedingungen sind diese stabil und lassen sich nicht ineinander umwandeln.<sup>[3]</sup> Ein Beispiel für die großen Unterschiede in der biologischen Wirkung verschiedener Metallchelate der gleichen Grundstruktur stellt das Melophlin A (**63**) dar (Abb. 14). Während das freie Melophlin A als Kinase-Inhibitor und Calcium-Regulator wirkt, greift sein (*Z*)-konfiguriertes Zink-Chelat an Tubulin an und führt in Krebszellen zu einem Zellzyklus-Arrest in der S-Phase. Der Magnesiumkomplex inhibiert hingegen die DNS-Replikation und die Proteinkinase C, was einen Zellzyklus-Arrest von Krebszellen in der G1-Phase herbeiführt.<sup>[3, 36]</sup> Die verschiedenen Metallkomplexe sind synthetisch zugänglich und ermöglichen so eine gezielte biologische Untersuchung.

Diese Beispiele zeigen, dass für manche der biologischen Wirkungen eine Metall-Chelatisierung essentiell ist oder der Wirkmechanismus auf dieser Eigenschaft beruht, was in biologischen Tests berücksichtigt werden sollte. Andere Interaktionen, vor allem mit Kinasen und Phosphatasen, beruhen dagegen vermutlich hauptsächlich auf der strukturellen Ähnlichkeit zu Phosphatresten. Im Hinblick auf die Anwendungsreife der Substanzen ist zu erwähnen, dass sich zur Zeit, aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen und der oftmals hohen Cytotoxizität, kaum ein Wirkstoff mit Tetransäurestruktur auf dem Markt befindet.<sup>[50]</sup> Die einzige bisher zugelassene Tetransäure ist das Spirotetramat (**64**, Handelsname Movento<sup>®</sup>, Abb.14), das von der Bayer AG als Insektizid u.a. gegen Blattläuse oder gegen Thrips-Arten verkauft wird.<sup>[50-51]</sup> Die Verbindung wirkt hierbei über eine Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase und unterbindet somit die Lipidbiosynthese der Schädlinge. Dieser Fall zeigt jedoch, dass durchaus Beispiele mit geeignetem Wirkpotential existieren, sodass eine erfolgreiche Entwicklung eines Wirkstoffes mit Tetransäuremotiv möglich erscheint.

## 1.5 Synthetische Aspekte

### 1.5.1 Tetramsäuresynthesen

Zum chemischen Aufbau von Tetramsäuren stehen hauptsächlich drei enantioselektive Methoden zur Verfügung, die heutzutage bei modernen asymmetrischen Synthesen zur Anwendung kommen. Die Chiralität der Moleküle entspringt dabei den Aminosäurebausteinen, die zu deren Synthese eingesetzt werden. Die Acidität an C-5 der gebildeten Tetramsäuren stellt einen Hauptaspekt dar, der bei einer enantioselektiven Synthese berücksichtigt werden muss, da hier leicht eine Racemisierung eintritt.

#### 1.5.1.1 Tetramsäuresynthese nach Lacey und Dieckmann

Die am häufigsten verwendete Cyclisierungsmethode ist die von Lacey 1954 eingeführte Cyclisierung einer 1,3-Dicarbonylverbindung nach vorangegangener Kupplung an den Aminosäureester (Abb. 15).<sup>[52]</sup>

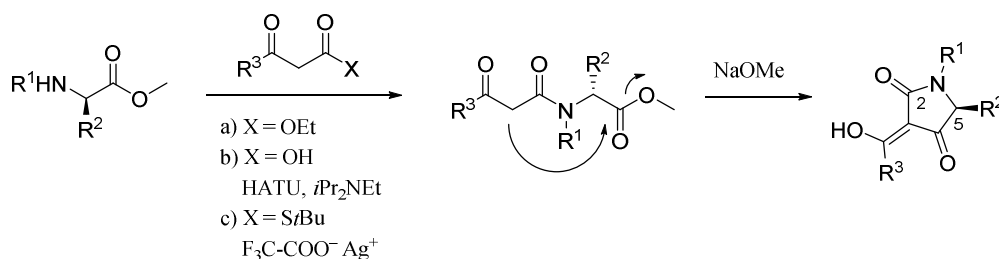


Abbildung 15. Lacey-Dieckmann-Cyclisierung von  $\beta$ -Ketoamiden.

Ein  $\alpha$ -Aminosäureester wird hierbei mit einem  $\beta$ -Ketosäure-Derivat oder Diketen unter Bildung einer Amidbindung gekuppelt. Zur Verknüpfung der beiden Bausteine stehen die direkte Aminolyse des  $\beta$ -Ketosäureesters mit einem Amin nach Danishefsky *et al.*<sup>[53]</sup>, die HATU-vermittelte Kupplung der freien  $\beta$ -Ketosäure nach Theodorakis *et al.*<sup>[54]</sup> oder die Silber-vermittelte Kupplung des  $\beta$ -Ketothioesters nach Ley *et al.* zur Verfügung.<sup>[55]</sup> Anschließend wird durch Einwirkung einer Base der Ringschluss zur Tetramsäure herbeigeführt. Aufgrund der basischen Bedingungen wird bei dieser Methode oft eine partielle Racemisierung des Stereozentrums an C-5 beobachtet. Igglessi-Markopoulou *et al.* berichteten eine mit der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung verwandte Methode zur Synthese von 3-Carboxy-Tetramsäuren.<sup>[56]</sup> Hierbei wird mit Hilfe von Benzotriazol, DCC und NaH aus N-acylierten Aminosäuren mit Malonsäurediethylester zunächst das C-Acylierungsprodukt gebildet und dieses anschließend durch die Bildung des Laktams cyclisiert.

#### 1.5.1.2 Tetramsäuresynthese nach Jouin

Eine schonendere Alternative ist die von Jouin *et al.* 1987 vorgestellte Methode (Abb. 16).<sup>[57]</sup> Hier wird die  $\alpha$ -Aminosäure zunächst mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) unter DMAP-Katalyse an den Methylenkohlenstoff der Meldrumsäure (**65**) gebunden.

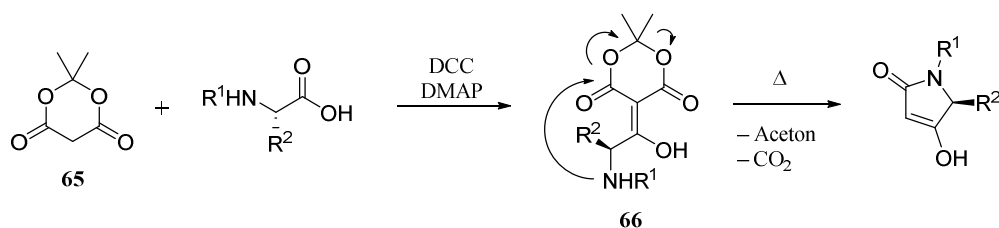


Abbildung 16. Tetramsäuresynthese nach Jouin.

Nach Erhitzen des intermediären  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -ketoesters (**66**) kommt es nach Abspaltung von Aceton und CO<sub>2</sub> zur Bildung der Tetramsäure. Dieses Protokoll kann unter milden, pH-neutralen Bedingungen durchgeführt werden, die das Stereozentrum erhalten. Allerdings wird eine Schutzgruppe am Stickstoff benötigt, falls dieser nicht methylsubstituiert sein sollte.<sup>[58]</sup>

### 1.5.1.3 Domino-Methode

Eine weitere interessante Variante stellt die Domino-Synthese nach Schobert *et al.* unter Verwendung des Bestmann-Ylids (**67**, Ketenylidetriphenylphosphoran, Ph<sub>3</sub>P=C=C=O) dar (Abb. 17).<sup>[59]</sup> Dieses ist im Gegensatz zu anderen Ketenen an der Luft vergleichsweise stabil, neigt nicht zur Dimerisierung und geht trotz der Phosphorylid-Struktur keine Wittig-Reaktionen ein. Das kumulierte Phosphorylid kann jedoch von nucleophilen Verbindungen, wie Alkoholen, Thiolen und Aminen, leicht am Carbonylkohlenstoff unter Addition an die C=C-Doppelbindung angegriffen werden und Zwischenprodukte bilden, die eine höhere Wittigreaktivität aufweisen als Ph<sub>3</sub>PCCO.<sup>[60]</sup>

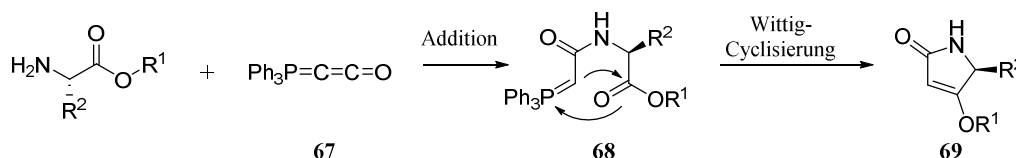


Abbildung 17. Domino-Methode unter Verwendung des Bestmann-Ylids nach Schobert.

Bei Verwendung von  $\alpha$ -Aminosäuren als Amin-Komponente kommt es nach der Addition an das Bestmann-Ylid zu einer intramolekularen Wittigreaktion des Phosphorylids (**68**) mit der Estergruppe unter Ausbildung des Tetramsäure-4-*O*-enolethers (**69**). Diese Domino-Additions-Wittig-Cyclisierungs-Reaktion kann zum Aufbau von Tetramsäuren mit unterschiedlichsten Seitenketten genutzt werden. Allerdings tritt aufgrund von Spuren an Base, die im Zuge der Herstellung des Bestmann-Ylids noch vorhanden sein können, oftmals eine partielle Racemisierung des Produktes an C-5 auf. Dies lässt sich durch den Einsatz von Polystyrol-gebundenem Ph<sub>3</sub>PCCO vermeiden, das leichter von Basenspuren gereinigt werden kann.<sup>[61]</sup> Immobilisiertes Ph<sub>3</sub>PCCO hat weiterhin den Vorteil, dass das entstehende Triphenylphosphinoxid am Polymermaterial verbleibt und durch Filtration entfernt werden kann.

## 1.5.2 C-3-Acylierungen

Ein Großteil der in der Natur vorkommenden Tetramsäuren trägt einen Acylrest in der 3-Position. Zur synthetischen Gewinnung dieser Verbindungen kann die 3-Acylierung über eine Lacey-Dieckmann-Cyclisierung direkt beim Ringschluss zur Tetramsäure erhalten oder der Acylrest nachträglich eingeführt werden. Dies kann durch eine direkte C-Acylierung, beispielsweise durch Einsatz des entsprechenden Acylchlorides mit einem Überschuss Borontrifluorid-Etherat ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) nach der Methode von Jones *et al.* geschehen.<sup>[62]</sup> Dieses Protokoll wurde von Schobert *et al.* zur Synthese von Reutericyclin (**74**) angewendet, bei der ein Acetylrest in die 3-Position eingeführt wurde (Abb. 18).<sup>[63]</sup> Diese Methode funktioniert gut bei gesättigten Resten mit robusten funktionellen Gruppen, da unter harschen Bedingungen lösungsmittelfrei und bei 80 °C gearbeitet wird. Die 3-Acetyltetramsäure **73** wird hierbei als  $\text{BF}_2$ -Komplex gewonnen, der eine chromatographische Reinigung an Kieselgel ermöglicht. Reutericyclin wird anschließend durch eine N-Acylierung mit Dec-2-enoylchlorid gewonnen.

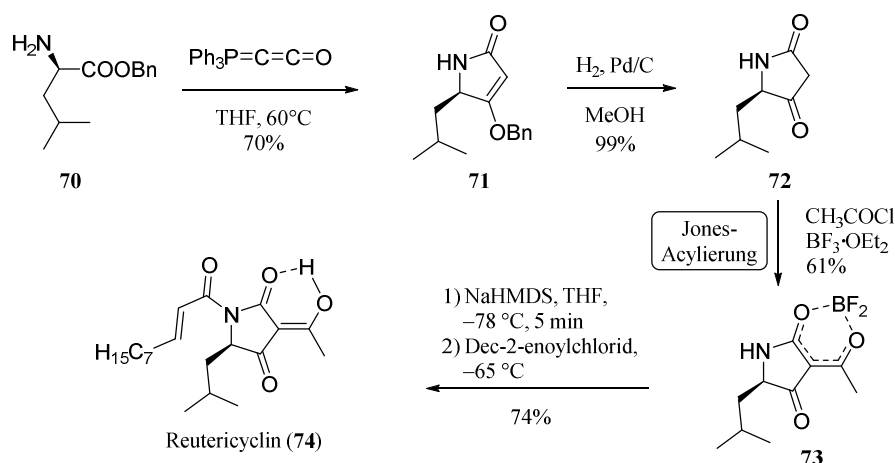


Abbildung 18. Reutericyclinsynthese nach Schobert *et al.* unter Anwendung der Jones-Acylierung.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der von Yoshii berichteten Acylierung mit Carbonsäuren unter Verwendung von DCC und DMAP nach Steglich-Hassner-Bedingungen.<sup>[64]</sup> Hierbei wird jedoch oft eine Racemisierung des Stereozentrums beobachtet und es kommt in vielen Fällen zunächst zur O-Acylierung unter Bildung des 4-O-Enoyl-acyl-tetramats.<sup>[3]</sup> Dieses kann mit  $\text{NEt}_3$  durch eine Acyl-Migration ähnlich der Fries'schen Verschiebung in das 3-Acyltetramat überführt werden. Moloney berichtet eine Variante dieser Umlagerung unter Verwendung von Acetoncyanhydrin.<sup>[65]</sup> Eine schonendere Alternative wurde 2010 von Yoda *et al.* vorgestellt, die durch Zusatz von  $\text{CaCl}_2$  die Racemisierung unterdrücken und die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen konnten.<sup>[66]</sup> Die Arbeitsgruppe um Yoda nutzte diese Methode für eine Totalsynthese des Penicillenols A<sub>1</sub> (**79**, Abb. 19).<sup>[67]</sup>

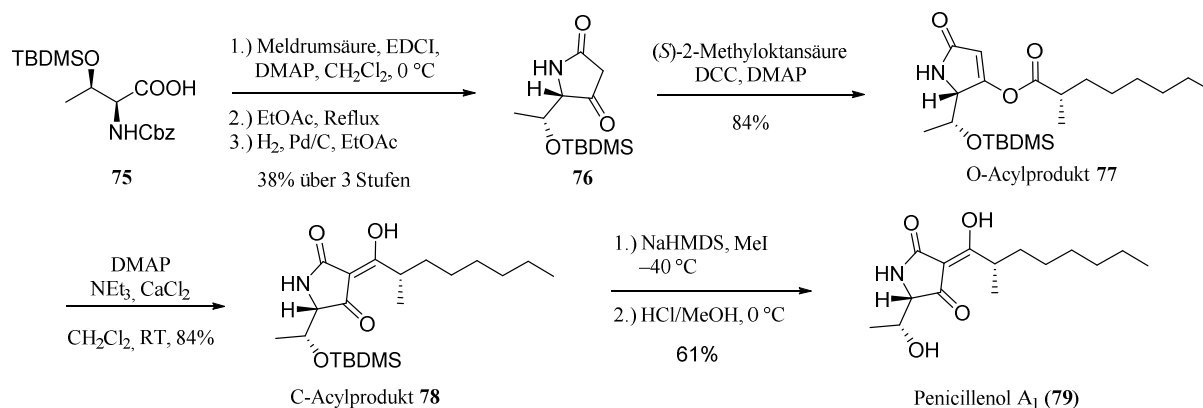


Abbildung 19. Penicillenol A<sub>1</sub>-Synthese nach Yoda.

Auch die durch Schobert eingeführte Verwendung von Bestmann-Ylid (**67**) eröffnet einen eleganten Zugang zu 3-Acyltetramsäuren. Die CH-acide Dicarbonylverbindung **80** addiert an die C=C-Bindung des kumulierten Phosphorylids unter Ausbildung der C-3-Acetylylid-Tetramsäure **81**. Diese kann im Folgenden in einer Wittig-Olefinierung weiter umgesetzt werden. Schobert *et al.* demonstrierten dies anhand einer Totalsynthese der Ravensäure (**83**, Abb. 20).<sup>[68]</sup>

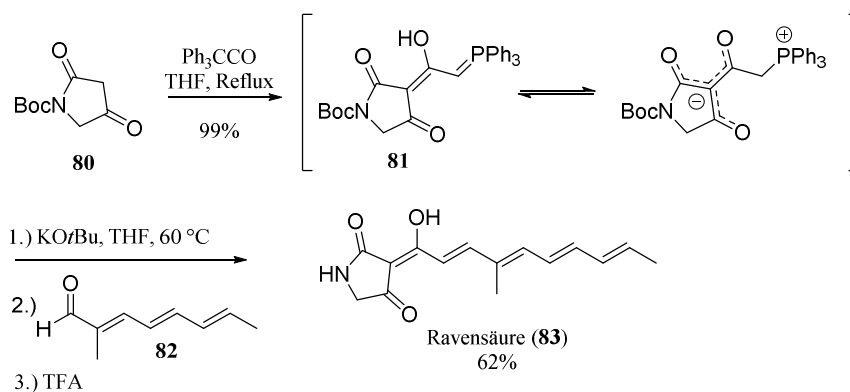


Abbildung 20. Totalsynthese der Ravensäure nach Schobert.

Im Jahr 2016 konnte diese Strategie von der gleichen Gruppe erfolgreich zur Synthese eines Isomers der 3-Decalinoiltetramsäure Methiosetin (**23**) angewendet werden (Abb. 27, *vide infra*).<sup>[69]</sup> Dieses Vorgehen bleibt jedoch auf die Synthese von Vertretern ohne quartären Kohlenstoff an C-2 beschränkt, da Arbeiten von Lena Hoffmann im Rahmen ihrer Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe Nubbemeyer (Universität Mainz) zeigten, dass die Verwendung von α-Brom-propionsäure bzw. dem entsprechenden α-Phosphonsäureester nicht zum gewünschten Ziel führte. Ein Einbau der Bausteine in die 3-Position der Tetramsäure erwies sich als unmöglich.<sup>[70]</sup>

### 1.5.3 Bisherige Totalsynthesen von 3-Decalinoyltetramsäuren

Die bis 2014 durchgeführten Totalsynthesen auf dem Gebiet der 3-Decalinoyltetramsäuren beschäftigten sich ausschließlich mit der Synthese von (-)-Equisetin (**4**). Nach den Totalsynthesen von Danishefsky, Dixon und Shishido stellte Ley 2004 eine Synthese in Anlehnung an die Biosynthese des Equisetins vor (Abb. 21).<sup>[53, 55, 71]</sup>

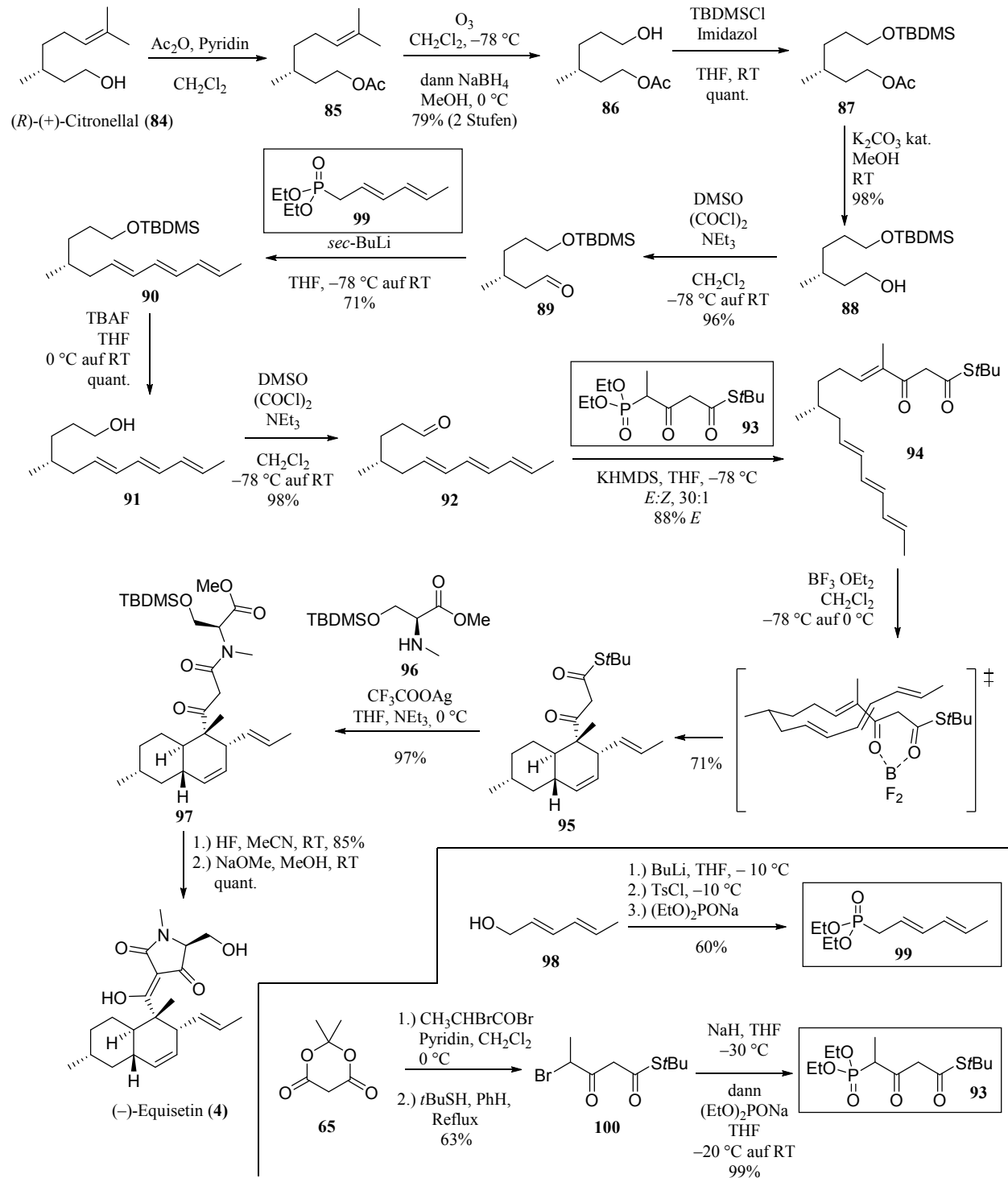
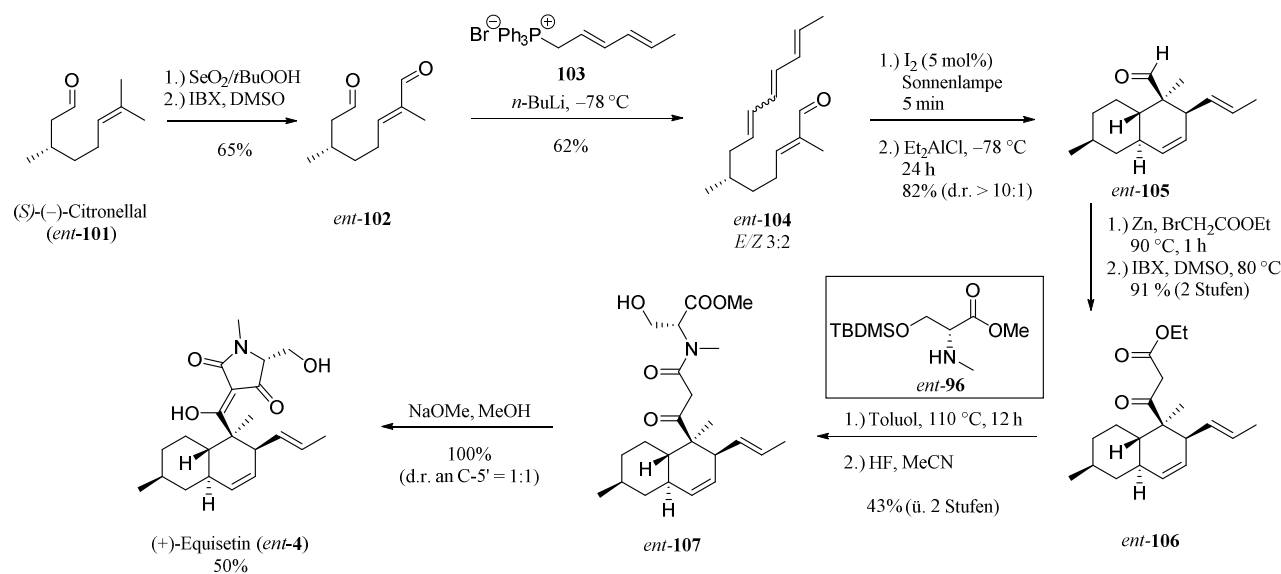


Abbildung 21. Totalsynthese des (-)-Equisetins (**4**) nach Ley *et al.* (2004).

Ausgehend von (*R*)-(+)-Citronellol (**84**) wird unter anderem durch eine Ozonolyse und eine Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE)-Reaktion in acht Stufen ein Trienalkohol **91** aufgebaut, der nach einer Swern-Oxidation zu Aldehyd **92** in einer weiteren HWE-Reaktion mit dem  $\beta$ -Ketothioester-Baustein **93** verknüpft wird. Durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion (IMDA) des daraus entstandenen (*E,E,E,E*)-Tetraen- $\beta$ -dicarbonyls **94** konnte das Decalinsystem **95** mit seinen fünf Stereozentren aufgebaut werden. Der Einsatz einer Lewisäure ermöglichte dabei eine Begünstigung des *endo*-Übergangszustands der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion. Da der Methylsubstituent an C-6 im sesselartigen Übergangszustand bevorzugt eine pseudo-äquatoriale Position einnimmt, bestimmt er somit die Konfiguration der entstehenden Stereozentren, sodass *trans*-Decalin **95** erhalten wird. Die Knüpfung der Amidbindung mit TBDMS-blockiertem *N*-Methyl-L-serinmethylester (**96**) wurde ausgehend von *tert*-Butylthioester **95** unter Silbertrifluoracetat-Katalyse erreicht, was der biosynthetischen Bindungsknüpfung über den Angriff auf die Thioester-ACP-Bindung im NRPS-Abschnitt der EqiS-Synthase ähnelt (siehe Abb. 4). Nach Entfernen der Schutzgruppe und Lacey-Dieckmann-Cyclisierung konnte Equisetin (**4**) auf diesem Weg in dreizehn Stufen ausgehend von (*R*)-(+)-Citronellol (**84**) erhalten werden.

Eine weitere Totalsynthese wurde 2012 von Theodorakis *et al.* veröffentlicht, die eine Synthese des aus *Fusarium sp.* isolierten Pilzmetaboliten (+)-Fusarisetin A (**40**) entwickelten.<sup>[72]</sup> Diese Substanz ist eng verwandt mit (–)-Equisetin (**4**) und wird biosynthetisch aus diesem gewonnen. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft konnten sie den Anfang ihrer Totalsynthese auch zur Gewinnung von Equisetin nutzen, das jedoch wegen des niedrigeren Preises ausgehend von (*S*)-(–)-Citronellal (*ent*-**101**) als Enantiomer des Naturstoffs hergestellt wurde (Abb. 22).



**Abbildung 22.** Totalsynthese des (+)-Equisetins (*ent*-**4**) nach Theodorakis *et al.* (2012).

In einer allylischen Oxidation wird (*S*)-(-)-Citronellal (*ent*-**101**) in Dialdehyd *ent*-**102** umgewandelt, der durch eine regioselektive Wittigreaktion als ein 3:2 *E/Z*-Gemisch von Tetraenaldehyd *ent*-**104** gewonnen wurde. Durch Behandlung mit Iod und Bestrahlung mit einer 500 Watt-Lampe wurde die all-*trans*-Verbindung erhalten, die durch eine IMDA in Decalinaldehyd *ent*-**105** überführt werden konnte. Eine Reformatzki-Reaktion mit darauf folgender Oxidation lieferte  $\beta$ -Ketoester *ent*-**106**. Eine Aminolyse des  $\beta$ -Ketoesters mit *O*-TBDMS-*N*-Methyl-*D*-serinmethylester (*ent*-**96**) lieferte Amid *ent*-**107**, das nach Deblockierung mit HF durch eine Lacey-Dieckmann-Cyclisierung mit NaOMe in eine 1:1-Mischung aus (+)-Equisetin (*ent*-**4**) und *C*-5'-*epi*-(+)-Equisetin überführt werden konnte.

Im selben Jahr entwickelten auch Gao *et al.* eine (-)-Equisetin-Synthese im Zuge ihrer Totalsynthese von (+)-Fusarisetin A (Abb. 23).<sup>[73]</sup> Ausgehend von *R*-(+)-Citronellal (**101**) wurde Aldehyd **111** durch Ozonolyse und eine Wittigreaktion in vier Stufen aufgebaut. Dieser wurde anschließend mit 63% Ausbeute und einem *E/Z*-Verhältnis von 15:1 in einer HWE-Reaktion zu Tetraen **112** umgesetzt. Nach Reduktion und Oxidation mit DMP wurde Tetraenaldehyd **104** erhalten, der durch eine Eintopf-IMDA/Roskamp-Reaktion katalysiert durch  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in 47% Ausbeute und einer guten Diastereoselektivität von d.r. 9:1 in  $\beta$ -Ketoester **106** überführt werden konnte. Nach der von Danishefsky berichteten Aminolyse mit TBDMS-blockiertem *N*-Methyl-*L*-serinmethylester **96** und darauf folgender Lacey-Dieckmann-Cyclisierung konnte (-)-Equisetin (**4**) in elf Stufen erhalten werden.

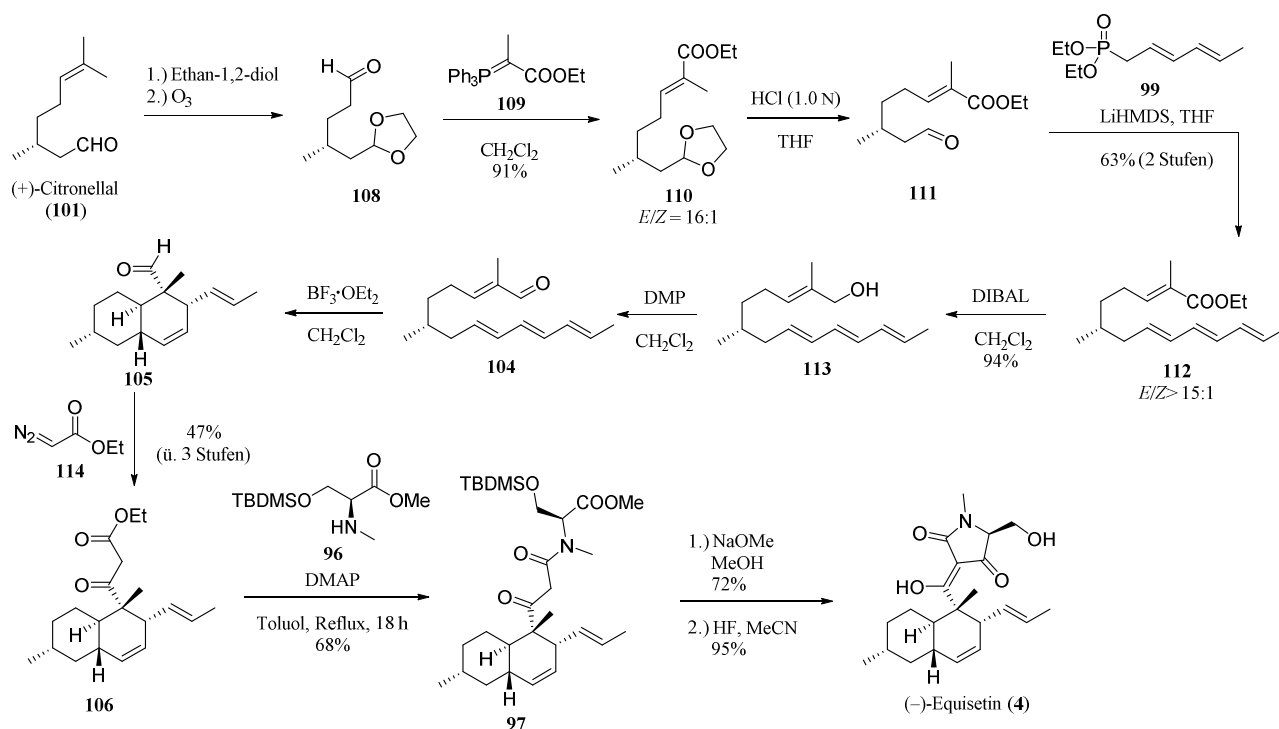


Abbildung 23. Totalsynthese des (-)-Equisetins (**4**) nach Gao *et al.* (2012).

Die gleiche Gruppe berichtete im Jahr darauf eine erfolgreiche biomimetische Variante ihrer Equisetinsynthese, die sich in ihren Schlüsselschritten stark an Leys Strategie orientiert (Abb. 24).<sup>[54, 74]</sup> Die Gruppe vertritt hierbei die These, dass die Diels-Alder-Reaktion während der Biosynthese erst nach der Verknüpfung mit dem Aminosäurebaustein stattfindet. Der aus (*R*)-(+)-Citronellal (**101**) in zwei Stufen gewonnene Aldehyd **108** wird im Folgenden zum Aufbau des  $\beta$ -Kethioesters **94** in einer HWE-Reaktion mit Phosphonat **93** zu **115** umgesetzt. Eine zweite HWE-Reaktion nach Deblockierung der Aldehydgruppe mit 1 N HCl lieferte Baustein **94** in 65% Ausbeute und einem *E/Z*-Verhältnis von 15:1. Die biomimetische Kupplung mit dem *N*-Methyl-L-serinmethylester **117** zu **118** wurde nach Leys Methode durch Silbertrifluoroacetat-Katalyse erreicht. Eine IMDA unter Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  als Lewisäure lieferte *trans*-Decalin **107**, das anschließend durch eine Lacey-Dieckmann-Kondensation zu (-)-Equisetin cyclisiert werden konnte. Aufgrund der fehlenden Schutzgruppe am Serinrest wird auch hier nur eine 1:1-Mischung des Produktes mit der *C*-5'-*epi*-Verbindung erhalten.

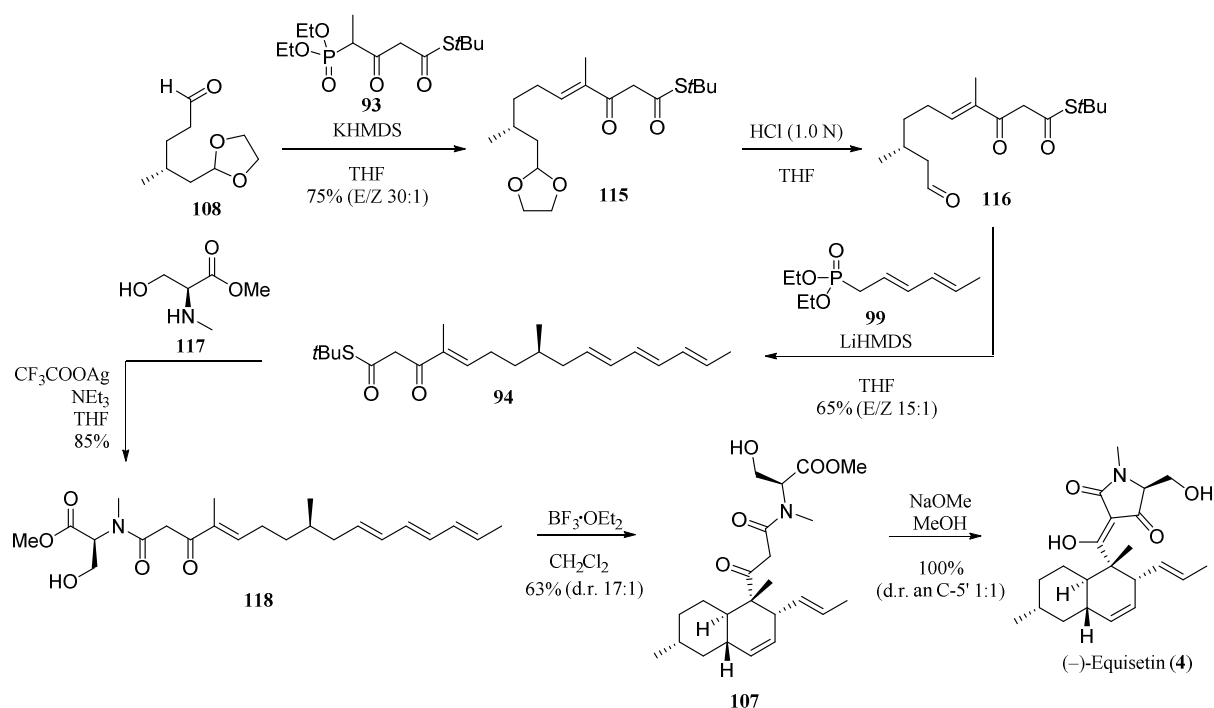


Abbildung 24. Biomimetische Totalsynthese des (-)-Equisetins nach Gao *et al.* (2013).

Gao nutzte das (-)-Equisetin (**4**) im Folgenden für eine weitere biomimetische Umsetzung zu (+)-Fusarisetin A (**40**). Zum einen führte er eine  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -vermittelte Oxidation an Luftsauerstoff durch, welche das Peroxyfusarisetin **119** und sein *C*-5-Epimer **120** in einer kombinierten Ausbeute von 62% (*d.r.* 1.3:1) lieferte (Abb. 25). Zum anderen entwickelten sie einen die Natur imitierenden photochemischen Weg unter Verwendung einer durch reaktive Sauerstoffspezies vermittelten oxidativen Cyclisierung.

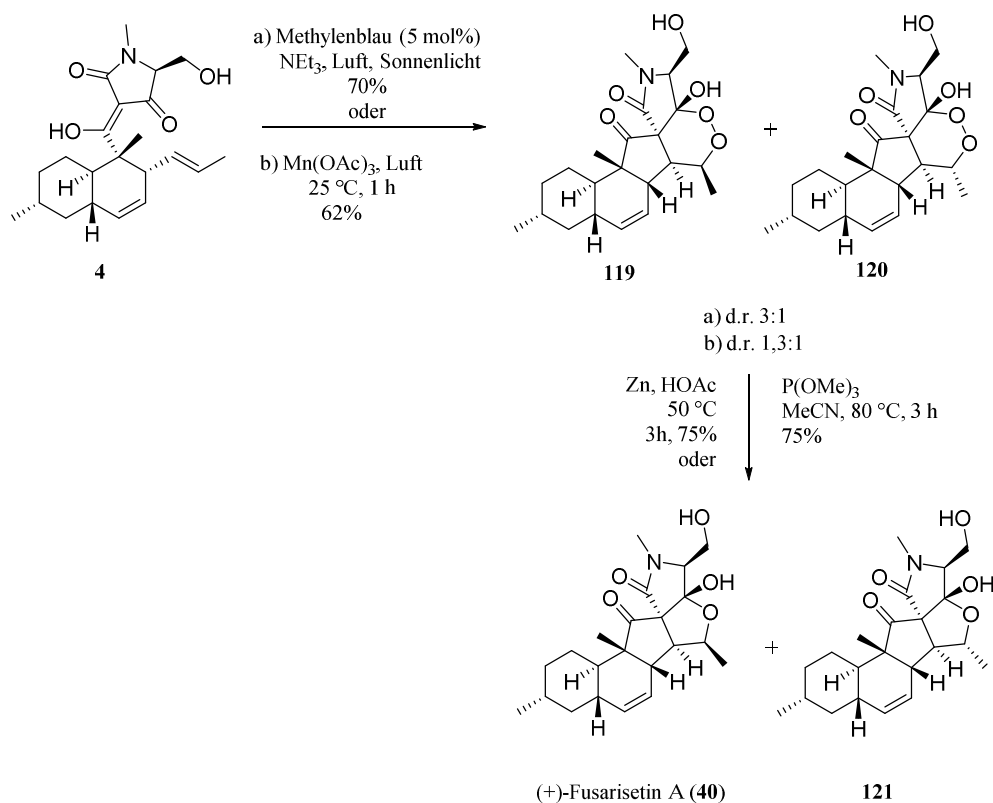


Abbildung 25. (+)-Fusarisetin-Synthese nach Gao *et al.* (2013).

Methyleneblau wurde als organischer Photokatalysator genutzt, um nach Anregung durch sichtbares Licht Singulett-Sauerstoff zu generieren, der selektiv an der Doppelbindung der Decalinseitenkette angreift und nach einer Umlagerung die Peroxyfusarisetine **119** und **120** bildet. Diese konnten im Anschluss durch Reduktion mit  $\text{P}(\text{OMe})_3$  oder Zink in (+)-Fusarisetin A (**40**) und C-5-*epi*-(+)-Fusarisetin **121** überführt werden. (+)-Fusarisetin A inhibiert sowohl die Morphogenese von Azinarzellen des Pankreas als auch die Zellmigration und -invasion stark metastasierender MDAMB-231-Brustkrebs-Zellen, ohne eine signifikante Cytotoxizität aufzuweisen und ist deswegen interessant als Tumorthapeutikum.<sup>[14a]</sup>

Die erste Synthese einer anderen 3-Decalinoyltetramsäure als (–)-Equisetin wurde 2014 ebenfalls von der Gruppe um Gao veröffentlicht.<sup>[75]</sup> Cryptocin (**14**) konnte aufgrund der entgegengesetzten Stereochemie des Decalinsystems ausgehend von (–)-Citronellal (*ent*-**101**) in acht Stufen analog zur 2013 vorgestellten biomimetischen Route aufgebaut werden (Abb. 26, vgl. Abb. 24). Wegen der nicht vorhandenen *E/Z*-Selektivität der hier verwendeten HWE-Reaktion an Aldehyd *ent*-**116**, wurde die von Theodorakis entwickelte photo-induzierte Isomerisierung mit Iod zum all-*trans*-System durchgeführt. Nach  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelter IMDA konnte *trans*-Decalin **124** in einem Diastereomerenverhältnis von *d.r.* 8:1 gewonnen und durch die von Danishefsky entwickelte Aminolyse mit *N*-Methyl-L-Threoninmethylester (**125**) gekuppelt werden. Eine Lacey-Dieckmann-Cyclisierung ergab Cryptocin (**14**) in 75% Ausbeute.

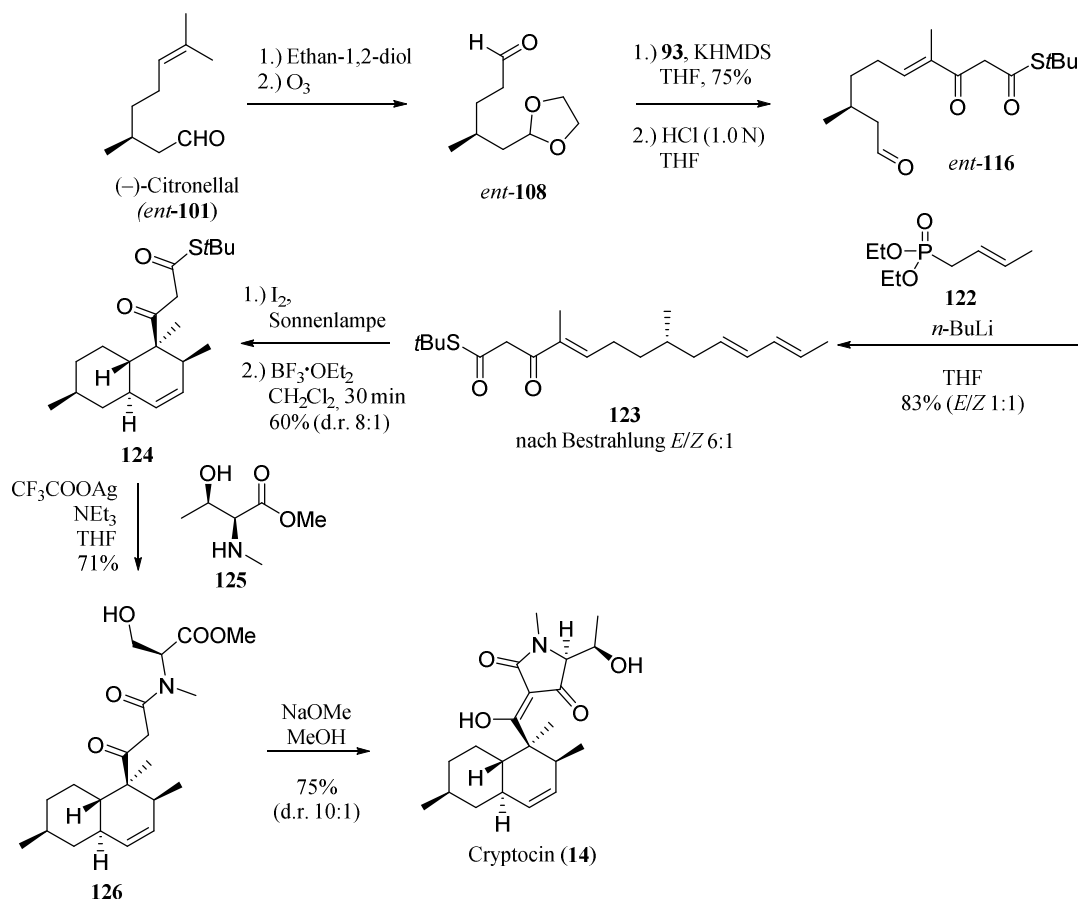


Abbildung 26. Cryptocin-Synthese nach Gao *et al.* (2014).

Die fehlende C-2-Methylgruppe im Decalinsystem des Methiosetins (**23**) ermöglichte es Schobert *et al.*, 2016 eine Totalsynthese des Naturstoffs unter Anwendung der Phosphorylid-Strategie zu entwerfen (Abb. 27).<sup>[69]</sup> Die Konfiguration der Stereozentren an C-5' und C-6' wie auch die absolute Konfiguration des Decalinsystems war nach der Strukturaufklärung zuvor unbekannt geblieben.<sup>[22a]</sup> Schobert *et al.* wählten Tetramsäurebaustein **127** mit L-Threonin-analoger Konfiguration der Seitenkette und nutzten Bestmann-Ylid (**67**) für eine Acylierung in 3-Position. Eine anschließende Wittigreaktion der 3-Acilylid-Tetramsäure **128** mit Dienaldehyd **130** ergab die für die IMDA benötigte Ausgangsverbindung **131**. Die erforderliche Stereoinduktion erreichte die Gruppe durch den Einsatz von Me<sub>2</sub>AlCl oder La(OTf)<sub>3</sub> als Katalysatoren und die Verwendung der voluminösen TIPS-Schutzgruppe nahe des C-5'-Stereozentrums, welche den Übergangszustand nach der Ausbildung von Chelatkomplexen mit der C-1-exo- und der C-2'-Amidcarbonylgruppe rigidisierten. Ein Freisetzen des Aluminiumkomplexes mit BF<sub>3</sub>-Etherat und heißem Methanol oder des Lanthankomplexes mit HF in Pyridin und Et<sub>3</sub>SiH ergab Verbindung **133**. Diese zeigte sich mit einem Drehwert von  $\alpha_D^{24} = -63$  ( $c = 1.0$ , MeOH) deutlich verschieden vom isolierten Naturstoff ( $\alpha_D^{23} = +12.4$  ( $c = 1.0$ , MeOH)).<sup>[75b]</sup> Da eine *allo*-Threonin- und eine D-Threonin-Konfiguration der Tetramsäureseitenkette durch den Vergleich mit Literaturdaten<sup>[76]</sup> ausgeschlossen wurde, vermuten die Autoren das Vorliegen der

entgegengesetzten absoluten Konfiguration des Decalinsystems im Naturstoff. Dies hätte für Methiosetin (**23**) die in Abbildung 27 dargestellte absolute Gesamtkonfiguration zur Folge.

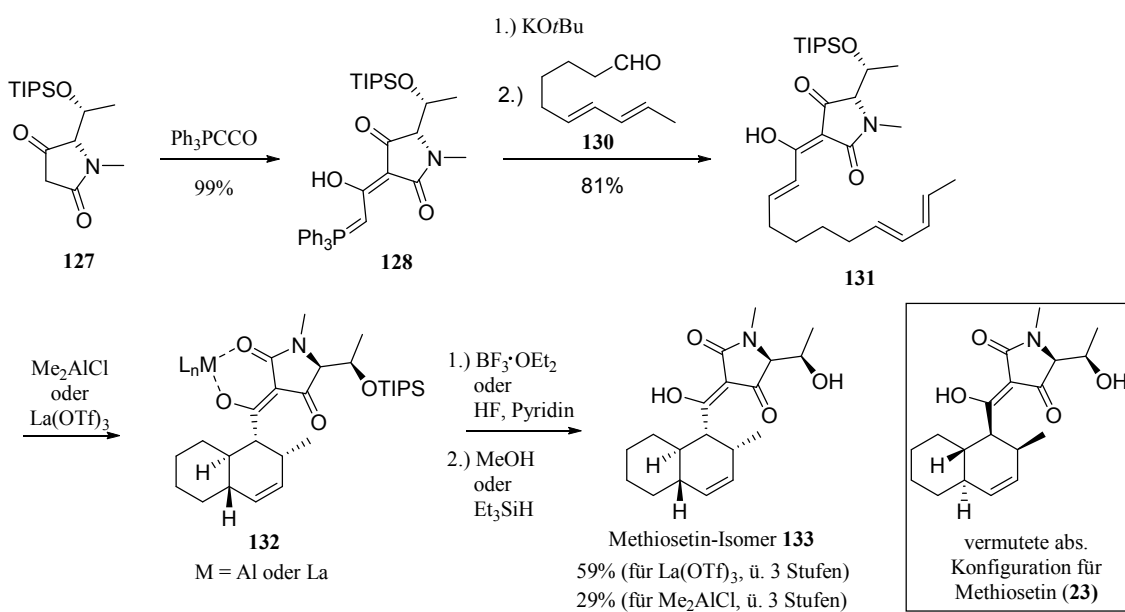
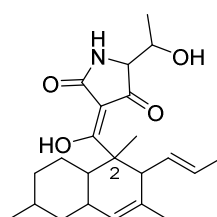


Abbildung 27. Totalsynthese des Methiosetin-Isomers **133** nach Schobert *et al.* (2016).

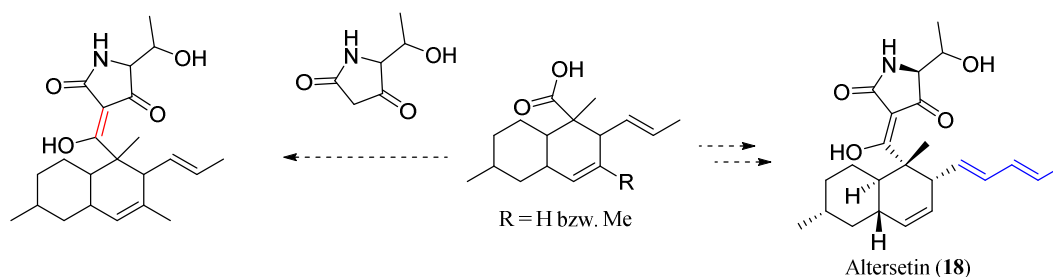
## 2. Zielsetzung

Im Jahr 2010 wurde durch das Institut für Biotechnologie und Wirkstoffforschung (IBWF) Kaiserslautern aus einem Pilz der Gattung *Phoma* eine Substanz mit einer vielversprechenden fungiziden Wirkung isoliert. Das durch NMR-Spektroskopie ermittelte Kohlenstoffgerüst wies die Verbindung als einen neuen Vertreter der Klasse der 3-Decalinoyltetramsäuren aus, jedoch konnte die Stereochemie mit rein NMR-spektroskopischen und chiroptischen Methoden nicht vollständig aufgeklärt werden (Abb. 28). Ein definitiver Nachweis sollte im Folgenden durch eine Totalsynthese erfolgen.



**Abbildung 28.** Kohlenstoffgerüst des aus einem Pilz der Gattung *Phoma* sp. isolierten Naturstoffs.

Im Rahmen der Totalsynthese sollten Methoden entwickelt werden, um 3-Decalinoyltetramsäuren mit quartärem Zentrum an C-2 und ohne N-Methylsubstituent herzustellen. Zum schnellen Aufbau einer Substanzbibliothek im Hinblick auf Struktur-Wirkungsbeziehungsuntersuchungen (SAR, *structure activity relations*) sollte außerdem eine direkte Kupplung des Decalingerüsts mit dem Tetramsäurebaustein untersucht werden (Abb. 29).



**Abbildung 29.** Totalsynthese des Pilzmetaboliten, möglicherweise durch eine direkte Kupplung beider Bausteine und Synthese von Derivaten mit verlängerter Decalinseitenkette als Zielsetzung dieser Arbeit.

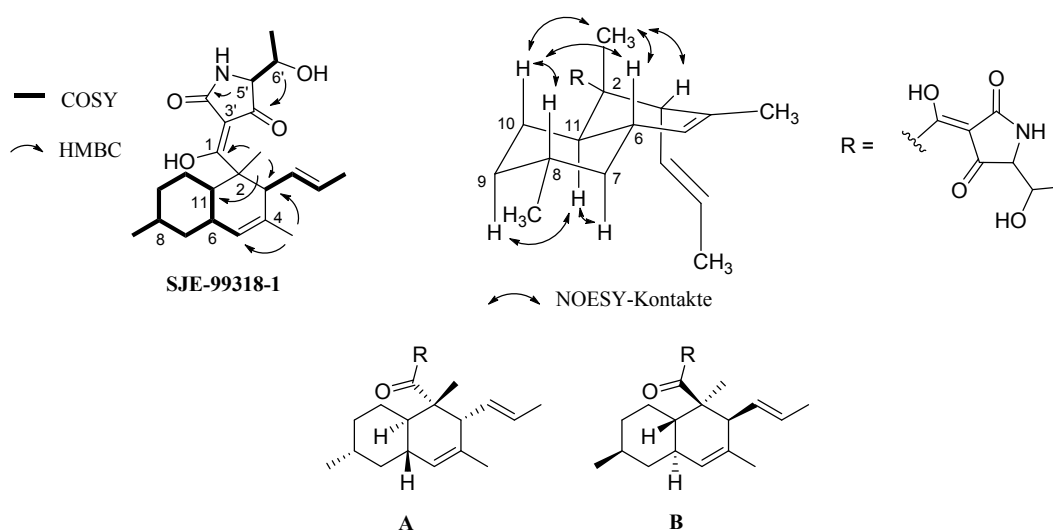
Des Weiteren sollte eine Synthese entwickelt werden, welche die Gewinnung von Verbindungen mit unterschiedlichen Decalinseitenketten erlaubt, sodass diese auf Veränderungen ihrer biologischen Wirkung hin getestet werden können. Als Modellsubstanz sollte hierbei Altersetin (**18**) dienen, das über eine zweifach ungesättigte Alkylkette verfügt.

### 3. Allgemeiner Teil

#### 3.1 Hymenoesetin – Strukturaufklärung und Totalsynthese

##### 3.1.1 Strukturaufklärung

Die aus einem Schwärzepilz der Gattung *Phoma sp.* isolierte, SJE 99318-1 genannte Verbindung wies eine durch ESI-LC/MS ermittelte Masse von  $m/z = 388.3$  g/mol auf. In den NMR-Spektren zeigten sich eine Haupt- und eine Minderkomponente, die große Ähnlichkeiten zueinander aufwiesen und sich als Tautomere herausstellten. Die Hauptkomponente wies Signale für fünf Methylgruppen, drei Methylengruppen, neun Methingruppen und sechs quartäre Kohlenstoffe auf, darunter drei Carbonylkohlenstoffe. Die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen legten nahe, dass zwei Kohlenstoffatome mit einem Heteroatom verbunden sind. Zusammen mit der ermittelten ESI-Masse ergab sich eine Summenformel von  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ . Die Auswertung des COSY-Spektrums wies auf drei zusammenhängende Spin-Systeme hin, deren Verknüpfung über die HSQC-Kontakte ermittelt werden konnte (Abb. 30).<sup>a</sup>



**Abbildung 30.** Ausgewählte COSY-, HMBC- und NOESY-Kontakte des Decalinsystems von SJE-99318-1 und die daraus abgeleiteten möglichen absoluten Konfigurationen **A** und **B**.

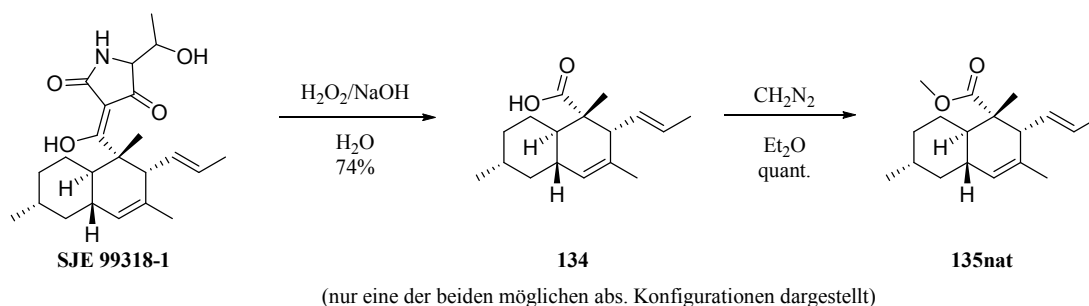
Die hieraus abgeleitete 2D-Struktur zeigt eine Tetransäure mit freier NH-Funktion und einer Threonin-analogen Seitenkette, die an C-3' mit einem Decalinsystem acyliert ist. Dieses weist an C-2 ein quartäres Zentrum auf, trägt an C-4 und C-8 weitere Methylgruppen und an C-3 einen 1-Propenylrest. Die relative Konfiguration des Decalinsystems konnte mit Hilfe von NOESY-Experimenten geklärt werden. Es fanden sich NOESY-Korrelationen zwischen der C-2-Methylgruppe, H-6, H<sub>ax</sub>-10 und H-3 sowie zwischen H<sub>ax</sub>-10, H-6 und H-8. Des Weiteren zeigten sich NOESY-Kontakte zwischen H-11, H<sub>ax</sub>-7 und H<sub>ax</sub>-9. Diese Befunde sprechen eindeutig für ein *trans*-Decalinsystem mit einer der beiden in Abb. 30 dargestellten absoluten Konfigurationen **A** und

**B.** Eine Aussage über die Konfiguration der beiden Stereozentren C-5' und C-6' in der Tetransäureseitenkette konnte auf Grundlage der NOESY-Daten jedoch nicht getroffen werden.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Decalinsystems und der Stereochemie der Seitenkette sollte im Folgenden mit Hilfe der VCD-Spektroskopie (engl. *vibrational circular dichroism*) über den Vergleich der gemessenen Spektren mit durch DFT-Rechnungen (engl. *density functional theory*) für die möglichen Konfigurationen erhaltenen theoretischen Spektren erfolgen. Die VCD-Spektroskopie nutzt, im Gegensatz zur bekannteren ECD-Spektroskopie (engl. *electronic circular dichroism*), welche sichtbares und ultraviolettes Licht verwendet, zirkular polarisierte IR-Strahlung.<sup>[77]</sup> Chirale Moleküle absorbieren hierbei links- und rechtszirkular polarisiertes Infrarotlicht, das nacheinander durch die Probe gestrahlt wird, unterschiedlich stark, sodass sich aus der Differenz  $A = A_{\text{links}} - A_{\text{rechts}}$  ein Spektrum mit positiven und negativen Banden erstellen lässt. Diese Banden weisen für ein Enantiomerenpaar zwar gleiche Intensitäten, jedoch entgegengesetzte Vorzeichen auf. Die VCD-Spektroskopie lässt sich im Gegensatz zur ECD-Spektroskopie unabhängig von einer Absorption des Moleküls im sichtbaren oder UV-Bereich einsetzen bzw. auch bei Stereozentren, die sich nicht in der Nähe chromophorer Gruppen befinden. Ein VCD-Spektrum besitzt aufgrund der höheren Anzahl und der deutlich schärferen Banden zudem einen höheren Informationsgehalt. Zur Strukturaufklärung unbekannter Verbindungen vergleicht man das experimentell gewonnene Spektrum mit durch quantenmechanische Berechnungen wie z.B. DFT erhaltenen Spektren der beiden möglichen Enantiomere bzw. der möglichen Diastereomere.

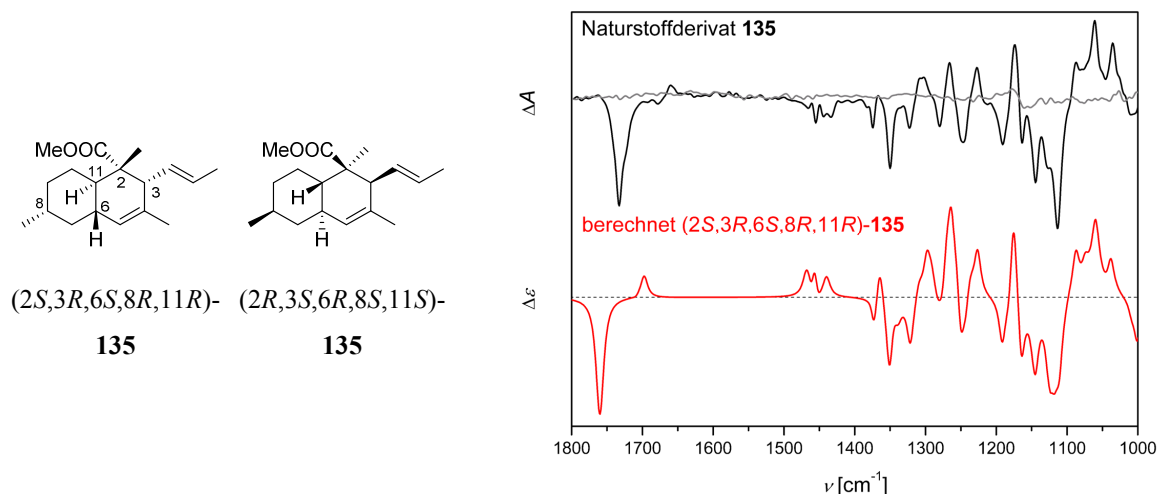
Eine direkte Bestimmung der Stereochemie von SJE 99318-1 durch den Vergleich berechneter zu gemessenen VCD-Spektren scheiterte an der Komplexität der Berechnungen. Aufgrund der ausgeprägten Tautomerie der Tetransäureeinheit ist eine Berechnung aller Konformere und ihrer Anteile am Spektrum unpraktikabel. Auch der Einfluss von Wechselwirkungen der einzelnen funktionellen Gruppen zweier oder mehrerer Moleküle miteinander oder mit dem Solvens übersteigt die Möglichkeiten der theoretischen Voraussage auf dem momentanen Stand der Technik. Aus diesem Grund wurde die Tetransäureeinheit oxidativ abgespalten.<sup>b</sup> Mit Hilfe von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in basischer Lösung konnte der Naturstoff gespalten und Decalinsäure **134** in 74% Ausbeute erhalten werden. Dieses Fragment von SJE 99318-1 beinhaltet deutlich weniger funktionelle Gruppen und eine Tautomerie oder anderweitige Isomerien entfallen (Abbildung 31). Zur Aufnahme der VCD-Spektren musste die freie Säure in ihren Methylester überführt werden, da es bei freien Carbonsäuren oft zu großen Diskrepanzen zwischen berechneten und gemessenen VCD-Spektren kommt. Diese Abweichungen erklären sich aus der Aggregation der freien Carbonsäuren in unpolaren Lösungsmitteln, welche in den Berechnungen nur unzureichend berücksichtigt werden kann.<sup>[78]</sup> Die Veresterung gelang mit Diazomethan in Et<sub>2</sub>O in quantitativer Ausbeute (Abb. 31).<sup>[79]</sup>

<sup>b</sup>Die oxidative Spaltung von SJE-99318-1 und die Veresterung wurde von [REDACTED] durchgeführt.



**Abbildung 31.** Oxidative Spaltung des Naturstoffs zur Ermöglichung von VCD-Berechnungen.

Die Boltzmann-gewichteten VCD-Spektren der beiden möglichen absoluten Konfigurationen von Decalinester **135nat** wurden mit Hilfe von DFT-Rechnungen unter Anwendung des B3PW91/6-311G(d,p)-Theorielevels berechnet und mit dem experimentell gewonnenen Spektrum der Verbindung verglichen.<sup>c</sup> Es zeigte sich eine hervorragende Übereinstimmung des in  $\text{CCl}_4$  aufgenommenen Spektrums mit dem für die (2*S*,3*R*,6*S*,8*R*,11*R*)-Konfiguration theoretisch ermittelten Spektrum (Abbildung 32). Das Decalinsystem von SJE 99318-1 liegt somit in einer dem (-)-Equisetin (**4**) vergleichbaren Konfiguration vor. Die entgegengesetzte Konfiguration, welche auch in der Natur z.B. in Phomasetin (**21**) und Cryptocin (**14**) gefunden wird, konnte hingegen eindeutig ausgeschlossen werden (Abbildung 3).



**Abbildung 32.** Vergleich des VCD-Spektrums des durch oxidativen Abbau und Veresterung gewonnenen Naturstoffderivats **135** (schwarz) mit dem für die (2*S*,3*R*,6*S*,8*R*,11*R*)-Konfiguration berechneten Spektrum (rot).

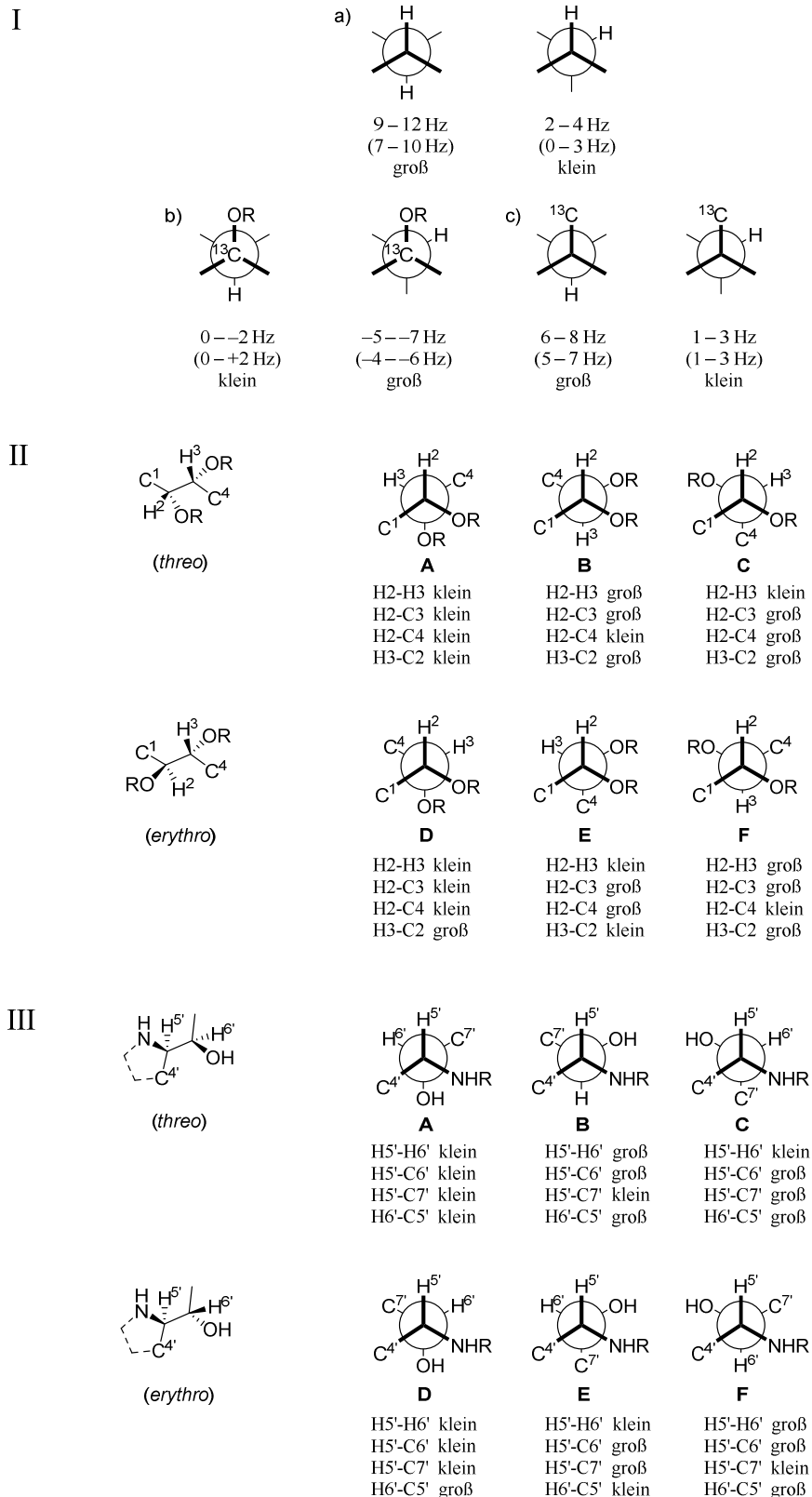
Da eine Bestimmung der Stereochemie der Tetramsäureeinheit mittels VCD-Spektroskopie und DFT-Rechnungen hingegen unmöglich war, musste nach alternativen Analysemethoden gesucht werden. Dabei stellten HSQC-HECADE-NMR-Experimente eine vielversprechende Möglichkeit dar.

### 3.1.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der Tetramsäure-Seitenkette durch HSQC-HECADE-NMR-Experimente

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die NMR-Technik zur wichtigsten analytischen Methode im Bereich der Strukturaufklärung entwickelt und zählt auch im organisch-synthetischen Bereich zu den bedeutendsten Charakterisierungsmethoden. Neben  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Experimenten sowie 2D-Techniken wie COSY, HSQC und HMBC, welche inzwischen zu den Routine-Experimenten zählen, wurden zahlreiche weitere Experimente für spezielle Fragestellungen entwickelt. Zu diesen gehört das auf der HSQC- oder HMBC-Technik basierende HECADE-Experiment (*heteronuclear long-range couplings from ASSCII-domain experiments with E.COSY-type cross peaks*).<sup>[80]</sup> Dieses Experiment erlaubt die Bestimmung kleiner Spin-Kopplungskonstanten und deren Vorzeichen.  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen über eine bzw. drei Bindungen sind dabei positiv, während  $^2J_{\text{CH}}$ - und  $^4J_{\text{CH}}$ -Kopplungen ein negatives Vorzeichen aufweisen. Diese Unterscheidung kann für die Strukturaufklärung wertvolle Hinweise liefern. Im Folgenden wurde ein auf der HSQC-Technik basierendes HECADE-Experiment gewählt, da es im Vergleich zu dem auf HMBC basierenden die Bestimmung noch kleinerer Spin-Kopplungskonstanten ermöglicht.

Anders als bei cyclischen Verbindungen, wie Decalinsystem **135**, stößt die Bestimmung der Stereochemie von flexiblen, offenen Ketten durch NOESY-Techniken an ihre Grenzen.<sup>[81]</sup> Minderkonformationen können einen überproportional großen Beitrag zur NOE-Intensität bewirken und somit zu widersprüchlichen Ergebnissen führen. Aus diesem Grund wurde von Matsumori und Murata für offenkettige Systeme die auf Kopplungskonstanten basierende Konformationsanalyse (*J*-based conformational analysis) entwickelt.<sup>[81]</sup> Benachbarte asymmetrische Zentren werden hierbei als gestaffelte Rotamere angesehen, deren relative Konfiguration durch die Ermittlung von  $^{2,3}J_{\text{CH}}$ - und  $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten bestimmt werden kann. Die Kopplungskonstanten offenkettiger Systeme, welche Konformationsänderungen eingehen können, werden als gewichteter Durchschnitt der Kopplungskonstanten der einzelnen Konformer-Populationen erhalten, was die Identifizierung des vorherrschenden Hauptkonformers der sechs möglichen Konformere der *threo*- und *erythro*-Konfiguration möglich macht (Abb. 33).

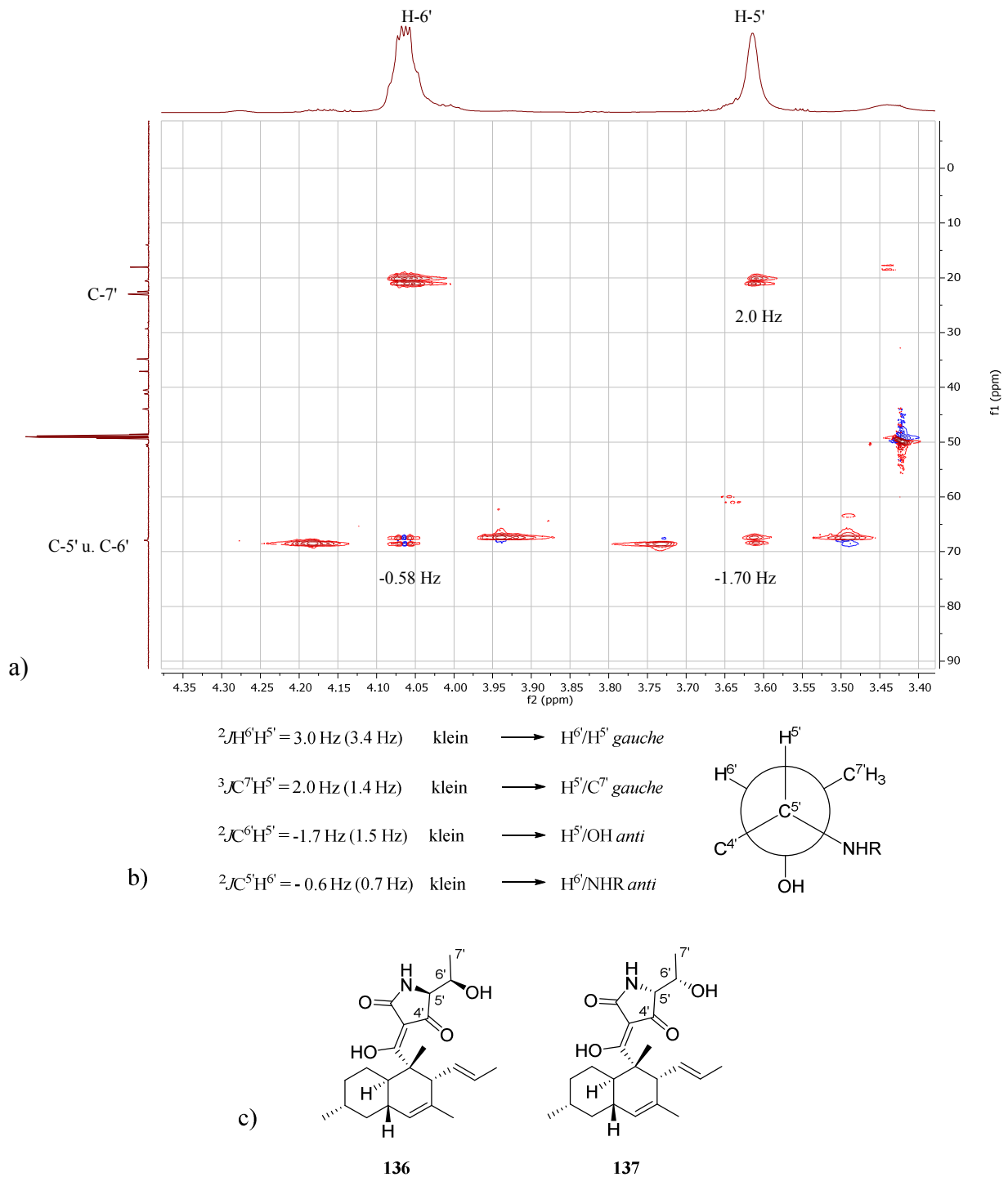
Zunächst wurden Modelle für 2,3-Dihydroxy- oder 2-Methyl-3-hydroxy-butan-Systeme entwickelt. Die vicinale CH-Spin-Kopplungskonstante ( $^3J_{\text{CH}}$ ) lässt sich wie die vicinale Proton-Proton-Spinkopplungskonstante durch eine Karplus-Beziehung ausdrücken.<sup>[82]</sup> Beträgt der Diederwinkel zwischen  $^{13}\text{C}$  und  $^1\text{H}$  bzw.  $^1\text{H}$  und  $^1\text{H}$   $180^\circ$  (*anti*) resultiert eine große Kopplungskonstante, während im Falle von  $60^\circ$  (*gauche*) ein deutlich kleinerer Wert beobachtet wird (Abb. 33 I, Fälle a) und c)). Die geminale  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungskonstante ( $^2J_{\text{CH}}$ ) nimmt hingegen einen großen Wert an, wenn die Sauerstoff-Funktion am Kohlenstoff *gauche* zum geminalen Proton steht, während bei einer *anti*-Konfiguration eine kleine Kopplungskonstante gemessen wird (Abb. 33 I, Fall b)).



**Abbildung 33. I** Kopplungskonstanten für 2,3-disubstituierte Butansysteme. In Klammern die Werte für dihydroxylierte Systeme, ohne Klammern für 2-Methyl-3-hydroxy-butan-Systeme. **II** Konformationsanalyse für 2,3-Dihydroxybutan-Systeme nach Matsumori. **III** Übertragung auf Stickstoff-substituierte Systeme. Im Fall der Tetraensäuren ist eine Unterscheidung der Konformere **B** und **F** durch NOESY-Experimente nicht möglich, da C-4' eine Carbonylgruppe ist.<sup>[81]</sup>

Wendet man diese Beziehungen an, lassen sich die sechs möglichen *threo*- und *erythro*-Konfigurationen in 2,3-disubstituierten Butan-Systemen charakteristischen Kopplungskonstanten-Mustern zuordnen (Abb. 33 II). Die Fälle A, C, D und E können eindeutig voneinander über ihre Kopplungskonstanten unterschieden werden. In den Fällen B und F, in denen die Methinprotonen eine *anti*-Konformation zueinander einnehmen, kann mit dieser Methode keine Unterscheidung vorgenommen werden. Hier helfen NOESY-Experimente, die im Fall B NOE-Korrelationen zwischen den Protonen an C-1 und C-4 aufweisen sollten, während diese im Fall F aufgrund der *anti*-Stellung der beiden Alkylsubstituenten nicht auftreten.

Die Methode wurde durch Bassarello und Williamson auf Stickstoff-substituierte Systeme übertragen und von Stadler *et al.* 2014 bei der Strukturaufklärung von (-)-Hymenoseetin, einer 3-Decalinoyltetramsäure mit gleichem Kohlenstoffgerüst wie SJE-99318-1, angewendet.<sup>[26, 83]</sup> Mit einer Probe von 50 mg SJE 99318-1 in *d*<sub>4</sub>-Methanol wurde dieses Experiment nachvollzogen und die relative Konfiguration der von Threonin abgeleiteten Seitenkette bestimmt (Abb. 33 III). Zur Ermittlung der Kopplungskonstanten wurden hierbei *f*<sub>2</sub>-Projektionen der beiden aufgespaltenen Signale extrahiert und ihre Verschiebungsdifferenz gemessen (siehe Anhang). Die kleine geminale <sup>2</sup>*J*<sub>C,H</sub>-Kopplungskonstante zwischen H-5' und C-6' von -1.7 Hz weist auf eine *anti*-Konformation von H-5' zur Hydroxygruppe hin (Abb. 34). Unterstützt wird diese Annahme durch eine kleine vicinale <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub>-Kopplungskonstante von 3.0 Hz zwischen H-5' und H-6', die auf eine *gauche*-Stellung der beiden Protonen hindeutet. Die kleine <sup>3</sup>*J*<sub>C,H</sub>-Kopplungskonstante von 2.0 Hz zwischen C-7' und H-5' deutet ebenso eine *gauche*-Stellung an, was die vorherigen Vermutungen untermauert. Schließlich zeigt die kleine <sup>2</sup>*J*<sub>C,H</sub>-Kopplungskonstante von -0.6 Hz eine Stellung des H-6'-Protons *anti* zum Stickstoffsubstituenten an C-5' an, was letztendlich Konfiguration **A** in Abb. 33 III als einzig mögliche erscheinen lässt. Die Threonin-Seitenkette von SJE 99318-1 weist somit eine relative Konfiguration übereinstimmend mit D- oder L-Threonin auf. Die Identifizierung der korrekten absoluten Konfiguration sollte im Folgenden totalsynthetisch erfolgen.



**Abbildung 34.** a) HSQC-HECADE-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von SJE 99318-1 (50 mg) mit eingezeichneten Kopplungskonstanten. b) Konformationsanalyse für SJE 99318-1, in Klammern sind die Literaturwerte für (-)-Hymenoseetin (abs. Konfiguration analog zu **136**) nach Stadler *et al.* gegeben.<sup>[26]</sup> c) Dargestellt sind die beiden nach der Konformationsanalyse und den vorangegangenen VCD-Messungen möglichen absoluten Konfigurationen für SJE 99318-1 **136** (5'S,6'R analog L-Threonin) und **137** (5'R,6'S analog D-Threonin).

### 3.1.3 Totalsynthese von SJE 99318-1

Durch die aus den VCD- und HSQC-HECADE-Experimenten gewonnenen Erkenntnisse war die Anzahl der zum Vergleich mit dem Naturstoff zu synthetisierenden Verbindungen auf die beiden Isomere **136** und **137** reduziert worden. Diese unterscheiden sich lediglich in ihrer Stereochemie an C-5' und C-6' der Tetramsäure-Seitenkette (Abb. 34). Zunächst sollte Isomer **136** synthetisiert werden, da dieses die Konfiguration des natürlichen L-Threonins beinhaltet und somit dessen Vorkommen in der Natur am wahrscheinlichsten erscheint.

Nach retrosynthetischen Überlegungen sollte der Aufbau des Decalingerüsts durch eine *ex-chiral-pool*-Synthese ausgehend von (*R*)-(+)-Citronellal (**101**) erfolgen, das schon eines der fünf Stereozentren des späteren Decalinsystems **134** enthält und die Bildung der anderen vier Zentren in einer intramolekularen Diels-Alder-Cyclisierung (IMDA) dirigiert (Abb. 35).

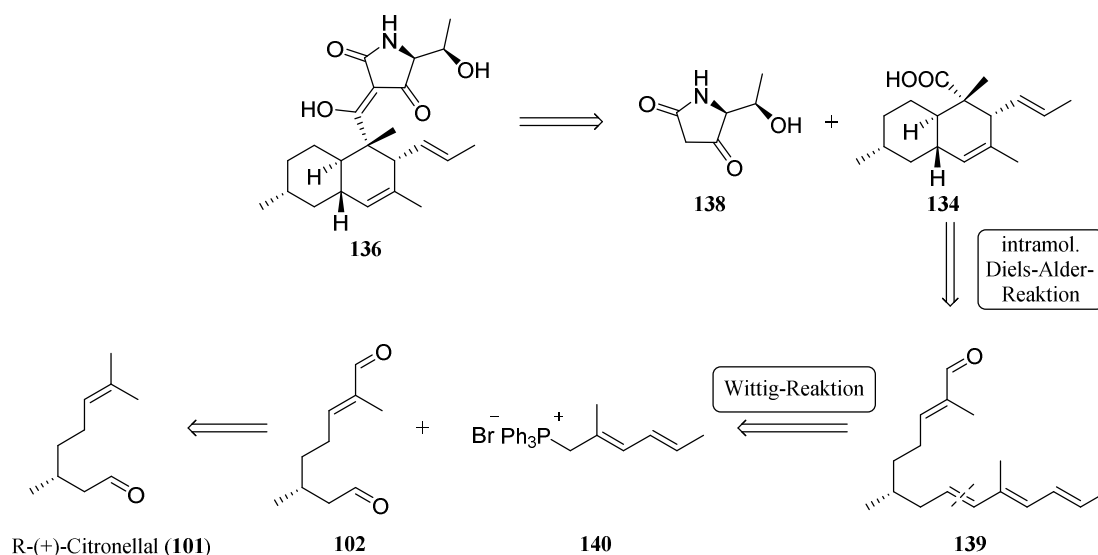


Abbildung 35. Retrosynthese des Isomers **136** ((-)-Hymenoseitin).

(*R*)-(+)-Citronellal (**101**) sollte, der Strategie von Theodorakis *et al.* folgend, durch eine Kreuzmetathese oder Allyloxidation in Dialdehyd **102** überführt werden, der laut Literatur in einer selektiven Wittigreaktion an der reaktiveren Aldehydgruppe zu Tetraensystem **139** umgesetzt werden kann.<sup>[72]</sup> Dieses Material sollte durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion unter Aufbau vier weiterer Stereozentren zum benötigten *trans*-Decalinsystem cyclisiert werden. Nach Oxidation des Aldehyds zur Säure **134** würde eine direkte Kupplung unter C-Acylierung des Tetramsäure-Bausteins **138** Zielverbindung **136** ergeben.

(*R*)-(+)-Citronellal wurde aufgrund des trotz der tonnenweisen Verwendung in großtechnischen Prozessen hohen Preises als Spende der BASF SE bezogen. Die Bestimmung der optischen Reinheit erfolgte nach Überführung des Racemats und der optisch reinen Verbindung in die

2,4-Dinitrophenylhydrazone durch HPLC-Untersuchungen mit Hilfe einer CHIRALPAK® IB-3-Säule (250 mm x 4.6 mm, 3 µm). Es konnte ein Enantiomerenüberschuss von > 95% *ee* ermittelt werden.

Wegen der hohen Kosten wurden die anfänglichen synthetischen Versuche zunächst mit racemischem Citronellal durchgeführt. Nach einer Vorschrift von Theodorakis *et al.* wurde (±)-Citronellal in einer Kreuzmetathese unter Verwendung von 5 mol% des Grubbs II-Katalysators mit Methacrolein (**141**) zu Dialdehyd **102** umgesetzt, der in 58% Ausbeute erhalten wurde (Abb. 36).<sup>[72]</sup>

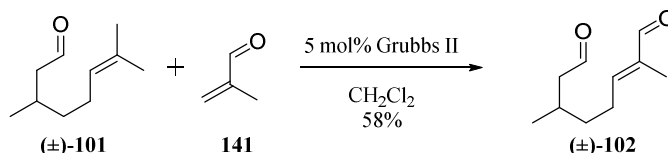


Abbildung 36. Kreuzmetathese zur Gewinnung des Dialdehydbausteins.

Ein Einsatz des kostengünstigeren Stewart-Grubbs-Katalysators hatte keine Reaktion zur Folge. Aufgrund der hohen Kosten des Grubbs II-Katalysators und der damit einhergehenden Beschränkung auf kleine Ansatzgrößen war diese Reaktion als erste Stufe der durchzuführenden Entwicklung einer Totalsynthese ungeeignet. Als Alternative wurde die auch in großen Ansätzen kostengünstige Selendioxid-katalysierte Allyloxidation (Riley-Oxidation) gewählt (Abb. 37).<sup>[72]</sup>

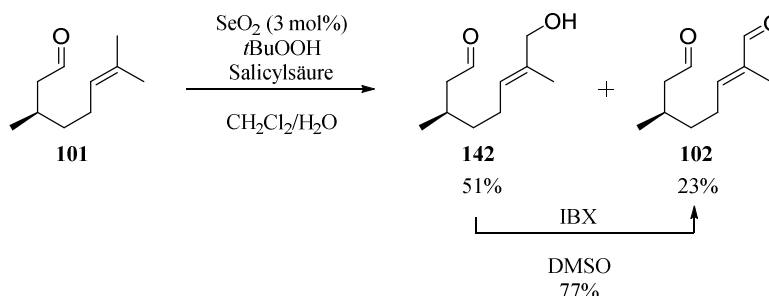
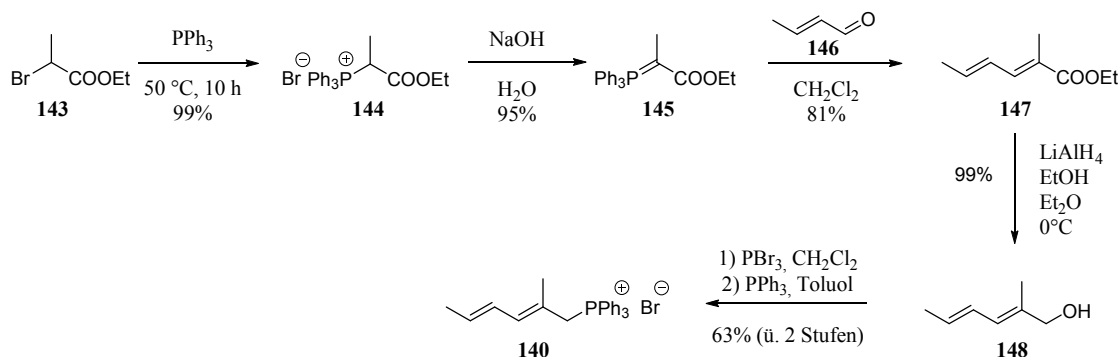


Abbildung 37. Allyloxidation ausgehend von (+)-Citronellal.

Hierbei wird das zur Oxidation benötigte SeO<sub>2</sub> nach erfolgter Reaktion von *t*BuOOH regeneriert, was eine Reduzierung der Menge dieser hochgradig toxischen Substanz ermöglicht. Aufgrund des Mechanismus, der über einen sechsgliedrigen Übergangszustand ähnlich einer Carbonyl-En-Reaktion verläuft, findet die Reaktion aus sterischen Gründen regioselektiv an der (*E*)-Methylgruppe der Doppelbindung statt. Der Zusatz von Salicylsäure unterstützt hierbei die Spaltung der intermediären Selenspezies zum Allylalkohol. Es wird eine Mischung des Allylalkohols **142** und des höher oxidierten α,β-ungesättigten Aldehyds **102** erhalten. Nach 46 Stunden konnten 23% des Dialdehyds **102** neben 51% Allylalkohol **142** und 16% nicht umgesetztem Citronellal (**101**) isoliert werden. Der gewonnene Alkohol kann in einer weiteren Reaktion durch Oxidation mit IBX in DMSO zu 77% in Aldehyd **102** überführt werden.

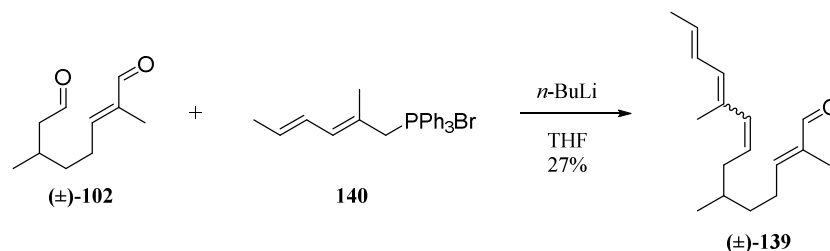
Das für die Wittig-Reaktion an Aldehyd **102** benötigte (*E,E*)-2-Methylhexa-2,4-dienyl-1-phosphoniumbromid (**140**) wurde in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von 2-Brompropionsäureethylester (**143**) gewonnen (Abb. 38).



**Abbildung 38.** Synthese des (*E,E*)-2-Methylhexa-2,4-dienyl-1-phosphoniumbromids (**140**) ausgehend von 2-Brompropionsäureethylester (**143**).

Phosphoniumylid **145** wurde nach einer Vorschrift von Denmark *et al.* aus 2-Brompropionsäureethylester (**143**) durch Überführen in Phosphoniumbromid **144** und anschließende Deprotonierung mit  $\text{NaOH}$  in einer Ausbeute von 94% über zwei Stufen gewonnen.<sup>[84]</sup> Eine anschließende Wittig-Reaktion mit Crotonaldehyd (**146**) nach Piers *et al.* ergab (*E,E*)-2-Methylhexa-2,4-dienyl-1-carboxylat (**147**) in 81% Ausbeute.<sup>[85]</sup> Dieser wurde durch Reduktion mit *in situ* generiertem  $\text{LiAlH}_3\text{OEt}$ , einer abgeschwächten Form des  $\text{LiAlH}_4$ , in 99% Ausbeute in den entsprechenden Alkohol **148** überführt.<sup>[85]</sup> Die Verwendung der schwächeren Lithiumhydridspezies ist notwendig, da es ansonsten zu einer teilweisen Reduktion der konjugierten Doppelbindung kommen kann.<sup>[86]</sup> (*E,E*)-2-Methylhexa-2,4-dienyl-1-ol (**148**) wurde daraufhin mit  $\text{PBr}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nach einer modifizierten Vorschrift von Theodorakis *et al.* zum entsprechenden Bromid umgesetzt, welches durch Rühren mit  $\text{PPh}_3$  in Toluol das gewünschte Phosphoniumbromid **140** in einer Ausbeute von 63% über zwei Stufen ergab.<sup>[72]</sup>

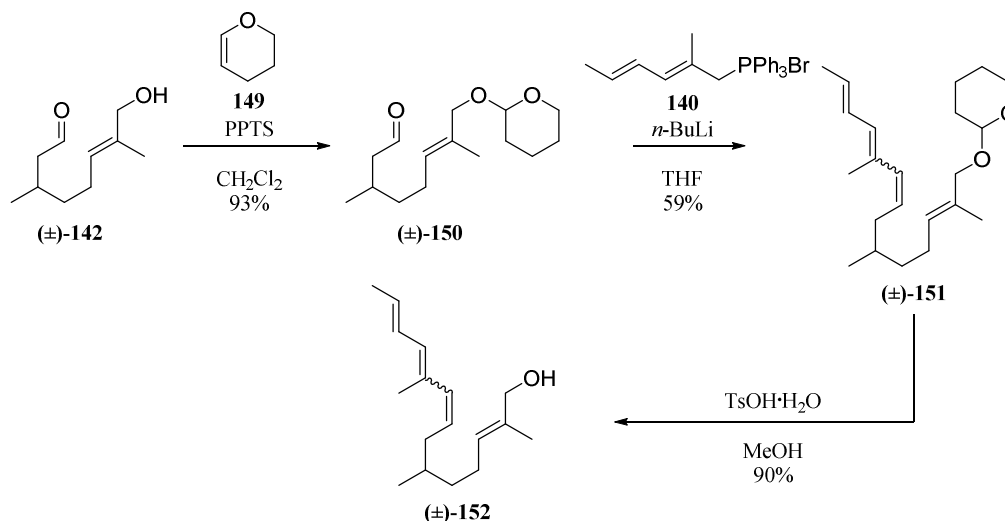
Die anschließende Wittig-Reaktion wurde nach einer abgewandelten Vorschrift von Theodorakis *et al.* in THF unter der Verwendung von *n*-BuLi durchgeführt (Abb. 39).<sup>[72]</sup> Die Selektivität sollte hierbei durch die höhere Reaktivität der Aldehydgruppe an C-8 erreicht werden, die gegenüber der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten an C-1 ein energetisch höher gelegenes LUMO sowie aufgrund der fehlenden Verzweigung in  $\alpha$ -Position einen geringeren sterischen Anspruch besitzt.



**Abbildung 39.** Versuche zur selektiven Wittigreaktion unter Verwendung des rac. (±)-Dialdehyds **102**.

Die Reaktion verlief jedoch unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte. Die Reaktionsführung erwies sich zudem als aufwendig, da das nach der Deprotonierung des Phosphoniumsalzes gewonnene Ylid für eine hohe Selektivität zur Carbonylkomponente getropft werden muss. Trotz Verwendung einer Transferkanüle mit großem Durchmesser war die Zugabe durch das bei der Deprotonierung ausgefallene LiBr problematisch. Des Weiteren bereitete der gewonnene Tetraenaldehyd **139** aufgrund seiner Polymerisationsanfälligkeit und der Neigung zu unselektiven Diels-Alder-Reaktionen bei Kontakt mit Säurespuren Schwierigkeiten bei der Reinigung.<sup>[73]</sup> Trotz Deaktivierung des Kieselgels mit Diethylamin konnte **139** nur in einer Ausbeute von 27% gewonnen werden.

Aufgrund der oben genannten Probleme wurde als Alternative die Verwendung des ebenfalls bei der Allyloxidation gewonnenen Alkohols **142** als Carbonylkomponente untersucht. Zunächst sollte die Wittigreaktion am 2-Tetrahydropyranyl-(THP)-geschützten Alkohol **150** durchgeführt werden (Abb. 40).

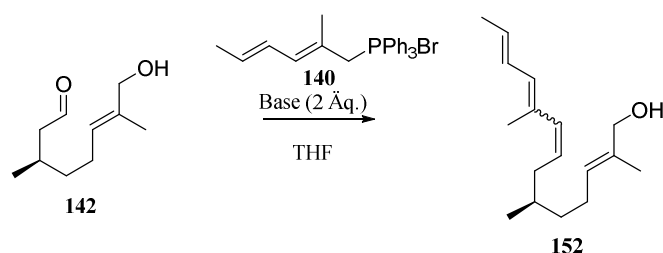


**Abbildung 40.** Blockierung der Hydroxylfunktion des Allylalkohols **142** als THP-Ether, Wittigreaktion und anschließende Deblockierung zu Tetraenalkohol **152** mit TsOH·H<sub>2</sub>O.

Die Blockierung der Hydroxylfunktion mit Dihydropyran (**149**) gelang unter Katalyse von Pyridinium-*p*-toluolsulfonsäure (PPTS) in 93% Ausbeute.<sup>[87]</sup> Die darauf folgende Wittigreaktion verlief mit einer Ausbeute von 59% und einer (*E/Z*)-Selektivität von 3:2. Hierbei kann das

Phosphoniumbromid vorgelegt, mit *n*-BuLi deprotoniert und anschließend die Carbonylkomponente zugetropft werden, was die Reaktionsführung erheblich vereinfacht. Nach Entfernung der Schutzgruppe durch Rühren mit *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (TsOH·H<sub>2</sub>O) in MeOH konnte Tetraenalkohol **152** in 90% Ausbeute gewonnen werden.<sup>[88]</sup> Dieser ist weniger empfindlich als Aldehyd **139** und lässt sich über Nacht lagern.

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob die Wittig-Reaktion auch bei Verzicht auf die Schutzgruppe unter Einsparung zweier Stufen abläuft. Hierbei sollte das Proton der Hydroxylgruppe durch ein zweites Äquivalent Base abgefangen werden (Abb. 41).

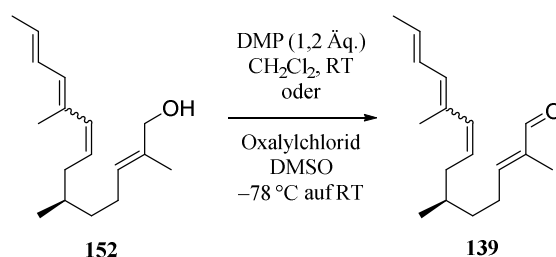


**Abbildung 41.** Wittigreaktion unter Verwendung des enantiomerenreinen (+)-Allylalkohols **142** mit freier Hydroxylfunktion.

Zunächst wurde Alkohol **142** in einem separaten Kolben durch ein Äquivalent LiHMDS in THF deprotoniert und zur Lösung des Phosphoniumylids getropft, das durch Zugabe eines Äquivalents *n*-BuLi aus Phosphoniumbromid **140** generiert worden war. Nach Rühren über Nacht konnte eine Ausbeute von 41% an Tetraenalkohol **152** erzielt werden. Eine Steigerung der Ausbeute auf 70% wurde durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 48 Stunden und die Verwendung zweier Äquivalente *sec*-BuLi erreicht, die anstelle der oben verwendeten Basen zur Bildung des Ylids mit dem Phosphoniumbromid vorgelegt wurden. Alkohol **142** wurde anschließend bei seiner Zugabe durch den Überschuss an Base deprotoniert. Das Produkt **152** wurde als ein Gemisch des (*E*)- und (*Z*)-Isomers in einem Verhältnis von 3:2 erhalten, welches auf Basis der Integrale im <sup>1</sup>H-Protonenspektrum ermittelt wurde.

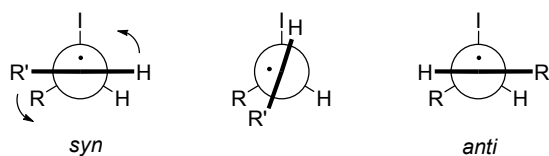
Da die Allylalkoholfunktion für die folgende Diels-Alder-Reaktion ein zu unreaktives Dienophil darstellt, musste dessen LUMO durch Oxidation zu Allylaldehyd **139** abgesenkt werden (Abb. 42). Hierbei waren sowohl die Swern-Oxidation als auch die Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) erfolgreich.<sup>[55, 73]</sup> Die DMP-Oxidation zeigt nach zehn Minuten einen vollständigen Umsatz, wobei diese Reaktionszeit nicht überschritten werden sollte, da es ansonsten zu Ausbeuteeinbußen in der darauf folgenden IMDA kommt. Die Oxidation nach dem Swern-Protokoll benötigt eine deutlich längere Reaktionszeit von bis zu zwei Stunden, was jedoch keine negativen Auswirkungen auf die

Ausbeute hat. Die Verbindung sollte kühl gehandhabt werden, um eine unselektive, thermische Diels-Alder-Cyclisierung zu vermeiden.



**Abbildung 42.** Oxidation des Allylkohols zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd mit Hilfe von DMP oder Swern-Bedingungen.

Aufgrund der oben berichteten Empfindlichkeit gegenüber Säurespuren und der Neigung zur Polymerisation wurde Aldehyd **139** ohne chromatographische Reinigung und Lagerung in die darauf folgende Diels-Alder-Cyclisierung eingesetzt. Hierzu musste das als *E/Z*-Gemisch erhaltene Produkt allerdings zunächst in die all-*trans*-Konfiguration überführt werden, um eine möglichst hohe Ausbeute zu gewährleisten. Die Iod-induzierte Isomerisierung von Doppelbindungen zu *trans*-Isomeren ist seit dem 19. Jahrhundert bekannt und wurde in den 1960er Jahren von Benson *et al.* eingehend mechanistisch untersucht.<sup>[89]</sup> Theodorakis *et al.* nutzten die lichtinduzierte, Iod-vermittelte Isomerisierung in ihrer Totalsynthese von (+)-Fusarisetin A (**40**).<sup>[72, 90]</sup> Das Olefin wird in einer 5 mol%-igen Iod-Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durch eine 500 Watt-Lampe mit sichtbarem Licht bestrahlt, dessen Wellenlänge ausreicht, um die Iod-Bindung mit einer Energie von 151 kJ/mol (Zum Vergleich: rotes Licht 167 kJ/mol, blaues Licht 293 kJ/mol) homolytisch zu spalten. Es wird ein dreistufiger Mechanismus angenommen, bei dem eines der gebildeten Iod-Radikale an die zu isomerisierende *cis*-Doppelbindung addiert. Im gebildeten Iodintermediat, das ein C-Radikal in  $\beta$ -Stellung zum Iodsubstituenten trägt, findet nun eine Rotation um die C-C-Achse statt, sodass die Reste des ursprünglichen 1,2-disubstituierten Alkens eine *anti*-Konformation einnehmen (Abb. 43). Aufgrund der schwachen C-I-Bindungsenergie des Iodintermediats (ca. 7 kJ/mol) dissoziiert das Iod aus dem Molekül und lässt nach Rekombination der beiden C-Radikale ein *trans*-Olefin zurück.<sup>[91]</sup> Eine Isomerisierung auf Stufe des Alkohols **152** hatte die Bildung von Eliminierungs- und anderen Nebenprodukten zur Folge.



**Abbildung 43.** Iod-vermittelte Isomerisierung von *cis*-Doppelbindungen zu *trans*-Olefinen.

Nach der erfolgten Isomerisierung wurde eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit klassischem Elektronenbedarf zum Aufbau des Decalinsystems mit seinen fünf Stereozentren gewählt. Die Reaktion sollte zur Erhöhung der Stereoselektivität Lewisäure-katalysiert bei tiefen Temperaturen ablaufen, während eine große Verdünnung der durch die Lewisäure erhöhten Polymerisationstendenz entgegenwirken sollte.

Zur Überprüfung der Reaktionsbedingungen wurde das in 4-Position unmethylierte Decalinsystem **105** des (-)-Equisetins (**4**) als Modellsubstanz verwendet (Synthese siehe Abb.70, Kapitel 3.2). Dieses sollte ähnlich reagieren wie die zu synthetisierende Verbindung, wobei Letztere aufgrund der durch die Methylgruppe erhöhten Elektronendichte des Diens eher noch reaktiver sein sollte. Das für die Synthese der Modellverbindung **104** benötigte (*E,E*)-Hexa-2,4-dienol (**98**, Abb. 22) ist im Gegensatz zur C-2-methylierten Verbindung **148** (Abb. 38) käuflich zu erwerben und vereinfacht den Zugang zum Ausgangsmaterial der folgenden Testreaktionen. Zunächst wurde die Abhängigkeit der Ausbeute von der verwendeten Verdünnung untersucht, die einen Einfluss auf die möglicherweise auftretende Polymerisierung haben sollte. Hierfür wurde die lichtinduzierte Isomerisierung mit Iod und die darauf folgende Cyclisierung in unterschiedlichen Mengen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde fünf Minuten bestrahlt und nach Zugabe von drei Äquivalenten BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> eine Stunde bei -78 °C gerührt.

**Tabelle 1.** Untersuchungen zum Einfluss der Verdünnung während der Isomerisierung und IMDA.

Eintrag	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> in mL	Zugabe CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> nach Bestrahlung	Ausbeute
1	6 (0.086 M)	–	20%
2	10 (0.052 M)	–	26%
3	10 (0.052 M)	10 mL (0.026 M)	22%
4	10 (0.052 M)	35 mL (0.012 M)	16%
5	25 (0.020 M)	–	65%

Erste Versuche mit der in der Literatur angegebenen Konzentration von 0.086 M verliefen mit einer Ausbeute von lediglich 20% (Eintrag 1, Tabelle 1).<sup>[72]</sup> Eine leicht geringere Konzentration von 0.052 M resultierte in einer geringen, einstelligen Ausbeutesteigerung auf 26% (Eintrag 2). Um zu überprüfen, ob die höhere Verdünnung nur für den IMDA-Schritt und die Vermeidung einer Polymerbildung nach Zugabe der Lewisäure nötig ist, wurde nach der Bestrahlung und vor Zugabe der Lewisäure die Lösungsmittelmenge erhöht. Dies hatte jedoch keine positiven Auswirkungen auf die Ausbeute (Einträge 3 und 4). Erst eine Verringerung der Konzentration auf 0.02 M sowohl bei der

Bestrahlung als auch bei der IMDA-Reaktion ergab eine akzeptable Ausbeute von 65% (Eintrag 5). Diese Ergebnisse scheinen für einen Einfluss der Verdünnung während der *cis/trans*-Isomerisierung zu sprechen. Betrachtet man die Aussagen in der Literatur zu ähnlichen Reaktionen, findet man jedoch widersprüchliche Angaben. Während Ley *et al.* bei ihrer Synthese von Equisetin zur Cyclisierung des  $\beta$ -Ketothioesters **94** eine Konzentration von 0.023 M verwenden (Abb. 22),<sup>[55]</sup> und auch Gao *et al.* für die Isomerisierung und IMDA-Reaktion der  $\beta$ -Ketothioester-Vorstufe **121** von Cryptocin (**14**) diese Konzentration bzw. eine noch niedrigere von 0.01 M zur biomimetischen Equisetinsynthese wählten (Abb. 24 und 26),<sup>[54, 75a]</sup> scheint Theodorakis *et al.* die eingangs erwähnte Isomerisierung und Cyclisierung des Aldehyds bei einer Konzentration von 0.084 M gelungen zu sein (Abb. 22).<sup>[72]</sup> Auch die IMDA/Roskamp-Dominosequenz von Gao *et al.* erfolgte bei deutlich höheren Konzentrationen von 0.164 M (Abb. 23)<sup>[73]</sup> wie auch die Cyclisierung des  $\beta$ -Ketothioesters durch Ang Li, die bei einer Konzentration von 0.203 M stattfand,<sup>[92]</sup> jedoch verliefen beide Synthesen ohne vorherige Bestrahlung. Diese Beobachtungen sprechen für Ausbeuteeinbußen in Folge einer lichtinduzierten radikalischen Polymerisation während der Isomerisierung. Höhere Verdünnungen als die angegebenen wurden aufgrund der benötigten, unpraktikabel großen Lösungsmittelmenge nicht getestet.

Weitere Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden unter Variation der Isomerisierungsbedingungen und der Lewissäure unternommen. Die Reaktionen wurden bei einer Konzentration von 0.02 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt und nach Zugabe der Lewissäure 10 Minuten bei -78 °C gerührt.

**Tabelle 2.** Variation der Isomerisierungs- und Cyclisierungsbedingungen der Diels-Alder-Reaktion. Alle Ansätze wurden in 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (133 mg Edukt/30 mL) durchgeführt. Die Lewissäure wurde bei -78 °C zugefügt und die Ansätze weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe einer konz. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gestoppt wurde. (\*noch Ausgangsmaterial vorhanden.)

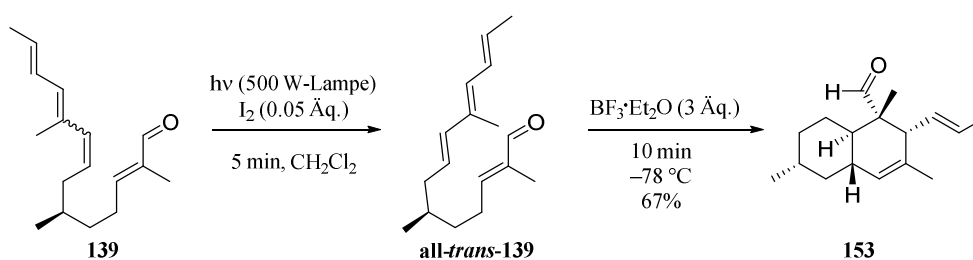
Eintrag	I <sub>2</sub> (Äq.)	Bestrahlungsdauer bei RT	Lewissäure	Ausbeute
1	–	–	3.0 Äq. BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	42%
2	0.05	10 min ohne Bestrahlung	3.0 Äq. BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	42%
3	0.05	5 min	1.0 Äq. BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	37%*
4	0.05	5 min	2.0 Äq. BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	42%*
5	0.05	5 min	3.0 Äq. BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	70%
6	0.05	5 min	1.0 Äq. Me <sub>2</sub> AlCl	–

Um den Einfluss der Isomerisierung auf die Ausbeute zu bestimmen, wurde die Reaktion zunächst ohne vorherige I<sub>2</sub>-Zugabe und Bestrahlung durchgeführt (Eintrag 1, Tabelle 2). Aufgrund des *E/Z*-Verhältnisses von 3:2 nach der Wittigreaktion wäre mit einer Maximalausbeute von 66% zu rechnen gewesen. Es wurden 42% des Decalinsystems nach Zugabe von drei Äquivalenten BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> und 10-minütigem Rühren bei -78 °C erhalten. Da die Bedingungen der Bestrahlung in den vorangegangenen Versuchen einen Einfluss auf die Ausbeute zu haben schienen, wurde als nächstes untersucht, ob eine Bestrahlung generell notwendig ist oder die Homolyse des Iods zum Teil schon bei

Tageslicht stattfindet (Eintrag 2). Die isolierte Ausbeute von ebenfalls 42% lässt jedoch darauf schließen, dass keine Isomerisierung stattgefunden hat und bestätigt diese Vermutung nicht. Möglicherweise hätte eine Verlängerung der Isomerisierungszeit zum Erfolg geführt.<sup>[90]</sup> Zur Bestimmung der optimalen Menge an Lewisäure wurde die Reaktion unter Katalyse von 1.0, 2.0 bzw. 3.0 Äquivalenten  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  durchgeführt (Einträge 3, 4 und 5). Während die Versuche unter Verwendung von 1.0 bzw. 2.0 Äquivalenten Lewisäure Ausbeuten von lediglich 37% bzw. 42% aufwiesen, konnte unter Einsatz von 3.0 Äquivalenten  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  eine Ausbeute von 70% erzielt werden. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass bei den beiden Versuchen mit geringerer Ausbeute noch nicht cyclisiertes Ausgangsmaterial isoliert werden konnte, während bei Eintrag 5 ein vollständiger Umsatz zu beobachten war. Wären die Reaktionen der Vergleichbarkeit wegen nicht nach 10 Minuten abgebrochen worden, hätte die Ausbeute der Versuche 3 und 4 bei verlängerter Reaktionszeit vermutlich ebenfalls höher gelegen. Durch die Verwendung von 3.0 Äquivalenten Lewisäure lässt sich die Reaktionszeit somit deutlich verkürzen.  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  als alternative Lewisäure nach Theodorakis *et al.* führte hingegen zur Zersetzung (Eintrag 6) und wurde aufgrund der erfolgreichen Verläufe mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  nicht erneut eingesetzt.

Die Verwendung einer Ester- anstelle der Aldehydgruppe als elektronenziehender Gruppe würde die Handhabung des IMDA-Ausgangsstoffs vermutlich vereinfachen. Jedoch finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zum Erfolg einer solchen Cyclisierung. Während die in der Einleitung geschilderte Lewisäure-katalysierte Cyclisierung der Lovastatin-Vorstufe mit 58% Ausbeute und 9:1 *d.r.* erfolgreich verläuft (Abb. 10),<sup>[32a]</sup> findet die von Murata berichtete IMDA einer ähnlichen Verbindung nur unter thermischen Bedingungen statt.<sup>[93]</sup> In jedem Fall hätte die Herstellung des IMDA-Vorläufers mit Estergruppe nach Gao *et al.* eine Verlängerung der Syntheseroute um mindestens drei Stufen bedeutet.<sup>[73]</sup>

Eine Übertragung der Reaktionsbedingungen auf den Aldehyd **139** gelang unter den gewählten Bedingungen von Eintrag 5 (Tabelle 2), mit denen das gewünschte C-4-methylierte Decalinsystem **153** in 67% Ausbeute gewonnen werden konnte (Abb. 44).



**Abbildung 44.** Iod-induzierte Isomerisierung und IMDA-Cyclisierung zur Gewinnung des Decalinsystems von SJE 99318-1.

Generell ist eine direkte Umsetzung des Tetraen-Alkohols innerhalb eines Tages nach Isolierung und eine sorgfältige Handhabung der Zwischenprodukte bei niedrigen Temperaturen empfehlenswert, da ansonsten, vermutlich aufgrund von Polymerisierung, ein Abfallen der Ausbeute an Decalinsystem **153** auf nur noch 18–40% beobachtet wird.

Das Diastereomerenverhältnis zwischen dem gewünschten *endo*- und dem *exo*-Produkt der IMDA-Reaktion wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ermittelt und beträgt 9:1. Die hohe Diastereoselektivität lässt auf den klassischen, konzertierten Mechanismus der Diels-Alder-Reaktion schließen. Die Methylgruppe an C-6, welches dem aus dem (*R*)-(+)-Citronellal stammenden Stereozentrum entspricht, nimmt bevorzugt eine äquatoriale Stellung ein und dirigiert somit die Bildung der anderen Stereozentren (Abb. 45). Durch den Einsatz der Lewissäure wird dabei der *endo*-Übergangszustand begünstigt und dessen Produkt folglich bevorzugt erhalten.

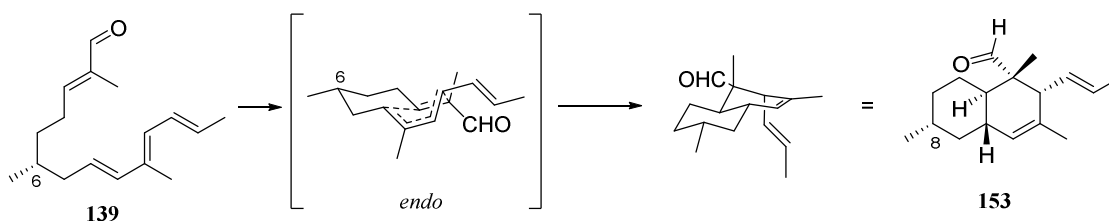


Abbildung 45. Verlauf der IMDA-Reaktion über den *endo*-Übergangszustand.

Eine Abtrennung des unerwünschten Diastereomers ist auf dieser Stufe nicht möglich. Eine Reduktion zum entsprechenden polareren Alkohol, angelehnt an Vederas *et al.*, ermöglicht jedoch die Gewinnung des reinen Hauptdiastereomers nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Abb. 46).<sup>[32a]</sup> Für die Reduktion haben sich hierbei LiAlH<sub>4</sub> in Et<sub>2</sub>O oder NaBH<sub>4</sub> in THF/MeOH (1:1) als geeignet erwiesen, während mit DIBAL-H, vermutlich aufgrund des sterisch anspruchsvollen quartären Zentrums in  $\alpha$ -Position zur Aldehydgruppe, kein Umsatz festgestellt werden konnte. Durch eine anschließende Swern-Oxidation kann der nun isomerenreine Aldehyd **153** in 99% Ausbeute gewonnen werden.

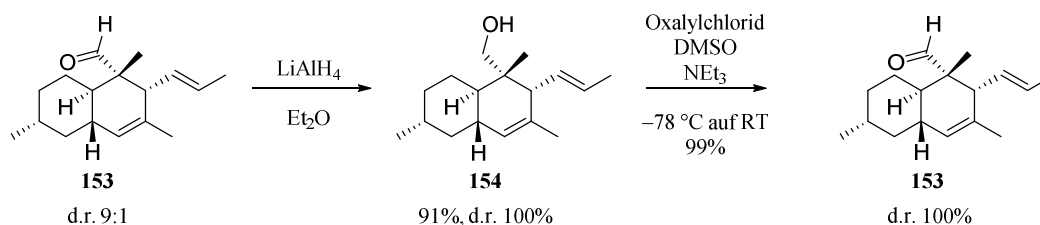
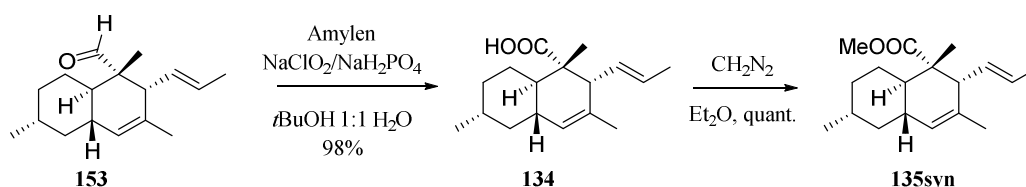


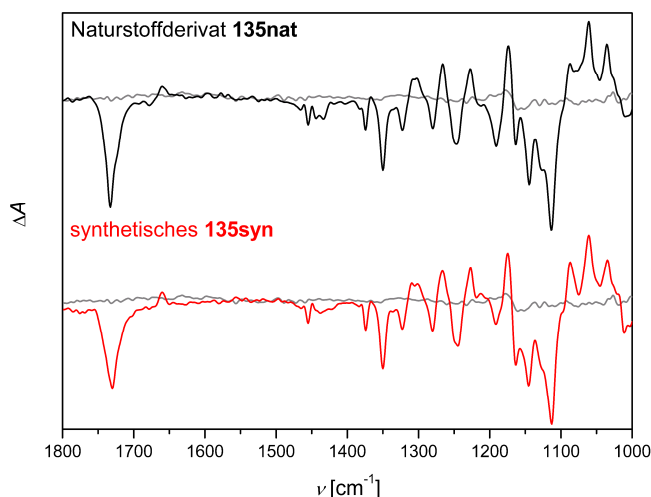
Abbildung 46. Reduktion des Decalinaldehyds **153** zur chromatographischen Abtrennung des unerwünschten Diastereomers auf Stufe des Alkohols **154** und Reoxidierung zum isomerenreinen Produkt unter Swern-Bedingungen.

Die Überführung des Aldehyds **153** in die zur Kupplung benötigte Säure **134** gelang mit Hilfe einer Pinnick-Oxidation nach einer abgewandelten Vorschrift von Juan *et al.* in 98% Ausbeute (Abb. 47).<sup>[94]</sup> Die bekannte Fähigkeit der Pinnick-Oxidation, auch mit sterisch gehinderten Gruppen reagieren zu können, macht sie in diesem Fall zur Methode der Wahl. Ein Zusatz des hundertfachen Überschusses an Amylen verhindert dabei effektiv die Addition der im Laufe der Reaktion entstehenden hypochlorigen Säure (HOCl) an die beiden Doppelbindungen.



**Abbildung 47.** Pinnick-Oxidation zur Decalinsäure **134** und Veresterung mit Diazomethan im analytischen Maßstab.

Eine analytische Menge wurde analog zum Naturstoffderivat **134**, welches durch oxidative Spaltung erhalten worden war, mit Hilfe von Diazomethan quantitativ in den Methylester überführt (Abb. 47). Ein Vergleich der VCD-Spektren beider Derivate zeigt eine perfekte Übereinstimmung und belegt die korrekte Bestimmung der zuvor aus NOESY-NMR-Daten und dem Vergleich der gemessenen mit *in silico* generierten VCD-Spektren erhaltenen relativen und absoluten Konfiguration (Abb. 48, vgl. Abb. 32).



**Abbildung 48.** Vergleich der VCD-Spektren des durch Abbau aus SJE-99318-1 und Veresterung gewonnenen Decalinesters **135nat** (schwarz) mit dem synthetisch gewonnenen Decalinester **135syn** (rot). Beide Spektren zeigen über den gesamten Wellenlängenbereich eine hervorragende Übereinstimmung.

### 3.1.3.1 Synthese des Tetramsäurebausteins

Die literaturbekannte O-benzylierte Tetramsäure **155**, die in zwei Stufen aus *N*-Boc-*O*-benzyl-L-threonin (**156**) nach Jouins Methode mit Meldrumsäure (**65**) zugänglich ist, wurde als Testsubstanz für die direkte Kupplung an Decalinsäure **134** gewählt (Abb. 49).

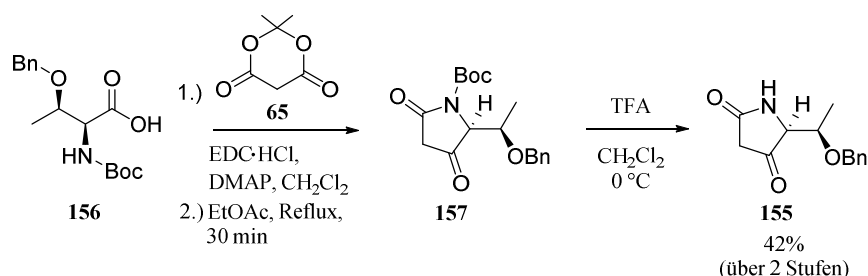


Abbildung 49. Synthese der Modelltetramsäure **155**.

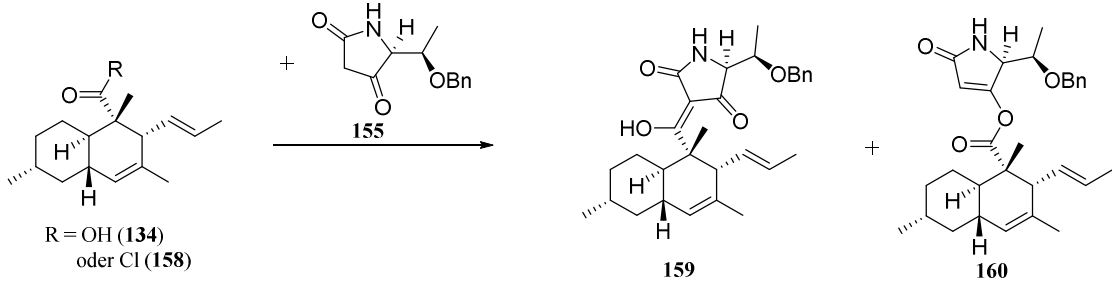
Nach einer Vorschrift von Burgess *et al.* wurde *N*-Boc-*O*-Bzl-L-threonin (**156**) mit Meldrumsäure (**65**), DMAP und EDC-Hydrochlorid umgesetzt. Nach Aufarbeiten und anschließendem 30-minütigen Refluxieren in EtOAc wurde die Tetramsäure **157** erhalten. Die Boc-Gruppe wurde durch Rühren mit TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C entfernt. Nach Fällung aus Diethylether konnte Tetramsäure **155** in einer Ausbeute von 42% über zwei Stufen gewonnen werden.<sup>[95]</sup>

### 3.1.3.2 Versuche zur direkten Kupplung der Decalinsäure an den Tetramsäurebaustein

Nachdem beide benötigten Bausteine verfügbar waren, wurde nun versucht, eine direkte Kupplung zur 3-acylierten Tetramsäure **159** zu erreichen. Hierbei wurden verschiedene sauer und basisch katalysierte Varianten getestet (Tabelle 3).

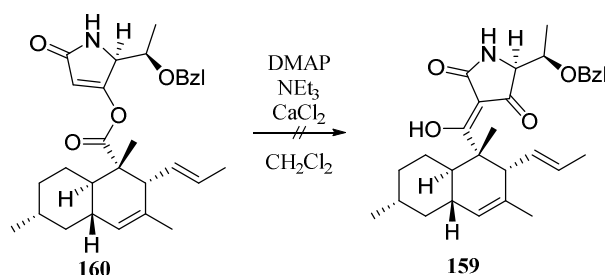
Für die meisten Versuche war der Einsatz des Acylchlorids **158** notwendig, welches aus Carbonsäure **134** mit Hilfe von Thionylchlorid und DMF in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewonnen wurde. Zunächst wurde die Kupplungsmethode von Jones *et al.* untersucht, die durch einen Überschuss an BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O ohne Lösungsmittel eine direkte Einführung verschiedener Acylchloride, u.a. von *2E,4E*-Hexadiensäurechlorid, in die 3-Position von Tetramsäuren erreicht hatten.<sup>[96]</sup> Die Produkte werden als BF<sub>2</sub>-Komplexe erhalten und können durch Rühren in Methanol freigesetzt werden. Die Anwendung der Methode auf das vorliegende Beispiel verlief, vermutlich aufgrund der harschen Bedingungen, unter der Bildung einer komplexen Mischung (Eintrag 1). Ein Wechsel zu basischen Bedingungen hatte keine Verbesserung zur Folge. Der Gebrauch von 1.0 bzw. 1.5 Äquivalenten Pyridin führte lediglich zur Bildung des 4-O-Acylproduktes **160** in geringer Ausbeute (Einträge 2 und 3). Das gleiche Produkt wurde bei der Verwendung von NEt<sub>3</sub> unter Zusatz von MgCl<sub>2</sub> erhalten, allerdings in einer höheren Ausbeute von 53% (Eintrag 4).<sup>[97]</sup>

**Tabelle 3.** Versuche zur direkten Kupplung der Decalinsäure **134** an Tetramsäure **155**. Es fand ausschließlich die Bildung des O-Acylproduktes **160** statt.



	<b>R</b>	<b>Additiv</b>	<b>LM</b>	<b>T</b>	<b>t</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>1</b>	Cl	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	–	75 °C	3 h	–
<b>2</b>	Cl	Pyridin (1.0 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	48 h	Spuren <b>160</b>
<b>3</b>	Cl	Pyridin (1.5 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	2.5 h	Spuren <b>160</b>
<b>4</b>	Cl	NEt <sub>3</sub> (2.4 Äq.), MgCl <sub>2</sub> (1.2 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	2 h	53% <b>160</b>
<b>5</b>	Cl	LiHMDS (2.0 Äq.)	THF	–78 °C auf RT	1 h	39% <b>160</b>
<b>6</b>	Cl	LDA (4.0 Äq.)	THF	–78 °C auf RT	1 h	( <b>160</b> – HOBn)
<b>7</b>	Cl	Me <sub>3</sub> SiCl, NaI, NEt <sub>3</sub> , TMSOTf	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78 °C auf RT	24 h	–
<b>8</b>	OH	DCC, DMAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	24 h	34% <b>160</b>

Auch beim Einsatz von Lithiumbasen fand lediglich eine O-Acylierung statt. Während die Reaktion mit LiHMDS Verbindung **160** in 39% Ausbeute ergab, konnte mit LDA nur das in der Tetramsäure-Seitenkette eliminierte O-Acylprodukt erhalten werden, das auch für die Pyridin-vermittelten Reaktionen das Hauptprodukt darstellte (Einträge 5 und 6). Der Versuch, durch eine vorherige Bildung des Trimethylsilylenolethers nach Mukaiyama-Aldol-Bedingungen eine Reaktion unter TMSOTf-Katalyse über den C-3-Kohlenstoff zu bevorzugen, verlief ebenfalls erfolglos.<sup>[98]</sup> Es konnte kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 7). Um im Folgenden eine Umlagerung des O-Acyl- in das C-Acylprodukt untersuchen zu können, wurde die 4-O-acylierte Verbindung **160** gezielt unter Steglich-Bedingungen mit DCC und DMAP aus der freien Decalinsäure **134** in einer Ausbeute von 34% hergestellt (Eintrag 8). Eine Umlagerung mit DMAP und NEt<sub>3</sub> unter Zusatz von CaCl<sub>2</sub> verlief jedoch ohne Erfolg (Abb. 50). Eine Erklärung hierfür liefert Yodas Studie, derzufolge Acyl-Reste mit quartärem Zentrum in  $\alpha$ -Position der Verschiebung im Gegensatz zu einfach verzweigten oder linearen Resten nicht unterworfen werden können.<sup>[67]</sup>



**Abbildung 50.** Fehlgeschlagene Umlagerung zum C-Acylprodukt **159**. Das quartäre Zentrum in  $\alpha$ -Position der wandernden Acylgruppe verhindert einen erfolgreichen Verlauf der Reaktion.

## 3.1.3.3 Lineare Synthese

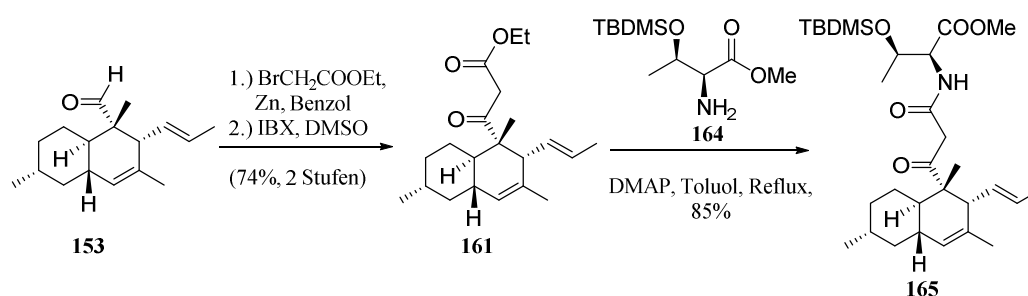
Nach diesen unbefriedigenden Ergebnissen sollte die Synthese von SJE 99318-1 auf dem klassischen Weg der Equisetinsynthese nach Ley durch Aufbau der Tetransäure aus einem offenkettigen, mit dem *trans*-Decalinsystem verbundenen  $\beta$ -Ketoamid erfolgen. Decalinsäure **134** muss hierfür zunächst zum entsprechenden  $\beta$ -Ketoester **161** umgesetzt werden. Eine Überführung der Decalinsäure in den für die weitere Synthese benötigten  $\beta$ -Ketoester-Baustein mit Hilfe verschiedener Varianten der Masamune-Reaktion verlief allerdings erfolglos (Tabelle 4).

**Tabelle 4.** Versuche zur Synthese des  $\beta$ -Ketoesters **161** aus Decalinsäure **134**.

Eintrag	R	LM	T	Additiv	Ausbeute
1		THF	RT	MgCl <sub>2</sub>	–
2		THF	RT	MgCl <sub>2</sub> Pr	–
3	-Cl	THF	RT	MgCl <sub>2</sub>	–
4	-Cl	THF	RT	<i>n</i> -BuLi/2,2'-Bipyridin	–

Weder eine Umesterung des mit *N,N*-Carbonyldiimid (CDI) gewonnenen Aktivesters **162** mit Monomethylmalonat-Kaliumsalz (**163**) unter Zusatz von MgCl<sub>2</sub> nach Rodríguez *et al.*<sup>[99]</sup> (Eintrag 1, Tabelle 4) noch eine Verwendung des besser löslichen MgCl<sub>2</sub>Pr nach Balducci *et al.*<sup>[100]</sup> lieferten den gewünschten  $\beta$ -Ketoester (Eintrag 2). Eine Verwendung des entsprechenden Säurechlorids aufgrund seiner, verglichen mit dem Aktivester besseren sterischen Zugänglichkeit, ergab das Produkt nur in Spuren, die mittels HPLC-MS-Untersuchungen nachgewiesen wurden (Eintrag 3). Die Generierung der Lithium- anstelle der Magnesiumenolate des Malonsäurebausteins durch den Einsatz von *n*-BuLi nach Hayashi *et al.* hatte keinen Umsatz zur Folge (Eintrag 4).<sup>[101]</sup>

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Herstellung des  $\beta$ -Ketoesters mit Hilfe einer Reformatzki-Reaktion am Decalinaldehyd **153** nach einer abgewandelten Vorschrift von Theodorakis *et al.* erfolgen.<sup>[72]</sup> Die Umsetzung des Aldehyds **153** mit der zinkorganischen Verbindung gelang und nach abschließender Oxidation der zwischenzeitlich erhaltenen diastereomeren  $\beta$ -Hydroxyester mit IBX in DMSO bei 80 °C konnte  $\beta$ -Ketoester **161** in 74% Ausbeute über zwei Stufen neben 18% reisoliertem Edukt gewonnen werden (Abb. 51).



**Abbildung 51.** Reformatzki-Reaktion zur Gewinnung des  $\beta$ -Ketoesters **161** aus Decalinaldehyd **153** und anschließende Aminolyse zu Verbindung **164**.

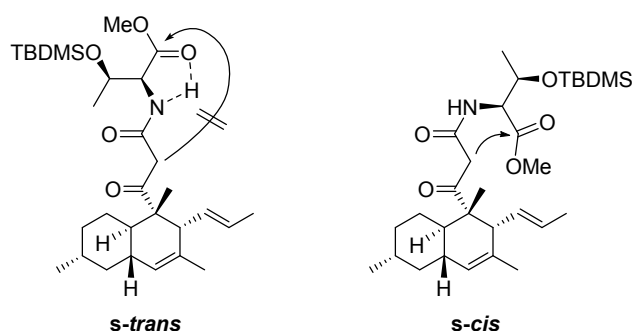
Im Folgenden wurde Verbindung **161** in Anlehnung an eine Vorschrift von Danishefsky *et al.* unter Verwendung von DMAP als Base, einer Aminolyse durch den als TBDMS-Ether geschützten L-Threoninmethylester **164** unterzogen.<sup>[53]</sup> Amid **165** konnte hierbei in einer Ausbeute von 85% erhalten werden und sollte als Ausgangsmaterial für eine Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zu Tetransäure **166** dienen, die durch Schutzgruppenabspaltung in lediglich einem Schritt zum Zielmolekül hätte umgesetzt werden können. Allerdings blieben die Cyclisierungsversuche unter Einsatz frisch hergestellten Natriummethanolats unter allen untersuchten Bedingungen erfolglos (Tabelle 5).

**Tabelle 5.** Gescheiterte Versuche zur Lacey-Dieckmann-Cyclisierung des Amids **165**.

Eintrag	NaOMe	LM	T	t	Ergebnis
1	1.0 Äq.	MeOH	RT	18 h	Kein Umsatz
2	2.0 Äq.	MeOH	50 °C	1 h	Kein Umsatz
3	1.0 Äq.	Toluol	85 °C	12 h	Kein Umsatz
4	1.0 Äq.	Toluol	Reflux	2 h	Kein Umsatz

Wurde zunächst zur Vermeidung einer möglichen Racemisierung an C-5' der Tetransäure bei Raumtemperatur unter Verwendung eines Äquivalents Base gearbeitet, wie es den Bedingungen der Equisetinsynthese Leys entspricht, konnte selbst bei einer Verdopplung der Menge an NaOMe und einer Erhöhung der Temperatur auf 50 °C kein Umsatz festgestellt werden (Einträge 1 u. 2, Tabelle 5). Als Erklärung wird eine starke Bevorzugung der *s-trans*-Konformation der Amidbindung vermutet, welche durch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Amidproton und der Carbonylgruppe des Threoninbausteins hervorgerufen wird und die ein Einnehmen der für die Cyclisierung erforderlichen

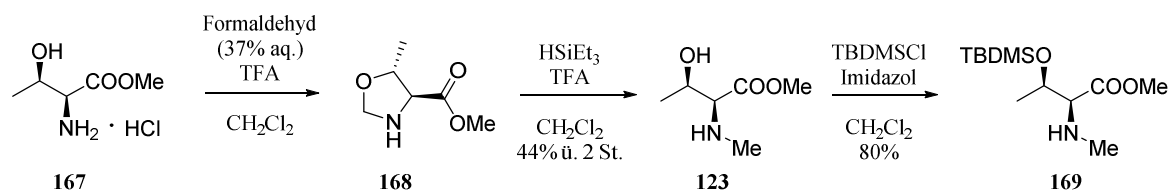
*s-cis*-Konformation verhindert (Abb. 52). Auch Reaktionstemperaturen von 85 °C bzw. 110 °C zeigten keine Verbesserung (Einträge 3 u. 4, Tabelle 5).



**Abbildung 52.** Darstellung der für die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung notwendigen *s-cis*-Konformation von Amid **165** und der vermutlich durch die Wasserstoffbrücke des Amidprotons mit der Estercarbonylgruppe stark bevorzugten *s-trans*-Konformation.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit den von Pfaltz und Suzuki berichteten Schwierigkeiten bei ihrer Synthese von Macrocidin A (**5**, Abb. 3).<sup>[102]</sup> Auch hier verhinderte das freie Amidproton eine erfolgreiche Cyclisierung zur Tetransäure.

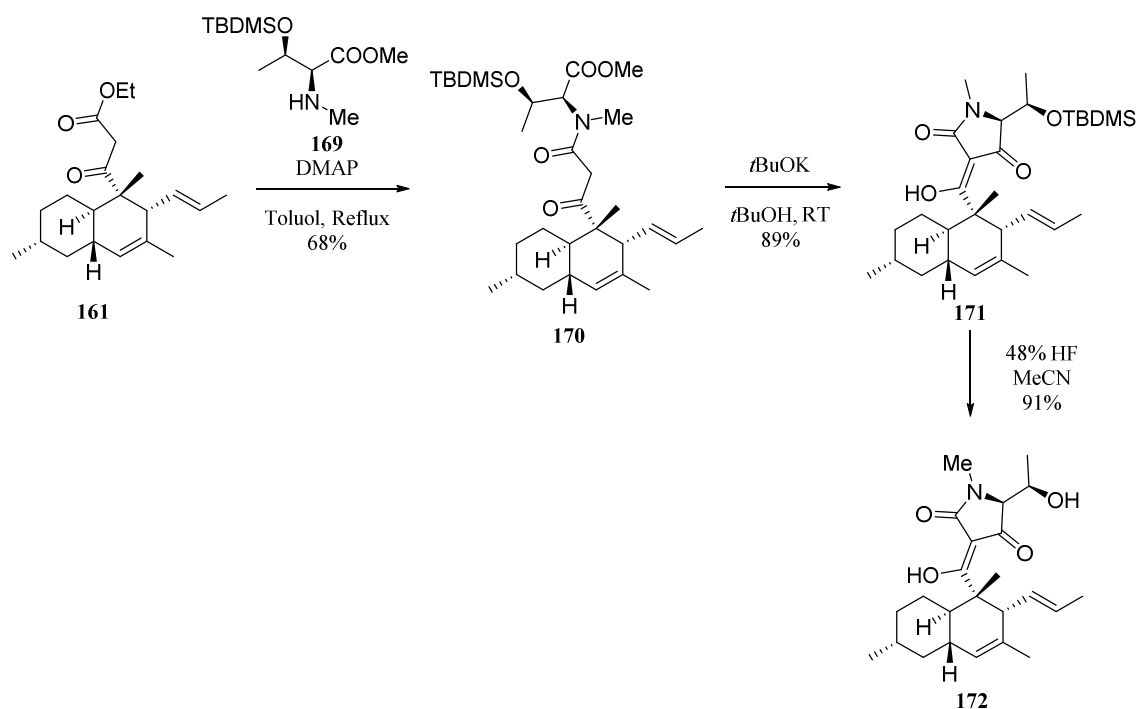
Um abschließend zu klären, ob die Wasserstoffbrücke das Problem des ausbleibenden Ringschlusses verursacht und eine Blockade der freien Amidfunktion eine Cyclisierung ermöglichen würde, sollte das N-methylierte Derivat der Zielverbindung hergestellt werden. Hierfür musste zunächst der N-methylierte Threonin-Baustein **169** synthetisiert werden (Abb. 53).



**Abbildung 53.** Synthese des N-methylierten Aminosäurebausteins **169**.

L-Threonin wurde zunächst durch Refluxieren in methanolischer HCl, hergestellt durch Eintropfen von Acetylchlorid oder Thionylchlorid in Methanol, quantitativ in sein Methylester-Hydrochlorid (**167**) überführt. Nach einer Methode von Schöllkopf *et al.* wurde dieses mit Formaldehyd in das Oxazolidin **168** überführt.<sup>[103]</sup> Anschließend kann das durch säurekatalysierte Ringöffnung erhaltene Iminiumion mit Triethylsilan in einer Ausbeute von 44% über zwei Stufen zum N-methylierten Threoninmethylester **123** reduziert werden. Nach Blockierung der Hydroxygruppe mit TBDMSCl wurde der benötigte N-methylierte Aminosäure-Baustein **169** in einer Ausbeute von 80% erhalten.

Die Aminolyse des  $\beta$ -Ketoesters **161** unter Verwendung von DMAP ergab Amid **170** in einer Ausbeute von 68% (Abb. 54). Eine anschließende Lacey-Dieckmann-Cyclisierung mit zwei Äquivalenten Natriummethanolat in Methanol unter milden Bedingungen zu Tetramsäure **171** bei Raumtemperatur verlief erfolgreich. Die TBDMS-Gruppe schirmt hierbei das entstehende C-5'-Zentrum ab und schützt es vor Racemisierung. Nach 14-stündigem Rühren konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Allerdings bewirkte eine Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel, dass Verbindung **171** nur in einer Ausbeute von 60% isoliert werden konnte.

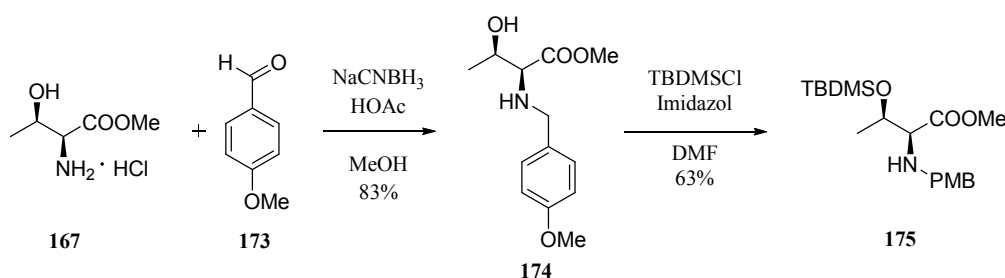


**Abbildung 54.** Synthese der N-methylierten 3-Decalinoyltetramsäure **172** durch Aminolyse, Lacey-Dieckmann-Cyclisierung und Spaltung des TBDMS-Ethers mit 48%iger, wässriger HF.

Dieser Verlust lässt sich auf die Besonderheit der 3-Acyltetramsäuren in Bezug auf ihre Wechselwirkung mit Metallionen zurückführen. Die im Kieselgel als Verunreinigungen enthaltenen Metalle werden von der Tetramsäure gebunden und erhöhen ihre Polarität drastisch, wodurch diese nicht weiter eluiert. In der Literatur wird berichtet, dass sich dieses Phänomen in manchen Fällen zum Vorteil einsetzen lässt.<sup>[104]</sup> Während die Verunreinigungen zunächst von der Säule gewaschen werden, kann die Tetramsäure zum Schluss durch eine Cyclohexan/MeOH-Mischung eluiert werden. Die Tetramsäuren werden dabei als Metallchelate und aufgrund der beiden möglichen Chelatformen oft in zwei separaten Fraktionen erhalten. Trotz Waschens der Kieselgelsäule mit Cyclohexan/MeOH konnte im vorliegenden Fall jedoch kein weiteres Produkt von der Säule gewonnen werden. Eine spätere Wiederholung des Versuchs unter Verwendung von 1.2 Äquivalenten *t*BuOK in *t*BuOH führte neben einer Verkürzung der Reaktionszeit auf eine Stunde nach chromatographischer Reinigung an  $C_{18}$ -Umkehrphasenmaterial auch zu einer Steigerung der Ausbeute auf 89%. Die Reinigung an

Umkehrphasenmaterial wurde im Folgenden bei den meisten Tetramsäureverbindungen durchgeführt und hat sich als Reinigungsmethode bewährt. Nach der Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe durch zehnmütiges Rühren mit 48%iger, wässriger HF in Acetonitril konnte das N-Methyl-Derivat **172** von SJE 99318-1 in einer Ausbeute von 91% gewonnen werden.

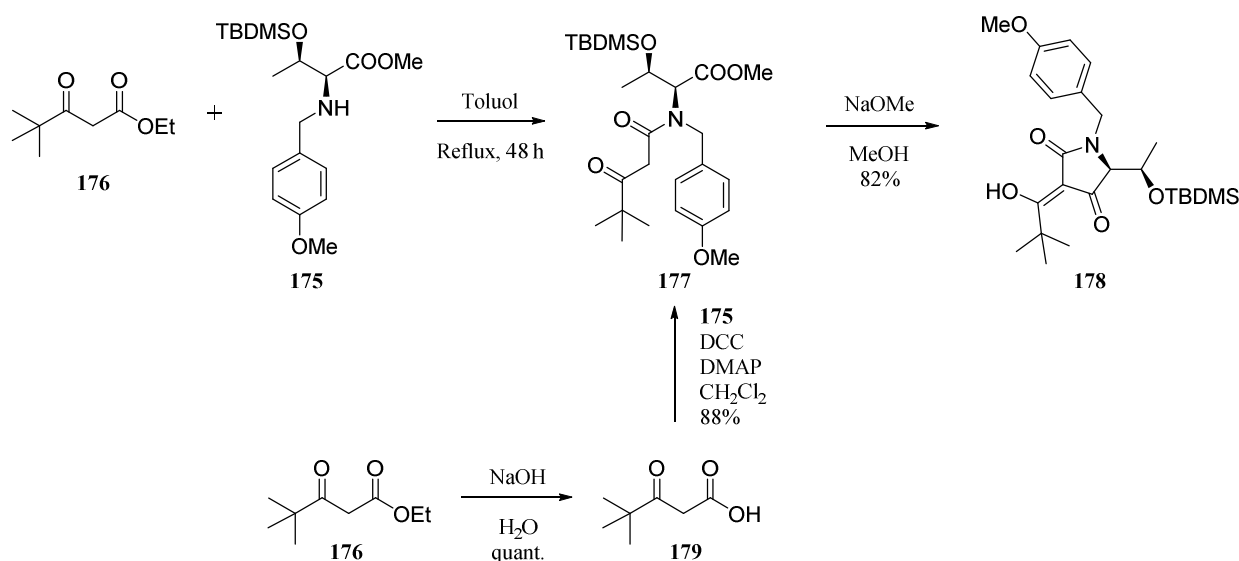
Die erfolgreiche Cyclisierung der N-Methylverbindung stellt den Beweis für die zuvor aufgestellte Theorie dar, wonach eine Blockierung der freien Amidfunktion für die weitere Synthese essentiell ist. Eine hierfür geeignete Schutzgruppe sollte aufgrund einer möglichen Racemisierung des Stereozentrums an C-5' der Tetramsäure nicht unter basischen Bedingungen abgespalten werden. Auch eine sauer spaltbare Schutzgruppe ist aufgrund der hohen Eliminierungstendenz der Hydroxygruppe in der Seitenkette riskant, während sich der Einsatz einer hydrogenolytisch entfernbaren Schutzgruppe aufgrund der im Decalinbaustein enthaltenen Doppelbindungen verbietet. Als Konsequenz dieser Überlegungen fiel die Wahl auf den Einsatz oxidativ spaltbarer Schutzgruppen. Diese wurden an Modellsubstanzen mit Pivaloylrest anstelle des aufwendig zu synthetisierenden Decalinsystems getestet. Zunächst wurde die *para*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe auf ihre Eignung hin untersucht. Die benötigte N-PMB-geschützte Aminosäure **175** wurde ausgehend von L-Threoninmethylester-Hydrochlorid (**167**) in zwei Stufen synthetisiert (Abb. 55).



**Abbildung 55.** Synthese der N-PMB-geschützten Aminosäure **175** durch reduktive Aminierung und Umsetzung zum TBDMS-Ether.

Verbindung **167** wurde in einer reduktiven Aminierung unter Verwendung von NaCNBH<sub>3</sub> in MeOH mit *p*-Methoxybenzaldehyd in 83% Ausbeute zum PMB-geschützten Threoninmethylester **174** umgesetzt.<sup>[105]</sup> Nach Blockierung der Hydroxylgruppe mit TBDMSCl und Imidazol in DMF wurde Aminosäurebaustein **175** in 63% Ausbeute erhalten.

Die für die weiteren Untersuchungen benötigte Modellverbindung **178** konnte ausgehend von Pivaloylessigsäureethylester **176** in drei Stufen gewonnen werden (Abb. 56).



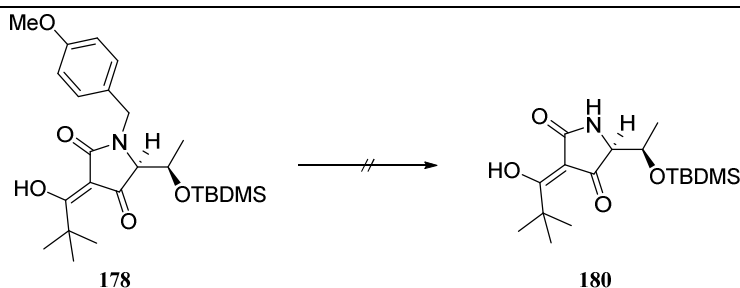
**Abbildung 56.** Synthese der N-PMB-Modellverbindung **178**. Eine vorherige Verseifung und Amidkupplung des Pivaloylessigsäureethylesters führt gegenüber der direkten Aminolyse zu einer deutlichen Ausbeutesteigerung.

Hierbei zeigte die direkte Aminolyse des β-Ketoesters **176** aufgrund des erhöhten sterischen Anspruches der Aminosäure **175** nur einen geringen Umsatz. Eine deutliche Verbesserung wird erzielt, wenn der Ester zunächst mit NaOH in Wasser bei Raumtemperatur verseift und erst anschließend zum Amid gekuppelt wird. Die Aufarbeitung, Isolierung und Lagerung muss hierbei im Kalten erfolgen, um eine Decarboxylierung des Produktes zu verhindern. Die entsprechende β-Ketosäure **179** konnte in quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Nach einer abgewandelten Vorschrift von Wood *et al.* konnte Amid **177** nach einer DCC-vermittelten Kupplung unter Katalyse von 5 mol% DMAP in 88% Ausbeute erhalten werden.<sup>[106]</sup> Das NMR-Spektrum zeigt für diese Verbindung aufgrund einer ausgeprägten Keto-Enol-Tautomerie sowie des Auftretens von Rotameren drei Signalsätze. Eine darauf folgende Lacey-Dieckmann-Cyclisierung mit Natriummethanolat ergab Modelltetransäure **178** in 82% Ausbeute. Diese wurde im Folgenden verschiedensten Bedingungen zur Abspaltung der PMB-Schutzgruppe unterworfen (Tabelle 6).

Zunächst wurde versucht, die Schutzgruppe nach einer Vorschrift von Thorn *et al.* mit vier Äquivalenten Cerammoniumnitrat (CAN), einem Einelektronenüberträger, oxidativ abzuspalten (Eintrag 1).<sup>[107]</sup> Es konnte allerdings nur Zersetzung festgestellt werden. Auch eine Reduzierung der Menge an Oxidationsmittel auf zwei Äquivalente bewirkte keine Verbesserung (Eintrag 2). Bei der Verwendung des milden organischen Oxidationsmittels DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon) konnten zwar durch eine HPLC-MS-Analyse Spuren eines Produktes mit der korrekten Masse

nachgewiesen werden, allerdings hatte sich der Großteil zersetzt (Eintrag 3), weshalb eine weitere Verfolgung dieses Ansatzes nicht zweckmäßig erschien.

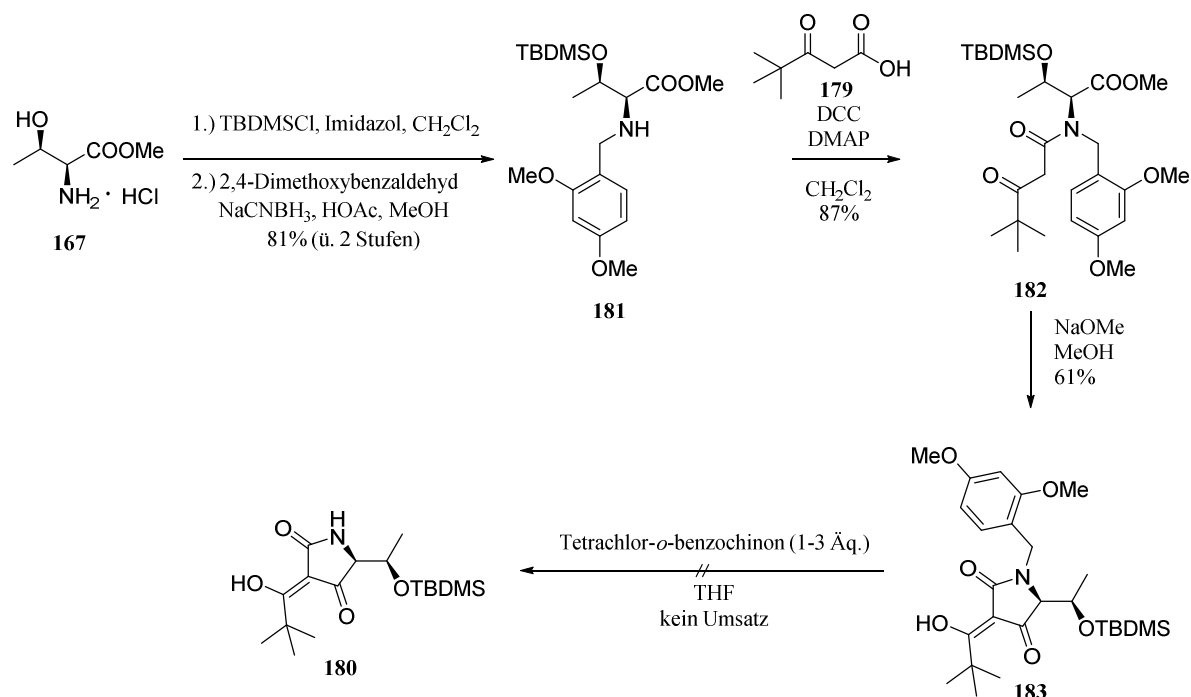
**Tabelle 6.** Versuche zur Abspaltung der PMB-Schutzgruppe.



Eintrag	Reagenz	LM	T	Ergebnis
1	CAN (4.0 Äq.)	MeCN/H <sub>2</sub> O	RT	Zersetzung
2	CAN (2.0 Äq.)	MeCN/H <sub>2</sub> O	RT	Zersetzung
3	DDQ (1.0 Äq.)	MeCN/H <sub>2</sub> O	RT	Zersetzung
4	BCl <sub>3</sub> (0.33 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	Kein Umsatz
5	TFA (10 Äq.)	CHCl <sub>3</sub>	RT	Eliminierung
6	AlCl <sub>3</sub> (10 Äq.)	Anisol	RT	Zersetzung

Neben den zunächst favorisierten oxidativen Abspaltungsprotokollen wurden auch andere, saure Alternativen getestet, die im Falle einer erfolgreichen Abspaltung der PMB-Gruppe den Austausch der TBDMS-Gruppe gegen eine säurestabile Gruppe mit geringer Eliminierungstendenz nötig gemacht hätten. Nach Dyson *et al.* wurde die Spaltung der PMB-Gruppe durch Bortrichlorid getestet (Eintrag 4).<sup>[108]</sup> Hierbei konnte jedoch keinerlei Umsatz festgestellt werden. Das BCl<sub>3</sub> wird vermutlich bevorzugt von den Carbonylgruppen chelatisiert und steht somit, zumindest bei der verwendeten Menge von 0.33 Äquivalenten, für einen Angriff an der PMB-Gruppe nicht mehr zur Verfügung. Ein Versuch zur Spaltung der Schutzgruppe durch TFA nach Ogawa *et al.* bewirkte neben der erwarteten Spaltung des TBDMS-Ethers und dem Auftreten des Eliminierungsproduktes in der Seitenkette keine weiteren Veränderungen am Molekül (Eintrag 5).<sup>[109]</sup> Die Verwendung von AlCl<sub>3</sub> zur Schutzgruppenabspaltung nach Akiyama *et al.* verlief ebenfalls erfolglos (Eintrag 6).<sup>[110]</sup>

Da mit den beiden Oxidationsmitteln CAN und DDQ hauptsächlich eine Zersetzung der Testsubstanz beobachtet wurde, sollte durch die Verwendung der oxidationsempfindlicheren Dimethoxybenzyl-Schutzgruppe (DMB) der Einsatz milderer Oxidationsmittel ermöglicht werden. Die entsprechende Modellverbindung **183** wurde nach dem bekannten Schema ausgehend von L-Threoninmethylester **167** in vier Stufen synthetisiert (Abb. 57).



**Abbildung 57.** Synthese der *N*-2,4-Dimethoxybenzyl-geschützten Modellverbindung **183** und erfolgloser Versuch einer Spaltung mit Tetrachlor-*ortho*-benzochinon.

Die benötigte Aminosäure **181** konnte nach reduktiver Aminierung und Blockierung der Hydroxylfunktion als TBDMS-Ether in 81% über zwei Stufen erhalten werden. Eine DCC-vermittelte Kupplung der Aminosäure mit der freien Pivaloylessigsäure (**179**) lieferte Amid **182** in 87% Ausbeute, welches anschließend einer Lacey-Dieckmann-Cyclisierung unterworfen wurde. Die Modellsubstanz **183** konnte in 61% Ausbeute gewonnen werden. Beim Versuch, die DMB-Gruppe mit Hilfe des mildereren DDQ-Analogons Tetrachlor-*ortho*-benzochinon abzuspalten, konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.

Berichten von Yoshinari *et al.* zu Folge war die oxidative Abspaltung einer *para*-Aminobenzyl-Gruppe wegen ihres sehr niedrigen Oxidationspotentials bei Tetramsäuren in Fällen, in denen sowohl PMB- als auch DMB-Gruppen versagten, erfolgreich.<sup>[102]</sup> Die Verwendung eines freien Amins ist jedoch aufgrund der im Synthesepan enthaltenen Amidkupplung nicht möglich, weswegen es als Nitrogruppe maskiert und vor der Abspaltung durch eine Reduktion in die oxidativ spaltbare *p*-Aminobenzyl-Gruppe überführt werden sollte.<sup>[111]</sup> Die Synthese der *p*-Nitrobenzyl-(PNB)-geschützten Tetramsäure **186** erfolgte nach dem üblichen Schema (Abb. 58).

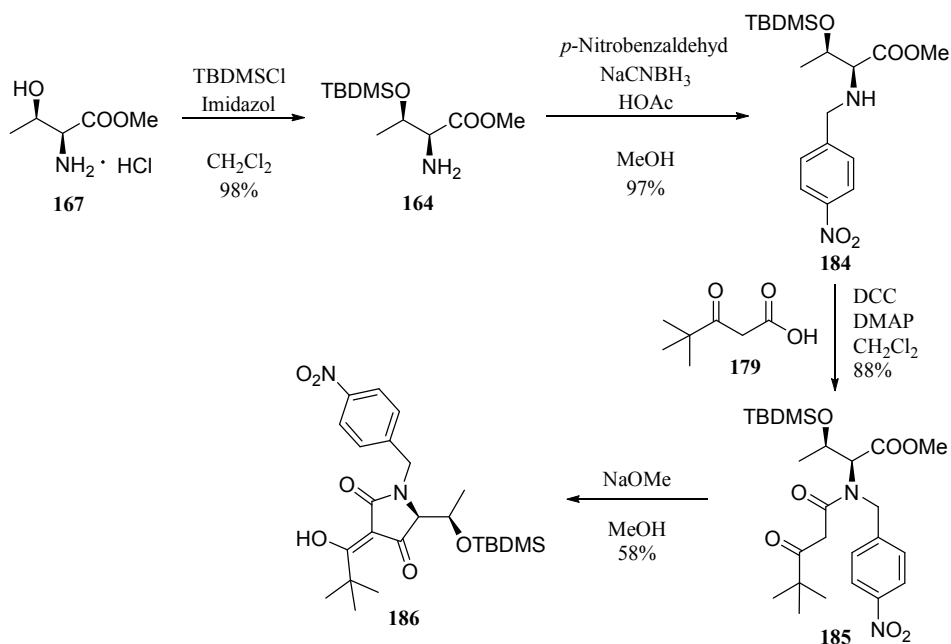


Abbildung 58. Synthese der *para*-Nitrobenzyl-geschützten Modellverbindung **186**.

Die hier als erstes durchgeführte Blockierung der Threonin-Hydroxygruppe als TBDMS-Ether verlief in 98% Ausbeute. Nach reduktiver Aminierung mit *p*-Nitrobenzaldehyd und NaCNBH<sub>3</sub> konnte Aminosäure **184** in 97% Ausbeute gewonnen werden. Diese wurde durch eine DCC- und DMAP-vermittelte Amidkupplung in 88% Ausbeute in Verbindung **185** überführt, welche nach einer Lacey-Dieckmann-Cyclisierung die gewünschte Modellverbindung **186** in 58% Ausbeute ergab.

Für die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe erwies sich Natriumdithionit (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) als geeignetes Reagenz. Angelehnt an Vorschriften von Park *et al.* und Yang *et al.* wurde die Modellschubstanz **186** in EtOH/H<sub>2</sub>O mit drei Äquivalenten Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> bei 55 °C gerührt (Abb. 59).<sup>[112]</sup>

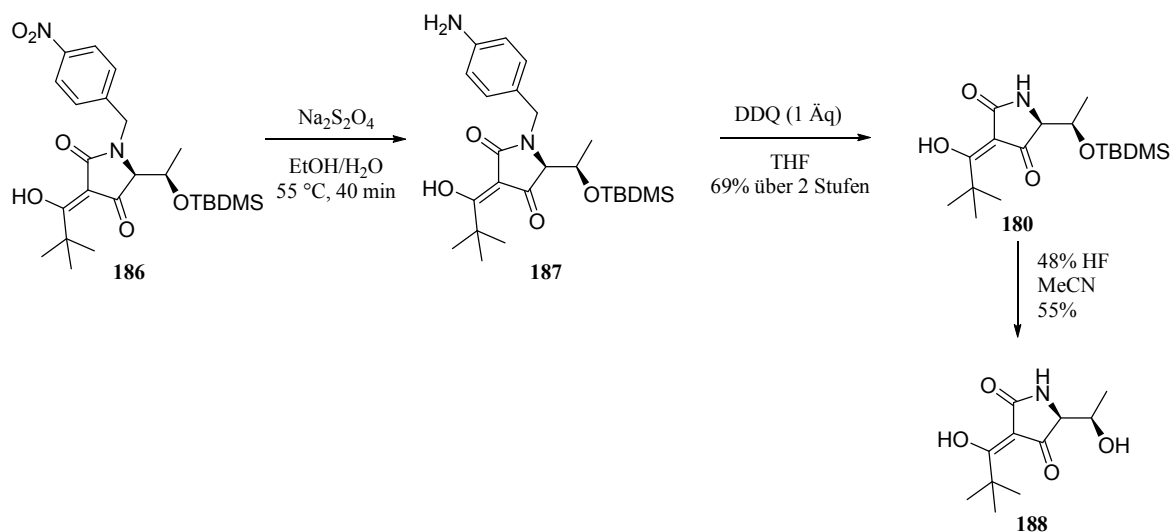


Abbildung 59. Reduktion der Nitrogruppe mit Hilfe von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> und erfolgreiche Spaltung der Schutzgruppe mit DDQ.

Eine HPLC-MS-Analyse und ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nach 40 Minuten zeigten einen nahezu vollständigen Umsatz und wenig andere Verunreinigungen, weswegen das Produkt ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet wurde. Führt man die Reaktion bei der in der Literatur beschriebenen Reaktionstemperatur von  $70\text{ }^\circ\text{C}$  durch, kommt es im Fall der Modellverbindung **186** teilweise zu einem Verlust der TBDMS-Gruppe. Die anschließende oxidative Entfernung der *p*-Aminobenzylgruppe mit einem Äquivalent DDQ in THF nach einer abgewandelten Vorschrift von Pfaltz und Suzuki verlief mit vollständigem Umsatz.<sup>[102]</sup> Tetramsäure **180** konnte in einer Ausbeute von 69% über zwei Stufen gewonnen werden. Die Spaltung des TBDMS-Ethers mit wässriger HF in MeCN ergab die vollständig deblockierte 3-Pivaloyltetramsäure **188** in 55% Ausbeute.

Nach dieser erfolgreichen Etablierung einer Schutzgruppenstrategie, sollte diese auf die Totalsynthese der Zielverbindung **136** übertragen werden (Abb. 60).

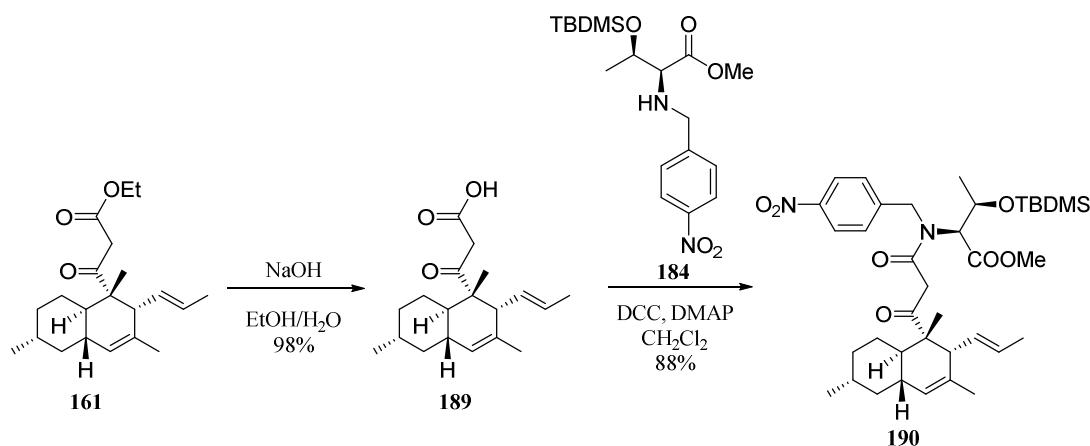
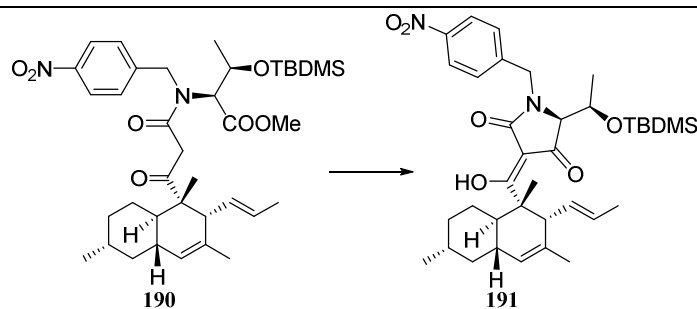


Abbildung 60. Verseifung des  $\beta$ -Ketoesters **161** und Kupplung zu Amid **190**.

Der für die Synthese der Zielverbindung benötigte  $\beta$ -Ketoester **161** wurde mit NaOH in EtOH/H<sub>2</sub>O verseift. Nach vorsichtigem Ansäuern unter Eiskühlung und Entfernen des Lösemittels mittels Gefriertrocknung konnte die eliminierungsanfällige freie  $\beta$ -Ketosäure **189** in 98% Ausbeute gewonnen werden. Durch eine Kupplung mit Aminosäure **184** unter Steglich-Bedingungen konnte sie zu 88% in Amid **190** überführt werden, das laut NMR-Experimenten in CDCl<sub>3</sub> als komplexe Mischung aus Rotameren und Keto-Enol-Tautomeren existiert. Die Rotamere werden bei chromatographischer Reinigung getrennt gewonnen, wandeln sich jedoch nach kurzer Zeit erneut in das Gemisch um. Verbindung **190** wurde nun einer Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur N- und O-geschützten Tetramsäure **191** unterworfen (Tabelle 7).

**Tabelle 7.** Lacey-Dieckmann-Cyclisierung des Amids **190** zu Tetramsäure **191** unter Verwendung von NaOMe oder KOtBu.


Base	Äq.	LM	t	Ausbeute
NaOMe	3.0	MeOH	24 h	68%
KOtBu	1.2	<i>t</i> BuOH	0.5 h	57%

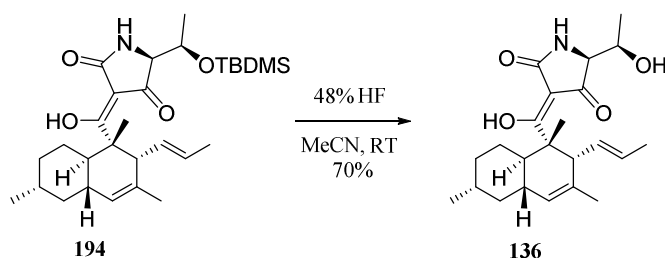
Die Cyclisierung mit Hilfe von NaOMe in Methanol zeigte erst nach der schrittweisen Zugabe von insgesamt drei Äquivalenten Base und einer Reaktionszeit von 24 Stunden einen vollständigen Umsatz. Das gewünschte Cyclisierungsprodukt konnte hierbei in einer Ausbeute von 68% erhalten werden. Eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Reaktionszeit wird auch hier wie bei der N-methylierten Tetramsäure **171** (Abb. 54) durch die Verwendung von KOtBu in *t*BuOH erzielt. Hierbei konnte ein vollständiger Umsatz innerhalb von 30 Minuten erreicht werden. Aufgrund von Problemen bei der Reinigung betrug die Ausbeute allerdings lediglich 57%. Spätere Versuche (Abb. 62) zeigen jedoch, dass von einer Cyclisierung mit KOtBu auch im vorliegenden Fall überlegene Ausbeuten zu erwarten sein sollten.

Die Reduktion der Nitrogruppe als Vorbereitung der Schutzgruppenabspaltung wurde analog zu Modellverbindung **186** mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> bei 55 °C durchgeführt. Das Amin **192** konnte in einer Ausbeute von 40% gewonnen werden. Allerdings lässt sich in erheblichem Ausmaß eine Abspaltung der TBDMS-Gruppe beobachten. Diese tritt in Folge der sauren Bedingungen auf, welche sich aufgrund der Entstehung von H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> bei fortschreitender Reaktion entwickeln. Die oxidative Spaltung mit DDQ verlief wegen Schwierigkeiten bei der Reinigung mit einer geringen Ausbeute. Es wurde eine Ausbeute an Verbindung **194** von 16% neben 16% der Endverbindung **136** erhalten (Eintrag 1, Tabelle 8). Zum Abfangen des entstehenden H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> und zur Unterdrückung der TBDMS-Abspaltung wurden der Reaktion sechs Äquivalente NaHCO<sub>3</sub> zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Der Basenzusatz verhinderte die TBDMS-Spaltung, jedoch konnte auch nach einer Stunde und einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C kein vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 2). Erst eine Erhöhung um weitere drei Äquivalente Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> und sechs Äquivalente NaHCO<sub>3</sub> führte zu einem vollständigen Ablauf der Reaktion. Die chromatographische Reinigung ergab eine Ausbeute an Amin **192** von 71%. Eine Wiederholung des Versuchs unter direkter Verwendung dieser Reaktantmenge ermöglichte einen vollständigen Umsatz nach einer Reaktionszeit von 15 min bei Raumtemperatur unter gleichzeitiger Unterdrückung der TBDMS-Spaltung (Eintrag 3).

**Tabelle 8.** Versuche zur zweistufigen Abspaltung der PNB-Schutzgruppe an 3-Decalinoyltetramsäure **191**.

Eintrag	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	T	t	192	193	194
1	3,0 Äq	–	55 °C	40 min	40%	31%	16% neben 16% <b>136</b>
2	3.0/6.0 Äq.	6.0/12.0 Äq.	RT/40 °C	1 h	71%	–	Nicht durchgeführt
3	6.0 Äq.	12.0 Äq.	RT	15 min	n.b.	–	53% (2 Stufen)

Die anschließende oxidative Spaltung der *p*-Aminobenzylschutzgruppe mit DDQ in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (18:1) zeigte in HPLC-MS-Experimenten nach einer Stunde einen kompletten Umsatz ohne Nebenprodukte. Dennoch konnten nach chromatographischer Reinigung an Umkehrphasenmaterial nur 53% der TBDMS-geschützten Tetramsäure **194** isoliert werden. Nach finaler Abspaltung der TBDMS-Gruppe als letzte Stufe der Synthese mit 48%iger, wässriger HF in Acetonitril konnte das gewünschte Produkt **136** in 70% Ausbeute gewonnen werden (Abb. 61).

**Abbildung 61.** Spaltung des TBDMS-Ethers zur Gewinnung der Zielverbindung **136**.

Das Endprodukt zeigte sich in den NMR-spektroskopischen Daten identisch mit SJE 99318-1. Die synthetisch gewonnene Verbindung wies mit einem Drehwert von  $-403.1^\circ$  ( $c = 0.1$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) außerdem einen vergleichbaren Drehwert wie SJE 99318-1 auf ( $-417.0^\circ$ ,  $c = 0.1$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und kann somit in ihrer Struktur als identisch mit dem aus *Phoma sp.* isolierten Naturstoff angesehen werden. Allerdings weichen diese Drehwerte deutlich von dem zwischenzeitlich in der Literatur für (–)-Hymenoretin veröffentlichten Wert von  $-748^\circ$  ( $c = 0.1$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ab, einem Pilzmetabolit, der 2014 von Stadler *et al.* aus *Hymenoscyphus fraxineus* isoliert wurde und aufgrund seiner publizierten Struktur identisch mit SJE 99318-1 und Verbindung **136** sein sollte.<sup>[26]</sup> Um auszuschließen, dass diese Unterschiede der Drehwerte aus einer fehlerhaften Bestimmung der beiden Stereozentren an C-5' und C-6' resultieren, sollte das nach den HSQC-HECADE-Experimenten zweite mögliche Isomer **137** unter Verwendung des nicht natürlichen D-Threonins zum Aufbau der Seitenkette synthetisiert werden (Abb. 62).

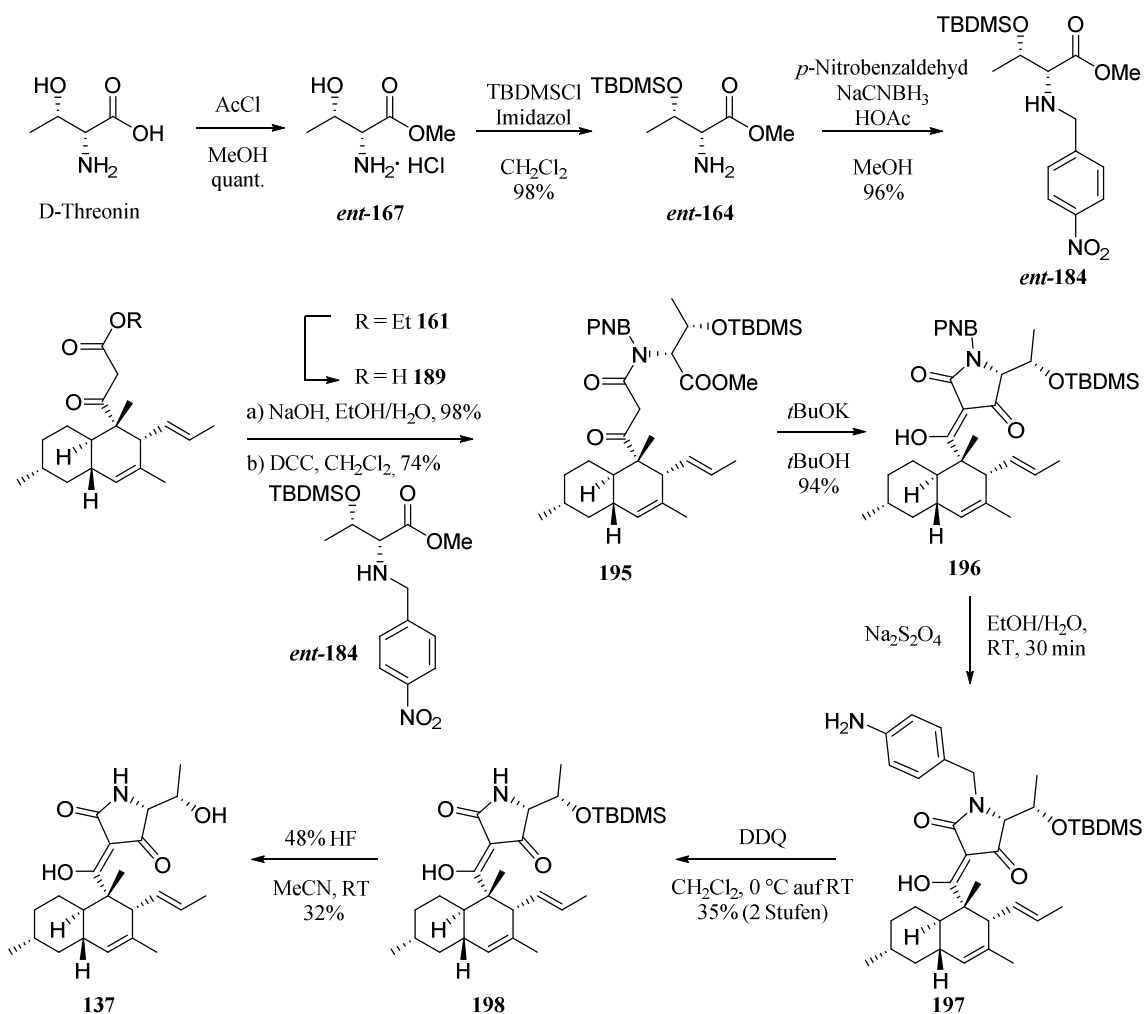
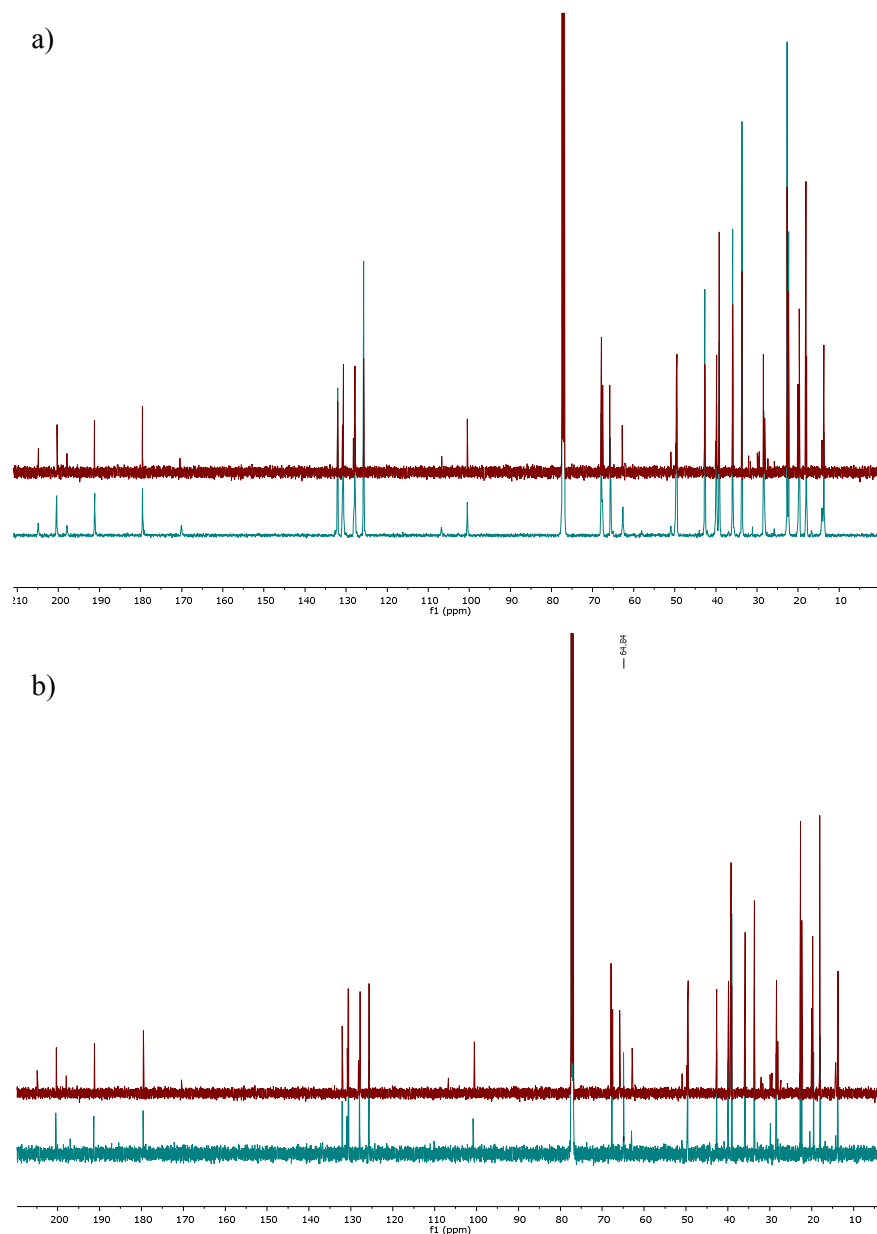


Abbildung 62. Synthese des (5'R,6'S)-Isomers 137.

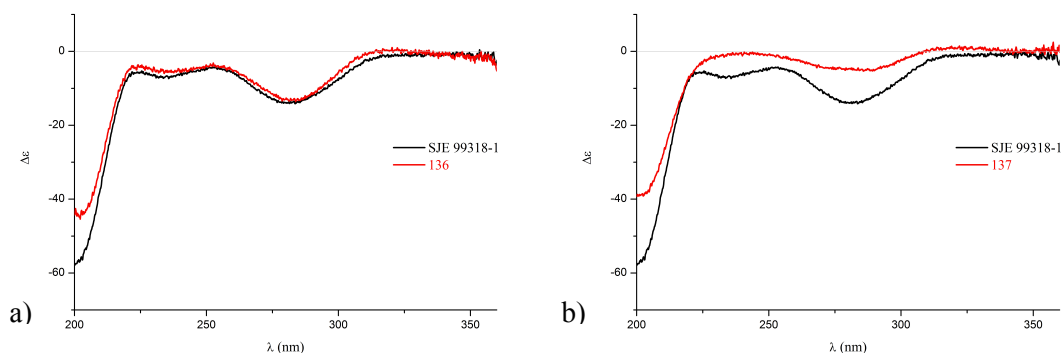
Nach quantitativer Veresterung von D-Threonin in methanolischer HCl wurde das entstandene Hydrochlorid *ent*-167 in 98% Ausbeute mit TBDMSCl und Imidazol zum entsprechenden Silylether *ent*-164 umgesetzt. Eine reduktive Aminierung mit *p*-Nitrobenzaldehyd und NaCNBH<sub>3</sub> ergab anschließend in 96% Ausbeute die vollständig geschützte Aminosäure *ent*-184. Diese konnte in 74% Ausbeute an die zuvor durch Verseifung aus  $\beta$ -Ketoester 161 gewonnene Säure 189 gekuppelt werden. Die anschließende Lacey-Dieckmann-Cyclisierung mit KO*t*Bu in *t*BuOH zu Tetramsäure 196 gelang mit 94% Ausbeute. Unter nicht optimierten Bedingungen ohne Basenzusatz wurde die *para*-ständige Nitrogruppe mit Hilfe von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> zum primären Amin reduziert, wobei ein Gemisch aus 36% Produkt 197 und 46% der analogen Verbindung ohne TBDMS-Gruppe erhalten wurde. Ein Teil des Gemisches wurde zur Charakterisierung und Ausbeutebestimmung chromatographisch gereinigt, der Rest ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Nach oxidativer Entfernung der Amid-Schutzgruppe mit DDQ wurden 39% der TBDMS-geschützten Tetramsäure 198 mit freier Amidfunktion neben 6% der Endsubstanz 137 gewonnen. Eine anschließende Abspaltung der TBDMS-Gruppe mit 48%iger wässriger HF in MeCN ergab die im Folgenden als 5',6'-*epi*-Hymenoseetin bezeichnete Verbindung 137 in 32% Ausbeute.

Beim Vergleich der NMR-Spektren der beiden synthetischen Verbindungen **136** und **137** mit SJE 99318-1 fällt eine perfekte Übereinstimmung der Verschiebungen der  $^{13}\text{C}$ -Signale von Verbindung **136** mit dem isolierten Naturstoff auf. Auch Verbindung **137** weist eine große Übereinstimmung auf, lediglich das Signal des C-5'-Kohlenstoffs ( $\delta$  64.84 ppm) weicht um 1 ppm im Vergleich zum Naturstoff ( $\delta$  65.81 ppm) ab (Abb. 63).



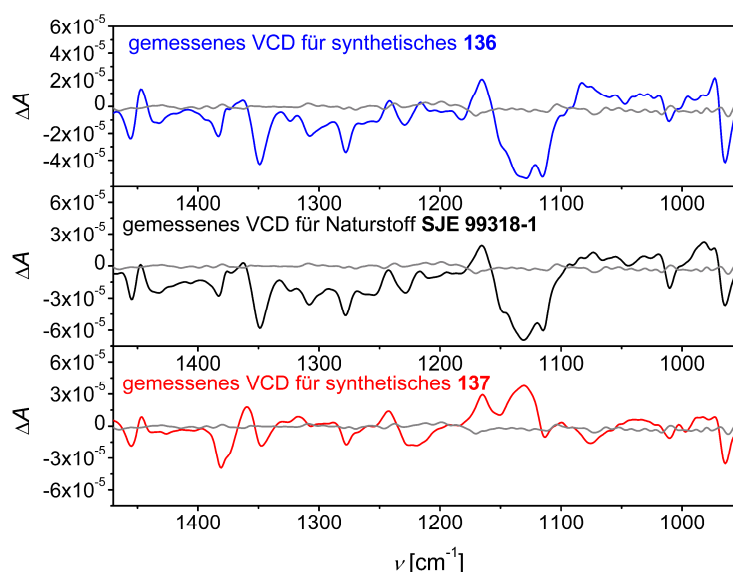
**Abbildung 63.** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des Naturstoffs (rot) und Verbindung **136** (blau, a) bzw. **137** (blau, b) in  $\text{CDCl}_3$ . Das Spektrum der Verbindung **136** zeigt eine hervorragende Übereinstimmung mit dem des Naturstoffs, während dasjenige von Verbindung **137** am Signal des C-5'-Kohlenstoffs eine Abweichung von ca. 1 ppm zeigt.

Aufgrund dieser nur sehr geringen Unterschiede wurden chiroptische Methoden zur weiteren Absicherung der Ergebnisse herangezogen. Die ECD-Spektren der drei Substanzen zeigen eine deutliche Übereinstimmung des Spektrums von Endverbindung **136** mit dem des Naturstoffs über den gesamten Wellenlängenbereich abgesehen von 200–210 nm (Abb. 64 a). Das Spektrum des Isomers **137** hingegen weist in den Bereichen von 230–250 nm und 260–310 nm deutliche Unterschiede auf (Abb. 64 b). Während der Naturstoff bei 240 nm einen negativen Cotton-Effekt von  $-6.3$  aufweist, zeigt das Spektrum der synthetischen Verbindung **137** keinen negativen Ausschlag, sondern nähert sich der Nulllinie an ( $-0.2$ ). Die Cotton-Effekte beider Verbindungen bei 280 nm sind zwar negativ, jedoch unterscheiden sie sich in ihrer Magnitude, die für den Naturstoff erheblich größer ist ( $-14.0$  gegenüber  $-5.0$ ). Das Minimum bei 280 nm wird vermutlich stärker durch die *S*-Konfiguration an C-2 beeinflusst, da dieses bei beiden Verbindungen das gleiche Vorzeichen besitzt. Der Cotton-Effekt bei 240 nm hingegen scheint stärker vom C-5'-Zentrum abzuhängen. Angesichts der Tatsache, dass die Bestimmung der absoluten Konfigurationen an C-5' und C-2 des (–)-Hymenosetins in der Literatur allein aufgrund des negativen Vorzeichens der Cotton-Effekte bei 233 nm und 280 nm und des Vergleichs zu ähnlichen Substanzen wie *epi*-Trichosetin (**16**), (+)-Phomasetin (**21**) und (–)-Equisetin (**4**) vorgenommen wurde, fallen die hier bei beiden synthetischen Verbindungen beobachteten Unterschiede jedoch sehr gering aus. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse durch weitere Untersuchungen abgesichert werden, zumal die in der Einleitung erwähnte Kontroverse bezüglich der fehlenden Unterscheidbarkeit der ECD-Spektren der C-5'-epimeren Verbindungen zu (+)-Phomasetin und (–)-Equisetin existiert.<sup>[18b, 25a, 26]</sup>



**Abbildung 64.** Vergleich der ECD-Spektren der synthetischen Verbindungen **136** und **137** mit dem des Naturstoffs. Das Spektrum von Verbindung **136** zeigt eine gute Übereinstimmung mit demjenigen des Naturstoffs (a), während das Spektrum des Isomers **137** deutliche Unterschiede aufweist (b).

Eine deutlich bessere Unterscheidbarkeit über den gesamten untersuchten Spektralbereich hinweg ermöglicht die VCD-Spektroskopie. Die Spektren von Verbindung **137** und des Naturstoffs weisen über den gesamten Bereich von  $1050\text{ cm}^{-1}$  bis  $1425\text{ cm}^{-1}$  große Unterschiede auf, während das Spektrum der von L-Threonin abgeleiteten synthetischen Verbindung **136** eine perfekte Übereinstimmung mit dem des Naturstoffs zeigt (Abb. 65).



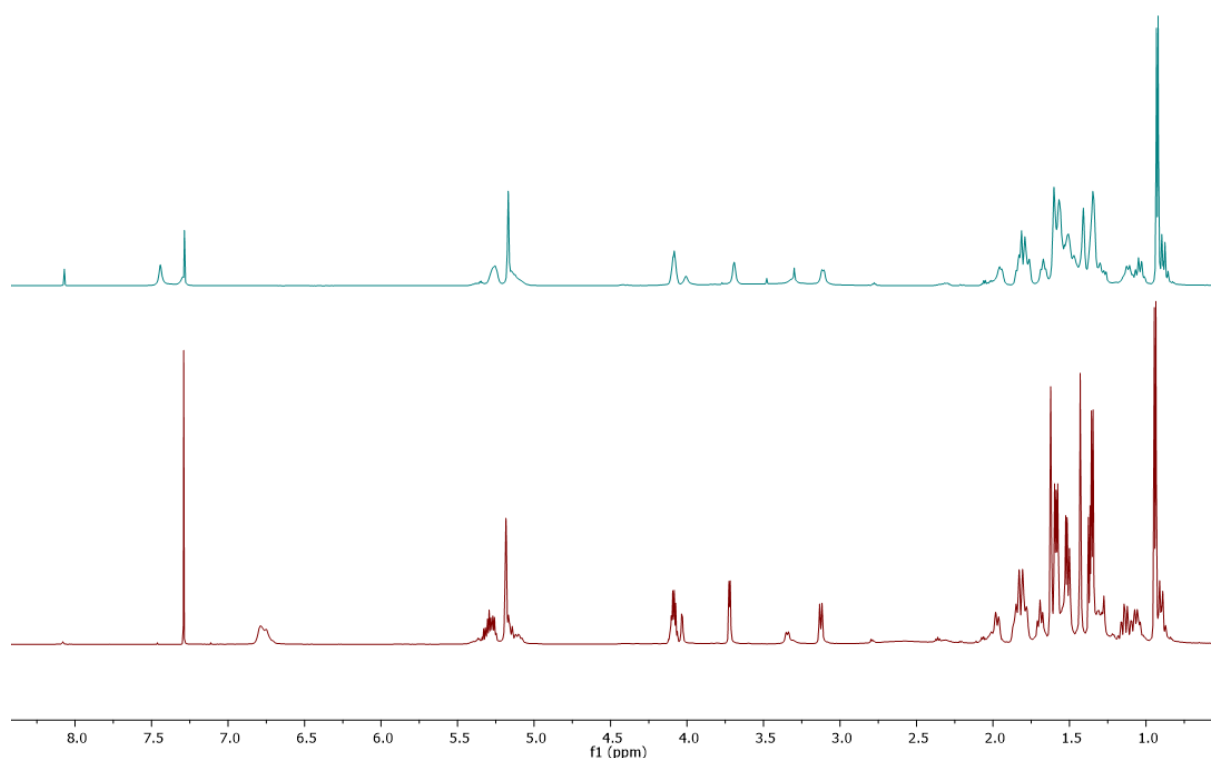
**Abbildung 65.** Vergleich der VCD-Spektren der synthetischen Verbindungen **136** und **137** und des Naturstoffs. Es zeigt sich eine hervorragende Übereinstimmung des Naturstoffs mit Verbindung **136** und eindeutige Unterschiede zu Isomer **137**.<sup>c</sup>

Schlussendlich zeigt auch der Drehwert der auf D-Threonin basierenden Verbindung **137** mit  $-192^\circ$  ( $c = 0.1$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) keine Übereinstimmung mit dem für (–)-Hymenosetin in der Literatur angeführten Wert von  $-748^\circ$ . Da die Drehwerte von Verbindung **136** und SJE 99318-1 mit  $-402^\circ$  bzw.  $-417^\circ$  jedoch nahezu identisch sind, ist die Abweichung zum in der Literatur veröffentlichten Wert in diesem Fall zu vernachlässigen.<sup>[26]</sup> Zusammengenommen lässt sich mit diesen Ergebnissen der aus *Phoma sp.* isolierte Pilzmetabolit SJE 99318-1 als (–)-Hymenosetin identifizieren.<sup>[76]</sup> Aufgrund der ausgeprägten Tautomerie und der Chelatisierungseigenschaften der Tetransäuren ist ein Abgleich mit Literaturangaben von Drehwerten aber gelegentlich auch NMR-Daten oftmals schwierig, da sichergestellt werden muss, dass die Proben die gleiche Behandlung erfahren haben. Abgesehen von Verunreinigungen der Naturstoffproben kann allein die Zeit, die zwischen dem Lösen der Verbindung und der Aufnahme des Drehwertes vergeht, einen Einfluss auf das Verhältnis der verschiedenen Tautomere und Rotamere zueinander haben und zu abweichenden Ergebnissen führen.<sup>[3, 113]</sup> Da dies bei Literaturangaben unmöglich nachzuvollziehen ist, lassen sich die hier aufgetretenen Diskrepanzen erklären. Diese zeigen erneut eindrucksvoll, dass eine Beurteilung der Stereochemie von Tetransäuren auf der Basis lediglich einer chiroptischen Methode schnell zu Fehlern führen kann.

<sup>c</sup>Die VCD-Messungen wurden von [REDACTED] durchgeführt.

### 3.1.3.4 NMR-spektroskopische Besonderheiten der 3-Acyltetramsäuren

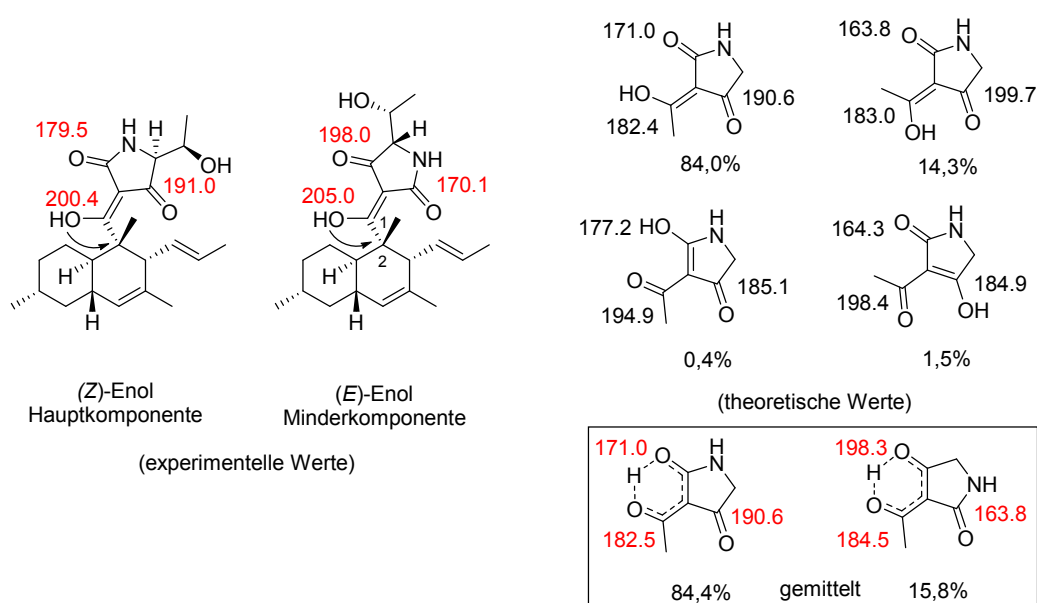
Die ausgeprägten Chelatisierungseigenschaften der 3-Acyltetramsäuren wirken sich ebenfalls auf die Ergebnisse der NMR-Spektroskopie aus. Die Signale erscheinen aufgrund der gebundenen paramagnetischen Metallionen sowohl im  $^1\text{H}$ - als auch im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum sehr breit.<sup>[3]</sup> Deutlich wird dies vor allem bei den Carbonylkohlenstoffen, die aufgrund dieser Eigenschaften oftmals schwer zu detektieren sind. Abhilfe verschafft hierbei in vielen Fällen ein Waschen der in Ethylacetat gelösten Tetramsäuren mit einer 0.05 M  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ -Lösung (pH ~ 6) und Wasser.<sup>[104]</sup> Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  werden Spektren mit deutlich schärferen Signalen erhalten. Auch die Aufnahme der NMR-Spektren bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  kann durch die Verringerung der Tautomeriedynamik zu schärferen Signalen beitragen.<sup>[25b]</sup> Abbildung 66 zeigt einen Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Naturstoffs SJE 99318-1 vor und nach der Behandlung mit  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ -Lösung und steht beispielhaft für die meisten NMR-Spektren dieser Substanzen. Während die Signale im oberen Spektrum schlecht aufgelöst und meistens als breite Singulettts zu sehen sind, zeigt das untere Spektrum nach Entfernen der Metallionen eine deutlich bessere Auflösung.



**Abbildung 66.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Naturstoffs SJE 99318-1 (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) vor (blau) und nach Behandlung mit 0.05 M  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ -Lösung (rot).

### 3.1.3.5 Bestimmung der Tautomerenverhältnisse des (-)-Hymenoseins

Wie bereits mehrfach erwähnt, existieren (-)-Hymenosein (**136**) und andere 3-Acyltetramsäuren in  $\text{CHCl}_3$  gelöst als Mischung verschiedener Enol-Tautomere. In den NMR-Spektren der synthetischen Verbindung **136** und des Naturstoffs lassen sich beide Hauptformen beobachten (Abb. 63). Durch *in silico*-unterstützte Betrachtung der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen sollte nun bestimmt werden, welches der beiden Tautomerenpaare des (-)-Hymenoseins in Lösung dominiert. Die all-Keto-Form kann aufgrund des Fehlens des C-3'-Protons ausgeschlossen werden. Dieses Tautomer wird bei 3-Acyltetramsäuren aufgrund der hohen Azidität nie beobachtet.<sup>[33]</sup> Auch zeigen beide Signalsätze einen HMBC-Kontakt eines Hydroxylprotons an C-1 zum quartären Kohlenstoff C-2. Somit muss es sich bei den beiden Hauptformen um die (*E/Z*)-Isomere der *exo*-Enol-Form handeln (Abb. 67).



**Abbildung 67.** Berechnete  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen für eine Modellverbindung mit prozentualem Vorkommen der verschiedenen Formen in Lösung (GIAO-MPWqPW91/6-311+G(2d,p)/IEFPCM( $\text{CHCl}_3$ )/M062X/6-311+G(2d,p)), Referenz Formaldehyd (ber. sigma = -17.0 ppm, exp. delta = 197.0 ppm) und experimentell bestimmte Verschiebungen der beiden für (-)-Hymenosein (**136**) im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sichtbaren Tautomere.

Durch quantenchemische Berechnungen, durchgeführt von [REDACTED], konnte bewiesen werden, dass die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen sowohl der Carbonylgruppe als auch der Ketogruppe tieffeldiger verschoben sind, wenn sie in eine Wasserstoffbrücke zum Proton der *exo*-Enolgruppe eingebunden sind. Somit konnte die (*Z*)-Enol-Form, welche einen Amidkohlenstoff bei 179.5 ppm und eine Ketogruppe bei 191.0 ppm besitzt als Hauptkomponente, die (*E*)-Enol-Form als Minderkomponente in  $\text{CDCl}_3$ -Lösungen identifiziert werden. Das Verhältnis der beiden wurde anhand der Integrale der C-3-Protonensignale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ermittelt und beträgt 10:3.

### 3.1.3.6 Biologische Testung gegen *M. tuberculosis*

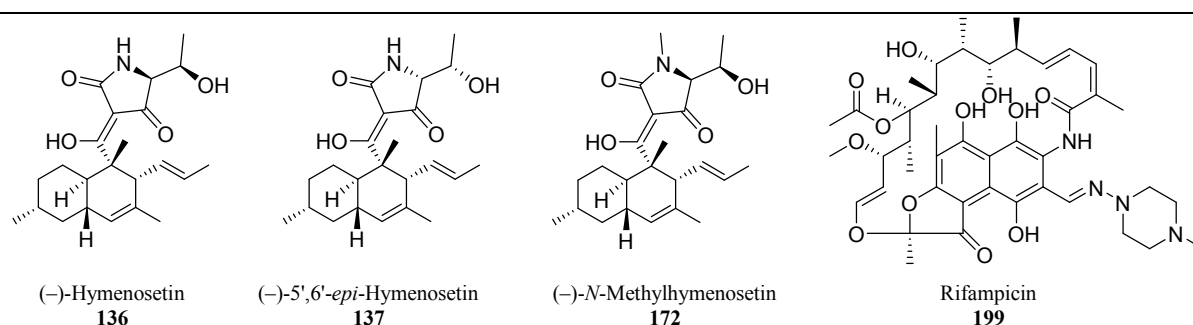
Tuberkulose (TB) stellt seit Jahrzehnten eines der drängendsten Gesundheitsprobleme in weniger entwickelten Ländern dar. Jährlich sterben 1,4 Millionen Menschen (Stand 2015) an dieser Krankheit, davon 400 000 HIV-Infizierte.<sup>[114]</sup> Die Erreger, von denen das *Mycobacterium tuberculosis* der verbreitetste ist, finden sich in einem Drittel der Weltbevölkerung, jedoch erkranken lediglich 5 bis 10% der Infizierten im Laufe ihres Lebens. Betroffen sind vor allem Menschen mit geschwächtem Immunsystem und genetisch bedingter Anfälligkeit. Der Erreger besitzt die Möglichkeit, von einem reproduzierenden in ein Ruhestadium überzugehen, welches mit einem verringerten Wachstum und niedrigerem Stoffwechsel einhergeht. Die Erreger können hierbei in Makrophagen ruhend überleben und nach Jahren wieder aktiv werden. Da die meisten Antibiotika ihren Wirkmechanismus durch Eingriff in den Metabolismus des Bakteriums entfalten, bleiben sie somit gegen die ruhende Form des TB-Erregers größtenteils unwirksam, sodass bei einer Behandlung von Tuberkulose-Patienten ein langwieriger Prozess mit der Anwendung der vier verschiedenen Antibiotika Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid über einen Zeitraum von sechs Monaten zum Einsatz kommt.<sup>[115]</sup> Isoniazid greift dabei die Mycolsäuresynthese an, die für den Aufbau der Zellwände von Mykobakterien essentiell ist. Rifampicin hemmt dagegen die bakterielle RNA-Polymerase und damit die mRNA-Transkription.<sup>[116]</sup> Ethambutol greift über eine Hemmung der Arabinogalactan- und Peptidoglycansynthese auch in den mykobakteriellen Zellwandaufbau ein und wird zusätzlich in Macrophagen angereichert.<sup>[117]</sup> Der Wirkmechanismus des Pyrazinamids ist noch nicht genau bekannt, es wird jedoch eine ähnliche Wirkungsweise wie bei Isoniazid oder eine Unterdrückung der *trans*-Translation durch tmRNA vorgeschlagen, welche die Blockade der Ribosomen und somit einen Stillstand der bakteriellen Genexpression zur Folge hätte.<sup>[118]</sup>

Durch die lange Behandlungsdauer einer Tuberkulose-Infektion ist die Gefahr einer inkonsequenten Antibiotikaeinnahme groß und hat das Auftreten multiresistenter TB-Stämme begünstigt. Im Jahr 2015 waren 25% der weltweit isolierten TB-Erreger multiresistent, das heißt sie zeigten Resistenzen gegen mindestens eines der beiden Antibiotika Isoniazid und Rifampicin.<sup>[114]</sup> Von diesen multiresistenten Tuberkulosebakterien (MDR-TB) wurden im selben Jahr 10% der Gruppe der extrem resistenten TB-Erreger (XDR-TB) zugeordnet, die zusätzlich gegen mindestens ein Fluorchinolon-Antibiotikum und mindestens eines der Antibiotika Capreomycin, Kanamycin und Amikacin resistent sind, die normalerweise zur Behandlung herangezogen werden, wenn die Standardmedikamente bei der Behandlung von multiresistenten Erregern versagen. Aus diesem Grund ist die Suche nach neuen Wirkstoffen, die einen schnelleren Therapieerfolg und eine Bekämpfung der multiresistenten Formen des Erregers ermöglichen, erforderlich.

Aufgrund der interessanten biologischen Wirkungen der 3-Decalinoyltetramsäuren wurden in Kooperation mit Prof. ████████ (ETH Zürich) (–)-Hymenoseetin (**136**), *N*-Methylhymenoseetin (**172**)

und das (–)-5',6'-*epi*-Hymenoseetin (**137**) auf ihre Wirksamkeit gegen die replizierende und ruhende Form von *M. tuberculosis* getestet (Tabelle 9).

**Tabelle 9.** Testergebnisse gegen den replizierenden H37Rv-Stamm und den SS18b-Stamm von *M. tuberculosis*. Ergebnisse des Cytotoxizitätstests gegen HepG2-Zellen und Selektivitätsindex (SI) zur Beurteilung der Effektivität der Substanzen. MIC bezeichnet die geringste Konzentration einer Substanz, bei der die Vermehrung der Mikroorganismen mit bloßem Auge nicht mehr wahrgenommen werden kann. IC<sub>50</sub> steht für die Konzentration des Inhibitors, bei der eine halbmaximale Inhibition beobachtet wird. TD<sub>50</sub> und TD<sub>99</sub> geben die Konzentration an, bei der 50% bzw. 99% der Zellkulturen toxische Effekte aufweisen. (Angaben in µg/mL)



	H37Rv		SS18b		HepG2		SI
	MIC	IC <sub>50</sub>	I <sub>max</sub>	I (1µg/mL)	TD <sub>50</sub>	TD <sub>99</sub>	TD <sub>50</sub> /MIC
<b>136</b>	7.4	0.8	44%	0%	10	>100	1.4
<b>137</b>	46.9	8.5	29%	0%	12	>100	0.3
<b>172</b>	5.6	3.5	43%	0%	10.3	>100	1.8
<b>199</b>	0.0008	0.0004	63%	30%	25	100	31250

Zur Kontrolle der Aktivität gegen die replizierende Form des Erregers wurde der virulente H37Rv-Stamm eingesetzt. Die Wirkung von *N*-Methylhymenoseetin (**172**) setzt mit einer Minimalen Inhibitorischen Konzentration (MIC) von 5.6 µg/mL gegenüber dem (–)-Hymenoseetin (**136**) mit 7.4 µg/mL bei leicht geringeren Konzentrationen ein. Die mittlere inhibitorische Konzentration (IC<sub>50</sub>) von 0.8 µg/mL hingegen spricht für eine höhere Aktivität des (–)-Hymenoseetins. Das Derivat **137** mit der unnatürlichen D-Threonin-analogen Seitenkette zeigt dagegen eine etwa zehnfach schwächere Wirkung (MIC = 46.9 µg/mL und IC<sub>50</sub> = 8.5 µg/mL). Alle drei Verbindungen weisen allerdings gegenüber der replizierenden Form des TB-Erregers eine deutlich schwächere Wirkung als Rifampicin (**199**) auf, das als Vergleich getestet wurde. So ist (–)-Hymenoseetin etwa 10<sup>4</sup>-fach schwächer wirksam als das aktuell zur Behandlung eingesetzte Antibiotikum, das einen MIC-Wert von 0.0008 µg/mL und einen IC<sub>50</sub>-Wert von 0.0004 µg/mL zeigt.

Zum Test der Wirksamkeit gegenüber der ruhenden Form des TB-Erregers wurde der Streptomycin-abhängige *M. tuberculosis*-Stamm SS18b eingesetzt, der in den Ruhezustand übergeht, sobald ihm Streptomycin entzogen wird.<sup>[119]</sup> Auch hier zeigte sich die 5',6'-epimere Verbindung **137** mit einer maximalen Inhibition (I<sub>max</sub>) von 29% bei einer Wirkstoffkonzentration von 100 µg/mL abgeschlagen

gegenüber (–)-Hymenoseetin und seinem N-methylierten Derivat **172**, deren Aktivitäten mit 43% bzw. 44% Inhibition etwa gleichauf lagen. Erneut weisen alle drei Komponenten eine geringere Aktivität als die Vergleichssubstanz Rifampicin auf, welche eine Inhibition der SS18b-Bakterien von 63% zeigte. Bei einer Konzentration von 1 µg/mL konnte keine inhibitorische Aktivität der drei Tetramsäurederivate festgestellt werden, während Rifampicin immerhin noch 30% Inhibition zeigte.

Ein Test der Verbindungen auf ihre Cytotoxizität an HepG2-Zellen, einer menschlichen Leberkrebs-Zelllinie, ergab für alle drei Tetramsäuren eine hohe Toxizität, wie es für viele Vertreter dieser Verbindungsklasse bereits bekannt ist. (–)-Hymenoseetin und die N-methylierte Verbindung zeigten eine mittlere toxische Dosis (TD<sub>50</sub>) von 10.0 µg/mL bzw. 10.3 µg/mL während das (–)-5',6'-*epi*-Hymenoseetin mit einem TD<sub>50</sub>-Wert von 12.0 µg/mL eine etwas geringere Toxizität aufweist. Rifampicin hingegen ist mit einem Wert von 25.0 µg/mL erheblich weniger cytotoxisch. Setzt man die unerwünschte Cytotoxizität mit der erwünschten antibakteriellen Wirkung gegen den H37Rv-Stamm in ein Verhältnis, wird die relative Effektivität der Substanzen deutlich. Ein hoher therapeutischer Index mit einer großen antibakteriellen Wirkung bei gleichzeitiger minimaler Cytotoxizität ist erstrebenswert. Dies wird für Rifampicin mit einem Selektivitätsindex (SI) von TD<sub>50</sub>/MIC = 31250 erreicht, während die drei Tetramsäurederivate lediglich Werte zwischen 0.3 und 1.8 aufweisen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Verbindungen zwar aktiv sind aber in ihrer jetzigen Form nicht als Wirkstoff gegen den Tuberkulose-Erreger eingesetzt werden können. Die Cytotoxizität ist zwar in etwa doppelt so hoch, wie bei dem derzeit eingesetzten Antibiotikum Rifampicin, bewegt sich jedoch grundsätzlich in einem ähnlichen Bereich. Der Umstand, der die therapeutische Breite der Tetramsäuren so ungünstig werden lässt, ist die ca. 10<sup>4</sup>-fach geringere antibakterielle Wirkung. Möglicherweise könnte ein Zusatz von Metallkationen die Aktivität aufgrund der höheren Membranpermeabilität steigern, wie es auch bei anderen Tetramsäuren gezeigt werden konnte. Auch durch eine gezielte Modifizierung der Struktur könnte die antibiotische Wirkung verbessert und im besten Fall von der cytotoxischen Wirkung getrennt werden. Untersuchungen zu Trichosetin (**15**) und *epi*-Trichosetin (**16**) deuten auf eine Inhibierung der UPP-Synthase hin, die auch bei (–)-Hymenoseetin der Grund für die antibakterielle Wirkung sein könnte.<sup>[25a]</sup> Ein definitiver Nachweis des molekularen Wirkmechanismus für die antibakterielle bzw. desjenigen für die cytotoxische Aktivität würde eine gezielte Entwicklung aussichtsreicherer Derivate erleichtern.

Aus den Studien von Stadler *et al.* geht hervor, dass (–)-Hymenoseetin neben seiner antibakteriellen Wirkung auf Gram-positive Bakterien wie den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) auch gegen filamentöse Pilze und einige Hefen aktiv ist.<sup>[26]</sup> Gegen Gram-negative Bakterien bleibt die Verbindung hingegen wirkungslos. Auch eine phytotoxische Aktivität konnte nicht nachgewiesen werden.

### 3.2 *Epi*-Trichosetin – Totalsynthese des *epi*-Trichosetins unter Verwendung der *ortho*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe

Im Bemühen, die Synthese der nicht N-substituierten 3-Decalinoyltetramsäuren kürzer und effizienter zu gestalten, wurde eine weitere Schutzgruppenstrategie getestet. Statt der PNB-Schutzgruppe, die über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 53% entfernt werden konnte, sollte nun die *ortho*-Nitrobenzyl-(ONB)-Gruppe untersucht werden, die photolytisch in nur einem Schritt abgespalten werden kann.

Hierbei wird durch Einstrahlen von Licht mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 320$  nm ein Elektron aus einem nichtbindenden n-Orbital der Nitrogruppe in ein  $\pi^*$ -Orbital angeregt ( ${}^3n\pi^*$ -Zustand, **II**) und eine Photoreduktion eingeleitet (Abb. 68). Es kommt zu einer H-Abstraktion an der benzylicen Position (**III**) und einem anschließenden Ringschluss durch einen Angriff des zweiten Nitrosauerstoffs auf das durch Radikalrekombination gebildete Imino-Michaelsystem **IV**. In Folge der erneuten Ringöffnung (**V** zu **VI**) unter Ausbildung der Nitroso-Gruppe wird der Ringsauerstoff auf die benzyliche Position übertragen. Das entstandene Halbaminal **VI** zerfällt in den 2-Nitrosobenzaldehyd und die freie Tetramsäure.<sup>[120]</sup>

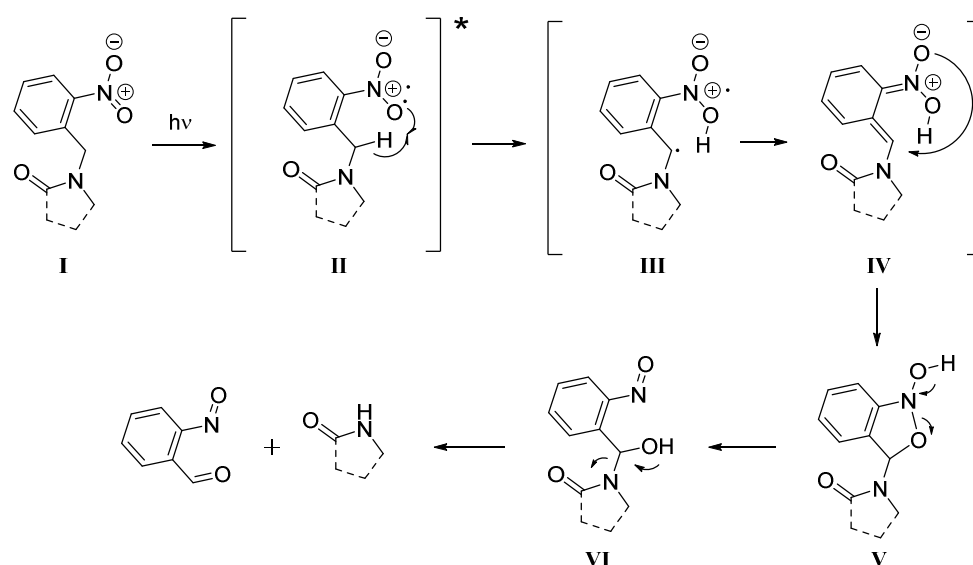


Abbildung 68. Mechanismus der photochemischen ONB-Abspaltung.

Zunächst wurde die Eignung dieser Schutzgruppenstrategie für die Tetramsäuresynthese an einer entsprechenden Modellverbindung getestet (Abb. 69). D-Serin wurde hierzu in das Methylester-Hydrochlorid **200** überführt, das Amin durch eine reduktive Aminierung mit *ortho*-Nitrobenzaldehyd und die Sauerstofffunktion mit TBDMSCl blockiert. Dies gelang mit einer Ausbeute von 63% über drei Stufen. Die Aminosäure **202** wurde in einer Ausbeute von 90% mit Pivaloylessigsäure (**179**)

gekuppelt und mit Hilfe einer Lacey-Dieckmann-Cyclisierung in 65% Ausbeute zur gewünschten Modellverbindung **204** umgesetzt.

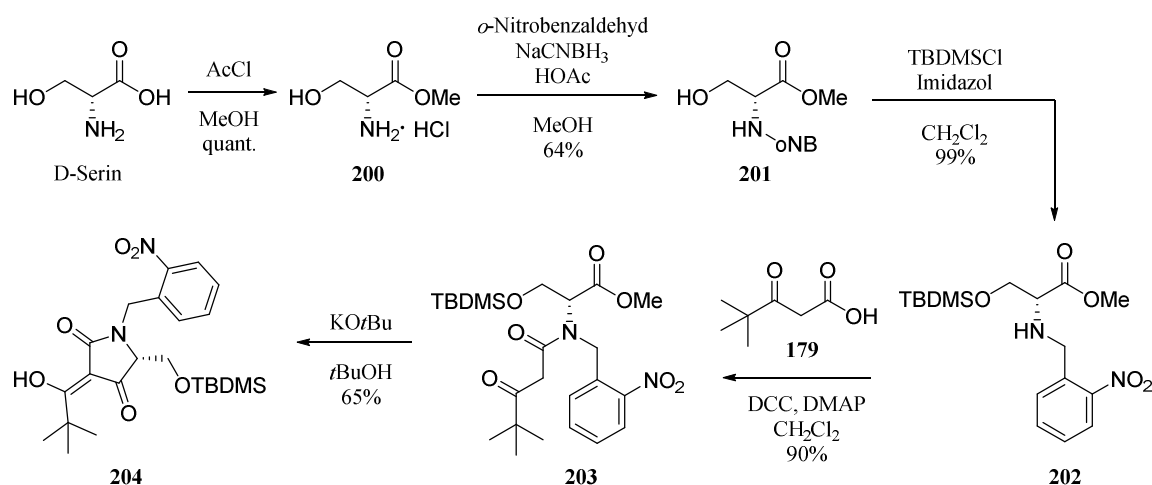


Abbildung 69. Synthese der Modellverbindung **204**.

Die ONB-geschützte Tetramsäure wurde anschließend in MeCN gelöst und für 50 Minuten mit Licht einer Wellenlänge von  $\lambda = 350$  nm (UV-A-Lampe, Hauptemission 350 nm) im Photoreaktor bestrahlt. Nach chromatographischer Reinigung an Umkehrphasenmaterial konnte die Modellverbindung **205** mit freier Amidfunktion in 50% Ausbeute gewonnen werden (Eintrag 1, Tabelle 10).

Tabelle 10. Versuche zur photochemischen Entfernung der ONB-Schutzgruppe.

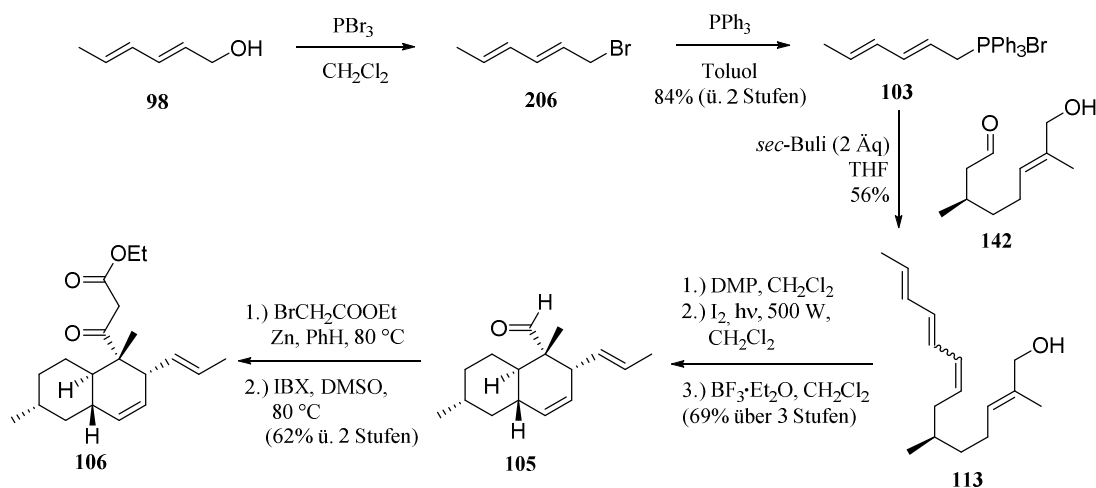
	LM	t	Additiv	Ausbeute
1	MeCN	50 min	–	50%
2	MeCN/H <sub>2</sub> O (3,5:2)	120 min	L -Cystein (10 Äq.)	52%

Da bei dieser Schutzgruppe bekannt ist, dass Addukte des abgespaltenen *ortho*-Nitrosobenzaldehyds die Ausbeute schmälern können, wurde dieser nach Kent *et al.* durch den Zusatz von zehn Äquivalenten L-Cystein als Thiazolidin abgefangen (Eintrag 2).<sup>[121]</sup> Nach 60 Minuten konnte nur ein Umsatz von 50% festgestellt werden, da ein farbloser Niederschlag des Thiazolidins unter starker Trübung der Lösung aufgetreten war. Nach Entfernen des Feststoffs durch Filtration wurde die nun klare Lösung erneut 60 Minuten bis zum vollständigen Umsatz bestrahlt. Die Ausbeute betrug 52%. Da der Zusatz von L-Cystein nicht zur Ausbeutesteigerung beitrug und lediglich die Reaktionszeit erhöhte, wurde im Folgenden auf das Additiv verzichtet. Es konnten keine Anzeichen für das

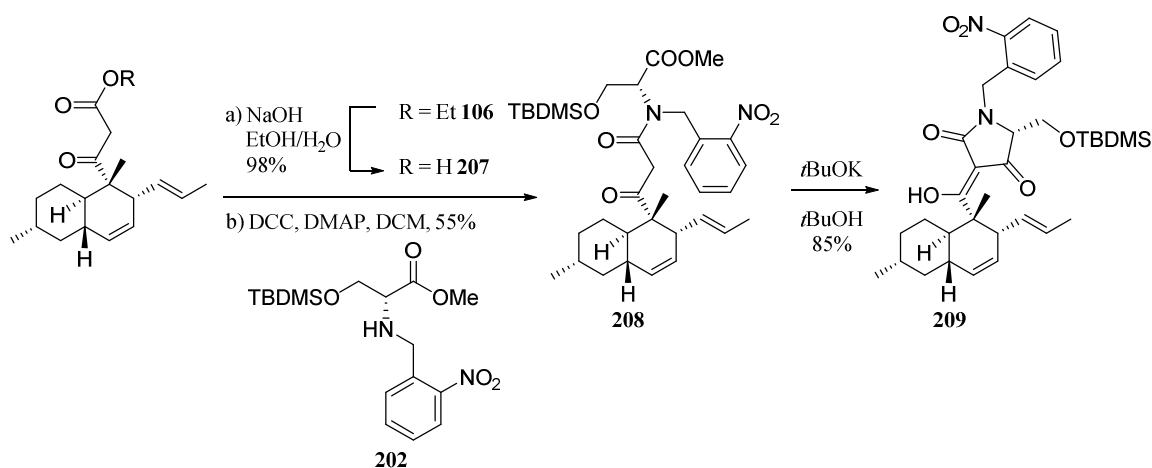
Auftreten von Addukten beobachtet werden, die den Grund für die geringe Ausbeute darstellen könnten. Ansonsten hätte eine weitere Verbesserung durch die Verwendung von *ortho*-Nitrobenzylschutzgruppen erreicht werden können, die an der benzylicen Position eine Verzweigung aufweisen und weniger zur Bildung der Aldehydaddukte neigen. Diese Schutzgruppen würden allerdings die Amidkupplung erschweren, weswegen hier auf sie verzichtet wurde. Wahrscheinlicher sind Ausbeuteeinbußen in Folge der chromatographischen Reinigung.

Die Schutzgruppenstrategie wurde auf die Totalsynthese des *epi*-Trichosetins (**16**) übertragen (Abb. 3 bzw. 72). Diese 3-Decalinoyltetramsäure wurde 2013 von Inokoshi *et al.* aus einer Kultur des pflanzenpathogenen Schimmelpilzes *Fusarium oxysporum* isoliert.<sup>[25a]</sup> Es ist das 5'-Epimer des 2002 von Kobayashi *et al.* in *Trichoderma harzianum* gefundenen Trichosetins (**15**).<sup>[25b]</sup> Beide Verbindungen weisen eine antibakterielle Wirkung sowohl gegen Gram-positive als auch in geringerem Ausmaß gegen Gram-negative Bakterien auf, wobei Trichosetin eine höhere Aktivität zeigt.<sup>[25b, 122]</sup> Als molekulare Zielstrukturen scheinen neben der Undecaprenyl-Pyrophosphat-(UPP)-Synthase, die eine wichtige Rolle beim Aufbau der bakteriellen Zellwände spielt, auch die Mitochondrien zu dienen. Eine Schädigung der Mitochondrien scheint die Ursache für die phytotoxischen Eigenschaften der beiden Pilzmetabolite gegen verschiedene Pflanzensämlinge zu sein und wird möglicherweise durch eine Blockade der Anion-Substrat-Transporter der inneren Mitochondrienmembran herbeigeführt.<sup>[122b, 123]</sup>

*Epi*-Trichosetin ist das N-Demethyl-Homologe des *epi*-Equisetins (**10**) und besitzt somit das gleiche *trans*-Decalinsystem und eine aus D-Serin stammende Tetramsäureseitenkette mit (*R*)-Konfiguration an C-5'. Die im Vergleich zu (–)-Hymenoseetin fehlende Methylgruppe in 4-Position des Decalinsystems verkürzt die Synthese des Phosphoniumbromids **103** um vier Stufen, da Alkohol **98** kommerziell bezogen werden kann (Abb. 70). Die Bromierung von *2E,4E*-Hexa-2,4-dien-1-ol (**98**) mit PBr<sub>3</sub> nach Theodorakis *et al.* und die anschließende Generierung des Triphenylphosphoniumsalzes **103** durch Zugabe von PPh<sub>3</sub> verliefen in einer guten Ausbeute von 84% über zwei Stufen.<sup>[72]</sup> Die anschließende Wittig-Olefinierung des Allylalkohols **142** lieferte den Tetraenalkohol **113** in 56% Ausbeute und einem *E/Z*-Verhältnis von 3:2. Eine Oxidation des Alkohols mit DMP ergab den entsprechenden Aldehyd, der aufgrund seiner Instabilität und der Neigung zur Polymerisation direkt weiter umgesetzt wurde. Das *E/Z*-Gemisch wurde mit Hilfe von Iod und Bestrahlung mit einer 500 Watt-Lampe in das all-*trans*-System überführt und durch Zugabe dreier Äquivalente BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O bei –78 °C in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion cyclisiert. Decalinaldehyd **105** konnte in einer Ausbeute von 69% und einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 *d.r.* gewonnen werden.

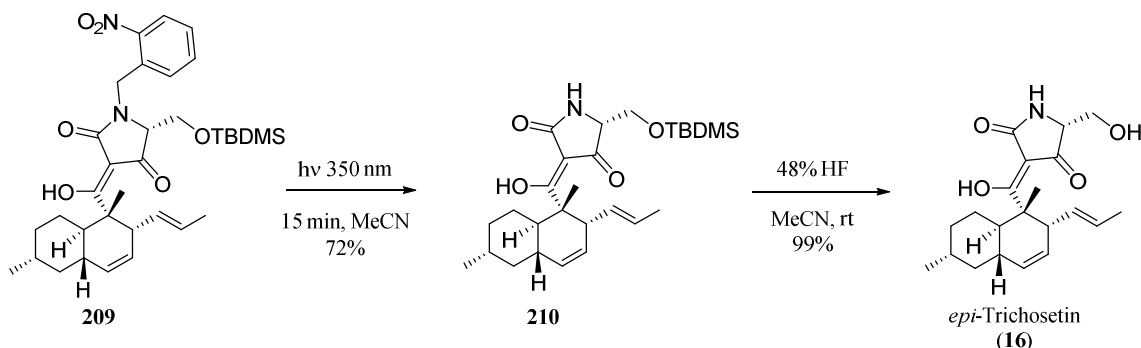

 Abbildung 70. Synthese des  $\beta$ -Ketoesters **106**.

Zur Abtrennung des unerwünschten Diastereomers wurde Aldehyd **105** mit  $\text{NaBH}_4$  in THF/MeOH (1:1) zum entsprechenden Alkohol reduziert, der durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wurde. Das gewünschte Hauptdiastereomer konnte in einer Ausbeute von 90% isoliert werden und durch eine Swern-Oxidation in 98% Ausbeute erneut in den nun diastereomerenreinen und für die weitere Umsetzung geeigneten Decalinaldehyd überführt werden. Durch eine anschließende Reformatzki-Reaktion und IBX-Oxidation wurde der  $\beta$ -Ketoester **106** in einer Ausbeute von 62% erhalten.


 Abbildung 71. Verseifung zur freien  $\beta$ -Ketosäure **207**, Amidkuppung zu Verbindung **208** und Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zu Tetramsäure **209**.

Nach Verseifen des  $\beta$ -Ketoesters **106** wurde er durch eine DCC- und DMAP-vermittelte Amidkuppung mit dem D-Serin-Baustein **202** zu Amid **208** umgesetzt (Abb. 71). Eine Lacey-Dieckmann-Cyclisierung mit 1.2 Äquivalenten  $\text{KO}t\text{Bu}$  in  $t\text{BuOH}$  lieferte nach 10 Minuten die ONB-geschützte Tetramsäure **209** in 85% Ausbeute. Nach 15-minütiger Bestrahlung der Verbindung mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 350 \text{ nm}$  in MeCN zeigte eine HPLC/MS-Untersuchung einen vollständigen

Umsatz zum Halbaminal, das nach Wasserabspaltung als Iminiumion mit der Masse  $m/z = 591.3$  detektiert wird. Nach Zugabe von Wasser und Rühren über Nacht konnte Tetransäure **210** mit freier Amidfunktion in 72% Ausbeute gewonnen werden (Abb. 72).

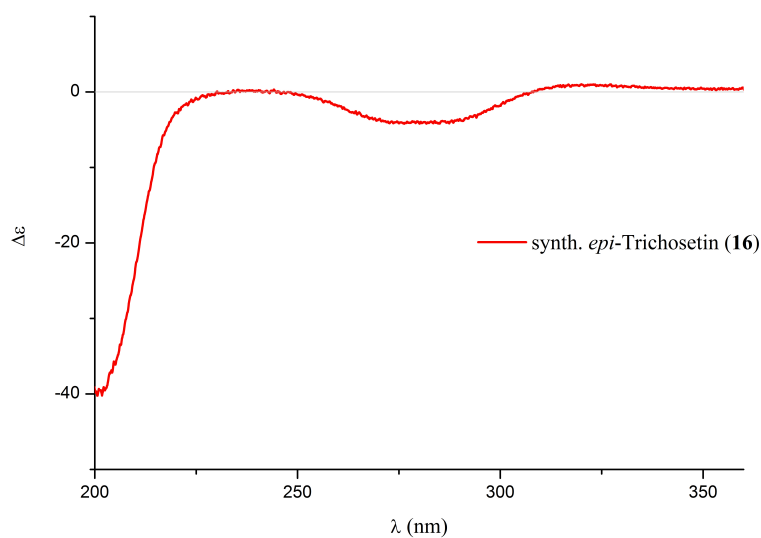


**Abbildung 72.** Photochemische Deblockierung der Amidfunktion und Spaltung des TBDMS-Ethers zur Gewinnung von *epi*-Trichosetin (**16**).

Eine Spaltung des TBDMS-Ethers mit 48%iger, wässriger HF lieferte schließlich *epi*-Trichosetin (**16**) in 99% Ausbeute. Das NMR-Spektrum der Verbindung wies eine ausgeprägte Signalverbreiterung auf, die auch durch ein Waschen mit EDTA-Lösung nicht behoben werden konnte. Ein Vergleich der NMR-Daten zeigte eine gute Übereinstimmung der Signale mit den Literaturwerten für *epi*-Trichosetin (Tabelle 11).<sup>[25a]</sup> Allerdings sind die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen des Trichosetins sehr ähnlich, sodass allein aufgrund der NMR-Daten keine Unterscheidung getroffen werden sollte. Der Drehwert der Verbindung ( $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -248^\circ$ ;  $c = 0,1$ ; MeOH) stimmt jedoch mit dem in der Literatur angegebenen Drehwert für *epi*-Trichosetin ( $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -233^\circ$ ;  $c = 0,1$ ; MeOH) überein und weicht deutlich von demjenigen des Trichosetins ab ( $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -413^\circ$ ;  $c = 0,1$ ; MeOH). Das ECD-Spektrum weist große Ähnlichkeit mit dem des 5',6'-*epi*-Hymenosetins auf, was auf die gleiche Konfiguration der Stereozentren an C-2 (*S*) und C-5' (*R*) zurückgeführt werden kann (Abb. 73). Mit einem negativen Cotton-Effekt von  $-4.2$  bei 276 nm und einem leicht positiven bzw. nahezu nicht vorhandenen ( $+0.23$ ) bei 238 nm stimmt das Spektrum mit den in der Literatur angegebenen Werten von  $-5.5$  (272 nm) und  $+0.17$  (238 nm) überein.<sup>[25a]</sup> Trichosetin dagegen besitzt wie (-)-Hymenosetin auch im Vergleich zu seinem Epimer einen zusätzlichen negativen Cotton-Effekt bei 230 nm ( $-4.6$ ) und einen größeren Ausschlag des Minimums bei 277 nm ( $-8.2$ ). Das ECD-Spektrum, der Drehwert und die Tatsache, dass in den HPLC/MS-Chromatogrammen kein zweites Signal mit Produktmasse auftritt, sprechen gegen eine Racemisierung des Stereozentrum an C-5', auch wenn dieses durch die bessere Zugänglichkeit im Vergleich zur Threoninseitenkette des (-)-Hymenosetins anfälliger für eine Deprotonierung ist. *Epi*-Trichosetin konnte somit erfolgreich in elf Stufen ausgehend von (*R*)-(+)-Citronellal synthetisiert und die Stereochemie der Verbindung totalsynthetisch bestätigt werden.

**Tabelle 11.** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten, der Drehwerte und Cotton-Effekte des synthetisch gewonnenen *epi*-Trichosetin mit den in der Literatur veröffentlichten Werten für Trichosetin und *epi*-Trichosetin.<sup>[25]</sup>

Synth. <i>epi</i> -Trichosetin	<i>epi</i> -Trichosetin	Trichosetin	Zuordnung
$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	
200.7	200.8	200.6	C-1
49.1	49.3	49.0	C-2
14.0	14.1	13.9	C-2-Me
45.1	45.2	45.0	C-3
126.4	126.8	126.6	C-4
130.1	130.2	130.0	C-5
38.6	38.7	38.5	C-6
42.2	42.5	42.1	C-7
33.6	33.7	33.4	C-8
22.6	22.7	22.4	C-8-Me
35.8	35.9	35.6	C-9
28.5	28.6	28.3	C-10
40.1	40.2	40.0	C-11
130.9	131.0	130.8	C-1''
127.2	127.2	127.2	C-2''
18.1	18.1	17.9	C-3''
179.4	179.5	179.1	C-2'
100.2	100.3	99.9	C-3'
191.1	191.1	190.6	C-4'
61.7	61.8	62.2	C-5'
63.1	63.2	62.9	C-6'
<b><math>\alpha_D^{26}</math> (c = 0.1, MeOH)</b>			
-248 °	-233 °	-413 °	
<b>CD (MeOH) <math>\lambda_{\text{nm}}</math> (Mol. CD)</b>			
238 (0.23)	238 (0.17)	230 (-4.6)	
276 (-4.2)	272 (-5.5)	277 (-8.2)	



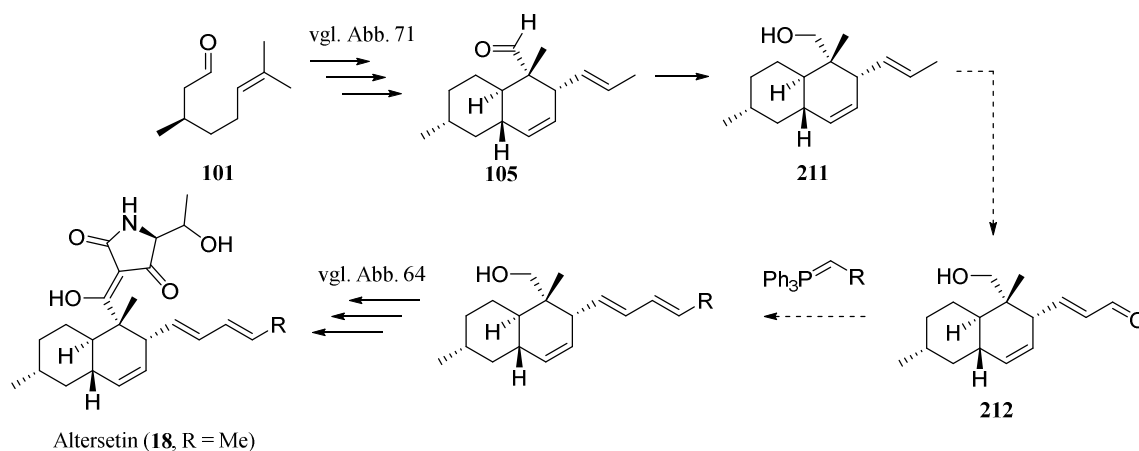
**Abbildung 73.** ECD-Spektrum des synthetisch gewonnenen *epi*-Trichosetins (16, 0.05 mg/mL in MeOH).

### 3.3 Altersetin – Studien zur Verlängerung der ungesättigten Decalinseitenkette am Beispiel des Altersetins

Ein Weg, das Wirkpotentials der 3-Decalinoyltetransäuren zu beeinflussen, stellt möglicherweise eine Modifikation der ungesättigten Seitenkette an C-3 des Decalinsystems dar. Altersetin (**18**), das an dieser Position eine zweifach ungesättigte Alkylkette trägt, sollte als Beispielsubstanz dienen. Dieser Naturstoff wurde 2002 von Stadler *et al.* in zwei endophytischen *Alternaria*-Spezies gefunden und zeigt interessante antibiotische Wirkungen gegen eine Reihe human-pathogener Erreger, wie *Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus pneumoniae*.<sup>[124]</sup> Die Konfiguration des Stereozentrums an C-6' ist noch unbekannt, wird aber vermutlich mit derjenigen des (-)-Hymenasetins identisch sein.

#### 3.3.1 Studien zur Kettenverlängerung am bestehenden Decalinsystem

Zunächst wurde versucht, die 1-Propenyl-Seitenkette des (-)-Equisetin- bzw. Trichosetin-Decalingerüsts **105** in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **212** zu überführen, der als Bestandteil einer modularen Synthesestrategie in einer Wittig- oder Horner-Olefinierung zu vielfältigen Derivaten hätte umgesetzt werden können (Abb. 74).



**Abbildung 74.** Geplante Verlängerung der C-3-Decalinseitenkette ausgehend von Alkohol **211** über eine Horner- oder Wittigreaktion des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **212**.

Der Versuch, die Verlängerung der Seitenkette durch eine Kreuzmetathese mit Acrolein (**213**) zu erreichen, misslang (Tabelle 12). Sowohl mit dem Grubbs II-Katalysator, angelehnt an eine Vorschrift von Porco *et al.*, als auch mit catMETium<sup>®</sup> RF1 verliefen die Versuche ohne Erfolg.<sup>[125]</sup> Auch eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 20 mol% und die Zugabe drei weiterer Äquivalente Acrolein brachten keine Verbesserung. Neben 40% an reisolierendem Decalinalkohol **211** konnten beim Einsatz des Grubbs II-Katalysators dennoch Anzeichen für eine Initiierung des Katalysezyklus gefunden werden (Eintrag 1).

**Tabelle 12.** Gescheiterte Versuche zur Verlängerung der Decalinseitenkette via Kreuzmetathese.

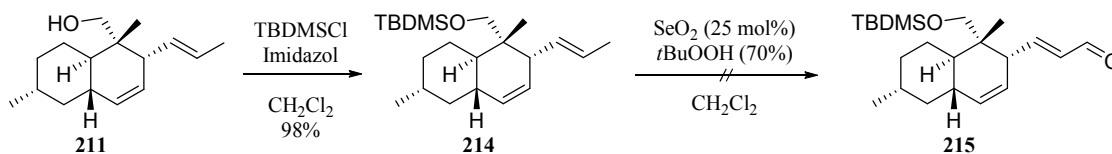
Eintrag	Katalysator (10 mol%)	Acrolein	LM	Ausbeute
1	Grubbs II	3.0 Äq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–
2	catMETium® RF1	2.6 Äq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–

Eintrag	Katalysator (10 mol%)	Acrolein	LM	Ausbeute
1	Grubbs II	3.0 Äq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–
2	catMETium® RF1	2.6 Äq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–

Es konnte Zimtaldehyd isoliert werden, der nach der Initiierung aus Acrolein und dem Benzylidenrest des Katalysators gebildet wird. Durch eine HPLC/MS-Analyse konnte außerdem ein Nebenprodukt der Masse  $m/z = 297.6$  nachgewiesen werden. Dies könnte für eine Verbindung sprechen, die über den gleichen Mechanismus nach Angriff an die C-3-Propenyl-Doppelbindung des Decalinalkohols **211** hervorgegangen ist und dort anstelle der endständigen Methylgruppe einen Phenylrest trägt. Aufgrund der Ansatzgröße reichte die Menge allerdings für eine Isolierung und weitergehende Charakterisierung nicht aus. Die Beobachtungen könnten darauf hinweisen, dass das an C-2 verzweigte Decalingerüst sterisch zu anspruchsvoll ist, um mit dem Katalysator das für ein Fortschreiten der Reaktion in die gewünschte Richtung benötigte Carbenoid auszubilden oder sich entsprechend an die Acrolein-Katalysator-Spezies anzulagern. CatMETium® RF1 hingegen führte offensichtlich nicht zum Einleiten einer Reaktion und Decalinalkohol **211** konnte zu 90% wiedergewonnen werden (Eintrag 2). Möglicherweise könnte durch die Verwendung anderer Grubbs-Katalysatoren (bsp. Hoveyda-Grubbs I bzw. II) oder den Einsatz der empfindlicheren aber für sterisch anspruchsvolle Verbindungen besser geeigneten Schrock-Katalysatoren ein Erfolg herbeigeführt werden.

Auch eine Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds über eine SeO<sub>2</sub>-vermittelte Allyloxydation verlief nicht erfolgreich (Abb. 75).


**Abbildung 75.** Blockierung der Alkoholfunktion zum Schutz vor Oxidation und Versuch einer SeO<sub>2</sub>-katalysierten Allyloxydation zur Gewinnung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **215**.

Der als TBDMS-Ether geschützte Decalinalkohol **214** wurde hierzu der katalytischen Variante der Allyloxydation unter Verwendung von *t*BuOOH unterworfen, die zur Herstellung des Allylalkohols **142** aus Citronellal verwendet worden war (vgl. Abb. 37). Es konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.

Eine Verwendung des Decalinaldehyds **105** als Testsubstanz, der ohne TBDMS-Gruppe eine deutlich geringere sterische Hinderung in Nachbarschaft zur angegriffenen Doppelbindung aufweist, blieb ebenso erfolglos (Tabelle 13).

**Tabelle 13.** Versuche zur Allyloxidation an Decalinaldehyd **105**.

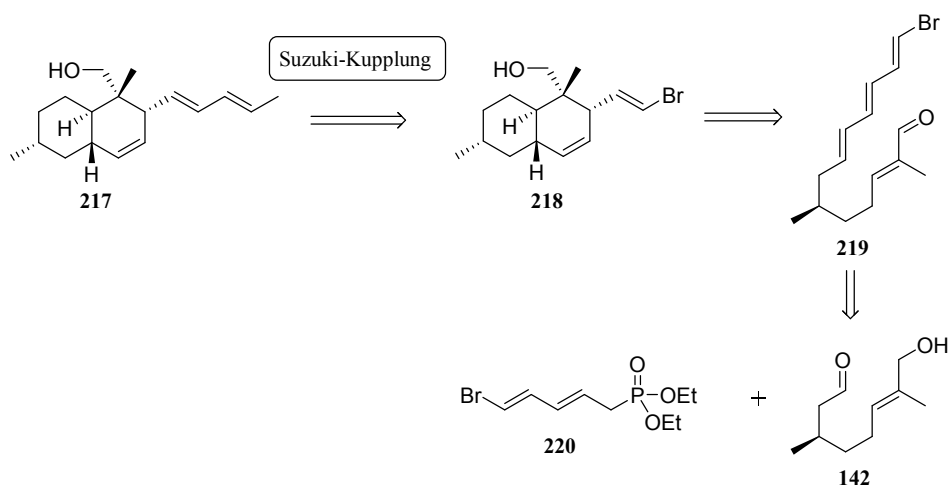
Eintrag	SeO <sub>2</sub>	Additiv	LM	T	t	Ausbeute
1	4 Äq.	1% HOAc	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	24 h	–
2	3 Äq.	–	EtOH	50 °C	24 h	–

Sowohl die sauer katalysierte Variante mit Essigsäure und vier Äquivalenten SeO<sub>2</sub> nach Zerkowski *et al.* als auch ein Versuch unter Erwärmung auf 50 °C mit drei Äquivalenten SeO<sub>2</sub> nach einer abgewandelten Vorschrift von Jing *et al.* führten zu keinem Umsatz (Einträge 1 und 2).<sup>[126]</sup> Dieser Umstand ist vermutlich auf die geringe Elektronendichte der zweifach substituierten Doppelbindung zurückzuführen. Dies wird auch dadurch gestützt, dass in der Literatur eine derartige Reaktion bis auf das oben angeführte Beispiel von Jing *et al.*, die eine sehr elektronenreiche zweifach substituierte Doppelbindung einsetzten, für Methylgruppen nur an dreifach substituierten Doppelbindungen bekannt ist. Eine derartige Synthesestrategie hätte außerdem nur auf die an C-4 nicht methylsubstituierten Decalinsysteme angewendet werden können, da eine Methylgruppe in dieser Position vermutlich bevorzugt oxidiert werden würde.

### 3.3.2 Studien zur Verlängerung der Seitenkette *via* Suzuki-Kupplung

Nach dem Scheitern des modularen Ansatzes, ausgehend vom bestehenden Decalinsystem **105**, sollte ein alternativer zentraler Baustein ausgehend von (+)-Citronellal aufgebaut werden. Dieser sollte eine Verlängerung der Seitenkette mit hoher (*E*)-Selektivität ermöglichen, um eine Isomerisierung oder den Verlust eines beträchtlichen Teils der Ausbeute als nicht verwertbares (*Z*)-Isomer zu vermeiden. Ein höherer Anteil an (*Z*)-konfigurierten Olefinen wäre vermutlich auch bei der oben beschriebenen Strategie über Kreuzmetathese bzw. Allyloxidation und darauf folgender Wittig-Reaktion aufgetreten, jedoch hätte der modulare Ansatz zum Aufbau einer Substanzbibliothek aus einem bereits bestehenden Vorläufermolekül diesen Nachteil aufgewogen.

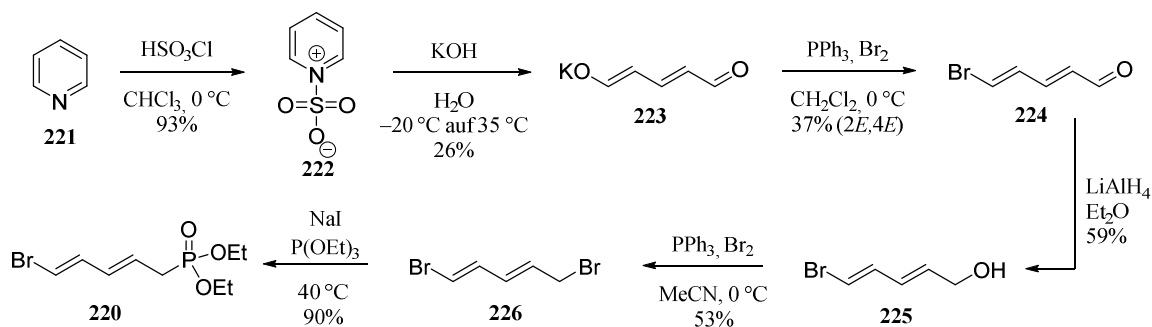
Der Aufbau des in der Seitenkette endständig halogenierten *trans*-Decalinbausteins **218** erschien als eine vielversprechende Möglichkeit, da dieser eine Suzuki-Kupplung mit verschiedenen Alkylketten und hoher (*E*)-Selektivität ermöglichen würde (Abb. 76). Die folgenden Synthesen des halogenierten Bausteins wurden von [REDACTED] im Rahmen seiner Bachelorarbeit durchgeführt.<sup>[127]</sup>



**Abbildung 76.** Retrosynthese des Altersetin-Decalingerüsts **217**, das nach einer Suzuki-Kupplung aus dem endständig halogenierten *trans*-Decalinbaustein **218** erhalten werden sollte. Dieser wäre nach einer Allyloxidation, Horner-Olefinierung und IMDA-Reaktion aus (+)-Citronellal zugänglich.

Der für die IMDA-Reaktion benötigte, halogenierte Aldehyd **219** sollte mit Hilfe einer HWE-Reaktion und Oxidation aus Allylkohol **142** und Diethylphosphonat **220** hergestellt werden. Auf diese Weise sollte die Doppelbindungsisomerisierung umgangen werden, da von der HWE-Reaktion ein günstigeres (*E/Z*)-Verhältnis erwartet wurde als von einer Wittig-Reaktion.

Ausgehend von Pyridin konnte das Diethylphosphonat **220** in einer sechsstufigen Synthese gewonnen werden (Abb. 77). Pyridin wurde zunächst nach einer Vorschrift von Sisler und Audreth mit  $\text{HSO}_3\text{Cl}$  in einer Rohausbeute von 93% in Pyridiniumsulfonat (**222**) überführt, welches anschließend in einer wässrigen KOH-Lösung zum Kaliumsalz des Glutacondialdehyds (**223**) hydrolysiert wurde.<sup>[128]</sup> Nach Öffnung des Pyridinrings und Hydrolyse des entstandenen Imins konnten lediglich 26% des Kaliumsalzes isoliert werden.<sup>[129]</sup> Auch durch die Verwendung von kommerziell erworbenem Pyridiniumsulfonat konnte keine höhere Ausbeute erzielt werden, wobei hierfür in der Literatur von schlechteren Ausbeuten als bei der Verwendung von frisch synthetisiertem Ausgangsmaterial berichtet wird.



**Abbildung 77.** Gewinnung des halogenierten Diethylphosphonats **220** ausgehend von Pyridin.

In einer der Appel-Reaktion ähnlichen Halogenierungsreaktion wurde das Glutacondialdehyd-Kaliumsalz in Dichlormethan durch Umsetzung mit *in situ* aus PPh<sub>3</sub> und Brom gewonnenem Brom(triphenyl)phosphoniumbromid halogeniert.<sup>[130]</sup> Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel konnten mit 37% Ausbeute das gewünschte (2*E*,4*E*)-5-Brompenta-2,4-dienal (**224**) neben 30% des (2*E*,4*Z*)-Isomers isoliert werden. Während das als farblose Nadeln vorliegende (2*E*,4*E*)-Isomer als Feststoff über mehrere Wochen stabil ist, tritt in Lösung durch einen Additions-Eliminierungsmechanismus von Wasser an das vinyloge Michael-System schnell eine Isomerisierung zum ursprünglichen (4*E*/4*Z*)-Isomergemisch auf. Diese Isomerisierungsanfälligkeit kann jedoch auch genutzt werden, um das unbrauchbare (2*E*,4*Z*)-Nebenprodukt in das gewünschte (2*E*,4*E*)-Isomer zu überführen und dieses nach erneuter chromatographischer Reinigung zu isolieren. Nach einer Reduktion des Aldehyds mit LiAlH<sub>4</sub> in Diethylether zum entsprechenden Alkohol **225** verschwindet mit dem Michael-System auch die Isomerisierungstendenz. Die Reaktion gelang mit einer Ausbeute von 59% an (2*E*,4*E*)-5-Brompenta-2,4-dienol (**225**) ohne Auftreten des *Z*-Isomers.<sup>[131]</sup> Die anschließende Überführung des Alkohols in das Dibromid **226** verlief nach einer modifizierten Vorschrift von Ruediger *et al.* unter Verwendung von PPh<sub>3</sub> und elementarem Brom in Acetonitril.<sup>[85]</sup> Es konnten Ausbeuten zwischen 39% und 64% erzielt werden, wobei in den Fällen mit niedriger Ausbeute die Generierung des Brom(triphenyl)phosphoniumbromids Probleme bereitete. Es zeigte sich bei diesen Versuchen schon vor Zugabe des Alkohols eine Braunfärbung, während die Lösung bei den Versuchen mit höherer Ausbeute klar blieb und das Brom(triphenyl)phosphoniumbromid als farbloser Niederschlag vorlag. Da diese Probleme bei der ähnlich verlaufenden Bromierung des Glutacondialdehyd-Kaliumsalzes **223** zu **224**, die in Dichlormethan durchgeführt wurde, nicht auftraten, sollte Acetonitril als Lösungsmittel durch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ersetzt werden. Eine Michaelis-Arbuzov-Reaktion mit Triethylphosphit führte anschließend zur Gewinnung des endständig bromierten Diethylphosphonats **220** in 90% Ausbeute.<sup>[132]</sup>

Parallele Versuche zur Herstellung des in der finalen Suzuki-Reaktion vermutlich reaktiveren iodierten Analogons scheiterten aufgrund der Instabilität der Verbindungen (Abb. 78).

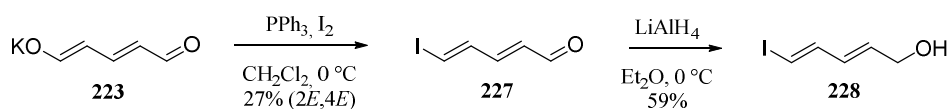


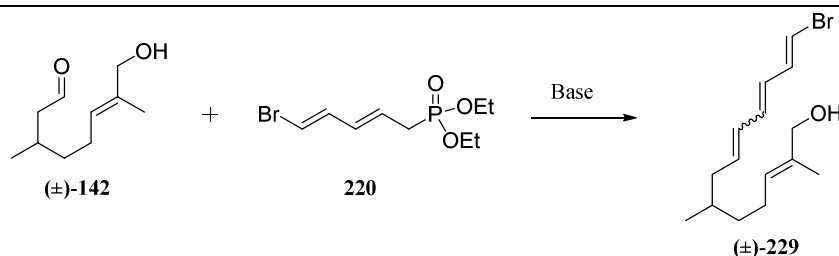
Abbildung 78. Synthese von (2*E*,4*E*)-5-Iodpenta-2,4-dienol (**228**).

Das nach der Iodierung in einer Ausbeute von 27% erhaltene (2*E*,4*E*)-5-Iodpenta-2,4-dienal (**227**) zersetzte sich innerhalb weniger Tage auch unter Kühlung zu weitgehend unlöslichen Verbindungen. Des Weiteren verlief die auch bei der bromierten Verbindung **224** beobachtete Isomerisierung der C4-Doppelbindung im vorliegenden Fall deutlich schneller, sodass trotz sofortiger Reduktion des säulenchromatographisch gereinigten (2*E*,4*E*)-Isomers zum Alkohol **228** ein Gemisch mit dem

unerwünschten Isomer erhalten wurde. Eine Trennung durch Säulenchromatographie an Normal- und Umkehrphase gelingt auf Stufe des Alkohols nicht. Die Verbindungen scheinen außerdem durch Einelektronen-Redoxprozesse elementares Iod freizusetzen, da sehr schnell eine rosa bis violette Färbung auftritt, sobald sich die Substanzen in Lösung befinden. Aufgrund der hier geschilderten Probleme wurde lediglich die Synthese der bromierten Verbindung weiterverfolgt.

Das bromierte Phosphonat **220** wurde in einer HWE-Reaktion mit zu Testzwecken racemischem Allylalkohol **142** umgesetzt. Es wurde mit Lithium-Basen (Tabelle 14, Einträge) oder, im Falle der Verwendung von DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en), unter Zusatz von LiCl gearbeitet, um die (*E*)-Selektivität der Reaktion zu begünstigen (Einträge 4–6). In allen Versuchen konnten lediglich mäßige Ausbeuten von 10–34% erzielt werden.

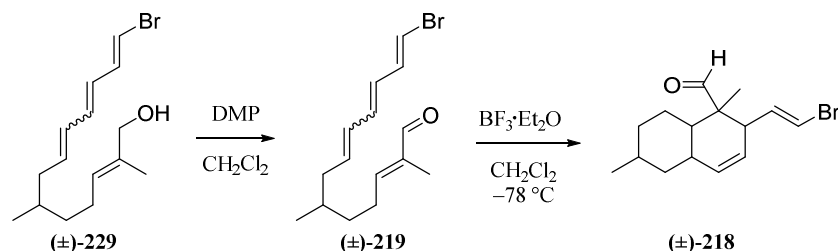
**Tabelle 14.** Getestete Bedingungen der HWE-Reaktion zu Verbindung **229**.



Eintrag	Base	LM	T	Additiv	Ausbeute
1	LiHMDS (2.3 Äq.)	THF	0 °C	–	23%
2	LiHMDS (2.3 Äq.)	THF	–78 °C	–	26%
3	<i>sec</i> -BuLi (2.5 Äq.)	THF	–78 °C	–	28%
4	DBU (1.0 Äq.)	THF	RT	LiCl (1.0 Äq.)	34%
5	DBU (1.0 Äq.)	MeCN	RT	LiCl (1.0 Äq.)	10%
6	DBU (2.1 Äq.)	THF	RT	LiCl (1.0 Äq.)	21%

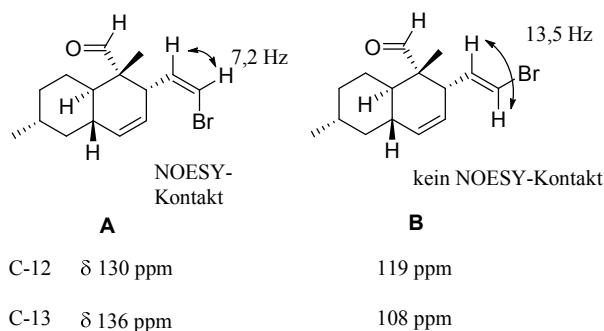
Das beste Ergebnis wurde mit einer Ausbeute von 34% bei der Verwendung eines Äquivalents DBU in THF unter Zusatz eines Äquivalents LiCl bei Raumtemperatur erreicht (Eintrag 4). Eine Deprotonierung des Phosphonats mit LiHMDS bei 0 °C mit anschließender Zugabe der Carbonylverbindung ergab lediglich 23% Ausbeute (Eintrag 1). Auch eine Absenkung der Temperatur auf –78 °C (Eintrag 2) und ein Wechsel der Base zu *sec*-BuLi verbesserten die Ausbeute nicht wesentlich (Eintrag 3). Der Austausch des Lösungsmittels gegen Acetonitril hatte einen drastischen Abfall der Ausbeute auf 10% zur Folge (Eintrag 5), während eine Erhöhung der Menge an Base auf zwei Äquivalente DBU in THF ebenfalls nur eine geringe Ausbeute von 21% bewirkte (Eintrag 6). Die niedrige Ausbeute lässt sich zum Teil durch die im Vergleich zum unhalogenierten Tetraen **113** erheblich gesteigerte Polymerisationsanfälligkeit erklären. Auch bei Temperaturen von –20 °C zersetzte sich Verbindung **229** innerhalb weniger Stunden zu unlöslichen, vermutlich polymeren Verbindungen. Ein (*E/Z*)-Isomerenverhältnis des Produktes konnte aufgrund von Überlappungen der entsprechenden Protonen-Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nicht bestimmt werden.

Der Tetraen-Alkohol **229** wurde im Folgenden mit DMP zu Aldehyd **219** oxidiert und ohne chromatographische Reinigung in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  zum Decalinsystem **218** umgesetzt (Abb. 79).<sup>[72b, 73]</sup>



**Abbildung 79.** Oxidation des Tetraenalkohols **229** und IMDA-Reaktion zum halogenierten Decalinaldehyd **218**.

Das Produkt konnte in 27% Ausbeute als ein Isomerengemisch aus mindestens fünf Verbindungen isoliert werden. Das aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmte Verhältnis lag bei 10:4.5:2:1:0,5. Die beiden Hauptisomere weisen nach Analyse der NOESY-Kontakte eine übereinstimmende Stereokonfiguration der fünf chiralen Zentren im Decalinsystem auf. Allerdings zeigen sich deutliche Unterschiede in der ungesättigten, bromierten Seitenkette. Das häufiger gebildete Isomer **A** besitzt einen NOESY-Kontakt zwischen den Protonen der halogenierten Doppelbindung, während dieser für das seltener gebildete Isomer **B** fehlt (Abb. 80). Dies deutet darauf hin, dass es sich beim Hauptisomer **A** um das an der Doppelbindung (*Z*)-konfigurierte Decalinsystem handelt, während das ursprünglich gewünschte (*E*)-Isomer die Minderkomponente darstellt.



**Abbildung 80.** Struktur der beiden nach der IMDA-Reaktion gewonnenen Hauptisomere **A** und **B** (Relative Konfigurationen abgebildet), Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen in der Seitenkette und  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der entsprechenden Kohlenstoffe.

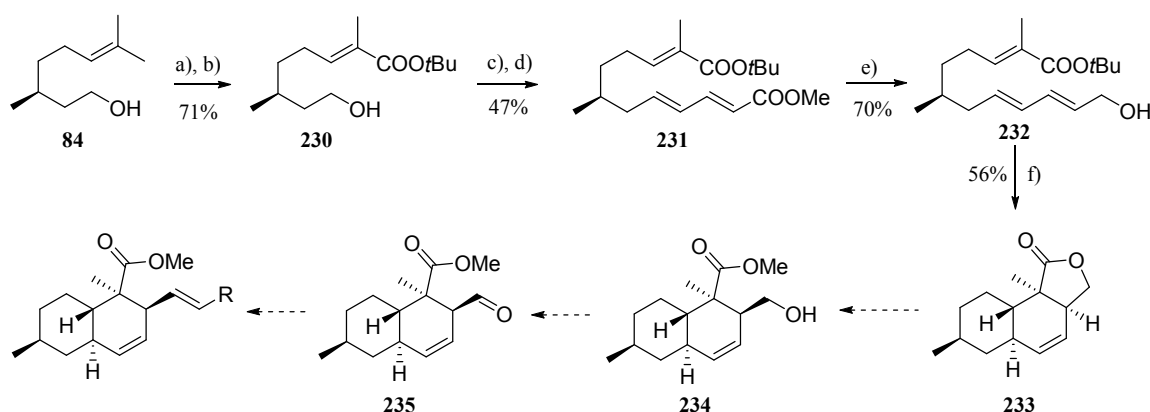
Gestützt wird diese Vermutung weiterhin durch die Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen in der Seitenkette. Die kleine Kopplungskonstante der beiden Protonen für Verbindung **A** ( $^3J = 7.2$  Hz) ist charakteristisch für eine *cis*-Doppelbindung, während die Kopplungskonstante von 13.5 Hz des Isomers **B** für ein *trans*-Olefin spricht. Des Weiteren weisen die stark unterschiedlichen  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der beiden Isomere eindeutig auf einen Unterschied der beiden Moleküle im Bereich der halogenierten Doppelbindung hin.

Die ungewöhnliche Bildung des (*Z*)-Isomers aus einem all-*trans*-Olefin deutet auf einen ionischen Verlauf der IMDA-Reaktion hin, der deutlich seltener eintritt als der üblicherweise stattfindende konzertierte Mechanismus. Dies scheint auf das Vorhandensein des Broms zurückzuführen zu sein, das durch seine Orbitale und seinen partiellen Metallcharakter möglicherweise die Bildung ionischer Zwischenstufen erleichtert.

Durch den unerwarteten Reaktionsverlauf wurde das gewünschte (*E*)-Isomer nur in einem Verhältnis von 1:2 zum nicht verwertbaren (*Z*)-Isomer und unter generell schlechter Ausbeute gebildet. Dieser Umstand macht den Vorteil der Suzuki-Kupplung, unter Retention der Doppelbindungskonfiguration abzulaufen, gegenüber der vorher erörterten Strategie einer Wittig- bzw. Horner-Olefinierung, welche im ungünstigsten Fall eine (*E/Z*)-Mischung liefern würde, zunichte.

### 3.3.3 Ausblick

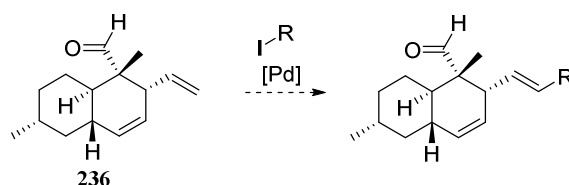
In der Literatur findet sich die Synthese eines für die Verlängerung via Wittig- oder Horner-Olefinierung geeigneten Intermediats. Shing *et al.* konnten in einer sieben-stufigen Synthese ausgehend von (–)-Citronellol (**84**) den aus dem Pilz *Phomopsis oblonga* stammenden Naturstoff (–)-Oblongolid (**233**) in 13% Ausbeute erhalten, welcher nach Öffnung des Lactonringes unter Veresterung zu **234** und Oxidation zu Aldehyd **235** für eine Verlängerung der Seitenkette geeignet wäre (Abb. 81).<sup>[133]</sup> Bei der Öffnung des Laktanringes müsste darauf geachtet werden, eine Eliminierung von Wasser in der Seitenkette zu unterdrücken. Gegebenenfalls könnte die Hydroxylgruppe des IMDA-Ausgangsmaterials **232** auch blockiert und die Laktanbildung somit verhindert werden.<sup>[92]</sup>



**Abbildung 81.** (–)-Oblongolid-Synthese nach Shing *et al.* und mögliche Weiterführung der Synthese zu *trans*-Decalinstern mit verlängerter Seitenkette. (Absolute Konfiguration für (–)-Oblongolid dargestellt. Synthese des Altersetin-Decalinsystems **217** müsste von (+)-Citronellol ausgehen.) a) kat. OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, Dioxan-H<sub>2</sub>O, RT; b) Ph<sub>3</sub>P=C(CH<sub>3</sub>)COOtBu, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) PDC, 3 Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CH=CHCOOMe, NaHMDS, THF, –78 °C; e) DIBAL-H (2 Äq.), THF, –78 °C; f) 1,2-Dichlorbenzol, 210 °C, verschlossenes Gefäß.

Trotz der möglicherweise geringen (*E/Z*)-Selektivität der Wittig- oder Horner-Olefinierung mit unstabilierten Yliden auf dieser späten Stufe der Totalsynthese erscheint eine Verfolgung der Oblongolid-Strategie lohnenswert. Die all-*trans*-Konfiguration der Seitenkette könnte gegebenenfalls auch durch eine Isomerisierung mit Iod herbeigeführt werden.

Eine weitere Alternative wäre die Synthese eines Decalinsystems mit endständiger Doppelbindung in der Seitenkette, welche durch eine Heck-Reaktion mit hoher *trans*-Selektivität verlängert werden könnte (Abb. 82).

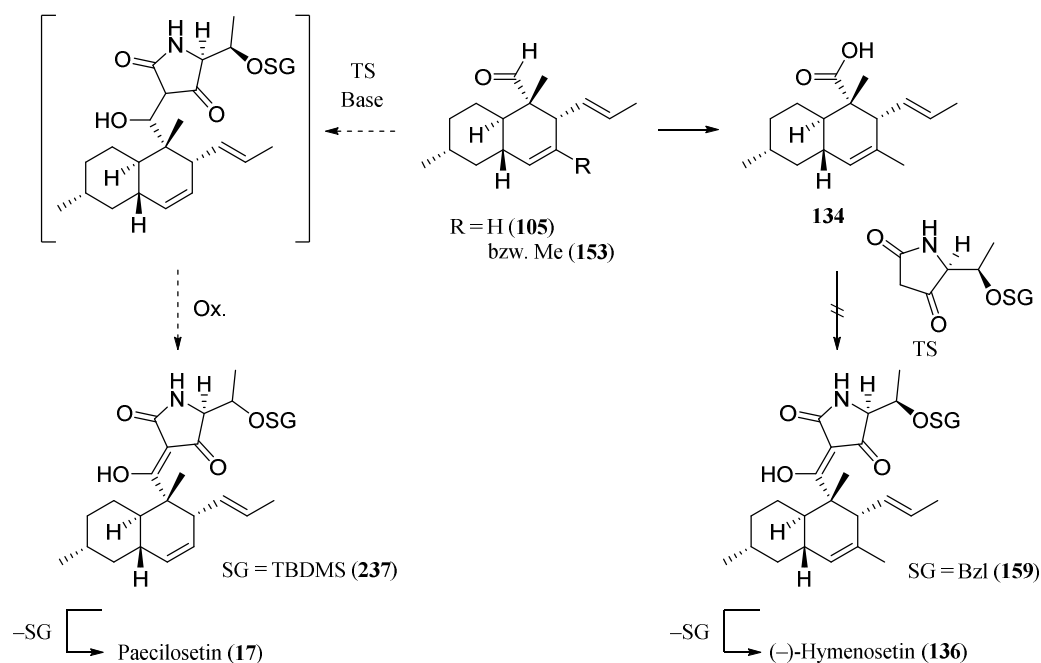


**Abbildung 82.** Heck-Reaktion zur Verlängerung der Seitenkette.

Ein Angriff an die endständige Position der terminalen Doppelbindung sollte sterisch gegenüber einer Reaktion am substituierten Ende begünstigt sein, auch wenn das Olefin nicht über eine elektronenziehende Gruppe verfügt. Jedoch ergibt sich auch die Möglichkeit eines Angriffs an der Ringdoppelbindung mit einer daraus resultierenden größeren Anzahl unerwünschter Isomere. Die Reaktion an der gewünschten Position sollte aber dennoch bevorzugt ablaufen.

### 3.4 Paecilosetin – Studien zur direkten Kupplung des Decalinaldehyds am Beispiel des Paecilosetins

Im Rahmen der Totalsynthese von Paecilosetin (**17**) sollte durch die direkte Kupplung des Decalingerüsts mit dem Tetransäure-Baustein eine, im Vergleich zur Totalsynthese von (–)-Hymenosetin kürzere Syntheseroute entwickelt werden. Neben der Stufen- bzw. Zeitersparnis würde eine solche Strategie außerdem die Möglichkeit einer hohen Produktvariabilität durch Einführung unterschiedlicher Tetransäuren auf der letzten bzw. vorletzten Stufe der Synthese bieten. Dieser schnelle Zugang zu einer Vielzahl von Produkten mit variablen Tetransäureseitenketten würde Struktur-Wirkungsbeziehungs-Studien enorm vereinfachen. Paecilosetin wurde 2005 aus dem insektenpathogenen Pilz *Paecilomyces farinosus* isoliert und zeigt sowohl fungizide als auch antibakterielle Wirkungen.<sup>[134]</sup> Die Stereokonfiguration des chiralen Zentrums an C-6' ist noch unbekannt, es ist aber zu vermuten, dass sie mit derjenigen des (–)-Hymenosetins übereinstimmt. Das Stereozentrum an C-5' wurde aufgrund des negativen Cotton-Effektes bei 280 nm im ECD-Spektrum als *S*-konfiguriert angegeben, obwohl dieses Minimum vermutlich eher durch die Konfiguration an C-2 beeinflusst wird. Wie die in Abbildung 64 dargestellten experimentellen Spektren von (–)-Hymenosetin und 5',6'-*epi*-Hymenosetin zeigen, tritt bei beiden Konfigurationen des C-5'-Zentrums ein negativer Cotton-Effekt bei 280 nm auf. Der Drehwert von  $-398^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH) spricht allerdings für eine korrekte Zuordnung der Stereochemie der in der Literatur veröffentlichten Struktur.



**Abbildung 83.** Geplante Synthese des Paecilosetins (**17**) über eine direkte Kupplung der Tetransäure an Decalinaldehyd **105** mit anschließender Oxidation. Versuch der direkten Kupplung auf Stufe der Säure **134** zur Synthese des (–)-Hymenosetins (**136**). (TS = Tetransäure)

Nach dem Scheitern der Versuche einer direkten Kupplung im Rahmen der Totalsynthese von (-)-Hymenoseetin (**136**), die von Decalinsäure **134** ausgingen (vgl. 3.1.3.2), wurde nun Decalinaldehyd **105** als Kupplungspartner für eine direkte Verknüpfung der beiden Bausteine gewählt (Abb. 83). Eine unerwünschte Eliminierung von Wasser im Anschluss an die Aldolreaktion sollte durch die Zugabe von DMP oder anderer Oxidationsmittel in einem "Eintopf"-Verfahren und Abfangen des  $\beta$ -Hydroxyproduktes durch Oxidation unterdrückt werden. Das für Paeciloseetin benötigte *trans*-Decalinsystem ist identisch mit demjenigen des *epi*-Trichosetins bzw. (-)-Equisetins und kann auf gleiche Weise gewonnen werden (siehe Abb. 70, Kapitel 3.2).

### 3.4.1 Synthese des Tetramsäurebausteins nach Lacey und Dieckmann

Die Gewinnung des zweiten Bausteins, der Tetramsäure, sollte analog zu den letzten Stufen der (-)-Hymenoseetin-Synthese durch eine Amidkupplung von Ethylmalonylchlorid (**238**) mit O-TBDMS-L-Threonin-Methylester (**164**) und eine Lacey-Dieckmann-Cyclisierung verlaufen.<sup>[135]</sup> Auf eine N-Schutzgruppe wie bei der (-)-Hymenoseetin-Synthese wurde zunächst verzichtet, um zu überprüfen, ob bei dem hier deutlich kleineren Molekül die Cyclisierung auch ohne dieses synthetisch aufwendige Verfahren möglich ist. Als letzter Schritt sollte eine Decarboxylierung zur gewünschten Tetramsäure durchgeführt werden. Die Sauerstofffunktion in der Seitenkette muss dabei eine Schutzgruppe tragen, um nach der Kupplung an den Decalinaldehyd nicht durch DMP zum Keton oxidiert zu werden. Eine Kupplung beider Bausteine in Dichlormethan lieferte Amid **239** in 75% Ausbeute (Abb. 84).

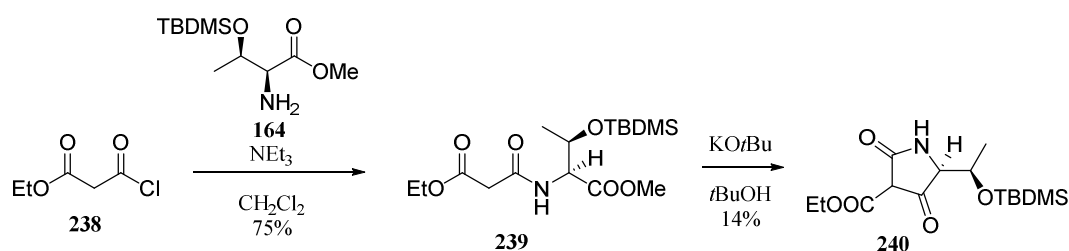
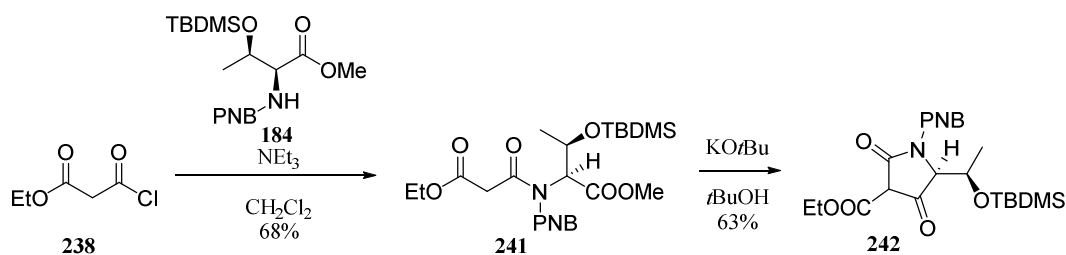


Abbildung 84. Amidkupplung und Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zu Tetramsäure **240**.

Die anschließende Lacey-Dieckmann-Cyclisierung mit  $\text{KO}t\text{Bu}$  in  $t\text{BuOH}$  zu Tetramsäure **240** lief zwar ab, jedoch sehr langsam und unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte, sodass nach säulenchromatographischer Reinigung an einer  $\text{C}_{18}$ -Umkehrphase lediglich eine Ausbeute von 14% erreicht werden konnte. Eine Reaktionsführung unter Erwärmen ist nicht möglich, da es ansonsten zu einer erheblichen Racemisierung kommt.<sup>[136]</sup>

Auch hier scheint, wie bei der (-)-Hymenoseetin-Synthese, eine Einschränkung der freien Drehbarkeit mit Bevorzugung der für die Cyclisierung ungünstigen *s-trans*-Konformation vorzuliegen. Um die Ausbeute im Hinblick auf die geplante Totalsynthese zu erhöhen, wurde auf die PNB-Schutzgruppenstrategie zurückgegriffen und die Synthese mit Aminosäureester **184** wiederholt (Abb. 85).


 Abbildung 85. Synthese der PNB-geschützten Tetramsäure **242**.

Die Amidkupplung ergab Verbindung **241** in einer Ausbeute von 68%. Die Cyclisierung des PNB-geschützten Amids verlief im Anschluss mit 63% Ausbeute wesentlich erfolgreicher als die ungeschützte Variante. Für die abschließende Hydrolyse und Decarboxylierung zu Tetramsäure **243** wurden diverse Vorschriften getestet (Tabelle 15). Zunächst wurde versucht, die Abspaltung durch Refluxieren in wässrigem Acetonitril nach Vorschriften von Lowe und Paik *et al.* zu erreichen.<sup>[136-137]</sup> Nach sechs Stunden Erhitzen unter Rückfluss und zwischenzeitlicher Erhöhung der Wassermenge konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 1, Tabelle 15).

 Tabelle 15. Versuche zur Hydrolyse und Decarboxylierung der Tetramsäure **242**.

Eintrag	LM	Additiv	T	t	Ergebnis
1	MeCN/H <sub>2</sub> O	–	Reflux	6 h	Kein Umsatz
2	EtOH/H <sub>2</sub> O	–	Reflux	0.5 h	Kein Umsatz
3	EtOH/H <sub>2</sub> O	1 µL 1 N HCl	Reflux	1 h	<b>243</b> – TBDMS
4	EtOH/H <sub>2</sub> O	1 µL AcOH	RT	12 h	<b>242</b> – TBDMS
5	Et <sub>2</sub> O	MgSO <sub>4</sub>	RT	24 h	Kein Umsatz
6	Et <sub>2</sub> O	MgSO <sub>4</sub>	Reflux	2 h	Kein Umsatz

Klutchko *et al.* berichten von einer Erhöhung der Ausbeute beim Wechsel des Lösungsmittels zu EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1).<sup>[138]</sup> Auch hier konnte nach 30-minütigem Erhitzen unter Rückfluss kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 2). Eine Zugabe von HCl (1 µL, 1 N, 4 mL LM) als Katalysator für eine Verseifung der Estergruppe führte nach einstündigem Rückfluss zwar zu einer Decarboxylierung, jedoch auch zur erwarteten Spaltung des TBDMS-Ethers (Eintrag 3). Da eine nachträgliche Wiedereinführung der TBDMS-Gruppe aufgrund der voraussichtlichen Bildung des C4-O-TBDMS-Enolethers unmöglich ist, stellen Bedingungen, die zur Abspaltung dieser Gruppe führen, keine geeignete Methode dar und würden einen Wechsel der Schutzgruppenstrategie nötig machen. Ein erneuter Versuch unter Zugabe von Essigsäure (1 µL, 2 mL LM) als schwächere Säure zog auch einen Verlust der TBDMS-Schutzgruppe, jedoch keine Decarboxylierung nach sich (Eintrag 4). Zusätzlich wurde ein Ansatz von Cassidy *et al.* verfolgt, welche eine Decarboxylierung einer Tetramsäure durch Rühren in Et<sub>2</sub>O unter Zugabe von MgSO<sub>4</sub> berichten.<sup>[139]</sup> Nach Rühren von **242** bei Raumtemperatur

über Nacht ließ sich allerdings ebenso wie nach zweistündigem Erhitzen unter Reflux kein Umsatz feststellen.

Zur Erleichterung der Decarboxylierung wurde im Folgenden versucht, zunächst den Ethylester separat zu verseifen und im Anschluss die Eliminierung von CO<sub>2</sub> herbeizuführen (Abb. 86).

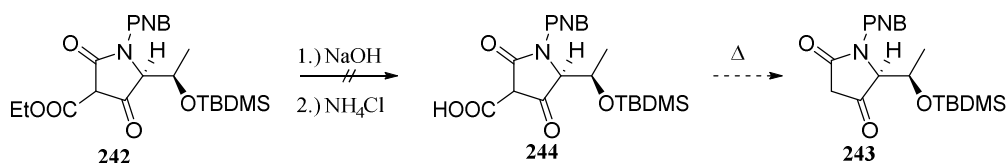


Abbildung 86. Hydrolyse des Tetramsäure-3-carbonsäureethylesters **242**.

Die Zugabe zweier Äquivalente NaOH zu einer Lösung von **242** in EtOH und H<sub>2</sub>O, analog zur Verseifung des  $\beta$ -Ketoesters **161**, zeigte nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur keinen Umsatz außer dem Auftreten einer geringen Menge an Ausgangsmaterial, welches die TBDMS-Gruppe verloren hatte. Nach der Zugabe zwei weiterer Äquivalente NaOH und Rühren bei Raumtemperatur für sechs Stunden konnte neben einer großen Menge Edukt die decarboxylierte Verbindung detektiert werden, jedoch hatte auch sie die TBDMS-Gruppe verloren. In der Literatur wird bei basisch katalysierten Decarboxylierungen von Tetramsäuren das Auftreten von Kondensationsprodukten beschrieben, von denen im vorliegenden Fall jedoch keine Anzeichen zu sehen waren. Diese Kondensationsprodukte waren der Grund, weswegen zuvor neutrale oder sauer katalysierte Ansätze verfolgt worden waren.<sup>[137]</sup>

Im Laufe der Untersuchungen zur Decarboxylierung der Tetramsäurebausteine wurde auch die für die Synthese von *epi*-Trichosetin benötigte, von D-Serin abgeleitete Tetramsäure **246** synthetisiert und Versuchen zur Eliminierung unterworfen (Abb. 87).

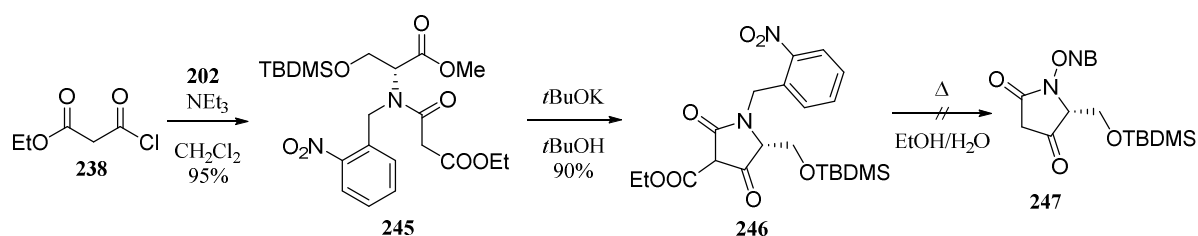
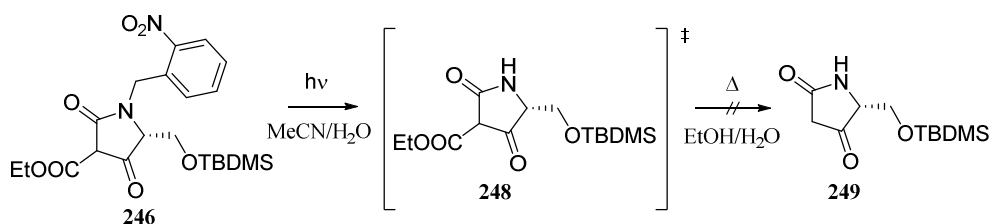


Abbildung 87. Synthese des für die Synthese von *epi*-Trichosetin geeigneten Tetramsäurebausteins **246** und Versuch einer Decarboxylierung.

Amid **245** konnte durch Kupplung von Ethylmalonylchlorid (**238**) an den ONB-geschützten D-Serin-Baustein **202** in einer Ausbeute von 95% gewonnen und anschließend mit KO*t*Bu in *t*BuOH zu Tetramsäure **246** cyclisiert werden. Da die in der Literatur angeführten erfolgreich decarboxylierten

Verbindungen zuvor nicht chromatographisch gereinigt worden waren, wurde auch hier auf eine weitere Reinigung verzichtet, um zu überprüfen, ob möglicherweise eine Katalyse der Eliminierung durch Basenrückstände oder andere nicht näher bekannte Verunreinigungen stattfindet.<sup>[140]</sup> Tetransäure **246** wurde erneut in EtOH/H<sub>2</sub>O (4:3) unter Rückfluss erhitzt, jedoch konnte auch hier nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden kein Umsatz festgestellt werden.

Um zu untersuchen, ob die Amid-Schutzgruppe, die in den in der Literatur angeführten Beispielen nicht vorhanden ist, einen negativen Einfluss auf die Abspaltung der Carboxyethylgruppe besitzt, wurde die *ortho*-Nitrobenzyl-Gruppe zunächst photolytisch entfernt (Abb. 88).<sup>[138]</sup>



**Abbildung 88.** Photochemische Entfernung der ONB-Schutzgruppe und gescheiterte Decarboxylierung der Tetransäure **248**.

Tetransäure **246** wurde in MeCN unter Zusatz von Wasser gelöst und 30 Minuten im Photoreaktor bei Raumtemperatur mit einer Wellenlänge von  $\lambda = 350$  nm bestrahlt. Eine HPLC/MS-Analyse zeigte einen kompletten Umsatz zu Produkt **248** und dem noch nicht gespaltenen Halbaminol, das nach Eliminierung von Wasser mit einer Masse von  $m/z = 433.2$  detektiert wird. In einem Eintopf-Verfahren wurde die Reaktionslösung ohne Isolierung 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt, um die Hydrolyse und Decarboxylierung einzuleiten. Außer einer kompletten Umwandlung des Halbaminols in Verbindung **248** konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.

### 3.4.2 Synthese des Tetransäurebausteins nach Schobert

Nachdem die auf der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung beruhende Synthesestrategie wegen der Schwierigkeiten bei der Decarboxylierung nicht weiterverfolgt wurde, sollte der Tetransäure-Baustein über die Route nach Schobert *et al.* unter Verwendung von (Triphenylphosphoranyliden)keten (**67**, Bestmann-Ylid) gewonnen werden. Hierbei wird keine Estergruppe in 3-Position erhalten. Das Bestmann-Ylid wurde ausgehend von Bromessigsäuremethylester (**250**) in drei Stufen synthetisiert (Abb. 89).<sup>[141]</sup>

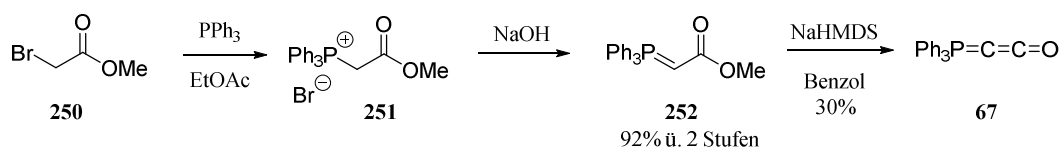


Abbildung 89. Synthese des Bestmann-Ylids (67).

Durch Zugabe von  $\text{PPh}_3$  zu einer Lösung von **250** in  $\text{EtOAc}$  wurde das Phosphoniumbromid **251** gewonnen, welches durch Rühren in 1 N  $\text{NaOH}$  in 92% Ausbeute über zwei Stufen in das Triphenylphosphoniumylid **252** überführt wurde.<sup>[142]</sup> Eine Deprotonierung mit  $\text{NaHMDS}$  unter Eliminierung von Methanol ergab (Triphenylphosphoranyliden)keten (**67**) in 30% Ausbeute.<sup>[143]</sup> Das Bestmann-Ylid wurde durch sorgfältige Kristallisation aus Toluol gereinigt, um jegliche enthaltenen Spuren an Methanolat zu entfernen. Diese würden unter den Bedingungen der folgenden Tetramsäuresynthese bei Temperaturen von 60–80 °C zu einer Racemisierung der Tetramsäure an C-5 führen.

Zur Synthese des Aminosäurebausteins wurde L-Threonin zunächst durch Refluxieren in Benzol mit *para*-Toluolsulfonsäure und  $\text{BnOH}$  in den Benzylester **253** überführt und die  $\beta$ -Hydroxyfunktion anschließend als TBDMS-Ether geschützt (Abb. 90).<sup>[63]</sup>

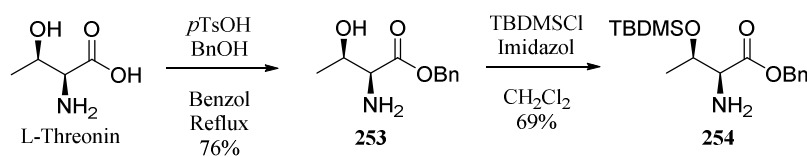


Abbildung 90. Synthese des Aminosäurebausteins 254.

Die Dominosequenz aus Addition der Aminogruppe an  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  und Cyclisierung über eine Wittig-Olefinierung wurde nach einem modifizierten Protokoll von Schobert *et al.* durchgeführt.<sup>[63]</sup> Die Versuche zur Gewinnung der Tetramsäure auf diesem Weg verliefen jedoch erfolglos (Tabelle 16). Nach der Umsetzung der TBDMS-geschützten Aminosäure **254** mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  in Toluol bei 60 °C konnte nach 14 Stunden nur das Eliminierungsprodukt **258** in 34% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Bei einer Reduzierung der Temperatur auf 50 °C kommt die Reaktion nach dem ersten Schritt der Dominosequenz zum Stillstand, sodass nach 5 Stunden nur das Additionsprodukt **256** vor der Wittig-Cyclisierung nachgewiesen werden konnte. Hinweise auf ein Fortschreiten der Reaktion fanden sich nicht (Eintrag 2).

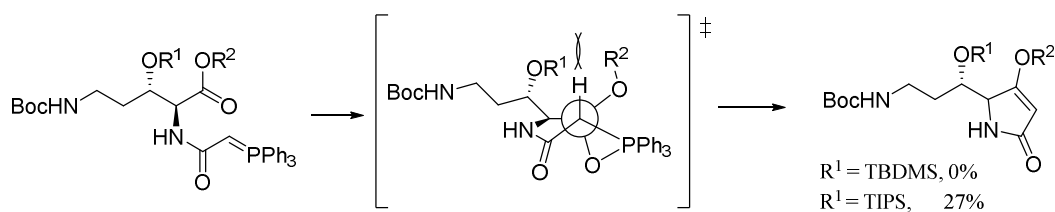
**Tabelle 16.** Erfolgreiche Versuche zur Synthese der Tetramsäure **257** nach der Dominosynthesesequenz von Schobert *et al.* ausgehend von dem TBDMS-geschützten L-Threoninbenzylester **254**.

Reaction scheme: **254** (TBDMSO-protected L-threoninbenzylester) reacts with  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  to form intermediate **256**. Intermediate **256** then cyclizes to form **257** (Tetramsäure) and **258** (Eliminierungsprodukt).

Eintrag	LM	Additiv	T	t	Ergebnis
1	Toluol	–	60 °C	14 h	34% <b>258</b>
2	Toluol	–	50 °C	5 h	<b>256</b>
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	–	RT	24 h	–
4	THF	–	RT	18 h	Kein Umsatz
5	THF	–	60 °C	5 h	Kein Umsatz
6	THF	Benzoessäure (0.2 Äq.)	60 °C	16 h	Kein Umsatz

Ein Wechsel des Lösungsmittels zu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  führte nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur zu einer unidentifizierbaren Mischung diverser Nebenprodukte (Eintrag 3), während in THF weder bei Raumtemperatur noch bei 60 °C ein Umsatz stattfand (Einträge 4 und 5). Auch die Zugabe von 0.2 Äquivalenten Benzoessäure, die laut Literatur die Addition der Aminogruppe an  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  beschleunigt, bewirkt keine Verbesserung und es wurde hauptsächlich nicht umgesetzte Aminosäure nachgewiesen.<sup>[63]</sup>

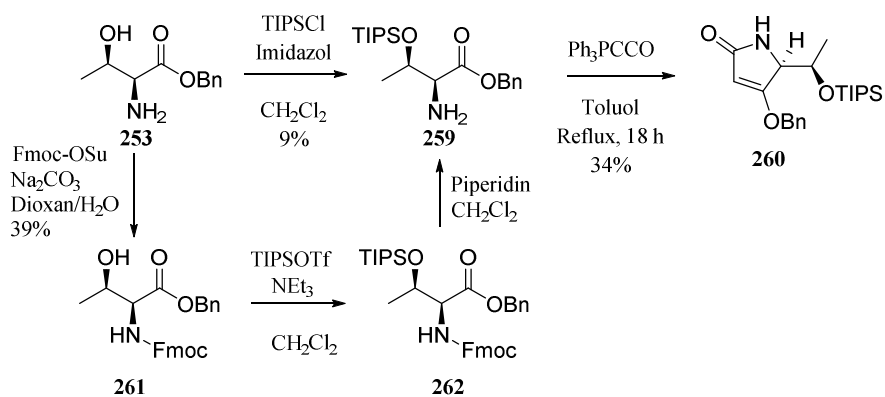
Die Beobachtung des Additionsproduktes in Eintrag 2 grenzt das Problem der erfolglosen Tetramsäurebildung auf die Wittig-Cyclisierung ein. Das Gelingen der Reaktion mit Leucin<sup>[63]</sup> und die Isolierung des Eliminierungsproduktes **258**, das vermutlich nach der Abspaltung der Hydroxygruppe aus dem Zwischenprodukt **256** entsteht, legen den Schluss nahe, dass die TBDMS-Gruppe als Ursache anzusehen ist. Bestätigt werden diese Überlegungen durch die Veröffentlichung von Laschat *et al.*, die den sterischen Einfluss von  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -alkoxyestern in der Synthese von Tetramsäuren mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  untersuchten und die gleichen Beobachtungen machten.<sup>[144]</sup> Sie berichten, dass sterisch anspruchsvolle  $\beta$ -Hydroxyestergruppen wie TBDMS aufgrund eines räumlich komprimierten, Edukt-ähnlichen Übergangszustands der intramolekularen Wittig-Reaktion die Cyclisierung beeinträchtigen (Abb. 91).



**Abbildung 91.** Erklärung der erfolglosen Wittigcyclisierung bei Verwendung sterisch anspruchsvoller  $\beta$ -Hydroxyschutzgruppen durch eine sterische Hinderung im Übergangszustand nach Laschat *et al.*<sup>[144]</sup>

Die Verwendung der laut Laschat *et al.* im Vergleich zu TBDMS kleineren TIPS-Schutzgruppe ermöglicht in diesem Fall die Cyclisierung. Eine Substitution am Stickstoff hat hingegen nur einen geringen Einfluss.

Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte der zu Verbindung **254** analoge TIPS-Ether **259** synthetisiert werden (Abb. 92). Die Bildung des TIPS-geschützten L-Threonin-Benzylesters **259** mit TIPSCI und Imidazol in Dichlormethan lieferte lediglich 9% Ausbeute. TIPSCI scheint im Gegensatz zu TBDMS-Cl bei diesen Bedingungen nicht reaktiv genug zu sein, den Silylether mit der  $\beta$ -Hydroxygruppe der Aminosäure auszubilden. Ein in der Literatur beschriebener Einsatz des wesentlich reaktiveren TIPS-OTf als Silylierungsreagenz nach Disadee *et al.* macht jedoch eine zusätzliche Blockade der Aminogruppe mit Fmoc zu Verbindung **261** und die anschließende Entfernung dieser Schutzgruppe aus dem Produkt **262** notwendig.<sup>[144-145]</sup>

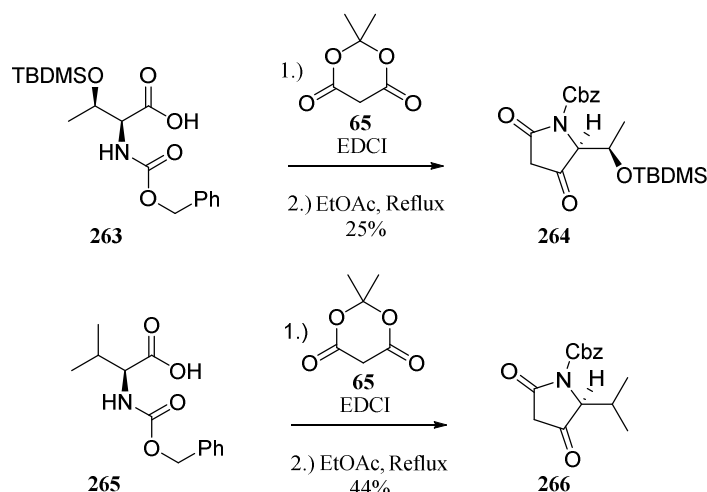


**Abbildung 92.** Synthese des TIPS-geschützten Tetramsäurebausteins **260** über die Dominosynthesestrategie.

Nach einer Vorschrift von Laschat *et al.* konnte die TIPS-geschützte Tetramsäure **260** durch Refluxieren der Aminosäure **259** mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  (**67**) in Toluol in einer Ausbeute von 34% gewonnen werden.<sup>[144]</sup> Dabei ist penibel auf den Ausschluss von Wasser zu achten, da es ansonsten zur Zersetzung des Bestmann-Ylids unter Bildung des Methyltriphenylphosphoniumcarbonats kommt, dessen Kation als  $m/z = 277.1$  massenspektrometrisch detektiert werden kann.<sup>[146]</sup>

### 3.4.3 Synthese des Tetramsäurebausteins nach Jouins Methode

Aufgrund der oben angeführten aufwendigen Darstellung der TIPS-geschützten Aminosäure sollte eine Synthese des Tetramsäurebausteins nach der Methode von Jouin unter Verwendung von Meldrumsäure (**65**) untersucht werden. Diese verlief ausgehend von TBDMS- und Cbz-geschütztem L-Threonin **263** in 25% Ausbeute (Abb. 93).

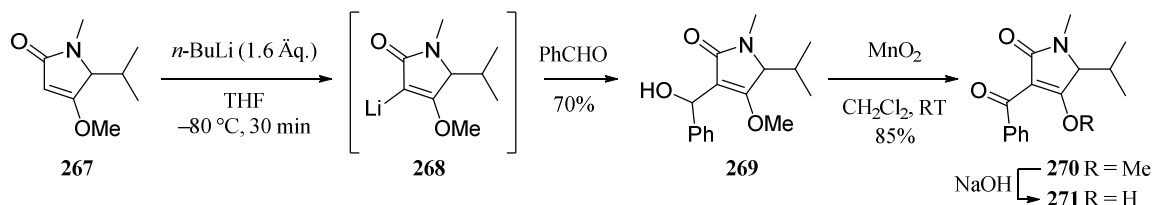


**Abbildung 93.** Synthese des Tetramsäurebausteins **264** und der für die ersten Kupplungsversuche verwendeten Modellverbindung **266**.

Um mögliche Probleme durch die Sauerstofffunktion in der Seitenkette des für die Synthese des Paecilosetins benötigten Bausteins **264** für die anfänglichen Kupplungsversuche zunächst zu eliminieren, wurde die von L-Valin abgeleitete Tetramsäure **266** als Modellkomponente nach der Methode von Fehrenz *et al.* in 44% Ausbeute hergestellt.<sup>[58, 147]</sup> Bei den gewonnenen Verbindungen ist darauf zu achten, dass in Lösung und bei Lagerung über längere Zeit Dimere in Folge einer Aldolkondensation zweier Moleküle entstehen.

### 3.4.4 Versuche zur direkten Kupplung an den Decalin-Aldehyd

Die bislang einzige in der Literatur bekannte, jedoch racemische Synthese von 3-Acyltetramsäuren durch Addition an einen Aldehyd mit anschließender Oxidation wurde von Jones *et al.* berichtet.<sup>[148]</sup> Diese verwendeten den 4-*O*-Methylenolether **267**, welcher in 3-Position mit *n*-BuLi lithiiert (**268**) wurde (Abb. 94).



**Abbildung 94.** Racemische Tetramsäuresynthese durch Umsetzung der Vinyl-Lithium-Derivate mit Aldehyden nach Jones *et al.*

Nach Zugabe des Aldehyds, Oxidation mit  $\text{MnO}_2$  und anschließender Spaltung des Methylethers **270** mit 1 N NaOH wurde die racemische 3-Acyltetramsäure **271** erhalten. Obwohl Deuterierungsstudien nach Deprotonierung mit *n*-BuLi und Quenchen mit  $d_4$ -Methanol ausschließlich das 3-deuterierte

Derivat ergeben, wird die basische Spaltung des Methylethers nicht ohne den Verlust der Stereoinformation an C-5 verlaufen und ist somit für eine enantioselektive Synthese ungeeignet.

Da andere Ethergruppen außer der Methylgruppe aufgrund ihrer Größe den Angriff an die Aldehydfunktion möglicherweise beeinträchtigen, sollte zunächst versucht werden, die Aldolreaktion mit Tetramsäure **266** durchzuführen und durch die Verwendung sterisch anspruchsvoller Basen einen Verlust der Stereoinformation an C-5 zu verhindern. Eine Eliminierung des entstehenden  $\beta$ -Hydroxyalkohols sollte durch die Zugabe eines Oxidationsmittels unterdrückt werden.

Zunächst wurde Modelltetramsäure **266** mit Benzaldehyd unter der Verwendung von LiHMDS als Base umgesetzt (Tabelle 17). Führt man den Versuch bei Raumtemperatur unter Zusatz von DMP (1.05 Äq.) durch, kann allerdings nur das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Eliminierungsprodukt isoliert werden (Eintrag 1). Ein Absenken der Reaktionstemperatur auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und Rühren der Reaktionsmischung unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur hatte ebenfalls die Eliminierung zur Folge (Eintrag 2). Eine Erhöhung der Menge an Oxidationsmittel auf 1.75 Äquivalente und der Base auf 2.10 Äquivalente führte zum gleichen Ergebnis (Eintrag 3).

**Tabelle 17.** Versuche zur Kupplung von Tetramsäure **266** an Benzaldehyd.

	Base	LM	Ox.	T	Ergebnis
1	LiHMDS (1.05 Äq.)	THF/DMF (1:1)	DMP (1.05 Äq.)	RT	Eliminierung
2	LiHMDS (1.05 Äq.)	THF/DMF (1:1)	DMP (1.05 Äq.)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ – RT	Eliminierung
3	LiHMDS (2.10 Äq.)	THF/DMF (1:1)	DMP (1.75 Äq.)	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ – RT	Eliminierung

Da die Konjugation zum Phenylsystem die Eliminierung zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung noch zusätzlich begünstigt, wurde Pivaloylaldehyd (**274**) als Kupplungspartner gewählt, der gleichzeitig als Modellverbindung für Systeme mit quartärem Zentrum in  $\alpha$ -Position dient (Tabelle 18).

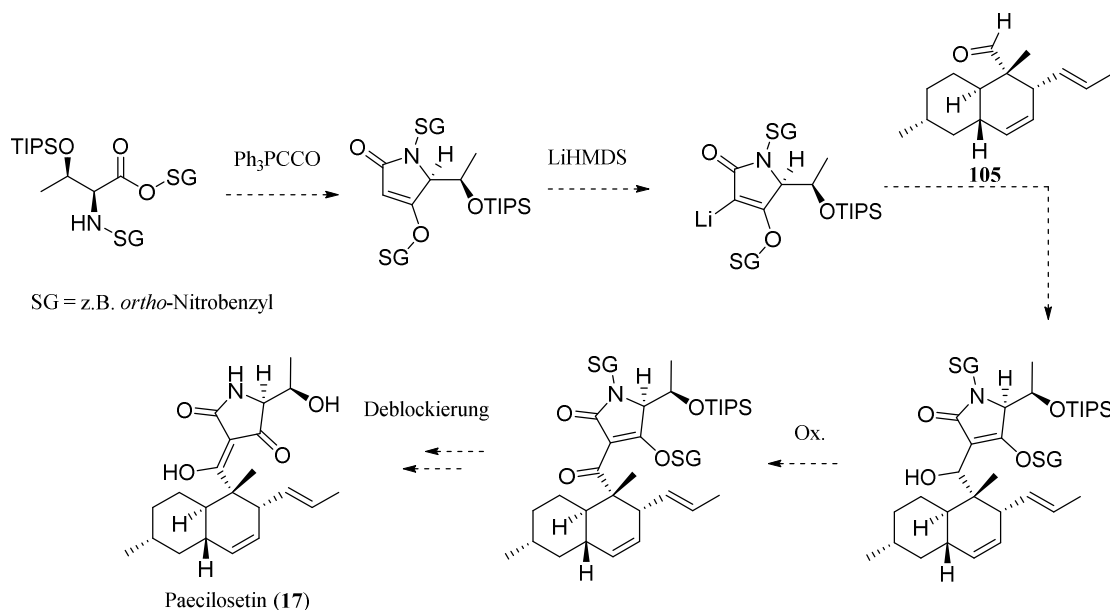
**Tabelle 18.** Versuche zur Kupplung der Tetransäure **266** an Pivaloylaldehyd.

	Base	LM	Ox.	T	Ergebnis
<b>1</b>	LiHMDS (1.05 Äq.)	THF	–	–78 °C – RT	Eliminierungsprodukt
<b>2</b>	LiHMDS (2.10 Äq.)	THF/DMF	DMP (4 Äq.)	–78 °C	–
<b>3</b>	LiHMDS (2.10 Äq.)	THF/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMP (2 Äq.)	–78 °C	Eliminierungsprodukt
<b>4</b>	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (8.00 Äq.)	THF/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMP (2 Äq.)	–78 °C – RT	Eliminierungsprodukt
<b>5</b>	NEt <sub>3</sub> (0.25 auf 6.00 Äq.)	Benzol	–	RT	Homoaldol-Produkt
<b>6</b>	NEt <sub>3</sub> (0.25 auf 6.00 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–	RT	Homoaldol-Produkt
<b>7</b>	NEt <sub>3</sub> (0.25 auf 6.00 Äq.)	MeOH	–	RT	Homoaldol-Produkt
<b>8</b>	NEt <sub>3</sub> (0.25 auf 6.00 Äq.)	MeCN	–	RT	Homoaldol-Produkt
<b>9</b>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (basisch, 5.00 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–	RT	Homoaldol-Produkt

Zur Überprüfung, ob eine Kupplung an den sterisch anspruchsvolleren Aldehyd möglich ist, wurde zunächst ohne den Zusatz von DMP gearbeitet. Es konnte das Eliminierungsprodukt nachgewiesen werden (Eintrag 1). Die Wiederholung des Versuchs unter Verwendung von vier Äquivalenten DMP in THF/DMF führte zu einer komplexen Mischung (Eintrag 2). Nach Wechsel zu THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konnte ebenfalls lediglich das Eliminierungsprodukt gewonnen werden (Eintrag 3). Auch die Verwendung von *i*Pr<sub>2</sub>NEt als Base ohne Lewis-saures Gegenion hatte die Bildung des eliminierten Produktes zur Folge (Eintrag 4). Weitere Variationen der Reaktionsbedingungen mit NEt<sub>3</sub> in Anlehnung an Wnuk *et al.* wurden ohne Zusatz eines Oxidationsmittels getestet (Einträge 5 bis 8).<sup>[149]</sup> Bei einer Verwendung von 0.25 Äquivalenten NEt<sub>3</sub> findet zunächst kein Umsatz statt, während nach einer Erhöhung der Menge an Base auf 6.00 Äquivalente nach 12-stündigem Rühren lediglich homoaldolkondensationsprodukte der Tetransäure festgestellt werden können. Die Verwendung basischen Aluminiumoxids nach Sylla *et al.* hatte ebenfalls nur die Bildung der Tetransäurekondensationsprodukte zur Folge (Eintrag 9).<sup>[150]</sup>

### 3.4.5 Ausblick

Da die Lithierungs-Studien von Jones *et al.* zeigten, dass bei Verwendung von *n*-BuLi oder sterisch anspruchsvollerer Basen wie LiHMDS das Stereozentrum an C-5 nicht in Mitleidenschaft gezogen wird, könnte eine daran angelehnte Strategie eine direkte Kupplung ermöglichen.<sup>[148]</sup> Statt des Methylethers, der mit NaOH gespalten wurde, könnten alternative Schutzgruppen, beispielsweise eine photolabile Gruppe verwendet werden. Sollte der sterische Anspruch dieser Gruppe einer direkten Kupplung an den Decalinaldehyd nicht im Wege stehen, könnte die Schutzgruppe anschließend leicht und ohne Gefährdung des Stereozentrums entfernt werden (Abb. 95). Dass ein Angriff der Tetramsäure an die in  $\alpha$ -Stellung verzweigte Aldehydgruppe grundsätzlich möglich ist, konnte durch die mit Pivaloylaldehyd durchgeführten Versuche gezeigt werden, die jedoch an der darauffolgenden unerwünschten Eliminierung scheiterten.



**Abbildung 95.** Entwurf einer Synthese von Paecilosetin (17) unter Anwendung einer modifizierten Variante der Methode nach Jones *et al.*

## 3.5 Strukturaufklärung

### 3.5.1 Untersuchung der aktiven Inhaltsstoffe von Free and Easy Wanderer

Die chinesische Heilkräutermischung "Xiao Yao San", in westlichen Ländern unter dem Namen "Free and Easy Wanderer" (FEW) vertrieben, wird in der traditionellen chinesischen Medizin seit ca. 800 Jahren zur Behandlung von depressiven Verstimmungen eingesetzt. Tabelle 19 zeigt die acht zu Grunde liegenden pflanzlichen und pilzlichen Bestandteile.<sup>[151]</sup>

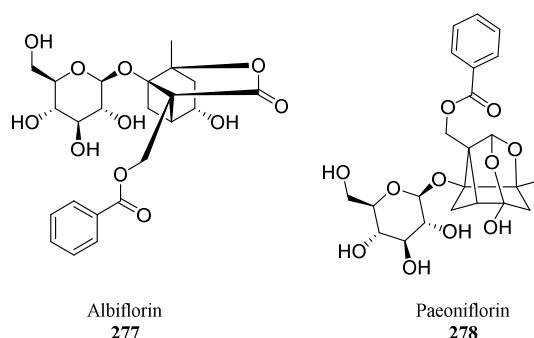
Klinische Studien nach westlichen Standards deuten eine Wirksamkeit gegen Depressionen und eine Verbesserung der Wirkung herkömmlicher Antidepressiva bei gleichzeitiger Gabe der FEW-Mischung an.<sup>[152]</sup> Auch im westlichen Kulturkreis ist der Einsatz pflanzlicher Arzneimittel, wie Johanniskraut, gegen leichte bis mittlere Depressionen seit langer Zeit verbreitet. Johanniskraut-Zubereitungen haben in mehreren kontrollierten Studien vergleichbare Ergebnisse zur Behandlung von Depressionen wie der klassische Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI-Aufnahmehemmer) Fluoxetin gezeigt.<sup>[153]</sup> Diese Wirkung wird hauptsächlich auf die beiden Sekundärmetabolite Hypericin und Hyperforin zurückgeführt, die ebenfalls als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer agieren und dem bei Depressionen auftretenden Serotonin-Mangel entgegenwirken.<sup>[154]</sup>

Ziel des vorliegenden Projektes war die Isolierung und Identifizierung derjenigen Substanzen der FEW-Mischung, die für die beobachteten antidepressiven Wirkungen verantwortlich sein könnten. Nach chromatographischer Auftrennung des H<sub>2</sub>O:MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakts (1:4:5) durch die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. [REDACTED] (Universität Mainz) wurden neun Fraktionen erhalten, in denen zehn Substanzen identifiziert werden konnten.

Tabelle 19. Zusammensetzung der Free&Easy Wanderer-Heilkräutermischung.

Deutscher Name	Latein	Chinesisch	Inhaltsstoffe	Zugeschriebene Wirkung
<b>Weißer Pfingstrost (geschälte Wurzel)</b>	<i>Paeonia lactiflora (radix alba)</i>	Shao Yao/ Bai Shao	Albiflorin (277), Paeoniflorin (278)	Entzündungshemmend, krampflösend, schmerzstillend, blutdrucksenkend, gerinnungshemmend
<b>Großköpfiges Speichelkraut (Wurzelstock)</b>	<i>Atractylodes macrocephala</i>	Bai Zhu		Antibakteriell, verdauungsfördernd, abführend, harntreibend, gerinnungshemmend
<b>Chinesische Ackerminze</b>	<i>Mentha haplocalycis/ arvensis/ haplocalyx</i>	Bo He		Entzündungshemmend, antibakteriell, krampflösend, schmerzlindernd, schweißtreibend, kühlend
<b>Chinesische Hasenohrwurzel</b>	<i>Bupleuri radix</i>	Chai Hu		Fiebersenkend, entzündungshemmend, hustenstillend, blutdrucksenkend, antibiotisch gegen <i>M. tuberculosis</i>
<b>Chinesischer Engelwurz (Wurzel)</b>	<i>Angelica polymorpha var. sinensis</i>	Dang Gui		Antibakteriell, schmerzstillend, entzündungshemmend, kreislauffördernd, beruhigend
<b>Kokospilz/ Kiefernschwamm (weißes Dauermycel)</b>	<i>Poriae sclerotum cocos albae</i>	Fu Ling		Harntreibend, beruhigend, blutzuckersenkend
<b>Ural- Süßholzwurzel</b>	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Gan Cao	Isoliquiritin (279), Liquiritin (282), Isoliquiritin Apiosid (280), Ononin (283), $\beta$ -Hydroxy-DHP (281)	Antibakteriell, entzündungshemmend, krampflösend, galletreibend, blutdrucksenkend
<b>Frischer Ingwer</b>	<i>Zingiberis officinale rhizoma recens</i>	Sheng Jiang		Gegen Erbrechen/Übelkeit, krampflösend, antiseptisch, kreislauffördernd, schleimlösend

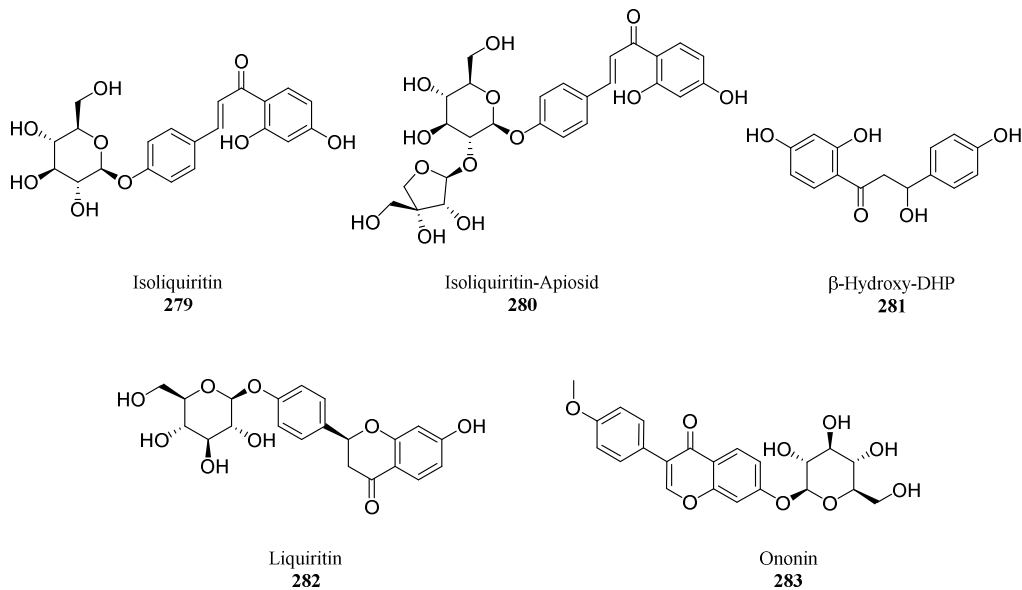
Eine der aus dem Extrakt gewonnenen Substanzen wurde als Albiflorin (277) identifiziert, ein glukosyliertes und benzoilyertes, monoterpenoides, tricyclisches Lakton mit der Summenformel  $C_{23}H_{28}O_{11}$  (Abb. 96). Diese wurde durch hochaufgelöste Massenspektrometrie bestätigt. Die NMR-Daten und der Drehwert der Probe von  $\alpha_D^{25} = -7.3$  ( $c = 0.07$ , MeOH) stimmen mit den in der Literatur berichteten Daten überein.<sup>[155]</sup>



**Abbildung 96.** Albiflorin und Paeoniflorin. Beide Verbindungen stammen vermutlich aus *Paeonia lactiflora*.

Als weiterer Inhaltsstoff wurde Paeoniflorin (**278**) gefunden, ein Isomer des Albiflorins, welches eine zusätzliche Sauerstoffbrücke und ein Hemiacetal-Motiv enthält. Der Drehwert von  $\alpha_D^{25} = -23.2$  ( $c = 0.17$ , MeOH) und die weiteren Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[155]</sup> Beide Substanzen sind die aktiven Hauptkomponenten in Wurzelextrakten der milchweißen Pfingstrose (*Paeonia lactiflora*), die zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden.<sup>[156]</sup> Im forcierten Schwimmtest nach Porsolt an Mäusen zeigten sie antidepressive Eigenschaften, wobei die Wirksamkeit von Albiflorin leicht überwiegt. Die Aussagekraft dieses Tests zur Ermittlung der Hoffnungslosigkeit von Nagetieren bei der Gefahr des Ertrinkens ist jedoch in Bezug auf die Wirkung von Antidepressiva beim Menschen umstritten. Darüber hinaus weisen beide Substanzen anti-inflammatorische Effekte auf.<sup>[157]</sup> Auch diese Eigenschaft kann im Hinblick auf eine antidepressive Aktivität von Bedeutung sein, da Hinweise auf die Beteiligung entzündlicher Prozesse bei manchen depressiven Erkrankungen bestehen.<sup>[158]</sup>

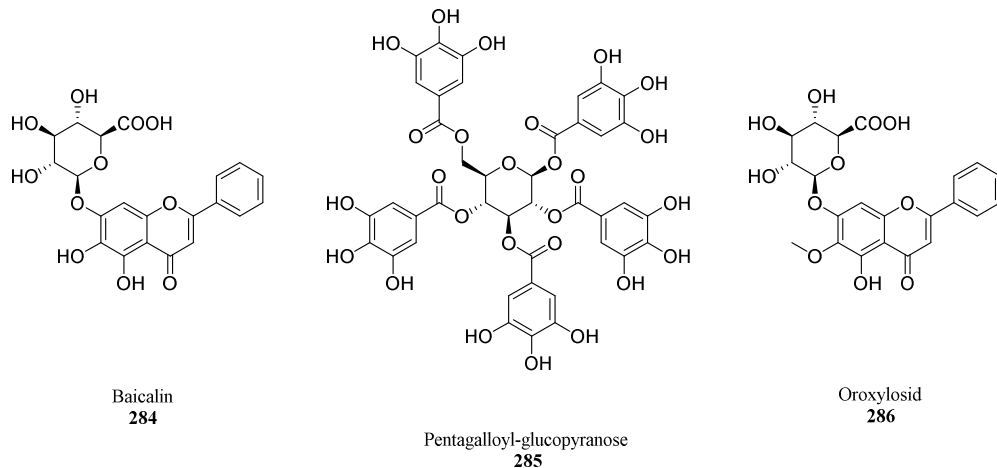
Weitere aus FEW gewonnene Naturstoffe gehören der Klasse der Chalcone an (**279** und **280**). Isoliquiritin (**279**) mit einem Drehwert von  $\alpha_D^{25} = -35.4$  ( $c = 0.16$ , MeOH) besitzt ein 2',4',4'-trihydroxliertes Chalcongerüst (Isoliquirigenin), das an der 4-Hydroxygruppe glucosyliert ist. Isoliquiritin-Apiosid (**280**) ist zusätzlich über den Glucose-Rest des Isoliquiritins O2-O1- $\beta$ -glycosidisch mit einem D-Apiose-Baustein verknüpft (Abb. 97).<sup>[159]</sup> Mit 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-1-propanon ( $\beta$ -Hydroxy-DHP, **281**) konnte möglicherweise auch ein Vorläufer des Isoliquiritins isoliert und identifiziert werden.<sup>[160]</sup> Bei der HPLC/MS-Analyse dieser Verbindung kann nur das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylsystem nach Wasserabspaltung mit einer Masse von  $m/z = 257.1$  detektiert werden. Die Probe weist im Gegensatz zum in der Literatur veröffentlichten racemischen Gemisch einen Drehwert von  $\alpha_D^{25} = -8.9$  ( $c = 0.06$ , MeOH) auf. Die vielen freien Hydroxylgruppen verhinderten jedoch eine Bestimmung des Stereozentrums durch chiroptische Methoden und anschließendem Vergleich mit berechneten Spektren.



**Abbildung 97.** Isoliquiritin, Isoliquiritin-Apiosid,  $\beta$ -Hydroxy-DHP, Liquiritin und Ononin. Alle Verbindungen sind als Inhaltsstoffe der *Glycyrrhiza uralensis* bekannt.

Das glycosylierte Flavanon Liquiritin (**282**) konnte ebenfalls als Bestandteil der FEW-Mischung identifiziert werden. Der Drehwert von  $\alpha_D^{25} = -35.4$  ( $c = 0.16$ , MeOH) und die restlichen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[159b, 161]</sup> In der gleichen Fraktion, in der auch Isoliquiritin-Apiosid gefunden wurde, lag in einer 1:1-Mischung mit diesem das Isoflavon Ononin (**283**) vor.<sup>[159a, 159c]</sup> Alle fünf Verbindungen finden sich in der Ural-Süßholzwurzel (*Glycyrrhiza uralensis*), engl. Liquorice root, worauf einige der Trivialnamen bereits hindeuten. Auch diese Pflanze wird in der Naturheilkunde gezielt zur Behandlung von Depressionen eingesetzt und enthält nach Literaturangaben acht verschiedene MAO-Hemmer.<sup>[162]</sup> Sowohl für Liquiritin als auch für Isoliquiritin werden in der Literatur anti-depressive Wirkungen beschrieben.<sup>[163]</sup> Beide führen zu einem Anstieg der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin. Darüber hinaus wirkt Liquiritin als selektiver ER $\beta$ - und als partieller ER $\alpha$ -Agonist.  $\beta$ -Hydroxy-DHP dagegen senkt den Testosteronspiegel und zeigt Aktivität bei der Bekämpfung von Prostata-Krebs.<sup>[160b]</sup>

Neben den bisher beschriebenen Substanzen wurden drei weitere Verbindungen identifiziert, die sich nicht ohne Weiteres einem der Bestandteile der FEW-Mischung zuordnen lassen (Abb. 98). Baicalin (**284**), ein glucuronidiertes Flavonoid, ist ausschließlich in Wasser und DMSO löslich und zeigte einen Drehwert von  $\alpha_D^{25} = -46.0$  ( $c = 0.05$ , H $_2$ O).<sup>[164]</sup> Es wird hauptsächlich im Baical-Helmkraut (*Scutellaria baicalensis*) gefunden, das in der chinesischen Medizin unter dem Namen "Huang qin" gerne wegen seiner entzündungshemmenden und antibakteriellen Wirkung eingesetzt wird. Des Weiteren kommt es in den *Scutellaria*-Arten *S. lactiflora* und *S. galericulata* und dem Damoklesbaum (*Oroxylum indicum*, Mitternachtshorror) vor.



**Abbildung 98.** Baicalin, Pentagalloyl- $\beta$ -D-Glucose, Oroxylosid.

Klinische Studien zeigten anxiolytische Effekte ohne sedative Eigenschaften, die auf eine Wirkung des Baicalins als positiv allosterischer Modulator an der Benzodiazepin-Bindungsstelle und/oder einer nicht-Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors zurückgehen.<sup>[165]</sup> Baicalin zeigte darüber hinaus eine Wirkung als Hemmer der reversen Transkriptase. Mit Oroxylosid (**286**) konnte auch das 6-O-methylierte Derivat des Baicalins isoliert werden.<sup>[166]</sup> Es wurde ebenfalls im Damoklesbaum (*Oroxylum indicum*) gefunden und zeigte eine Inhibierung des NF $\kappa$ B-Wegs durch PPAR $\gamma$ -Aktivierung.<sup>[167]</sup> Pentagalloyl- $\beta$ -D-glucose (**285**) ist ein Vorläufer der Tannine, die in vielen Pflanzen als quantitative pflanzliche Sekundärmetabolite zur unspezifischen Abwehr von Fressfeinden gefunden werden und die Fähigkeit besitzen, Proteine zu fällen.<sup>[168]</sup> Pentagalloyl- $\beta$ -D-glucose wurde in der Wurzel der Strauch-Pfingstrose (*Paeonia suffruticosa*) gefunden und könnte wie Albiflorin und Paeoniflorin als Inhaltsstoff von *Paeonia lactiflora* in der FEW-Mischung vorliegen.<sup>[169]</sup>

In Bezug auf die anfängliche Fragestellung scheinen die gefundenen Inhaltsstoffe der FEW-Mischung eine Wirksamkeit gegen depressive Erkrankungen zu unterstützen. Diese scheint vor allem auf die beiden Bestandteile *Paeonia lactiflora* und *Glycyrrhiza uralensis* zurückzuführen zu sein, die den größten Teil der gefundenen, potentiell antidepressiven Wirkstoffe beinhalten und beide in der chinesischen Medizin und Naturheilkunde als Heilpflanzen gegen Depressionen eingesetzt werden. Dabei greifen die Wirkstoffe, wie bei der traditionellen chinesischen Medizin üblich, unterschiedliche Zielstrukturen an. Es finden sich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Albiflorin, Paeoniflorin, und Isoliquiritin), die die Verweildauer des Serotonins im synaptischen Spalt erhöhen und somit den Serotonin-Mangel bei den Patienten ausgleichen.<sup>[170]</sup> Gleichzeitig ist mit Baicalin ein Wirkstoff vorhanden, der durch Einwirkung auf den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor anxiolytische Effekte erzielt. Auch die Inhibierung des NF $\kappa$ B-Wegs durch Oroxylosid und das Vorhandensein anderer anti-inflammatorischer Effektoren (Albiflorin, Paeoniflorin) könnten bei der Behandlung von Depressionen vorteilhaft sein, da Studien bei gewissen depressiven Erkrankungen auf eine Beteiligung entzündlicher Prozesse bei der Krankheitsentstehung hindeuten.<sup>[171]</sup> Ob es Vorteile gegenüber der Behandlung mit

klassischen Antidepressiva, beispielsweise ein geringeres Nebenwirkungspotential gibt, müsste jedoch erst durch klinische Studien erwiesen werden.

### 3.5.2 Strukturaufklärung des Pilzmetaboliten e99390

Aus einem Pilz des Genus *Cladorrhinum* wurde durch das IBWF Kaiserslautern ein gelber, amorpher Feststoff isoliert. Wie durch HR-Massenspektrometrie bewiesen werden konnte, weist er eine Summenformel von  $C_{16}H_{14}O_8$  auf.  $^{13}C$ -NMR-Experimente zeigten das Vorhandensein von neun quartären Kohlenstoffatomen, fünf Methingruppen und je einer Methylen- und Methylgruppe an.  $^1H$ -NMR-Experimente deuteten auf eine 2,3,5-trisubstituierte Phenoleinheit hin, wobei ein scharfes Signal des phenolischen Protons bei  $\delta$  12.39 ppm auf eine Acylgruppe in *ortho*-Position zur OH-Gruppe hinwies (C-9, Abb. 99). Eine der beiden *meta*-Positionen des aromatischen Systems musste aufgrund der chemischen Verschiebung von  $\delta$  154.9 ppm (C-5a) einen Sauerstoffsubstituenten tragen, während HMBC-Kontakte der beiden aromatischen Protonen ( $\delta$  7.01/105.6 ppm H-5,  $\delta$  6.78/109.9 ppm, H-7) zur Methylen-Gruppe ( $\delta$  4.66/64.2 ppm) und deren tieffeldige Verschiebung für das Vorhandensein eines Hydroxymethylensubstituenten an der zweiten *meta*-Position des Phenols sprachen. Das HMBC-Spektrum zeigte Kontakte der Carbonylgruppe ( $\delta$  182.6 ppm, C-9) und eines quartären Kohlenstoffs ( $\delta$  115.6 ppm, C-9a) ausgehend von einem olefinischen Proton bei  $\delta$  6.62 ppm ( $\delta$  121.4 ppm, H-4). Den COSY-Kontakten zu Folge ist dieses von einem zweiten olefinischen Proton (6.59/141.8 ppm, H-3) benachbart und bildet zusammen mit diesem und einer hydroxylierten Methingruppe ( $\delta$  4.55/71.5 ppm, H-3) ein allylisches System. HMBC-Kontakte des olefinischen Protons H-3 zu zwei oxygenierten, quartären Kohlenstoffen bei  $\delta$  79.9 ppm (C-1) und  $\delta$  161.6 ppm (C-4a) ergaben das Grundgerüst. Ein weiterer HMBC-Kontakt des Methinprotons H-2 auf eine Methylesterfunktion ( $\delta$  173.6 ppm; 3.72/52.9 ppm) vervollständigte das Substitutionsmuster. In den NOESY-Spektren ist zwar ein Kontakt des Protons H-2 und der C-1-Hydroxygruppe zu sehen, jedoch könnte dies aufgrund der Ringkonformation bei beiden relativen Konfigurationen der Stereozentren der Fall sein. Ein Kontakt der Estermethylgruppe mit H-2 ist nicht zu sehen.

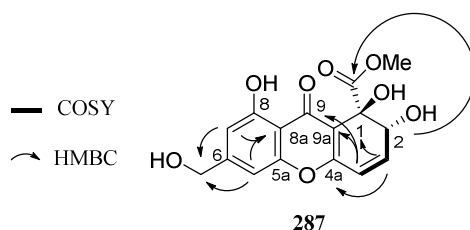


Abbildung 99. Pilzmetabolit e99390.

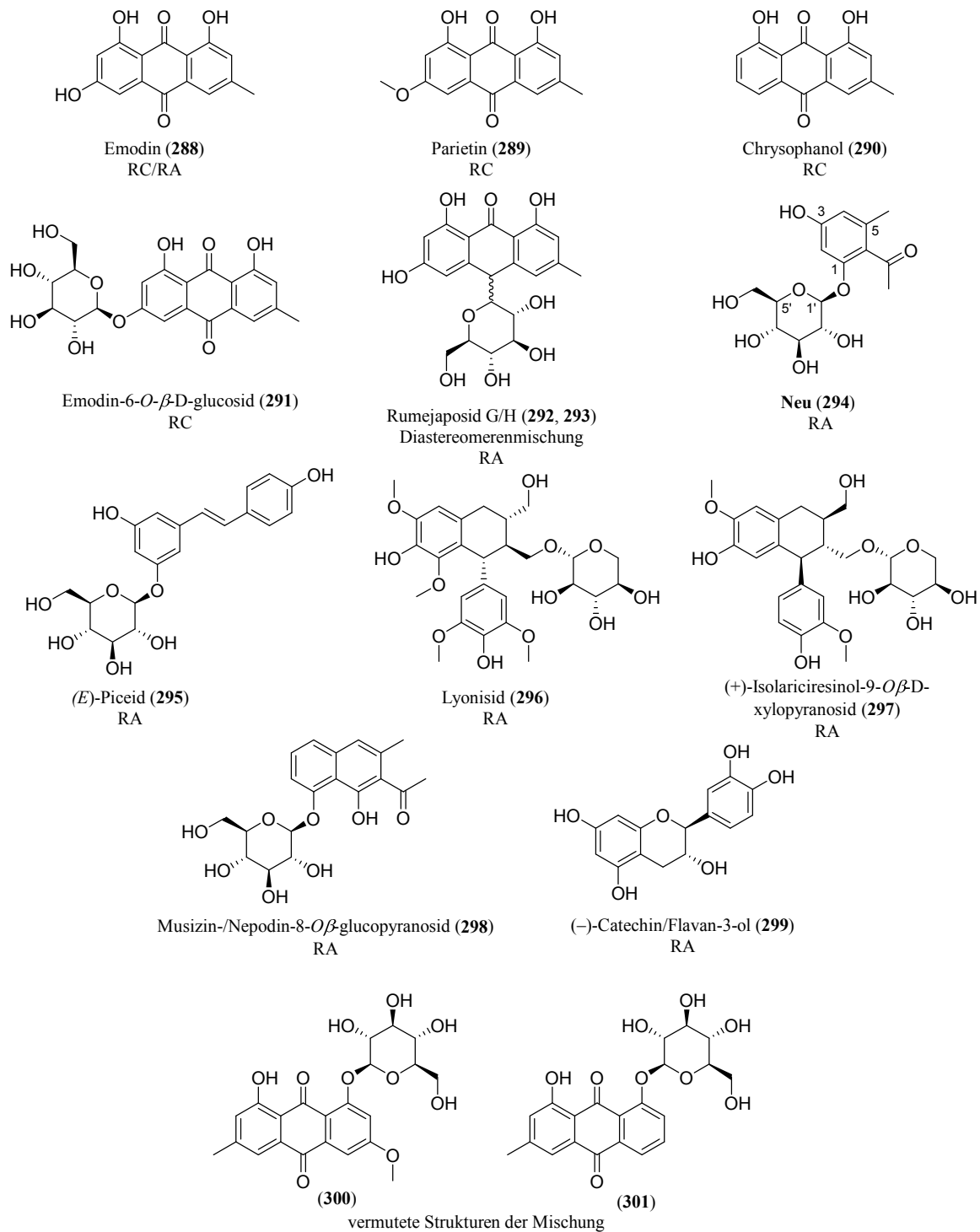
Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurden ECD-Spektren einer 0.1 millimolaren Lösung in MeOH aufgenommen. Es zeigten sich große Abweichungen der experimentellen Daten mit den für die verschiedenen Konfigurationen berechneten Spektren, sodass eine Bestimmung der absoluten

Konfiguration nicht möglich war. Kristallisationsversuche zur Ermittlung der relativen Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse waren ebenfalls nicht erfolgreich. Gegen eine *cis*-Stellung der beiden Hydroxygruppen spricht jedoch die hohe Aromatisierungsneigung, die eine solche Verbindung aufgrund der *anti*-Stellung der C-1-Hydroxygruppe zu Proton H-2 zeigen würde. Eine eindeutige Aussage zur Stereokonfiguration ist auf Grundlage der gewonnenen Daten allerdings nicht möglich. Der Drehwert der Verbindung betrug  $\alpha_D^{25} = -72.6$  ( $c = 0.2$ , MeOH). Die Verbindung scheint ein naher Verwandter der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diversonolester und anderer Xanthone wie der Blennolide A und B, Xanthepinon, Brocaenol C sowie Fusidienol bzw. Fusidienol A zu sein.<sup>[172]</sup>

### 3.5.3 Untersuchung der Inhaltsstoffe der Ampferarten *Rumex crispus* und *acetosella*

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. [REDACTED] (Uni Mainz) wurden Extrakte des Kleinen Sauerampfers (*Rumex acetosella*) und des Krausen Ampfers (*Rumex crispus*) auf biologisch wirksame Substanzen untersucht. Die Wurzel des *Rumex crispus* ist in der Volksheilkunde zur Behandlung von Haut- und Darmerkrankungen bekannt, wird heutzutage aber nur noch selten verwendet.<sup>[173]</sup> Die Wirksamkeit bei bestimmten Darmerkrankungen wird auf die abführende Wirkung der enthaltenen Anthrachinone zurückgeführt, die auch in der vorliegenden Untersuchung isoliert werden konnten.<sup>[174]</sup> Zusätzlich sind antioxidative und antibakterielle Eigenschaften bekannt.<sup>[175]</sup> *Rumex acetosella* dagegen wird von kanadischen Ureinwohnern zur Behandlung von Krebserkrankungen genutzt.<sup>[176]</sup>

In den *Rumex crispus*-Extrakten fanden sich vier verschiedene Anthrachinone (**288–291**, Abb. 100). Emodin (**288**) ein 6-methyl- und 1,3,8-trihydroxysubstituiertes Anthrachinon, das in vielen Pflanzen und Pilzen gefunden wird, ist für seine abführende Wirkung bekannt. Neben dieser Eigenschaft wurde jedoch auch eine selektive Inhibierung der 11 $\beta$ -Hydroxysteroidreduktase 1 (11 $\beta$ -HSD-1) nachgewiesen, weswegen ein Einsatz als Wirkstoff gegen Typ-2-*Diabetes mellitus* untersucht wurde.<sup>[177]</sup> Die Verbindung zeigte sich außerdem aktiv gegen diverse Tumorzelllinien und besitzt antivirale Wirkungen gegen das *Cytomegalo*- und *Herpes simplex*-Virus.<sup>[178]</sup> Parietin (**289**), der C-6-O-Methylether des Emodins, das ebenfalls aus *Rumex crispus* isoliert werden konnte, zeigt neben einer intensiv gelb-orangen Färbung antibakterielle und fungizide Eigenschaften. Die Verbindung wird neben *R. crispus* hauptsächlich in Flechten höher gelegener Regionen gefunden, die sie aufgrund ihrer Absorptionseigenschaften zum Schutz vor UV-B-Strahlung produzieren.<sup>[179]</sup> Parietin ist außerdem ein potenter Inhibitor der 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase und könnte für die Tumorthherapie interessant sein.<sup>[180]</sup>



**Abbildung 100.** In *Rumex crispus* (RC) und *Rumex acetosella* (RA) gefundene Substanzen.

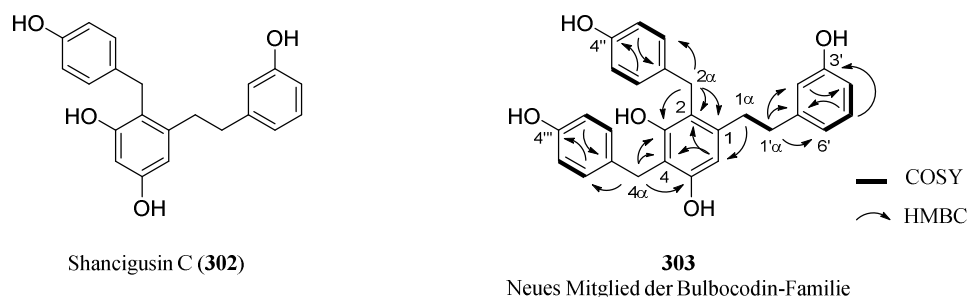
Chrysophanol (290), auch Chrysophansäure, ist das C-6-Deoxyderivat des Emodins und zeigte neben Antitumorwirkungen auch antidiabetische Eigenschaften.<sup>[181]</sup> Neben den genannten Verbindungen fand sich des Weiteren das 6-*O*-Glucosid des Emodins 291, das anti-inflammatorische Wirkungen bei *Diabetes mellitus*-induzierter Atherosklerose aufweist.<sup>[182]</sup>

In den *Rumex acetosella*-Extrakten fanden sich neben Emodin (**288**) acht weitere Substanzen. Die Rumejaposide G (**292**) und H (**293**), zwei epimere C- $\beta$ -D-Glucosyl-anthrone, wurden als untrennbare Mischung erhalten.<sup>[183]</sup> Des Weiteren konnte Verbindung **294** als Inhaltsstoff des Kleinen Sauerampfers identifiziert werden. Ihre Struktur weist ein 5-methylsubstituiertes und 6-acetyliertes Resorcin auf, das an Position 1  $\beta$ -glycosidisch mit einem D-Glucopyranose-Rest verknüpft ist. Durch <sup>13</sup>C-Experimente konnte das Vorhandensein von fünf quartären Kohlenstoffen, einer Methylgruppe, zwei Methyl- und sieben Methylengruppen ermittelt werden. Die Methylgruppe bei  $\delta$  2.08 (19.3, C3-Me) wies HMBC-Kontakte zu einem aromatischen Proton ( $\delta$  6.27/110.9, H-4) und zwei quartären Kohlenstoffen bei  $\delta$  137.1 (C-3) sowie  $\delta$  127.5 (C-2) auf. Zu Letzterem existierte ein weiterer schwacher HMBC-Kontakt ausgehend von der zweiten Methylgruppe ( $\delta$  2.43/32.7, CO-Me), die einer weiteren Korrelation zu einem Carbonylkohlenstoff ( $\delta$  203.4, C2-CO) zu Folge Bestandteil eines Acetylsubstituenten war. Proton H-4 zeigte sowohl zu Kohlenstoff C-2 als auch zu einem zweiten aromatischen Proton ( $\delta$  6.42/99.9, H-6) HMBC-Kontakte. Die hochfeldige Verschiebung des Kohlenstoffs C-6 deutete eine Position zwischen zwei aromatischen Hydroxygruppen an, was durch die <sup>2</sup>J<sub>CH</sub>-Korrelationen zu den oxygenierten, aromatischen Kohlenstoffen bei  $\delta$  159.2 (C-5) und  $\delta$  154.4 (C-1) ausgehend von H-6 bzw. zu C-5 ausgehend von Proton H-4 bestätigt wurde. Der Aromat stellte sich somit als 6-acetyl- und 5-methylsubstituiertes Resorcin dar. Ein HMBC-Kontakt des Protons H-1' ( $\delta$  4.83/100.5) zu Kohlenstoff C-1 wies diesen als Verknüpfungspunkt zum Zuckerteil des Moleküls aus. Die im HMBC-Spektrum ablesbare <sup>1</sup>J<sub>H1'C1</sub>-Kopplungskonstante von 160.7 Hz deutete auf eine  $\beta$ -glykosidische Bindung hin. Die Auswertung des COSY-Spektrums ausgehend von H-1' und der Methylengruppe H-6' ( $\delta$  3.68, 3.48/60.6) ergab das zusammenhängende Spinsystem des Zuckers mit H-2' ( $\delta$  3.20/73.3), H-3' ( $\delta$  3.27/76.80), H-4' ( $\delta$  3.17/69.51) und H-5' ( $\delta$  3.29/77.09). Die große Kopplungskonstanten von 7.7 Hz zwischen H-1' und H-2' sowie 9 Hz zwischen den weiteren Methinprotonen wiesen auf eine *trans*-Stellung der Hydroxysubstituenten zueinander bzw. der Methylengruppe zur C-4'-Hydroxygruppe hin. Der Zucker konnte somit als Glucose identifiziert werden. Die Verbindung ist in dieser Form nicht literaturbekannt. Es findet sich lediglich das an der phenolischen Hydroxylgruppe methylierte Analogon als synthetisches Abbauprodukt des Aloenins.<sup>[184]</sup> Als weitere Bestandteile der *Rumex acetosella*-Extrakte fanden sich (*E*)-Piceid (**295**), ein Stilbenoid-Glucosid, das in Traubensaft und vielen Pflanzen vorkommt sowie Lyonisid (**296**), ein Inhibitor der Topoisomerase IB in *Leishmania donovani*.<sup>[185]</sup> Eng verwandt mit diesem ist das Isolariciresinol-9-*O*- $\beta$ -D-xylopyranosid (**297**), das ebenfalls in *R. acetosella* identifiziert werden konnte. Weiterhin fand sich das 8-*O*- $\beta$ -Glucopyranosid des Nepodins **298**, eines bekannten Wirkstoffs der *Rumex*-Wurzeln, der die Glucoseaufnahme aus dem Blut durch Translokation von GLUT4 stimuliert und Aktivität gegen den Malaria-Erreger zeigt.<sup>[186]</sup> Außerdem konnte (-)-Catechin (**299**) isoliert werden, das als Intermediat vieler Naturstoff-Biosynthesen in einer Vielzahl von Pflanzen vorkommt. Als Mischfraktion wurden zudem zwei Verbindungen erhalten, für die auf Grundlage der massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Daten die dargestellten Strukturen vermutet werden. Es würde sich hierbei um die

8-*O* $\beta$ -Glucopyranoside des Parietins und des Chrysophanols handeln (**300** bzw. **301**). Allerdings waren die NMR-Daten aufgrund der geringen Menge speziell im Zuckerteil für einen definitiven Nachweis der Stereochemie nicht aussagekräftig.

### 3.5.4 Untersuchung der Inhaltsstoffe der Orchidee *Himantoglossum hircinum*

Ebenfalls in Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. [REDACTED] (Uni Mainz) sollten die Inhaltsstoffe eines Methanol-Extraktes der Bocks-Riemenzunge (*Himantoglossum hircinum*) bestimmt werden. Diese Orchidee aus der Gattung der Riemenzungen ist vom westlichen Mittelmeerraum bis Mitteleuropa verbreitet und wird auch in Süddeutschland gefunden. Es konnten zwei Verbindungen in einer geringen Menge von je 0.5 mg isoliert werden. Die erste Substanz wurde als Shancigusin C (**302**) identifiziert, ein 4,5-disubstituiertes Resorcin, das in Position 5 durch eine Ethano-Brücke mit der *meta*-Position eines Phenols verbunden ist und an Position 4 mit einem 4-Hydroxybenzylrest substituiert ist (Abb. 101).<sup>[187]</sup> Es wurde ursprünglich in *Pleione yunnanensis* einer endemischen Tibet-Orchidee des Dreiländerecks China-Tibet-Myanmar gefunden, die in der traditionellen chinesischen Medizin u.a. gegen Lungenerkrankungen wie Husten, Bronchitis und Tuberkulose oder gegen gastrointestinale Blutungen eingesetzt wird.<sup>[188]</sup> Die pharmakologischen Eigenschaften von Shancigusin C selbst sind noch unbekannt.



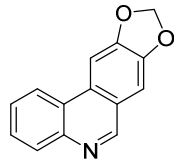
**Abbildung 101.** Strukturen des Shancigusins C und des neuen Mitglieds der Bulbocodin-Familie.

Die zweite gefundene Verbindung (**303**) verfügt über das gleiche Grundgerüst wie Shancigusin C, trägt jedoch am Kohlenstoff zwischen den beiden Resorcin-Hydroxygruppen einen weiteren 4-Hydroxybenzylrest. Die Summenformel konnte durch HR-Massenspektrometrie ( $m/z = 465.1667$ ) als  $C_{28}H_{26}O_5$  bestätigt werden.  $^{13}C$ -NMR-Experimente zeigten das Vorhandensein von elf quartären Kohlenstoffen, dreizehn aromatischen Methin- und vier Methylengruppen an. Die  $^1H$ -NMR- und COSY-Spektren deuteten auf das Vorhandensein von zwei 1,4-disubstituierten Aromaten hin ( $\delta$  6.88/130.1, H-2''/6'' und  $\delta$  6.62/115.7, H-3''/5'' bzw.  $\delta$  7.03/130.4, H-2'''/6''' und  $\delta$  6.60/115.9, H-3'''/5'''), deren Positionen C-1'' und C-1''' durch HMBC-Kontakte ausgehend von den jeweiligen *meta*-Protonen zu zwei quartären Kohlenstoffen (beide  $\delta$  133.9) identifiziert werden konnten. Die *para*-Positionen mussten aufgrund ihrer tieffeldigen Verschiebungen ( $\delta$  156.2, C-4'' und 156.0, C-4''') Sauerstoffsubstituenten tragen. HMBC-Kontakte der jeweiligen *ortho*-Protonen zu zwei der

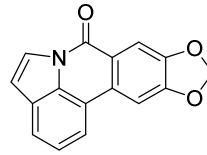
Methylengruppen ( $\delta$  3.87/31.3, H-2 $\alpha$  und  $\delta$  3.89/29.1, H-4 $\alpha$ ) ergaben die Gerüste der beiden 4-Hydroxybenzylgruppen. Beide Methylengruppen wiesen HMBC-Kontakte zu einem oxygenierten, aromatischen Kohlenstoff bei  $\delta$  155.0 (C-3) auf, der sich somit in *ortho*-Stellung zu diesen befinden musste. Methylengruppe 4 $\alpha$  zeigte weiterhin eine  $^2J_{\text{CH}}$ -Korrelation zu einem quartären aromatischen Kohlenstoff bei  $\delta$  114.9 (C-4), während für Methylengruppe 2 $\alpha$  eine Korrelation zu einem quartären Kohlenstoff bei  $\delta$  119.1 (C-2) zu erkennen war. Zu beiden Kohlenstoff existierten HMBC-Kontakte ausgehend von einem aromatischen Proton bei  $\delta$  6.28 (109.5, H-6), das somit die *meta*-Stellung zu den beiden Kohlenstoffen einnimmt. Zusammen mit einer  $^2J_{\text{CH}}$ -Korrelation zu einem hydroxylierten, quartären Kohlenstoff bei  $\delta$  155.3 (C-5) ausgehend von Proton H-6 und einer  $^3J_{\text{CH}}$ -Korrelation zum quartären Kohlenstoff bei  $\delta$  140.9 (C-1) ausgehend von Methylengruppe 2 $\alpha$  ergab sich das Resorcin-Gerüst des zentralen Aromaten. Das Substitutionsmuster wurde vervollständigt durch die HMBC-Kontakte der Methylengruppe 1 $\alpha$  ( $\delta$  2.64/36.7) zu den Kohlenstoffen C-1, C-2 und C-6. Die beiden verbliebenen Methylengruppen 1 $\alpha$  und 1' $\alpha$  ( $\delta$  2.53/38.8) befinden sich den COSY-Kontakten zu Folge in Nachbarschaft zueinander. Das HMBC-Spektrum zeigte Kontakte der Methylengruppe 1' $\alpha$  zu zwei aromatischen Protonen bei  $\delta$  6.52 (116.2, H-2') und  $\delta$  6.51 (120.7, H-6') sowie zu einem quartären Kohlenstoff bei  $\delta$  145.1 (C-1'). Proton H-2' erschien als Singulett, während Proton H-6' nach Auswertung des COSY-Spektrums in ein Spinsystem mit zwei weiteren aromatischen Protonen bei  $\delta$  7.00 (130.2, H-5') und  $\delta$  6.54 (113.7, H-4') eingebunden war. Das Substitutionsmuster wurde weiterhin bestätigt durch die Korrelationen der Protonen H-6' mit C-2' und H-2' mit C-4' im HMBC-Spektrum. HMBC-Kontakte des Protons H-5' zu einem hydroxylierten, quartären, aromatischen Kohlenstoff bei  $\delta$  158.3 (C-3') und zu C-1' ergaben die vollständige Struktur des Naturstoffs. Diese Verbindung ist bisher in der Literatur unbekannt und stellt ein neues Mitglied der Bulbocodin-Familie dar. Es ist das C3-O-Demethylhomologe des Bulbocodins C, einer Substanz, die in der Orchideenart *Pleione bulbocodioides* gefunden wurde.<sup>[189]</sup>

### 3.5.5 Untersuchung der afrikanischen Heilpflanze *Crinum glaucum*

In Zusammenarbeit mit XXXXXXXXXX konnten Trisphaeridin (**304**) und Hippadin (**305**) als Inhaltsstoffe von *Crinum glaucum* identifiziert werden (Abb. 102). *Crinum glaucum* gehört zur Familie der Narzissengewächse (*Amaryllidaceae*) und wird in der westafrikanischen Volksheilkunde zur Behandlung von Husten, Asthma und zur Krampflösung verwendet. Des Weiteren wird von anxiolytischen, hypnotischen, analgetischen und anti-inflammatorischen Effekten des Pflanzenextrakts berichtet.<sup>[190]</sup>



Trisphaeridin (304)



Hippadin (305)

**Abbildung 102.** Strukturformeln des Trisphaeridins und Hippadins.

Trisphaeridin (304) wurde 1964 erstmals aus *Ungernia trisphaera* isoliert, das ebenfalls zur Familie der Narzissengewächse gehört.<sup>[191]</sup> Es zeigt eine hohe retrovirale Aktivität, weist jedoch nur eine geringe therapeutische Breite auf.<sup>[192]</sup> Hippadin wurde 1975 in Ägypten aus dem Ritterstern *Hippeastrum vittatum* isoliert.<sup>[193]</sup> Auch diese Pflanze gehört der Familie der Narzissengewächse an. An Ratten konnte eine blutdruck- und pulssenkende Wirkung der Verbindung nachgewiesen werden.<sup>[194]</sup>

## 4. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Strukturaufklärung des aus einem Pilz der Gattung *Phoma* isolierten Naturstoffs SJE 99318-1 und der Nachweis seiner Stereochemie mittels Totalsynthese. Nach der Aufklärung der absoluten Konfiguration des Decalinsystems mit Hilfe der VCD-Spektroskopie (Kapitel 3.1.1) und der Bestimmung der relativen Konfiguration der Tetramsäure-Seitenkette durch HSQC-HECADE-Experimente (Kapitel 3.1.2) konnte die Anzahl der möglichen absoluten Stereokonfigurationen des Naturstoffs auf die beiden in Abbildung 103 dargestellten 3-Decalinoyltetramsäuren **136** und **137** reduziert werden, die totalsynthetisch hergestellt wurden.

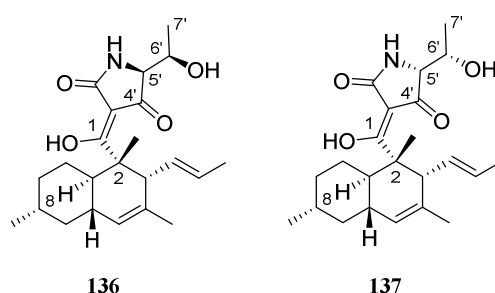


Abbildung 103. Zielverbindungen der Totalsynthese.

Eine Synthese der gewünschten Zielverbindungen über eine direkte Kupplung des Decalinsystems als Säure an den Tetramsäurebaustein erwies sich als unmöglich (Kapitel 3.1.3.2). Es konnte lediglich die O-acylierte Tetramsäure **160** anstelle des C-Acylderivates **159** erhalten werden (Abb. 104).

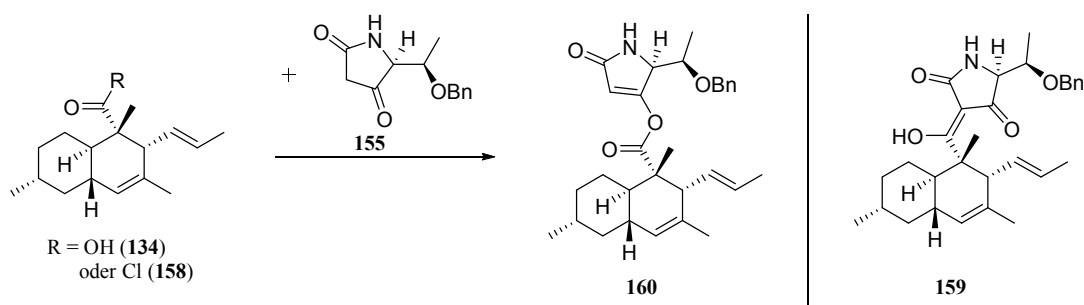
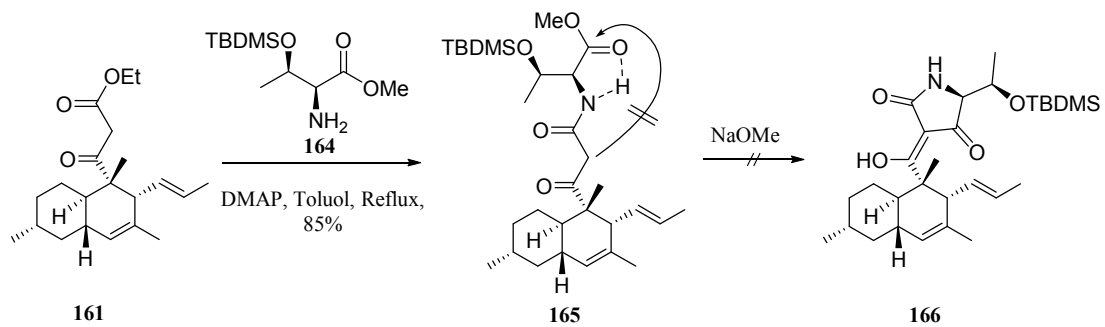


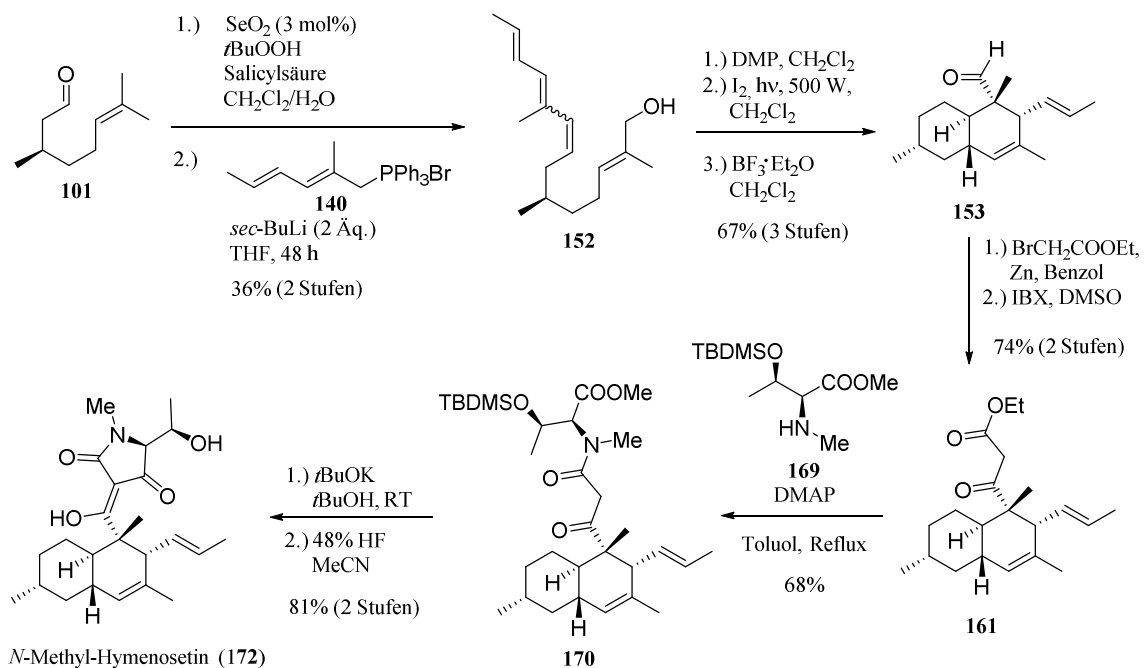
Abbildung 104. Kupplung des Decalinsystems als Säure bzw. Säurechlorid mit dem Tetramsäurebaustein.

Eine lineare Synthesestrategie mit einer Aminolyse des Decalin- $\beta$ -Ketoesters **161** durch den Threonin-Baustein **164** und einer anschließenden Lacey-Dieckmann-Cyclisierung scheiterte zunächst an der freien Amidfunktion, die vermutlich durch die Ausbildung einer stabilen Wasserstoffbrücke die Cyclisierung zu Tetramsäure **166** verhinderte (Abb. 105).



**Abbildung 105.** Synthese des Amids **165** durch Aminolyse und erfolglose Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zu Tetransäure **166**.

Zur Überprüfung des Einflusses der freien Amidfunktion auf die Cyclisierung wurde das N-methylierte Derivat der Zielverbindung **136** als Modells substanz gewählt (Kapitel 3.1.3.3). Ausgehend von (+)-Citronellal (**101**) konnte Verbindung **172** in neun Stufen gewonnen werden, wodurch die Vermutung, dass das Amidproton den Ringschluss verhindert, bestätigt wurde (Abb. 106).



**Abbildung 106.** Synthese der N-methylierten 3-Decalinoyltetransäure **172**.

Nachdem die Verwendung von PMB- und DMB-Schutzgruppen nicht zum Erfolg führten, konnte unter Anwendung der *para*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe die Totalsynthese der Zielverbindung **136** vollendet werden (Abb. 107).

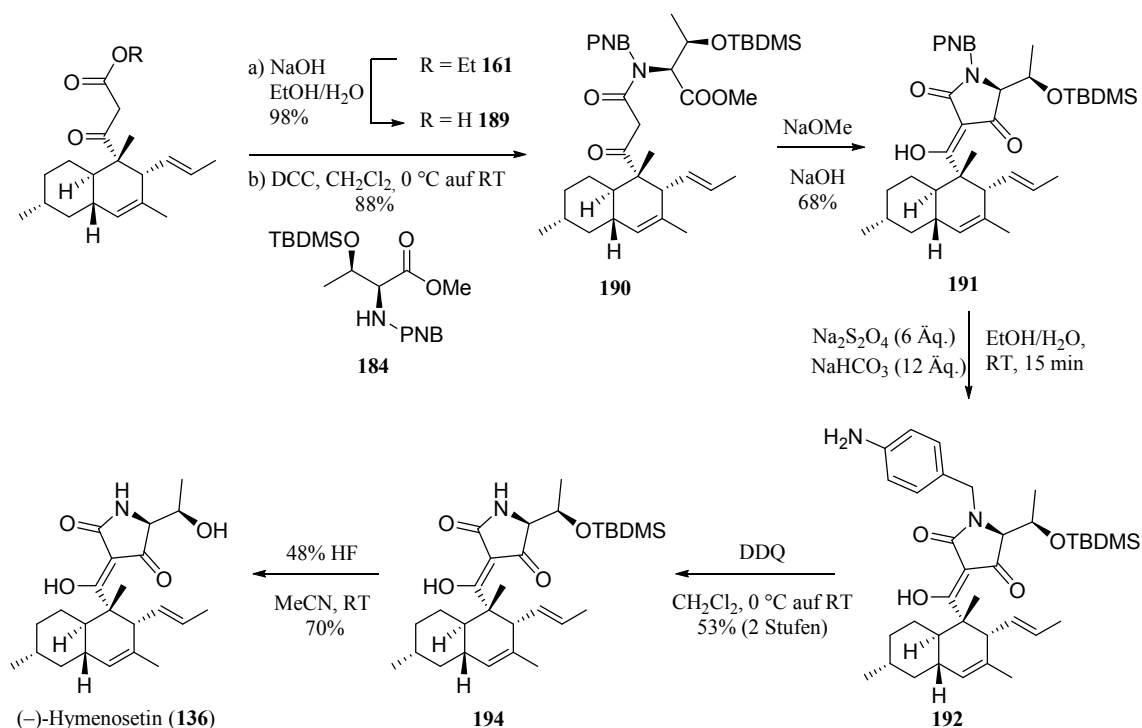


Abbildung 107. Totalsynthese des (-)-Hymenoseetins bzw. SJE 99318-1.

Da der Drehwert der Zielverbindung **136** erheblich gegenüber dem für das strukturell identische (-)-Hymenoseetin veröffentlichten Wert abwich, wurde zur Absicherung der Ergebnisse das zweite mögliche Isomer **137** synthetisiert (Abb. 108).

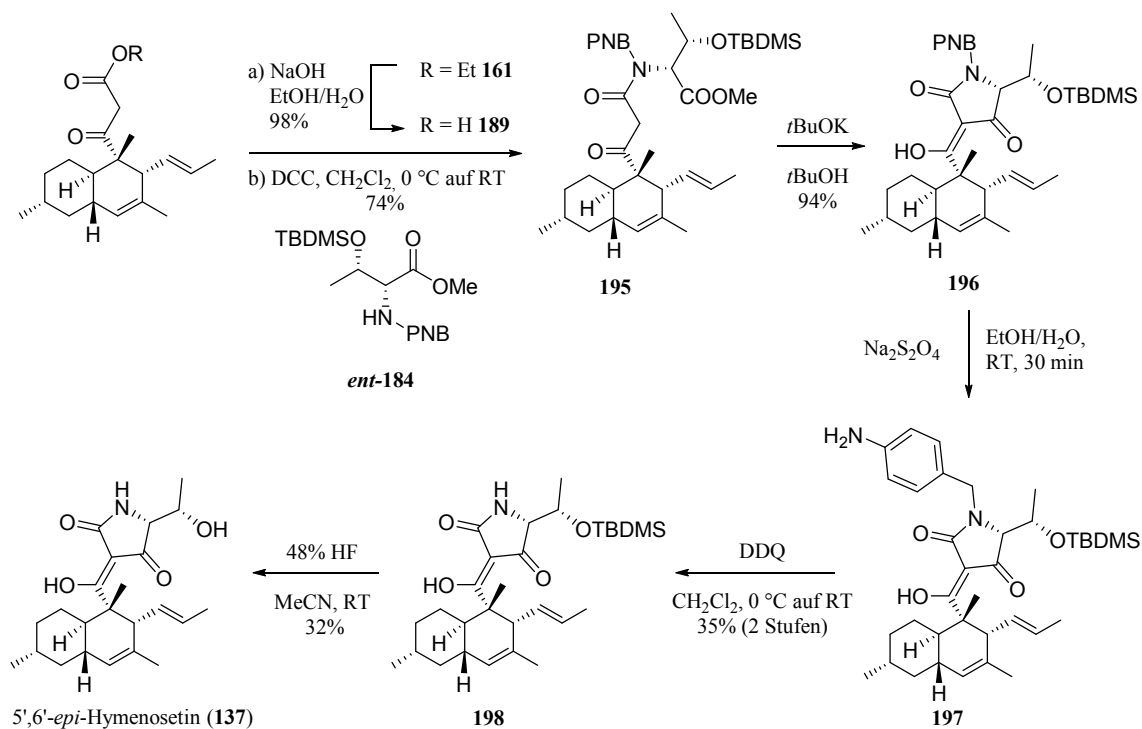


Abbildung 108. Synthese der 5',6'-epi-Hymenoseetin genannten Zielverbindung **137**.

Der Vergleich der NMR-Daten, der VCD- und ECD-Spektren und der Drehwerte der Zielverbindungen **136** und **137** mit denjenigen des Naturstoffs zeigte eine hervorragende Übereinstimmung des Isomers **136** mit SJE 99318-1, das eindeutig als (-)-Hymenoesetin identifiziert werden konnte. Die durchgeführte Totalsynthese stellt die erste Totalsynthese einer 3-Decalinoyltetramsäure mit freier Amidfunktion dar und bestätigt die in der Literatur veröffentlichte Stereochemie des (-)-Hymenoesetins.<sup>[26]</sup> In biologischen Tests konnte eine Aktivität der Tetramsäuren **170**, **136** und **137** gegen *M. tuberculosis* nachgewiesen werden (Kapitel 3.1.3.5).

Zur Optimierung der Syntheseroute der 3-Decalinoyltetramsäuren mit freier Amidfunktion wurde eine alternative Schutzgruppenstrategie unter Anwendung der photolytisch spaltbaren *ortho*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe am Beispiel einer Totalsynthese des *epi*-Trichosetins (**16**) getestet (Abb. 109).

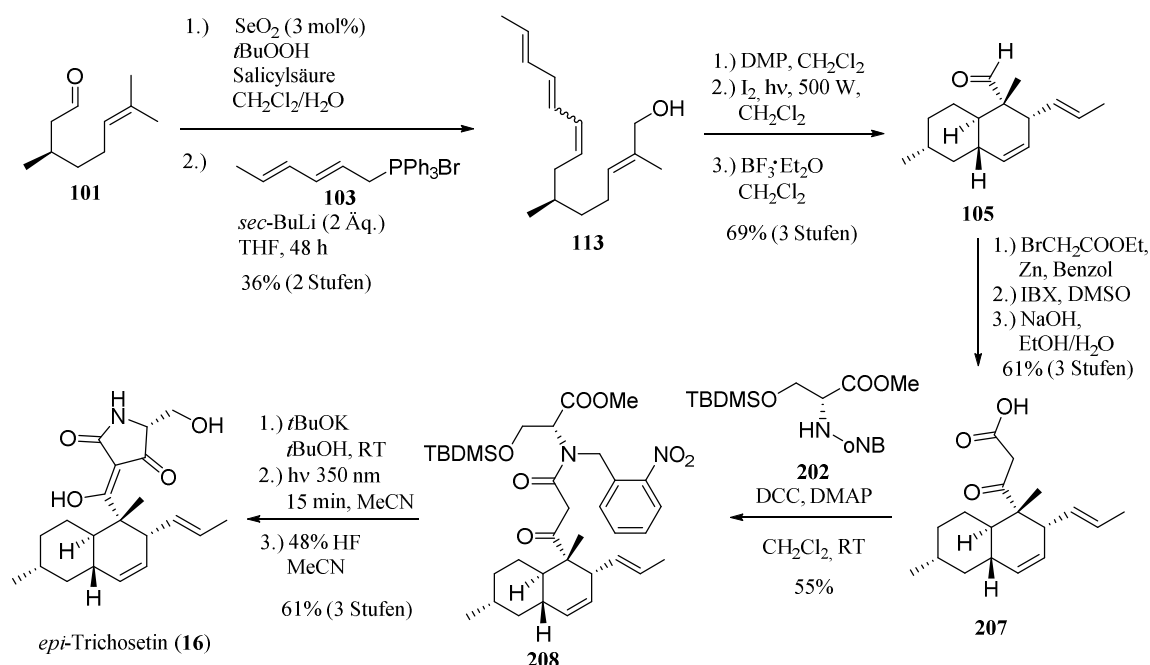


Abbildung 109. Totalsynthese des *epi*-Trichosetins (**16**).

Der Naturstoff konnte in elf Stufen ausgehend von (+)-Citronellal (**101**) aufgebaut werden (Kapitel 3.2). Die vorgestellte Synthese stellt die erste Totalsynthese des *epi*-Trichosetins dar und bestätigt die in der Literatur veröffentlichte Stereochemie.<sup>[25a]</sup>

Es wurden weiterhin Studien zur Synthese von 3-Decalinoyltetramsäuren mit verlängerter Decalinseitenkette am Beispiel des Altersetins (**18**) durchgeführt (Abb. 110). Eine Verlängerung der Seitenkette am bereits bestehenden Decalinsystem unter verschiedenen Bedingungen der Allyloxydation oder Kreuzmetathese zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd verlief nicht erfolgreich (Kapitel 3.3). Dieser hätte durch eine Olefinierungsreaktion zum Decalingerüst des Altersetins umgesetzt werden können.

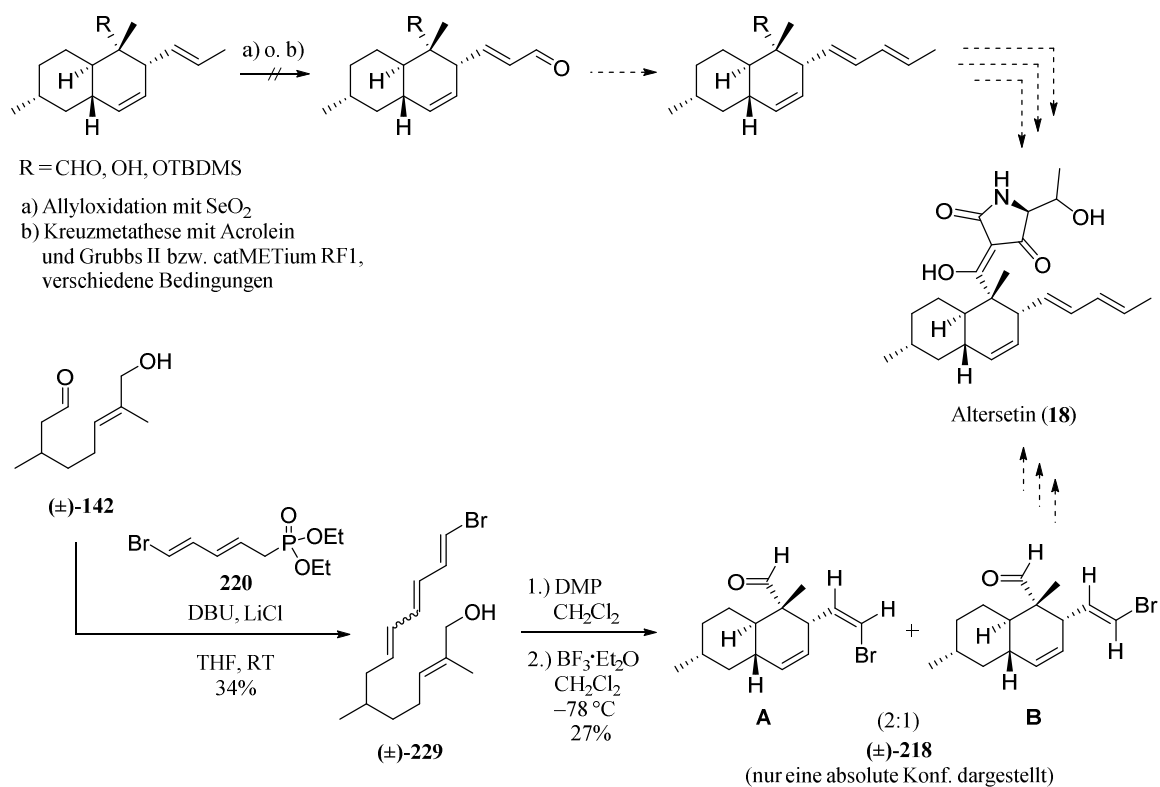


Abbildung 110. Studien zur Verlängerung der Decalinseitenkette am Beispiel einer Totalsynthese des Altersetins (18).

Als Alternative wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von [REDACTED] das in der Seitenkette bromierte Decalinsystem **218** aufgebaut, welches in einer Suzuki-Kupplung zum Altersetin-Decalingerüst hätte umgesetzt werden können. Allerdings stellte das benötigte, an der bromierten Doppelbindung (*E*)-konfigurierte Isomer **218 B** die Minderkomponente dar, während als Hauptkomponente das (*Z*)-konfigurierte Decalinsystem **218 A** gewonnen wurde.

An einer Modellverbindung wurde die direkte Kupplung von Tetramsäuren an Aldehydbausteine untersucht (Abb. 111). Durch die Zugabe eines Oxidationsmittels sollte das β-Hydroxy-Zwischenprodukt nach erfolgter Aldoladdition vor Eintreten der Dehydratisierung durch eine Oxidation abgefangen werden. Es konnten allerdings lediglich die Eliminierungsprodukte erhalten werden (Kapitel 3.4).

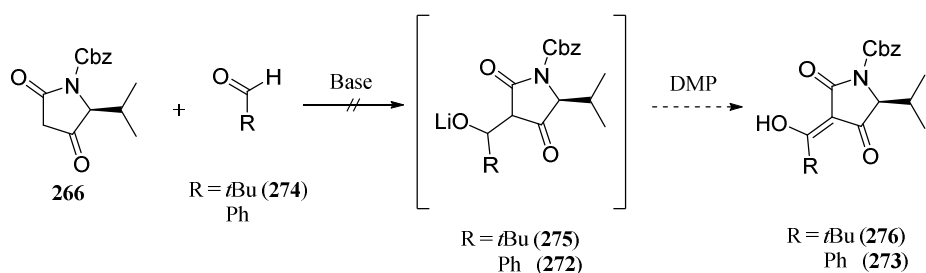


Abbildung 111. Versuche zur direkten Kupplung von Aldehyden an Modelltetramsäure 266.

Neben den synthetischen Arbeiten wurde die Strukturaufklärung verschiedener biologisch aktiver Naturstoffe aus unterschiedlichen Quellen durchgeführt. Aus der chinesischen Heilkräutermischung Free & Easy Wanderer (FEW) konnten zehn Substanzen isoliert und deren Struktur bestimmt werden (Kapitel 3.5.1, Abb. 96–98). Neben Pentagalloyl- $\beta$ -D-glucose (**285**),  $\beta$ -Hydroxy-DHP (**281**), Ononin (**283**), Isoliquiritin-Apiosid (**280**) und Oroxylosid (**286**) konnten mit Paeoniflorin (**278**), Albiflorin (**277**), Liquiritin (**282**), Isoliquiritin (**279**) und Baicalin (**284**) fünf Substanzen nachgewiesen werden, die mit ihren anti-depressiven oder anxiolytischen Effekten die Indikation der FEW-Mischung gegen depressive Erkrankungen unterstützen könnten.

Aus einem Pilz der Gattung *Cladorrhinum* wurde eine Substanz isoliert, deren Struktur bisher nicht literaturbekannt ist (Kapitel 3.5.2). Die Stereokonfiguration der Verbindung (**287**) konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden (Abb. 112). Eine weitere bisher unbekannt Verbindung (**303**) wurde neben Shancigusin C (**302**) in Extrakten der Orchidee *Himantoglossum hircinum* gefunden (Kapitel 3.5.4). Sie ist ein neues Mitglied der Bulbocidin-Familie.

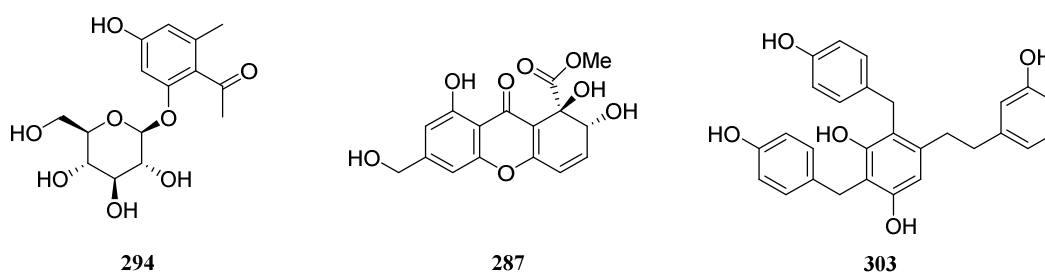


Abbildung 112. Strukturen der bisher nicht literaturbekannten Naturstoffe.

In Extrakten der Ampferarten *Rumex crispus* und *acetosella* konnte Verbindung **294** nachgewiesen werden, die bisher ebenfalls unbekannt war (Kapitel 3.5.3). Des Weiteren wurden Emodin (**288**), Parietin (**289**), Chrysophanol (**290**), Emodin-6- $O$ - $\beta$ -D-glucosid (**291**), die Rumejaposide G/H (**292** u. **293**), (*E*)-Piceid (**295**), Lyonisid (**296**), (+)-Isolariciresinol-9- $O$ - $\beta$ -D-xylopyranosid (**297**), Nepodin-8- $O$ - $\beta$ -D-glucopyranosid (**298**) und (–)-Catechin (**299**) in den Ampfer-Extrakten gefunden (Abb. 100). Bei einer Untersuchung der afrikanischen Heilpflanze *Crinum glaucum* konnten unter anderem Trisphaeridin (**304**) und Hippadin (**305**) als Inhaltsstoffe identifiziert werden.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Material und Methoden

#### 5.1.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle Reagenzien wurden von kommerziellen Anbietern bezogen und sofern nicht anders angegeben ohne weitere Reinigung eingesetzt. Benzol, Toluol, THF und Diethylether wurden zur Reinigung und Trocknung unter Argonatmosphäre über Natrium und Benzophenon refluxiert und destilliert. Dichlormethan wurde über Phosphorpentoxid und *tert*-Butanol über Calciumhydrid unter Argon zum Rückfluss erhitzt und destilliert. *N,N'*-Dimethylformamid (99.8% über Molekularsieb) und DMSO (99.7% über Molekularsieb) wurden kommerziell von der Firma *Acros* bezogen und ohne Reinigung verwendet. Das Entgasen von Lösungsmitteln fand durch dreimaliges Einfrieren mit flüssigem Stickstoff und Auftauen unter Ölpumpenvakuum („*freeze-pump-thaw*“) statt. Deuteriertes Chloroform wurde zum Entfernen von Säurespuren über basischem Aluminiumoxid gelagert.

#### 5.1.2 Reaktionen

Alle Reaktionen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die angegebenen Reaktionstemperaturen beziehen sich auf die Temperatur des verwendeten Heiz- bzw. Kältebades. Die Reaktionskontrollen wurden mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie, HPLC/MS-Untersuchungen oder <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie durchgeführt.

#### 5.1.3 Photochemische Reaktionen

Die photochemischen Reaktionen unter Verwendung von UV-A-Strahlung wurden in einem *Rayonet* Photoreaktor (Modell RPR-100) der Firma *Southern New England Ultraviolet Company* durchgeführt. Bei diesem Modell sind 16 Lampen (je 8 W,  $\lambda = 350$  nm) zylindrisch um einen Magnetührer angeordnet. Die Reaktionen wurden in Quarzglasrohren unter Argonatmosphäre durchgeführt. Das Lösungsmittel wurde vorher entgast.

Die Reaktionen unter Verwendung von sichtbarem Licht wurden mit einer 500 W-Glühlampe bzw. einem 500 W-Halogenstrahler durchgeführt. Der Abstand zum Reaktionsgefäß betrug aufgrund der Wärmeentwicklung 1–2 Meter. Die Reaktionen fanden bei Raumtemperatur statt.

### 5.1.4 Chromatographie

- **Dünnschichtchromatographie**

Für Reaktionskontrollen mittels Dünnschichtchromatographie wurden beschichtete Aluminiumplatten der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) oder durch Anfärben mit einer wässrigen Lösung aus  $\text{KMnO}_4$  (1%) und  $\text{NaHCO}_3$  (2%) und anschließender Entwicklung in der Hitze.

- **Säulenchromatographie**

Säulenchromatographische Reinigungen wurden durch Flashchromatographie mit Stickstoffdruck bis 0.2 bar mit den angegebenen Laufmittelverhältnissen durchgeführt. Es wurde Kieselgel der Firma *Acros* mit einer Partikelgröße von 35–70  $\mu\text{m}$  verwendet.

Alternativ wurden die Reinigungen (Normalphase und C<sub>18</sub>-Umkehrphase) automatisiert mit einem *Isolera One*-Chromatographiesystem mit integriertem Diodenarray-Detektor der Firma *Biotage* vorgenommen.

Die Lösungsmittel Cyclohexan und Essigsäureethylester wurden zur Chromatographie in technischer Qualität bezogen und vor Gebrauch destilliert.

- **Analytische HPLC**

Für Analytische HPLC-Trennungen wurde ein *Smartline*-HPLC-System der Firma *Knauer* mit K-2800-Diodenarray-Detektor, K-1001-Pumpe (für MeCN) und K-1050-Pumpe (für H<sub>2</sub>O, je 10 mL Pumpenköpfe) mit Vierkanalentgaser verwendet. Es wurden Wasser-Acetonitril-Gemische mit einer Flussrate von 1 mL/min eingesetzt. Die Lösungsmittel wurden vor dem Gebrauch 30 min im Ultraschallbad entgast. Als Säule wurde eine *ACE 3-C18PPF*-Säule (Partikelgröße: 3  $\mu\text{m}$ , Länge: 15 cm, Durchmesser: 4.6 mm) der Firma *Advanced Chromatography Technologies* bei einer Temperatur von 40 °C eingesetzt. Probenschleife: 20  $\mu\text{L}$ .

- **Präparative HPLC**

Präparative HPLC-Trennungen wurden auf einem *Smartline*-HPLC-System der Firma *Knauer* mit einem S-2600-Diodenarray-Detektor und zwei *Smartline* K-1800-Pumpen (100 mL Probenköpfe) durchgeführt. Es wurden Wasser-Acetonitrilgemische mit einer Flussrate von 37.5 mL/min verwendet. Die Lösungsmittel wurden vor Benutzung 30 min im Ultraschallbad entgast. Als Säule wurde eine *ACE 5-C18PPF*-Säule (Partikelgröße: 5  $\mu\text{m}$ , Länge 15 cm, Durchmesser: 30 mm) der Firma *Advanced Chromatography Technologies* bei einer Temperatur von 21 °C eingesetzt. Probenschleife: 5 mL.

### 5.1.5 NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten aufgenommen:

- *Bruker AC300* (für 300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 75.5 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)
- *Bruker Avance-II 400* (für 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)
- *Bruker ARX-400* (für 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden)
- *Bruker Avance-III 600* (für 600 MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 150.9 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden, darunter HSQC-HECADE, 5 mm TCI CryoProbe-Kopf)

Es wurden deuterierte Lösungsmittel der Firmen *Deutero* und *Sigma Aldrich* verwendet. Die chemischen Verschiebungen wurden auf das protonierte Restsignal bzw. das deuterierte Lösungsmittel referenziert und in *parts per million* (ppm,  $\delta$ ) relativ zu Trimethylsilan (TMS,  $\delta$ : 0.00 ppm) wiedergegeben:

$\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 7.26$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 77.16$  ppm);  $\text{DMSO-}d_6$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 2.50$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 39.52$  ppm);  $\text{Methanol-}d_4$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 3.31$  ppm;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 49.00$  ppm);  $\text{D}_2\text{O}$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 4.79$  ppm).<sup>[195]</sup>

Zur Auswertung der Spektren wurde die Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* verwendet. HSQC-HECADE-Experimente wurden mit der Standardpulssequenz (hsqc dietgpcjncdsisp) unter Anwendung eines d1-Relaxationsdelays von 1.5 s, einer Mischzeit (TOCSY) von 80 ms und einer angenommenen  $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 145 Hz aufgenommen.

### 5.1.6 Massenspektrometrie

- **HPLC-MS**-Analysen wurden auf einem *Agilent-1200*-System der Firma *Agilent Technologies* mit einer binären Pumpe, einem integrierten Diodenarray-Detektor und einem gekoppelten *XCT-Ion-Trap*-Massenspektrometer der Firma *Bruker* durchgeführt. Die Ionisierung wurde durch eine Elektrosprayionisations-Quelle (ESI) erreicht. Als Säule kam eine *Ascentis Express C<sub>18</sub>*-Säule (Partikelgröße 2.7  $\mu\text{m}$ , Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm) der Firma *Supelco* bei einer Temperatur von 40 °C zum Einsatz. Als Laufmittel dienten Mischungen von Wasser (unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) und Acetonitril mit Flussraten zwischen 0.8 und 1 mL/min (Optima-LC/MS<sup>®</sup>: Wasser, Acetonitril, *Fisher Scientific*).
- **HR-ESI-MS**-Analysen wurden auf einem *QTOF-Ultima 3*-Instrument der Firma *Waters* mit *LockSpray*-Interface durchgeführt.

### 5.1.7 Schmelzpunktbestimmung

**Schmelzbereiche** wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach *Dr. Tottoli* der Firma *Büchi* bestimmt und sind nicht korrigiert.

### 5.1.8 IR-Spektroskopie

**IR-Spektren** wurden mit einem *Tensor 27-FT-IT*-Spektrometer der Firma *Bruker* mit Diamant-ATR-Einheit aufgenommen.

### 5.1.9 Polarimetrie

**Drehwerte** wurden auf einem *Perkin Elmer 241*-Polarimeter entweder bei  $\lambda = 589$  nm oder bei  $\lambda = 546, 578$  nm (Hg-Lampe) bestimmt. In letzterem Fall wurde der spezifische Drehwert  $[\alpha]_D^T$  durch Anwendung der ersten Näherung der Drudeschen Formel und Extrapolation der gemessenen Werte auf die Natrium-D-Linie erhalten.<sup>[196]</sup> Es wurde eine 10 cm-Quarzglas-Küvette verwendet.

### 5.1.10 Chiroptische Methoden

- **ECD-Spektroskopie**

ECD-Spektren wurden mit einem *JASCO J-815-CD*-Spektrometer in einer Quarzküvette der Länge 1.00 mm bei 21 °C in einer Scangeschwindigkeit von 20 nm/min (3 Wiederholungen) über einem Wellenlängenbereich von 180–400 nm aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde Methanol verwendet.

- **VCD-Spektroskopie**

VCD-Spektren wurden mit einem *Tensor 27-FT-IT*-Spektrometer der Firma *Bruker* mit *PMA50*-Modul in einer 100  $\mu$ m BaF<sub>2</sub>-Zelle aufgenommen.

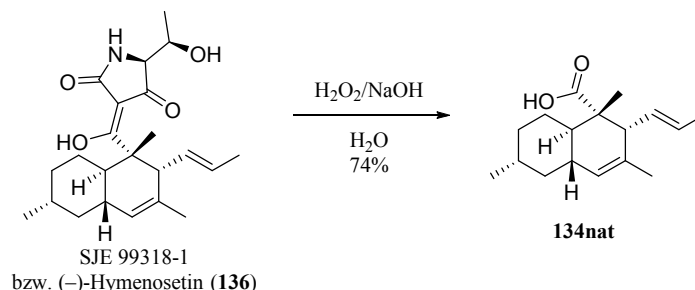
### 5.1.11 Gefriertrocknung

Wässrige Lösungen bzw. Wasser-Acetonitrilgemische nach Umkehrphasenchromatographie wurden durch Gefriertrocknung an einer *Alpha 2-4 LDplus*-Gefriertrocknungsanlage der Firma *Martin Christ* vom Lösungsmittel befreit.

## 5.2 Synthesen

### 5.2.1 Abbau und Derivatisierung des Naturstoffs SJE 99318-1

#### Abbau von SJE-99318-1 zu 134nat.<sup>b</sup>



SJE 99318-1 (100 mg, 0.258 mmol, 1 Äq.) wurde in MeOH (2 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35% in H<sub>2</sub>O, 4.5 mL), 1 N NaOH (2.5 mL) und H<sub>2</sub>O (15 mL) versetzt. Nach 4 h und 8 h Rühren bei Raumtemperatur wurden erneut H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35% in H<sub>2</sub>O, jeweils 2.2 mL) und 1 N NaOH (jeweils 0.9 mL) zugefügt. Nach insgesamt 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 1 N HCl-Lösung auf pH ~ 1–2 angesäuert und vier Mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Flashchromatographie an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub> dann CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) wurde das Produkt als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten (50 mg, 0.191 mmol, 74%). Es konnte nicht umgesetztes Edukt wiedergewonnen werden (16 mg, 0.041 mmol, 16%).

**Ausbeute:** 50 mg (0.191 mmol, 74%), farbloser, kristalliner Feststoff.

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (262.39 g/mol).

R<sub>f</sub> = 0.62 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9.5:0.5);

IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2949, 2857, 2816, 1699, 1456, 1376, 1278, 1259, 1173, 1149, 967, 941;

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -273.1 (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>);

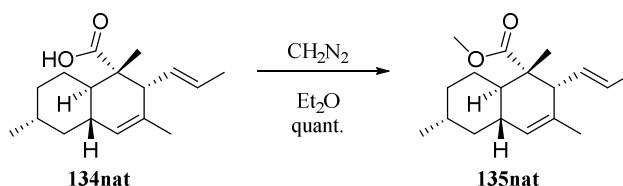
<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 5.43 (dq, <sup>3</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1 H, H-2'), 5.27 (ddd, <sup>3</sup>J = 15.0 Hz, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, H-1'), 5.16 (bs, 1 H, H-5), 2.32 (d, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 1 H, H-3), 1.82 – 1.66 (m, 4 H, H-10, H-9, H-7, H-6), 1.63 (dd, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 3 H, H-3'), 1.59 (bs, 1 H, C-4-CH<sub>3</sub>), 1.58 – 1.54 (m, 1 H, H-11), 1.51 – 1.42 (m, 1 H, H-8), 1.14 (s, 3 H, C-2-CH<sub>3</sub>), 1.08 – 1.03 (m, 2 H, H-10, H-9), 0.90 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, C-8-CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 180.7 (COOH), 132.4 (C-4), 131.3 (C-1'), 127.7 (C-2'), 126.2 (C-5), 55.0 (C-3), 49.7 (C-2), 42.4, 40.0, 39.1, 35.9 (C-7, C-11, C-6, C-9), 33.7 (C-8), 27.8 (C-10), 22.8 (C-4- $\text{CH}_3$ , C-8- $\text{CH}_3$ ), 18.1 (3'), 16.8 (C-2- $\text{CH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 263.4 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$  285.1825; gefunden 285.1821.

### Naturstoffderivat 135nat<sup>b</sup>



Die Herstellung des Decalinsäuremethylesters aus Decalinsäure **134nat** wurde mit einem Diazomethangenerator der Firma Sigma Aldrich durchgeführt (flammenpolierte Glasgeräte).<sup>[79]</sup> EtOH (5 mL), H<sub>2</sub>O (4 mL) und KOH (2.5 g) wurden in das Reaktionsgefäß gegeben und auf 65 °C erwärmt. Diazald® (250 mg, 1.17 mmol) wurde in Et<sub>2</sub>O (25 mL) gelöst und tropfenweise zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde weiteres Et<sub>2</sub>O (10 mL) in den Scheidetrichter gegeben, langsam zugetropft und überdestilliert. Anschließend wurde eine Lösung der Decalinsäure **134nat** (13 mg) in Et<sub>2</sub>O (5 mL) langsam unter Kühlung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht abgedeckt bei RT stehen gelassen, um überschüssiges Diazomethan zu entfernen. Nach Entfernen des Et<sub>2</sub>O am Rotationsverdampfer blieb der Methylester **135nat** (14 mg, 0.05 mmol) als farbloses Öl in quantitativer Ausbeute zurück.

**Ausbeute:** 14 mg (0.05 mmol, quant.), farbloses Öl.

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (276.42 g/mol).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2949, 2917, 2856, 1731, 1456, 1376, 1254, 1237, 1190, 1163, 1146, 968, 868;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -154.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.37 (dq,  $^3J = 14.9$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1 H, H-2'), 5.21 (ddd,  $^3J = 14.9$  Hz,  $^3J = 9.5$ ,  $^4J = 1.5$  Hz, 1 H, H-1'), 5.15 (s, 1 H, H-5), 3.56 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.27 (d,  $^3J = 9.5$  Hz, 1 H, H-3), 1.79 – 1.66 (m, 4 H, H-6, H-7, H-9, H-10), 1.62 (dd,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 3 H, H-3'), 1.60 – 1.56 (m, 1 H, H-11), 1.58 – 1.56 (bs, 3 H, C-4- $\text{CH}_3$ ), 1.52 – 1.40 (m, 1 H, H-8), 1.12 (s, 3H, C-2- $\text{CH}_3$ ), 1.10 – 1.00 (m, 2 H, H-9, H-10), 0.90 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3 H, C-8- $\text{CH}_3$ ), 0.88 – 0.77 (m, 1 H, H-7);

<sup>b</sup>Die Spaltung des Naturstoffs und die Veresterung wurden von [REDACTED] durchgeführt.

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 176.6 (COOMe), 132.5 (C-4), 131.8 (C-1'), 127.1 (C-2'), 126.3 (C-5), 55.5 (C-3), 51.3 (OCH<sub>3</sub>), 50.2 (C-2), 42.5 (C-7), 40.3 (C-11), 39.0 (C-6), 36.0 (C-9), 33.7 (C-8), 27.9 (C-10), 22.7 (C-4-CH<sub>3</sub>, C-8-CH<sub>3</sub>), 18.1 (C-3'), 17.0 (C-2-CH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z* (%) = 217.2 (7) [M – COOMe]<sup>+</sup>, 277.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 299.3 (14) [M+Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 299.1987; gefunden 299.1997.

## 5.2.2 Synthese des (-)-Hymenoseetin-Decalingerüsts

### ee-Bestimmung des (R)-(+)-Citronellals

Allgemeine Durchführung nach Organikum S.471 Aufl. 23:

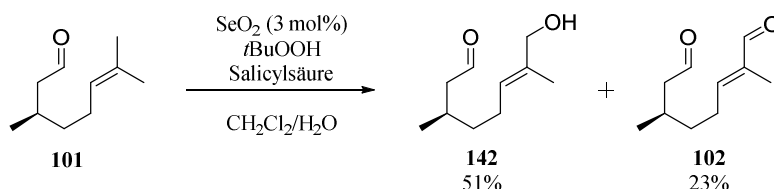
2,4-Dinitrophenylhydrazin (400 mg, 2.02 mmol, 1.55 Äq.) wurde mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL) versetzt. Unter Rühren wurde tropfenweise Wasser (3 mL) zugegeben und die Lösung mit Ethanol (10 mL) verdünnt. (R)-(+)-Citronellal bzw. (±)-Citronellal (200 mg, 1.30 mmol, 1.00 Äq.) wurden in EtOH (1 mL) gelöst und unter Rühren zur 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung gegeben. Nach 10 minütigem Rühren wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die enantiomeren Hydrazone wurden auf einem Alliance 2659-System (Waters) mit 996 PDA-Detektor (Waters) und einer CHIRALPAK<sup>®</sup> IB-3-Säule (250 mm x 4.6 mm, 3 μm) getrennt. Es wurde eine Hexan/Isopropanol-Mischung (8:2) mit einer Flussrate von 0.6 mL/min verwendet.

*t<sub>R</sub>* ((S)-(-)-Citronellal): 14.537 min

*t<sub>R</sub>* ((R)-(+)-Citronellal): 15.300 min

ee ((R)-(+)-Citronellal): >95%

### (3R,6E)-8-Hydroxy-3,7-dimethyloct-6-enal (142).



Die Allyloxydation von (+)-Citronellal wurde nach einer Methode von Theodorakis *et al.* durchgeführt.<sup>[72]</sup> Zu einer Lösung aus SeO<sub>2</sub> (540 mg, 4.86 mmol, 0.03 Äq.) und Salicylsäure (2.24 g, 16.2 mmol, 0.10 Äq.) in DCM (50 mL) wurde unter Rühren *t*BuOOH (89 mL, 70% in Wasser, 0.64 mol, 4.0 Äq.) zugetropft. Nach 15 min wurde (+)-Citronellal (25.0 g, 0.16 mol, 1.00 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Lösung 46 h bei RT gerührt. DCM wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Diethylether (300 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit 10% NaOH (4x 75 mL) und ges. NaCl (1x 150 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer und am HV-Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt (PE/Et<sub>2</sub>O, 0% bis 100% Et<sub>2</sub>O, Isolera One Flash-Chromatographie-System). Verbindung **142** (14.2 g, 51%) wurde als blassgelbes Öl neben Dialdehyd **102** (6.25 g, 23%) und nicht umgesetztem Citronellal (3.89 g, 16%) gewonnen.

**Ausbeute:** 14.2 g (83.4 mmol, 51%), blassgelbes Öl.

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (170.25 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.09 (CH/EtOAc, 8:2);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (PE/Et<sub>2</sub>O, 5–40% in 10 SV; **142** bei 10 SV; 40–100% ab 14–17 SV; **102** bei 15 SV)

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3398, 2955, 2919, 2871, 1722, 1458, 1380, 1098, 1014;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = +3.4 (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>);

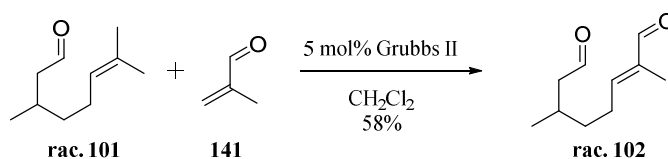
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  9.74 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-1), 5.37 (tq, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H, H-6), 3.98 (s, 2H, H-8), 2.40 (ddd, *J* = 16.2, 5.7, 2.1 Hz, 1H, H-2), 2.24 (ddd, *J* = 16.2, 7.8, 2.5 Hz, 1H, H-2), 2.11–1.98 (m, 3H, H-3, H-5), 1.77 (br s, 1H, -OH), 1.64 (s, 3H, C7-Me), 1.44–1.21 (m, 2H, H-4), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C3-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  203.1 (C-1), 135.2 (C-7), 125.7 (C-6), 68.9 (C-8), 51.1 (C-2), 36.6 (C-4), 27.9 (C-3), 25.1 (C-5), 19.9 (C-3-Me), 13.8 (C-7-Me);

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 193.1204; gefunden 193.1194.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[72]</sup>

#### (6*R*,2*E*)-2,6-Dimethyloct-2-endial (**102**).



Die Kreuzmetathese wurde nach einer Methode von Theodorakis *et al.* durchgeführt.<sup>[72]</sup> Absolutiertes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mL) wurde durch mehrmaliges Einfrieren und Auftauen unter reduziertem Druck entgast. (±)-Citronellal (546 mg, 637  $\mu$ L, 3.54 mmol, 1.00 Äq.) und Methacrolein (490 mg, 583  $\mu$ L, 7.08 mmol, 2.00 Äq.) wurden unter Argon-Atmosphäre zugegeben und die Reaktionslösung mit Grubbs II-Katalysator (150 mg, 0.18 mmol, 5 mol%) versetzt. Nach 20-stündigem Rühren bei 40 °C wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Kieselgelchromatographie (CH/EtOAc, 100% CH auf 9:1) gereinigt. Dialdehyd **102** (346 mg, 2.06 mmol, 58%) konnte als gelbes Öl gewonnen werden.

**Ausbeute:** 346 mg (2.06 mmol, 58%), blassgelbes Öl.

$C_{10}H_{16}O_2$  (168.24 g/mol).

$R_f = 0.20$  (CH/EtOAc, 8:2);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2957, 2931, 1720, 1686, 1458, 1363, 1196, 872;

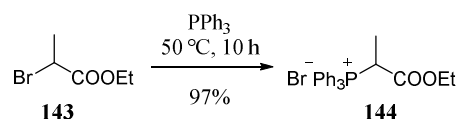
$[\alpha]_D^{28} = +6.1$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ );

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  9.77 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-8), 9.39 (s, 1H, H-1), 6.46 (tdq,  $J = 7.3, 2.9, 1.2$  Hz, 3H, H-3), 2.44 – 2.30 (m, 4H, H-4 a/b, H-7 a/b), 1.74 (s, 3H, C-2-Me), 1.61 – 1.51 (m, 2H, H-6, H-5a), 1.45 – 1.37 (m, 1H, H-5 b), 1.01 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, C-6-Me);

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{10}H_{16}O_2 + Na]^+$  191.1048; gefunden 191.1065.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[72]</sup>

**(1-Ethoxy-1-oxopropan-2-yl)(triphenyl)phosphoniumbromid (144).**



Nach einer Vorschrift von Denmark *et al.*<sup>[84]</sup> wurde  $PPh_3$  (20.14 g, 76.78 mmol, 1.00 Äq.) zu 2-Brompropionsäureethylester (20.85 g, 15.0 mL, 115 mmol, 1.50 Äq.) gegeben und unter Argonatmosphäre 15 h bei 50 °C gerührt. Der entstandene farblose Feststoff wurde aus dem Kolben gebrochen und mit Pentan (2x 65 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde gemörsert und für eine Stunde unter reduziertem Druck getrocknet. Das Phosphoniumsalz wurde als farbloses Pulver erhalten (32.85 g, 74.09 mmol, 97%).

**Ausbeute:** 32.85 g (74.09 mmol, 97%), farbloser Feststoff.

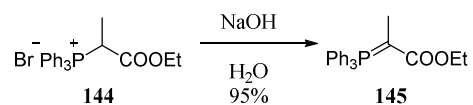
$C_{23}H_{24}BrO_2P$  (443.32 g/mol).

**Smb.:** 154–156 °C;

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3077, 2989, 1735, 1439, 1299, 1239, 1191, 1110, 753, 724, 692;

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.01 – 7.91 (m, 6H, Ar-H2/6), 7.80 – 7.72 (m, 3H, Ar-H4), 7.70 – 7.63 (m, 6H, Ar-H3/5), 6.79 (dq,  $J = 15.9, 7.2$  Hz, 1H, H-2), 4.07 – 3.86 (m, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 1.66 (dd,  $J = 18.5, 7.1$  Hz, 3H, H-3), 0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[84]</sup>

**2-(Triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanyliden)propansäureethylester (145).**

Nach einer Vorschrift von Denmark *et al.*<sup>[84]</sup> wurde in einen 500 mL-Rundkolben eine Lösung aus NaOH (6.20 g, 155 mmol, 2.05 Äq.) in Wasser (62 mL) gegeben und auf 0 °C abgekühlt. Das Phosphoniumsalz **144** (32.84 g, 75.7 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) gelöst und langsam unter starkem Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (2x 30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach weiterem Trocknen unter reduziertem Druck wurde das Phosphoniumylid als gelber Feststoff erhalten (26.17 g, 72.2 mmol, 95%).

**Ausbeute:** 26.17 g (72.2 mmol, 95%), gelber Feststoff.

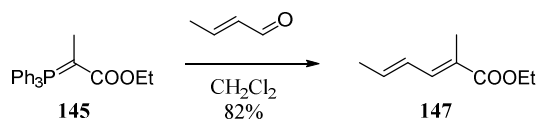
C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>P (362.41 g/mol).

**Smb.:** 158–159 °C;

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3057, 2975, 2927, 2857, 1623, 1598, 1437, 1301, 1101, 751, 715, 694;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.76–7.40 (m, 20H, Ar Haupt- u. Minderkomponente), 4.06 (s br, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> Minderk.), 3.84 – 3.66 (s br, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> Hauptk.), 1.64 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 4H, C-2-Me Haupt- u. Minderk.), 1.25 (s br, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> Minderk.), 0.48 (s br, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> Hauptk.).

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[84]</sup>

**(2E,4E)-2-Methylhexa-2,4-diensäureethylester (147).**

Nach einer Vorschrift von Piers *et al.*<sup>[85]</sup> wurde zu einer Lösung aus Phosphoniumylid **145** (26.17 g, 72.2 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) unter Argonatmosphäre frisch destilliertes (*E*)-2-Butenal (5.06 g, 72.2 mmol, 1.00 Äq.) getropft. Nach 20-stündigem Rühren unter Rückfluss wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit *n*-Pentan (15 mL) versetzt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde durch Filtration entfernt und mehrmals mit

*n*-Pentan gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand unter reduziertem Druck destilliert ( $3 \times 10^{-2}$  mbar, 70 °C Ölbadtemperatur). Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit gewonnen (9.19 g, 59.6 mmol, 82 %).

**Ausbeute:** 9.19 g (59.6 mmol, 82%), farblose Flüssigkeit.

$C_9H_{14}O_2$  (154.21 g/mol).

$R_f = 0.48$  (CH/EtOAc, 9:1);

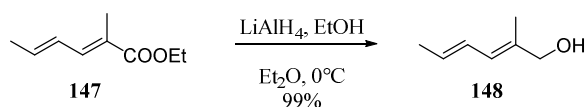
**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2983, 2911, 1702, 1642, 1446, 1368, 1291, 1231, 1168, 1102, 970, 747;

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.19 – 7.08 (m, 1H, H-3), 6.36 (ddq,  $J = 14.6, 11.3, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 6.08 (dq,  $J = 13.9, 6.8$  Hz, 1H, H-5), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 1.96 – 1.79 (m, 6H, C2-Me, C-6), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ );

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 168.8 (C-1), 138.5 (C-3), 137.7 (C-5), 127.6 (C-4), 125.0 (C-2), 60.6 ( $CH_2CH_3$ ), 19.0 (C-6), 14.5 ( $CH_2CH_3$ ), 12.6 (C2-Me);

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[85]</sup>

**(2E,4E)-2-Methylhexa-2,4-dien-1-ol (148).**



Nach einer Vorschrift von Piers *et al.*<sup>[85]</sup> wurde unter Argonatmosphäre und Eiskühlung EtOH (6.77 g, 147 mmol, 0.75 Äq.) zu einer Suspension von  $LiAlH_4$  (95%, 5.87 g, 147 mmol, 0.75 Äq.) in trockenem  $Et_2O$  (300 mL) getropft. Der Ethylester **147** (30.1 g, 195 mmol, 1.00 Äq.) wurde in  $Et_2O$  (40 mL) gelöst und langsam unter Eiskühlung zugetropft. Nach 15 h Rühren bei RT wurde Glaubersalz zugegeben, bis die Gasentwicklung zum Erliegen kam. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und mit viel  $Et_2O$  nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert ( $3 \times 10^{-2}$  mbar, 120 °C Ölbadtemperatur). Alkohol **148** konnte als farblose Flüssigkeit gewonnen werden (18.95 g, 193 mmol, 99%).

**Ausbeute:** 18.95 g (193 mmol, 99%), farblose Flüssigkeit.

$C_7H_{12}O$  (112.17 g/mol).

$R_f = 0.17$  (CH/EtOAc, 9:1);

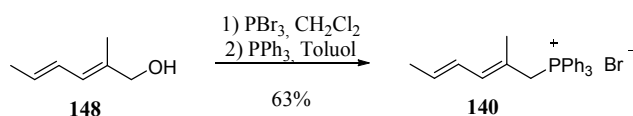
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3374 br, 2977, 2934, 1675, 1448, 1371, 1049, 973;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.27 (ddq,  $J$  = 13.8, 10.5, 1.5 Hz, 1H, H-4), 6.01 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H, H-3), 5.71 (dd,  $J$  = 13.8, 6.7 Hz, 1H, H-5), 4.05 (s, 2H, H-1), 1.80 – 1.76 (m, 6H, C-2-Me, H-6);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 134.6 (C-2), 129.7 (C-5), 127.4 (C-4), 125.4 (C-3), 68.9 (C-1), 18.5 (C-6), 14.2 (C-2-Me);

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[85]</sup>

**[(2*E*,4*E*)-2-Methylhexa-2,4-dien-1-yl](triphenyl)phosphoniumbromid (**140**).**



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Theodorakis *et al.*<sup>[72]</sup> wurde PBr<sub>3</sub> (4.69 g, 17.3 mmol, 0.34 Äq.) in DCM (25 mL) gelöst und langsam bei –8 °C zu einer Lösung von (2*E*,4*E*)-2-Methylhexadien-1-ol (5.00 g, 51.0 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (40 mL) getropft. Die Lösung wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) verdünnt und mit kalter 5%iger NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) und konz. NaCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (2x50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es blieben 7.32 g (2*E*,4*E*)-2-Methylhexadienbromid als dunkelgelbes Öl zurück ( $R_f$  = 0.63, CH/EtOAc 7:3), welche direkt weiter umgesetzt wurden. Das Rohprodukt wurde in trockenem Toluol (50 mL) gelöst und mit PPh<sub>3</sub> (12.2 g, 46.3 mmol, 1.11 Äq.) versetzt. Nach 96 h Rühren bei RT wurde das Produkt durch Filtration gewonnen und mit einer kleinen Menge Toluol gewaschen. Nach 15 h Trocknen unter reduziertem Druck wurde das Phosphoniumsalz **140** als beiger, kristalliner Feststoff erhalten (14.0 g, 63% über zwei Stufen):

**Ausbeute:** 14.0 g (193 mmol, 63%, 2 Stufen), beiger, kristalliner Feststoff.

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>BrP (437.36 g/mol).

$R_f$  = 0.18 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 5% MeOH);

**Smb.** 78–80 °C;

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3053, 3007, 2853, 1438, 1111, 925, 721;

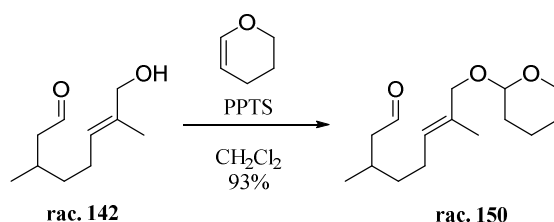
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.82–7.73 (m, 9H, *p*-Ar-H, *o*-Ar-H), 7.68–7.60 (m, 6H, *m*-Ar-H), 6.08–5.97 (m, 1H, H-4), 5.74 (dd,  $J$  = 10.9, 5.6 Hz, 1H, H-3), 5.51–5.36 (m, 1H, H-5), 4.58 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 2H, H-1), 1.69–1.62 (m, 3H, H-6), 1.52 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 3H, C-2-Me);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 135.4 (d,  $J_{C,P}$  = 11.9 Hz, C-3), 135.1 (d,  $J_{C,P}$  = 3.0 Hz, Ar-C-4), 134.2 (d,  $J_{C,P}$  = 9.8 Hz, Ar-C-2/6), 132.2 (d,  $J_{C,P}$  = 5.2 Hz, C-5), 130.3 (d,  $J_{C,P}$  = 12.5 Hz, Ar-C-3/5), 126.5 (d,  $J_{C,P}$  = 5.6 Hz, C-4), 120.3 (d,  $J_{C,P}$  = 12.2 Hz, C-2), 118.3 (d,  $J_{C,P}$  = 84.6 Hz, Ar-C-1), 34.7 (d,  $J_{C,P}$  = 46.1 Hz, C-1), 19.0 (d,  $J_{C,P}$  = 2.5 Hz, C-2-Me), 18.5 (d,  $J_{C,P}$  = 1.7 Hz, C-6);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 357.2 (100) [M – Br]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>P]<sup>+</sup> 357.1772; gefunden 357.1773.

**(6E)-3,7-Dimethyl-8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)oct-6-enal (150).**



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Marinier *et al.*<sup>[87]</sup> wurde eine Lösung von rac. Allylalkohol **142** (400 mg, 2.35 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) unter Argonatmosphäre mit Dihydropyran (593 mg, 7.05 mmol, 3.00 Äq.) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonsäure (8.0 mg, 0.03 mmol, 0.01 Äq.) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf Wasser gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE/Et<sub>2</sub>O, 8:2) wurde das Produkt als klares, farbloses Öl erhalten (558 mg, 2.19 mmol, 93%).

**Ausbeute:** 558 mg (2.19 mmol, 93%), farbloses Öl.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (254.37 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (CH/EtOAc, 8:2);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2952, 2874, 1711, 1457, 1380, 1167, 1076, 1033;

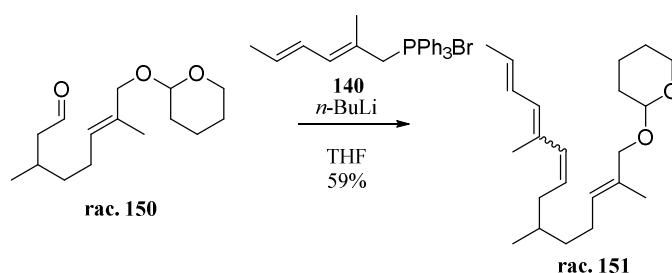
<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 9.75 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, CHO), 5.40 (tq,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 1H, H-6), 4.59 (dd,  $J$  = 4.2, 3.0 Hz, 1H, H-2'), 4.09 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H, H-8 a), 3.91 – 3.86 (m, 1H, H-6'a), 3.84 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H, H-8 b), 3.50 (dddd,  $J$  = 11.1, 6.6, 3.2, 1.3 Hz, 1H, H-6'b), 2.40 (ddd,  $J$  = 16.1, 5.6, 2.0 Hz, 1H, H-2 a), 2.23 (ddd,  $J$  = 16.1, 7.9, 2.6 Hz, 1H, H-2 b), 2.12–2.01 (m, 3H, H-3, H-5 ab), 1.89 – 1.79 (m, 1H, H-4' a), 1.71 (dddd,  $J$  = 12.9, 9.1, 3.9, 2.9 Hz, 1H, H-3' a), 1.65 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, C-7-Me), 1.64–1.49 (m, 4H, H-3'b, H-5' ab, H-4' b), 1.44 – 1.35 (m, 1H, H-4 a), 1.33 – 1.20 (m, 1H, H-4 b), 0.97 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, C-3-Me);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 202.9 (C-1), 132.4 (C-7), 127.4 (C-6), 97.6 (C-2'), 72.9 (C-8), 62.3 (C-6'), 51.0 (C-2), 36.6 (C-4), 30.8 (C-3'), 27.9 (C-3), 25.6 (C-5'), 25.2 (C-5), 19.9 (C-3-Me), 19.6 (C-4'), 14.1 (C-7-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 277.1 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$  277.1774; gefunden 277.1764.

**2-[[*(2E,8E,10E,12E)*-2,6,10-Trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraen-1-yl]oxy}tetrahydro-2H-pyran (151).**



Das Phosphoniumsalz **140** (4.26 g, 9.75 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (55 mL) suspendiert und bei  $-78$  °C unter Argonatmosphäre durch langsames Zutropfen von  $n$ -BuLi (2.5 M in Hexan, 2.70 g, 3.90 mL, 9.75 mmol, 1.00 Äq.) deprotoniert. Nach 30 min Rühren wurde eine Lösung von Allylether **150** (2.48 g, 9.75 mmol, 1.00 Äq.) in THF (27 mL) innerhalb von 20 min zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung weitere 12 h gerührt. Nach Zugabe von konz.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) wurde 15 min kräftig gerührt, das ausgefallene  $\text{NH}_4\text{Cl}$  durch Filtration entfernt und die Phasen anschließend separiert. Die wässrige Phase wurde mit  $n$ -Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$  (3:1, 3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz.  $\text{NaHCO}_3$  (1x 50 mL) und konz.  $\text{NaCl}$  (1x 50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde nach einer Kieselgel-Säulenchromatographie ( $n$ -Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 25:1) als klare, gelbe Flüssigkeit gewonnen (1.93 g, 5.80 mmol, 59%).

**Ausbeute:** 1.93 g (5.80 mmol, 59%), gelbe Flüssigkeit.

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_2$  (332.53 g/mol).

$R_f$  = 0.35 (CH/ $\text{EtOAc}$ , 10:1);

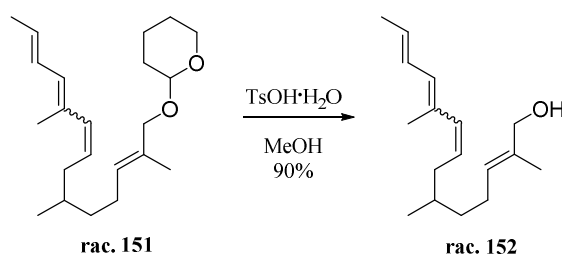
IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956, 2912, 2873, 1456, 1381, 1167, 1075, 1034, 1012, 964;

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.42 – 6.27 (m, 1H, H-12 E/Z), 6.05 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 0.6H, H-9 E), 5.93 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H, H-11 E/Z), 5.87 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 0.4H, H-9 Z), 5.75 – 5.64 (m, 1H, H-13 E/Z), 5.60 (dd,  $J$  = 15.4, 7.5 Hz, 0.6H, H-8 E), 5.41 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-3 E/Z), 5.32 (dt,  $J$  = 11.9, 7.4 Hz, 0.4H, H-8 Z), 4.59 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H-2' E/Z), 4.09 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H, H-1 a

E/Z), 3.91 – 3.86 (m, 1H, H-6'a E/Z), 3.84 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H, H-1 b E/Z), 3.57 – 3.44 (m, 1H, H-6'b E/Z), 2.28 (dddd,  $J = 13.0, 7.4, 5.8, 1.9$  Hz, 0.4H, H-7 a Z), 2.19 – 1.91 (m, 3.6H, H-7 b Z, H-7 ab E, H-4ab E/Z), 1.89 (s, 1H, C-10-Me Z), 1.82 (s, 2H, C-10-Me E), 1.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-14 E/Z), 1.75 – 1.68 (m, 1H, H-3' a E/Z), 1.65 (s, 3H, C-2-Me E/Z), 1.62 – 1.58 (m, 1H, H-3' b E/Z), 1.56–1.47 (m, 4H, H-5' E/Z, H-6 E/Z, H-4' E/Z), 1.40 (ddd,  $J = 12.9, 9.5, 6.2$  Hz, 1H, H-5 a E/Z), 1.24–1.12 (m, 1H, H-5 b E/Z), 0.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, C-6-Me Z), 0.87 (s, 2H, C-6-Me E);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 136.2 (H-9 E), 133.6 (H-9 Z), 132.9 (H-10 E), 132.6 (H-10 Z), 131.8 (C-2 E/Z), 130.0 (C-11 Z), 129.5 (C-8 Z), 129.30 (C-11 E), 129.28 (C-13 Z), 129.23 (C-13 E), 128.5 (C-4 E/Z), 128.3 (C-12 Z), 128.1 (C-12 E), 127.7 (C-8 E), 97.5 (C-2' Z), 97.5 (C-2' E), 73.1 (C-1 E/Z), 62.3 (C-6' E/Z), 40.6 (C-7 E), 36.5 (C-5 Z), 36.4 (C-5 E), 36.2 (C-7 Z), 33.8 (C-6 Z), 33.3 (C-6 E), 30.8 (C-3' E/Z), 25.7 (C-5' E/Z), 25.4 (C-4 E/Z), 19.7 (C-6-Me E, C-3' E/Z), 19.6 (C-6-Me Z), 18.7 (C-14 E), 18.7 (C-14 Z), 17.2 (C-10-Me Z), 14.1 (C-2-Me E/Z), 12.8 (C-10-Me E);

**(2E,6R,8E,10E,12E)-2,6,10-Trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraen-1-ol (152).**



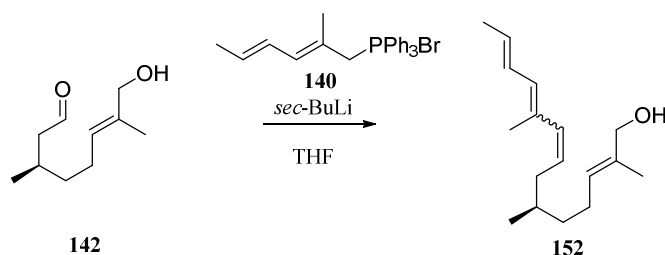
Nach einer modifizierten Vorschrift von Hasek *et al.*<sup>[88]</sup> Zu einer Lösung von  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (91.5 mg, 0.48 mmol, 0.16 Äq.) in MeOH (15 mL) wurde eine Lösung von Allylether **151** (1.00 g, 3.01 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (5 mL) getropft und 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde  $\text{NEt}_3$  (75  $\mu\text{L}$ ) zugegeben und der ausgefallene Feststoff durch Filtration entfernt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Kieselgelchromatographie (*n*-Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 4:1 auf 3:1) konnte Alkohol **152** als blassgelbes Öl gewonnen werden (676 mg, 2.72 mmol, 90%).

**Ausbeute:** 676 mg (2.72 mmol, 90%), blassgelbes Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$  (248.41 g/mol).

$R_f = 0.23$  (CH/ $\text{EtOAc}$ , 8:2);

Restliche Daten siehe folgenden Versuch.

**(2E,6R,8E,10E,12E)-2,6,10-Trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraen-1-ol (152).**

Phosphoniumsalz **140** (5.14 g, 11.75 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (50 mL) suspendiert und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  über 20 min tropfenweise mit *sec*-BuLi (16.8 mL, 1.4 M in Cyclohexan, 23.49 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nach 10 min Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von Aldehyd **142** (2.04 g, 11.75 mmol, 1.00 Äq.) in THF (30 mL) tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 20 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließend 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit konz.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL) versetzt und 30 min stark gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase zwei Mal mit *n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL, 3:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , Gradient 0% bis 30%  $\text{Et}_2\text{O}$ , Isolera One). Es wurde Verbindung **152** (2.01 g, 8.10 mmol, 69%) als blassgelbes, viskoses Öl erhalten. Das Produkt liegt als Mischung von *E/Z*-Isomeren vor (*E/Z*, 3:2):

**Ausbeute:** 2.01 g (8.10 mmol, 69%), blassgelbes Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$  (248.41 g/mol).

$R_f = 0.44$  (CH/ $\text{EtOAc}$ , 7:3);

$t_R$  (Isolera One) = (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ ; 0–30%  $\text{Et}_2\text{O}$  2–10 SV; **152** bei 10 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3312, 2956, 2913, 2869, 1440, 1377, 1012, 964;

$[\alpha]_D^{22} = -23.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  6.42–6.28 (m, 1H, *E/Z*-H-12), 6.05 (d,  $J = 15.5$  Hz, 0.6H, *E*-H-9), 5.94 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, *E/Z*-H-11), 5.87 (d,  $J = 12.0$  Hz, 0.4H, *Z*-H-9), 5.71 (dq,  $J = 6.9, 3.0$  Hz, 1H, *E/Z*-H-13), 5.62 (dt,  $J = 15.2, 7.4$  Hz, 0.6H, *E*-H-8), 5.42–5.36 (m, 1H, *E/Z*-H-3), 5.32 (dt,  $J = 11.9, 7.4$  Hz, 0.4H, *Z*-H-8), 3.99 (s, 2H, *E/Z*-H-1), 2.28 (dddd,  $J = 15.1, 7.6, 5.8, 2.0$  Hz, 0.4H, *Z*-H-7), 2.19–1.92 (m, 2.6H, *E*-H-7, *E/Z*-H-4), 1.89 (s, 1.2H, *Z*-C-10-Me), 1.83 (s, 1.8H, *E*-C-10-Me), 1.80 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, *E/Z*-H-14), 1.66 (s, 3H, *E/Z*-C-2-Me), 1.59–1.46 (m, 1H, *E/Z*-H-6), 1.44–1.33 (m, 1.4H, *Z*-H-7, *E/Z*-H-5), 1.24–1.13 (m, 1H, *E/Z*-H-5), 0.92–0.86 (m, 3H, *E/Z*-C-6-Me);

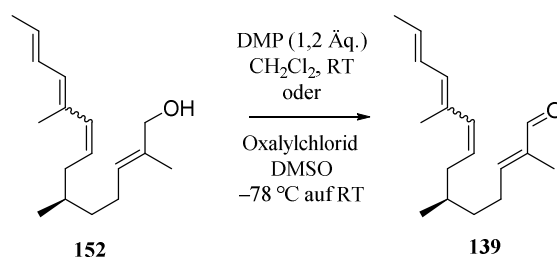
**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  136.2 (*E*-C-9), 134.7 (0.5 *E/Z*-C-2), 134.6 (0.5 *E/Z*-C-2), 133.6 (*Z*-C-9), 132.9 (*E*-C-10), 132.6 (*Z*-C-10), 130.0 (*Z*-C-11), 129.5 (*Z*-C-8), 129.40, 129.36 (*E*-C-11, *Z*-C-13), 129.26 (*E*-C-13), 128.27, 128.08 (2x *E/Z*-C-12), 127.7 (*E*-C-8),

126.7 (*E/Z*-C-3), 69.2 (*E/Z*-C-1), 40.6 (*E*-C-7), 36.5 (*E*-C-5), 36.4 (*Z*-C-5), 36.2 (*Z*-C-7), 33.8 (*Z*-C-6), 33.2 (*E*-C-6), 25.3 (*E/Z*-C-4), 19.7 (*E*-C-6-Me), 19.6 (*Z*-C-6-Me), 18.7 (0.5 *E/Z*-C-14), 18.7 (0.5 *E/Z*-C-14), 17.2 (*Z*-C-10-Me), 13.8 (*E/Z*-C-2-Me), 12.8 (*E*-C-10-Me);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 249.3 (47)  $[M + H]^+$ , 231.3 (100)  $[M - H_2O]^+$ ;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{17}H_{28}O + H]^+$  249.2218; gefunden 249.2222.

**(2*E*,6*R*,8*E*,10*E*,12*E*)-2,6,10-Trimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraenal (139).**



Angelehnt an Burke *et al.*<sup>[71a]</sup>: DMSO (2.46 g, 31.44 mmol, 4.00 Äq.) wurde bei  $-78\text{ °C}$  zu einer Lösung von Oxalylchlorid (2.00 g, 15.72 mmol, 2.00 Äq.) in DCM (80 mL) getropft und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Eine Lösung von Verbindung **152** (1.95 g, 7.86 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (40 mL) wurde zugetropft. Nach 1 h wurde  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.77 g, 47.17 mmol, 6.00 Äq.) zugegeben und nach weiteren 10 min Rühren bei  $-78\text{ °C}$  wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegeben (250 mL), die Phasen separiert und die wässrige Phase mit DCM (2x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (75 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde in *n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  (3:1) gelöst und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand 3 h unter reduziertem Druck getrocknet. Es blieben 1.92 g eines gelben Öls zurück, das ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

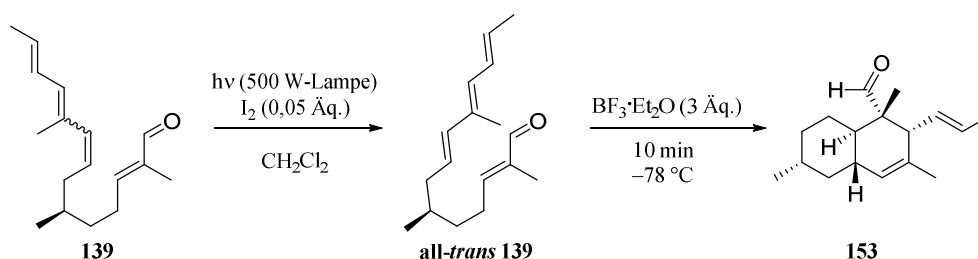
Alternativ:

Angelehnt an Gao *et al.*<sup>[73]</sup>: Alkohol **152** (6.51 g, 26.28 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (150 mL) gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von DMP (16.5 g, 29.45 mmol, 1.50 Äq.) in DCM (75 mL) gegeben. Nach 20-minütigem Rühren bei RT wurde Wasser (706  $\mu\text{L}$ , 1.50 Äq.) zugefügt und weitere 10 min gerührt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde in  $\text{EtOAc}$  (300 mL) aufgenommen und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ / 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (150 mL) 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  (3x 100 mL) und konz. NaCl (1x 50 mL) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck blieben 6.48 g eines gelben Öls zurück, das direkt weiter umgesetzt wurde.

$R_f$  = 0.45 (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 3:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2957, 2926, 2872, 1720, 1685, 1456, 1378, 992.

**(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*-octahydronaphthalen-1-carbaldehyd (153).**



Nach abgewandelten Vorschriften von Theodorakis und Gao.<sup>[72-73]</sup> Eine Lösung von Verbindung **139** (3.24 g, 13.1 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (600 mL) wurde tropfenweise mit einer Lösung von I<sub>2</sub> (166 mg, 0.66 mmol, 0.05 Äq.) in DCM (50 mL) versetzt. Die Lösung wurde 5 Minuten mit einer 500 Watt-Lampe (sichtbares Licht) bestrahlt. Die Reaktionsmischung wurde auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und langsam mit BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (5.60 g, 39.44 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit 1:1 konz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/konz. NaHCO<sub>3</sub> (230 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung über Flash Kieselgel-Chromatographie (PE 9.5/0.5 Et<sub>2</sub>O) blieb der Decalinaldehyd (2.17 g, 67%) als farbloses Öl zurück (Die NMR-Verschiebungen wurden entsprechend der in der Literatur verwendeten Nummerierung zugeordnet.):

**Ausbeute:** 2.17 g (8.81 mmol, 67%), farbloses Öl.

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O (246.39 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.52 (PE/Et<sub>2</sub>O, 5% Et<sub>2</sub>O);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2947, 2917, 2856, 1723, 1454, 1374;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup>** =  $-250.2$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

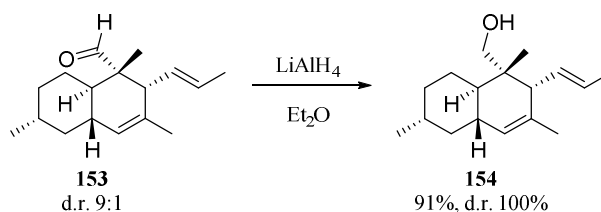
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  9.48 (s, 1H, CHO), 5.45 (dq,  $J$  = 14.9, 5.9 Hz, 1H, H-14), 5.40–5.33 (m, 1H, H-13), 5.22 (s, 1H, H-5), 2.28 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-3), 1.85–1.68 (m, 4H, H-7, H-6, H-11, H-7), 1.67 (dd,  $J$  = 6.0, 1.1 Hz, 3H, H-15), 1.57 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 3H, H-17), 1.53–1.43 (m, 1H, H-8), 1.43–1.37 (m, 1H, H-10), 1.11–0.98 (m, 2H, H-9, H-10), 0.96 (s, 3H, H-12), 0.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, H-16), 0.90–0.82 (m, 1H, H-7);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  209.2 (CHO), 132.4 (C-4), 129.4 (C-13), 129.1 (C-24), 126.4 (C-5), 53.8 (C-3), 50.75 (C-2), 42.1 (C-7), 38.9 (C-11), 38.1 (C-6), 35.6 (C-9), 33.3 (C-8), 26.9 (C-10), 22.7 (C-16), 21.8 (C-17), 18.0 (C-15), 13.7 (C-12);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 247.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{17}H_{26}O + H]^+$  247.2062; gefunden 247.2050.

{(1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,3,6-Trimethyl-2-[(*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl}methanol (**154**).



Angelehnt an Vederas *et al.*<sup>[32a]</sup>: Decalinaldehyd **153** (1.00 g, 3.82 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Et<sub>2</sub>O (4 mL) gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension aus LiAlH<sub>4</sub> (95%, 114 mg, 2.86 mmol, 0.75 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (16 mL) getropft. Nach 2-stündigem Rühren bei RT wurde Glaubersalz zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt und mit Et<sub>2</sub>O nachgewaschen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pent/Et<sub>2</sub>O 9.5:0.5) konnte das Hauptdiastereomer als farbloses Öl gewonnen werden (861 mg, 3.47 mmol, 91%). Die Nummerierung der NMR-Verschiebungen orientiert sich an der in der Literatur verwendeten Nummerierung:

**Ausbeute:** 861 mg (3.47 mmol, 91%), farbloses Öl.

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O (248.41 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.18 (*n*-Pent/Et<sub>2</sub>O, 9.5:0.5);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3349, 2946, 2910, 1454, 1376, 1024, 982, 722;

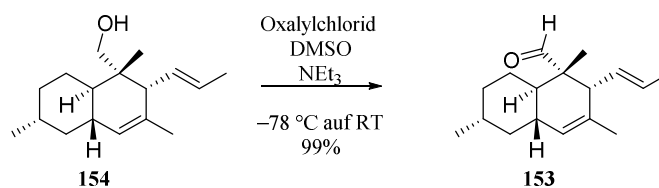
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -197.5 (*c* = 1.18, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.60 (dq, *J* = 15.2, 6.3 Hz, 1H, H-2'), 5.46 (ddq, *J* = 15.2, 9.6, 1.5 Hz, 1H, H-1'), 5.16 (s, 1H, H-5), 3.43 (qd, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 2H, H-1ab), 2.15 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3), 1.79 – 1.73 (m, 3H, H-7a, H-9a, H-11), 1.71 (dd, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 3H, H-3'), 1.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, OH), 1.56 (dd, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 3H, C4-Me), 1.55 – 1.53 (m, 1H, H-10a), 1.49 – 1.36 (m, 1H, H-8), 1.23 – 1.14 (m, 1H, H-6), 1.04 (ddd, *J* = 12.3, 12.2, 3.1 Hz 1H, H-10b), 0.99 – 0.91 (m, 1H, H-9b), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, C8-Me), 0.80 (s, 3H, C2-Me), 0.79 – 0.70 (m, 1H, H-7b);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 133.0 (C-4), 132.7 (C-1'), 127.3 (C-2'), 126.7 (C-5), 69.1 (C-1), 54.0 (C-3), 42.1 (C-7), 40.6 (C-6), 39.7 (C-2), 38.5 (C-11), 35.6 (C-9), 32.9 (C-8), 25.1 (C-10), 22.6 (C8-Me), 22.2 (C4-Me), 18.0 (C-3'), 16.7 (C2-Me);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 231.2 (100) [M – OH]<sup>+</sup>, 249.2 (89) [M + H]<sup>+</sup>.

**(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*-octahydronaphthalen-1-carbaldehyd (**153**).**



Oxalylchlorid (528 mg, 4.16 mol, 1.20 Äq.) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung von DMSO (650 mg, 8.32 mmol, 2.40 Äq.) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) gegeben und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Decalinalkohol **154** (861 mg, 3.47 mmol, 1.00 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) gelöst und langsam zugetropft. Nach 90 min wurde die Reaktionsmischung langsam mit  $\text{NEt}_3$  (1.40 g, 13.9 mmol, 4.00 Äq.) versetzt und eine weitere Stunde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde konz.  $\text{NaHCO}_3$  (40 mL) zugegeben und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz.  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) und konz.  $\text{NaCl}$  (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9.5:0.5) wurde Decalinaldehyd **153** als farbloses Öl erhalten (851 mg, 3.45 mmol, 99%).

**Ausbeute:** 851 mg (3.45 mmol, 99%), farbloses Öl.

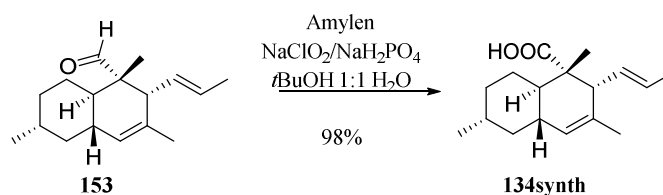
$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}$  (246.39 g/mol).

$R_f = 0.70$  (*n*-Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2947, 2917, 2856, 1723, 1454, 1374;

$[\alpha]_D^{29} = -250.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

Restliche Analytik siehe oben.

**(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-Trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-carbonsäure (134synth).**

Angelehnt an Juan *et al.*<sup>[94]</sup>: Aldehyd **153** (275 mg, 1.12 mmol, 1.00 Äq.) wurde in *t*BuOH (30 mL) gelöst und mit 2-Methyl-2-buten (955 mg, 13.6 mmol, 12.2 Äq.) versetzt. Es wurde eine Lösung von NaClO<sub>4</sub> (80%, 770 mg, 6.81 mmol, 6.10 Äq.) und NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.22 g, 10.2 mmol, 9.10 Äq.) in Wasser (30 mL) zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Es wurde mit weiterem Wasser (45 mL) verdünnt und die Lösung mit DCM (4x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Decalinsäure **134synth** (289 mg, 1.10 mmol, 99%) wurde als farbloser Feststoff erhalten (Die NMR-Verschiebungen wurden entsprechend der in der Literatur verwendeten Nummerierung zugeordnet):

**Ausbeute:** 289 mg (1.10 mmol, 99%), farbloser, kristalliner Feststoff.

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> (262.39 g/mol).

**Smb.** 158–162 °C;

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (*n*-Pentane/Et<sub>2</sub>O, 8:2);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3130, 2947, 2915, 2849, 1712, 1458, 1388, 1218, 1166, 968, 838;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -157.0 (c = 0.47, CHCl<sub>3</sub>);

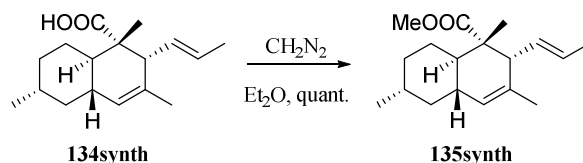
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.43 (dq, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H, H-14), 5.26 (ddq, *J* = 15.1, 9.4, 1.6 Hz, 1H, H-13), 5.16 (s, 1H, H-5), 2.31 (d, 9.5 Hz, 1H, H-3), 1.83–1.65 (m, 4H, H-7, H-9, H-10, H-11), 1.63 (dd, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 3H, H-15), 1.61–1.58 (m, 3H, H-17), 1.58–1.52 (m, 1H, H-6), 1.52–1.41 (m, 1H, H-8), 1.13 (s, 3H, H-12), 1.09–1.01 (m, 2H, H-9, H-10), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-16), 0.88–0.73 (m, 1H, H-7);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 182.2 (COOH), 132.2 (C-4), 131.1 (C-13), 127.4 (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), 33.5 (C-8), 27.6 (C-10), 22.7 (C-16), 22.6 (C-17), 17.9 (C-15), 16.6 (C-12);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 285.1 (13) [M + Na]<sup>+</sup>, 263.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 217.1 (21) [M – COOH]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 285.1831; gefunden 285.1833.

**(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*-octahydronaphthalen-1-carbonsäuremethylester (135synth).**



Die Herstellung des Decalinsäuremethylesters aus Decalinsäure **134** wurde mit einem Diazomethangenerator der Firma Sigma Aldrich durchgeführt (flammenpolierte Glasgeräte).<sup>[79]</sup> EtOH (5 mL), H<sub>2</sub>O (4 mL) und KOH (2.5 g) wurden in das Reaktionsgefäß gegeben und auf 75 °C erwärmt. Diazald® (250 mg, 1.17 mmol) wurde in Et<sub>2</sub>O (25 mL) gelöst und tropfenweise zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde weiteres Et<sub>2</sub>O (10 mL) und eine Lösung der Decalinsäure **134** (27.5 mg, 0.11 mmol) in Et<sub>2</sub>O (3 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT stehen gelassen, um überschüssiges Diazomethan zu entfernen. Nach Entfernen des Et<sub>2</sub>O im Vakuum blieb der Methylester **135** (28.9 mg) als gelbes Öl in quantitativer Ausbeute zurück (Die NMR-Verschiebungen wurden entsprechend der in der Literatur verwendeten Nummerierung zugeordnet.):

**Ausbeute:** 28.9 mg (0.11 mmol, quant.), gelbes Öl.

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> (276.42 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Kieselgel, *n*-Pentane/Et<sub>2</sub>O, 9:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2947, 2916, 1729, 1450, 1376, 1254, 1236, 1145, 1120, 967;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>36</sup>** = -149.3 (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

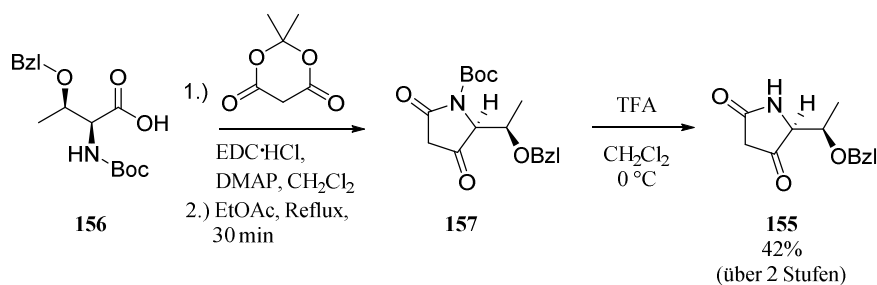
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  5.36 (dq, *J* = 15.0, 6.3 Hz, 1H, H-14), 5.21 (ddq, *J* = 15.0, 9.6, 1.5 Hz, 1H, H-13), 5.14 (s, 1H, H-5), 3.56 (s, 3H, COOMe), 2.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 1.79–1.66 (m, 4H, H-5, H-9, H-10, H-6, ), 1.62 (dd, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 3H, H-15), 1.58–1.56 (m, 4H, H-11, H-17), 1.50–1.43 (m, 1H, H-8), 1.11 (s, 3H, H-12), 1.09–1.00 (m, 2H, H-7, H-10), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-16), 0.88–0.73 (m, 1H, H-7);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  176.5 (COOMe), 132.3 (C-4), 131.6 (C-13), 126.9 (C-14), 126.0 (C-5), 55.3 (C-3), 51.1 (COOMe), 49.8 (C-2), 42.3 (C-7), 40.1 (C-11), 38.8 (C-6), 35.8 (C-9), 33.5 (C-8), 27.7 (C-10), 22.7 (C-16), 22.5 (C-17), 17.9 (C-15), 16.8 (C-12);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 277.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 217.1 (13) [M – COOMe]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 299.1987; gefunden 299.1985.

## 5.2.3 Versuche zur Kupplung des Decalinsystems auf Stufe der Carbonsäure

(5*S*)-5-[(1*R*)-1-(Benzyloxy)ethyl]pyrrolidin-2,4-dion (155).

Nach Vorschriften von Dawei und Raghuraman *et al.* [58, 95b]: *N*-Boc-*O*-Bzl-*L*-Threonin (928 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre zu einer Lösung von Meldrumsäure (476 mg, 3.30 mmol, 1.10 Äq.) und DMAP (550 mg, 4.50 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) gegeben. Nach Zugabe von EDC·HCl (1.20 g, 7.20 mmol, 2.40 Äq.) wurde die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (80 mL) verdünnt und mit 5% KHSO<sub>4</sub>-Lsg. (3x 100 mL) und konz. NaCl (75 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und 30 min unter einer Argonatmosphäre refluxiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) aufgenommen und bei 0 °C mit TFA (4 mL) versetzt. Nach 20-minütigem Rühren wurde das Lösungsmittel unter erniedrigtem Druck entfernt. Durch mehrmalige Zugabe von Toluol (3x 25 mL) und Entfernen am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt von noch vorhandene Spuren an TFA azeotrop befreit. Der Rückstand wurde in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und 10 min bei RT gerührt. Das Produkt wird nach Filtration als gelber Feststoff gewonnen (297 mg, 1.27 mmol, 42%).

**Ausbeute:** 297 mg (1.27 mmol, 42%), gelber Feststoff.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233.27 g/mol).

$R_f = 0.20$  (EtOAc/MeOH, 8:2);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3171, 3099, 3037, 1720, 1664, 1582, 1337, 1216, 803, 742, 697;

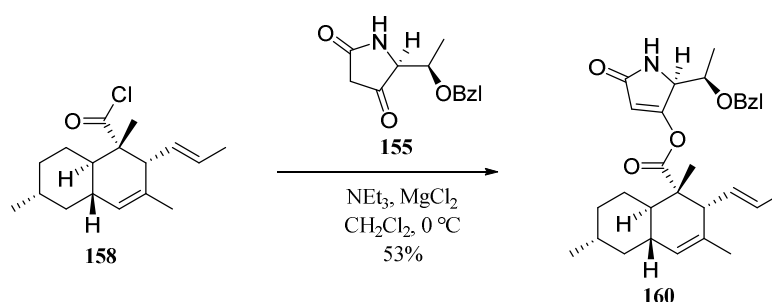
$[\alpha]_D^{25} = -52.0$  (c = 0.50, MeOH);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.37 – 7.28 (m, 2H, Ar-H3/5), 7.25 – 7.21 (m, 3H, Ar-H2/6, Ar-H4), 6.79 (s, 1H, NH), 4.59 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> a), 4.35 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> b), 3.90 – 3.80 (m, 2H, H-5, H-6), 3.04 – 2.85 (m, 2H, H-3), 1.34 – 1.28 (m, 3H, H-7);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 234.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 256.0 (24) [M + Na]<sup>+</sup>;

Die Werte stimmen mit der Literatur überein. [58, 95]

**(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*-octahydronaphthalen-1-carbonsäure-(2*S*)-2-[(1*R*)-1-(Benzyloxy)ethyl]-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-ylester (**160**).**



Angelehnt an Abad *et al.* [97]: Decalinsäure **134** (40.0 mg, 0.16 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) gelöst und mit DMF (37  $\mu\text{L}$ , 0.49 mmol, 3.00 Äq.) und  $\text{SOCl}_2$  (35  $\mu\text{L}$ , 0.49 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und dieses erneut entfernt. In einem separaten Kolben wurde  $\text{NEt}_3$  (54  $\mu\text{L}$ , 0.39 mmol, 2.40 Äq.) unter Eiskühlung zu einer Lösung bzw. Suspension von Tetramsäure **155** (45 mg, 0.19 mmol, 1.20 Äq.) und  $\text{MgCl}_2$  (wasserfrei, 18.5 mg, 0.20 mmol, 1.20 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung des Säurechlorids in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung 90 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in MeCN aufgenommen und nach Säulenchromatographie an  $\text{C}_{18}$ -Umkehrphasenmaterial (Isolera One, Wasser/MeCN) gereinigt. Die O-acylierte Tetramsäure **160** konnte als gelbes Öl gewonnen werden (41.0 mg, 0.09 mmol, 53%):

**Ausbeute:** 42.0 mg (0.09 mmol, 52%), gelber Feststoff.

$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_4$  (477.65 g/mol).

$R_f = 0.20$  (CH/EtOAc, 6:4);

$t_R$  (Isolera One) = (RP,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ; 10–95% MeCN von 1–12 SV; **160** 13 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2948, 2928, 1716, 1626, 1254, 1379, 1250, 1213, 733;

$[\alpha]_D^{25} = -110.5$  ( $c = 0.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

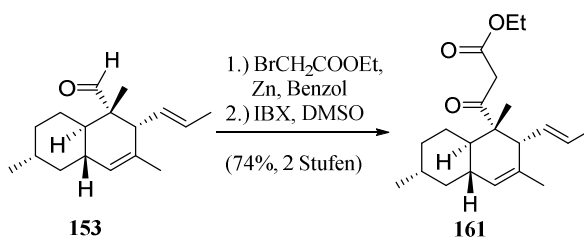
**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.37 – 7.32 (m, 2H, Ar-H3/5), 7.32 – 7.27 (m, 3H, Ar-H2/6, Ar-H4), 6.00 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H, H-3'), 5.93 (s, 1H, NH), 5.39 (dq,  $J = 15.2, 6.4$  Hz, 1H, H-2''), 5.22 – 5.19 (m, 1H, H-1''), 5.19 – 5.16 (m, 1H, H-5), 4.62 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> a), 4.44 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> b), 4.08 (dt,  $J = 6.4, 1.1$  Hz, 1H, H-5'), 3.59 (p,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H-6'), 2.37 (dd,  $J = 9.6, 1.4$  Hz, 1H, H-3), 1.82 – 1.70 (m, 4H, H-7a, H-10a, H-9a, H-11), 1.62 (dd,  $J = 10.7, 2.3$  Hz, 1H, H-6), 1.60 – 1.56 (m, 6H, C4-Me, H-3''), 1.37 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, H-7'), 1.18 (s, 3H, C2-Me), 1.09 – 1.02 (m, 2H, H-9b, H-10b), 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, C8-Me), 0.83 (q,  $J = 12.0$  Hz, 1H, H-7b);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.0 (C-2'), 171.4 (C-1), 163.6 (C-4'), 137.7 (Ar-C1), 131.7 (C-4), 130.5 (C-1''), 128.7 (C-2''), 128.7 (Ar-C3/5), 128.1 (Ar-C4), 127.9 (Ar-C2/6), 126.1 (C-5), 108.8 (C-3'), 75.7 (C-6'), 71.3 (ArCH<sub>2</sub>), 62.8 (C-5'), 55.1 (C-3), 50.6 (C-2), 42.1 (C-7), 40.0 (C-6), 38.7 (C-11), 35.6 (C-9), 33.4 (C-8), 27.5 (C-10), 22.6 (C8-Me), 22.3 (C4-Me), 18.1 (C-3''), 16.9 (C-7), 16.7 (C2-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 478.3 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 500.3 (29)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

### 5.2.4 Lineare Synthese ohne N-Schutzgruppe

#### 3-Oxo-3- $\{(1S,2R,4aS,6R,8aR)\}$ -1,3,6-trimethyl-2- $\{(1E)\text{-prop-1-en-1-yl}\}$ -1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}propansäureethylester (161).



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Theodorakis *et al.*<sup>[72]</sup> wurde Zinkstaubs (404 mg, 6.18 mmol, 3.00 Äq.) zur Aktivierung 15 min mit  $\text{TMSCl}$  (96 mg, 0.88 mmol) in Benzol (3 mL) refluxiert. 2-Bromessigsäureethylester (413 mg, 2.47 mmol, 1.20 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und weitere 15 min bei Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Benzol (10 mL) verdünnt und tropfenweise mit einer Lösung von **153** (507 mg, 2.05 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (5 mL) versetzt. Nach einstündigem Rühren unter Reflux wurde die Lösung auf RT abgekühlt, das Zink abgesaugt und mit 1 N HCl (25 mL) und EtOAc (20 mL) nachgewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit  $\text{NaHCO}_3$  (35 mL) und konz. NaCl gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in DMSO (8 mL) aufgenommen, IBX (1.15 g, 4.12 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 15 min auf 80 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (35 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) gestoppt, 10 min stark gerührt, filtriert und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10% NaOH (2 x 35 mL) und konz. NaCl (1 x 35 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Kieselgel-Chromatographie (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5%  $\text{Et}_2\text{O}$ ) gereinigt und das Produkt als klares, farbloses Öl (509 mg, 74%) gewonnen. Es konnten 92 mg (18%) Edukt wiedergewonnen werden. Das NMR zeigt eine Mischung von Keto-Enol-Tautomeren (Die NMR-Verschiebungen wurden entsprechend der in der Literatur verwendeten Nummerierung zugeordnet.):

**Ausbeute:** 509 mg (1.53 mmol, 74%), farbloses Öl.

$C_{21}H_{32}O_3$  (332.48 g/mol).

$R_f = 0.33$  (*n*-Pentane/Et<sub>2</sub>O, 9:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2946, 2913, 1745, 1708, 1614, 1449, 1376, 1308, 1263, 967, 805;

$[\alpha]_D^{22} = -156.0$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

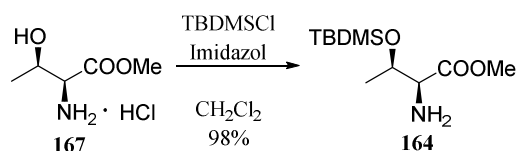
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  12.41 (s, 0.11 H, enol-OH), 5.47–5.34 (m, 1H, H-14), 5.17 (s, 1H, H-5), 5.12–5.04 (m, 1.1H, H-13, C=CH-COOEt), 4.25–4.09 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.49 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>COOEt), 3.33 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>COOEt), 2.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3), 2.13 (d, *J* = 6.29 Hz, 0.12H, H-3 enol), 1.81–1.66 (m, 4H, H-7, H-6, H-9, H-10), 1.62 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H, H-15), 1.61–1.58 (m, 4H, H-11, H-17), 1.52–1.40 (m, 1H, H-8), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 3H, H-12), 1.10–1.04 (m, 1H, H-9), 0.94 (dd, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1H, H-10), 0.90 (dd, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 3H, H-16), 0.87–0.78 (m, 1H, H-7);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  205.7 (C-1), 168.0 (COOEt), 131.5 (C-4), 130.2 (C-13), 127.8 (C-14), 126.4 (C-5), 89.0 (C=CH-COOEt enol), 61.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> enol), 56.7 (C-3 enol), 54.2 (C-3), 54.1 (C-2), 46.6 (CO-CH<sub>2</sub>COOEt), 42.3 (C-7), 39.6 (C-10), 39.1 (C-6), 35.7 (C-9), 33.6 (C-8), 27.2 (C-10), 22.6 (C-16), 22.4 (C-17), 17.9 (C-15), 16.8 (C-12), 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 333.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 355.2 (94) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> 333.2430; gefunden 333.2420.

#### Allgemeine Vorschrift für die Synthese des O-TBDMS-L- und D-Threoninmethylesters 164.



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Niu und Muir *et al.*<sup>[197]</sup>: Acetylchlorid (14 mL) wurde langsam unter Eiskühlung zu einer Suspension von Threonin (2.50 g, 21.0 mmol) in MeOH (75 mL) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung 24 h bei Reflux gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieb Threoninmethylester-Hydrochlorid (3.55 g) als farbloser Feststoff zurück. Threoninmethylester-Hydrochlorid (3.55 g, 21.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (70 mL) zusammen mit Imidazol (4.29 g, 63.0 mmol, 3.00 Äq.) 30 min bei RT gerührt, bis alles gelöst war. TBDMSCl (3.48 g, 23.1 mmol, 1.10 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Nach Entfernen

des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Wasser (50 mL) und Ethylacetat (50 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch eine Flash-Kieselgelchromatographie (100% Ethylacetat) gereinigt und es wurde der TBDMS-geschützte Threonin-methylester als farblose Flüssigkeit erhalten:

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*D*-threoninmethylester (*ent*-164):**

**Ausbeute:** 4.76 g, blassgelbe Flüssigkeit, (20.6 mmol, 98%);

C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>Si (247.41 g/mol);

*R<sub>f</sub>* = 0.32 (Kieselgel, 100% Ethylacetat);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2930, 2869, 2858, 1745, 1291, 1189, 1118, 967, 835, 774;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = +17.8 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.28 (qd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, COOMe), 3.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-2), 1.59 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-4), 0.83 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, Si-Me), -0.03 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 175.1 (C-1), 69.6 (C-3), 60.9 (C-2), 52.0 (COOMe), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.0 (C-4), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.2 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.1 (Si-CH<sub>3</sub>);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 248.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>Si + H]<sup>+</sup> 248.1682; gefunden 248.1689.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[198]</sup>

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*L*-threoninmethylester (164):**

**Ausbeute:** 4.51 g, blassgelbe Flüssigkeit, (19.6 mmol, 93%);

*R<sub>f</sub>* = 0.27 (Kieselgel, 100% Ethylacetat);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3392, 2954, 2931, 2896, 2858, 1746, 1473, 1375, 1252, 1189, 1076, 836, 775;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -17.9 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.25 (qd, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H, H-3), 3.66 (s, 2H, COOMe), 3.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-2), 1.57 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 3x H-4), 0.80 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.00 (s, 3H, Si-Me), -0.06 (s, 3H, Si-Me);

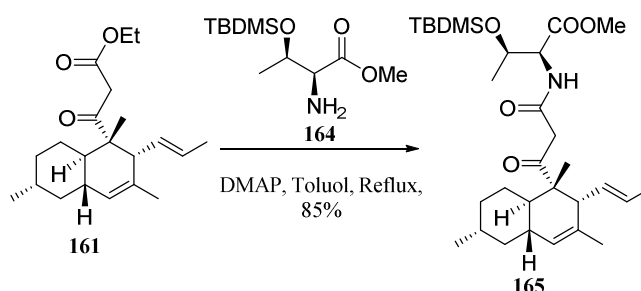
$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 175.0 (C-1), 69.5 (C-3), 60.8 (C-2), 51.9 (COOMe), 25.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.9 (C-4), 17.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.3 (Si- $\text{CH}_3$ ), -5.2 (Si- $\text{CH}_3$ );

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 248.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si} + \text{H}]^+$  248.1682; gefunden 248.1690.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[197a]</sup>

***N*-(3-Oxo-3- $\{(1S,2R,4aS,6R,8aR)$ -1,3,6-trimethyl-2- $[(E)$ -prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}propanoyl)-*O*-(2,3,3-trimethylbutan-2-yl)-*L*-threoninmethylester (165):**



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Danishefsky *et al.*<sup>[53]</sup>:  $\beta$ -Ketoester **161** (80 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.), Aminosäure **164** (119 mg, 0.48 mmol, 2.0 Äq.) und DMAP (59 mg, 0.48 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Toluol (4 mL) gelöst und 12 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch eine Kieselgel-Säulenchromatographie (*n*-Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1) gereinigt. Amid **165** (109 mg, 85%) wurde als klares, farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 109 mg (0.20 mmol, 85%) farbloses Öl.

$\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{Si}$  (533.83 g/mol).

$R_f = 0.19$  (*n*-Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3348, 2950, 2857, 1754, 1681, 1519, 1253, 1095, 836;

$[\alpha]_D^{22} = -58.3$  ( $c = 0.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 13.76 (s, 0.1H, Enol-OH), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, NH), 7.58–7.53 (m, 0.15H, NH minder), 5.40 (dq,  $J = 15.2, 6.4$  Hz, 1H, H-14), 5.17 (s, 1H, H-5), 5.08 (ddd,  $J = 15.1, 9.8, 1.6$  Hz, 1H, H-13), 4.55–4.43 (m, 2H, H-2', H-3'), 3.69 (s, 3H, COOMe), 3.49 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, CO- $\text{CH}_2$ -CONHR), 3.30 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, CO- $\text{CH}_2$ -CONHR), 2.31 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 1.81–1.62 (m, 5H, H-7, H-6, H-9, H-10, H-11), 1.61–1.56 (m, 6H, H-17, H-15), 1.54–1.43 (m, 1H, H-8), 1.16 (d,  $J = 2.5$  Hz, 3H, H-5), 1.14 (s, 3H, H-12), 1.12–1.05 (m, 1H, H-9), 0.99–0.94 (m, 1H, H-10), 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-16), 0.89–0.81 (m, 10H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , H-10), 0.06 (s, 3H, SiMe), -0.01 (s, 3H, SiMe);

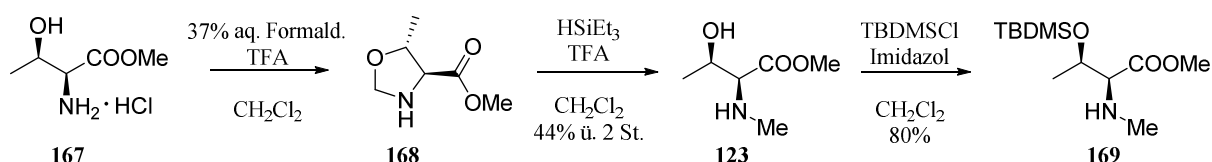
$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 209.5 (C-1), 171.0 (COOMe), 166.6 (CONHR), 131.5 (C-4), 130.5 (C-13), 127.9 (C-14), 126.4 (C-5), 68.7 (C-3'), 58.2 (C-2'), 54.4 (C-2), 54.1 (C-3), 52.3 (COOMe), 46.2 (CO-CH<sub>2</sub>-CONHR), 42.4 (C-7), 39.6 (C-10), 39.1 (C-6), 35.7 (C-9), 33.5 (C-8), 27.4 (C-10), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.6 (C-16), 22.2 (C-17), 21.1 (C-4'), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (C-15), 16.1 (C-12), -4.2 (Si-Me), -5.3 (Si-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 534.4 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 556.4 (91)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{Si} + \text{H}]^+$  534.3615; gefunden 534.3607.

### 5.2.5 Synthese des *N*-Methylhymenosetins

#### *N*-Methyl-L-threoninmethylester (123)



Die *N*-Methylierung des Threonins wurde nach einer Methode von Schöllkopf et al.<sup>[103]</sup> durchgeführt. Threoninmethylester-Hydrochlorid (1.04 g, 6.12 mmol, 1.00 Äq.) wurde unter Eiskühlung in 0.1 N TFA (60 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) gelöst. Es wurde Formaldehyd-Lösung (37% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 606  $\mu\text{L}$ , 6.12 mmol, 1.00 Äq.) zugetropft, das Eisbad entfernt und 15 Stunden unter starker Durchmischung bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit konz.  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und nach Separieren der Phasen wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zu einer Lösung des Rückstands in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) wurden unter Eiskühlung TFA (50 mL) und  $\text{HSiEt}_3$  (6 mL) getropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 N HCl (10 mL) aufgenommen. Nach 20-minütigem Rühren wurde die Lösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) verdünnt und anschließend mit konz.  $\text{NH}_3$ -Lsg. versetzt, bis pH = 10 erreicht war. Die Phasen wurden separiert und die wässrige nach Sättigen mit NaCl mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (20 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) blieb der *N*-methylierte Threoninmethylester als farblose Flüssigkeit zurück (396 mg, 2.69 mmol, 44%).

**Ausbeute:** 396 mg (2.69 mmol, 44%, 2 Stufen) farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (147.17 g/mol).

$R_f = 0.17$  (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3464, 2956, 2926, 2873, 1684, 1456, 1245, 992;

$[\alpha]_D^{22} = -12.5$  ( $c = 0.53$ , MeOH);

$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3.75 (s, 3H, COOMe), 3.64 (dq,  $J = 7.7, 6.2$  Hz, 1H, H-3), 2.89 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-2), 2.41 (s, 3H, NH-Me), 1.20 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, H-4);

$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 174.2 (C-1), 70.0 (C-3), 67.9 (C-2), 52.1 (COOMe), 35.4 (N-Me), 19.5 (C-4);

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[103]</sup>

#### ***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-methyl-*L*-threoninmethylester (169):**

Nach einer Methode von Schöllkopf et al.<sup>[103, 199]</sup> wurde Imidazol (182 mg, 2.67 mmol, 1.20 Äq.) zu einer Lösung des *N*-Methylthreoninmethylesters (327 mg, 2.22 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (5.5 mL) gegeben. TBDMSCl (400 mg, 2.67 mmol, 1.20 Äq.) wurde zugesetzt und die Lösung 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (2 mL) und EtOAc (5 mL) partitioniert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc, 9:1) wurde Verbindung **169** (465 mg, 1.78 mmol, 80%) als farblose Flüssigkeit erhalten:

**Ausbeute:** 465 mg (1.78 mmol, 80%) farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$  (261.44 g/mol).

$R_f = 0.29$  (CH/EtOAc 9:1);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2954, 2931, 2888, 2804, 1747, 1473, 1253, 1169, 1098, 1059, 836, 776;

$[\alpha]_D^{22} = -27.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

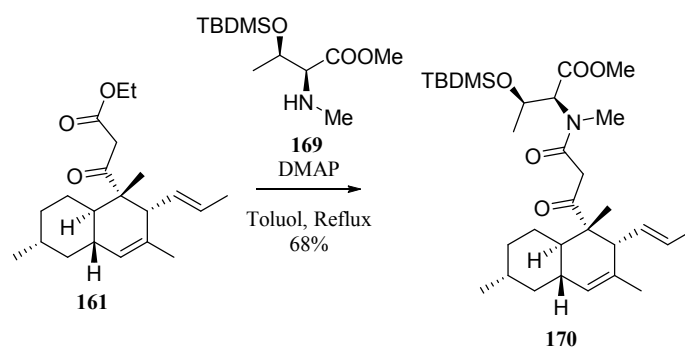
$^1\text{H NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.15 (qd,  $J = 6.2, 3.8$  Hz, 1H, H-3), 3.72 (s, 3H, COOMe), 3.06 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, H-2), 2.41 (s, 3H, N-Me), 1.80 (s, 1H, NH), 1.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 3x H-4), 0.85 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.03 (s, 3H, Si-Me), 0.00 (s, 3H, Si-Me);

$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 173.8 (C-1), 69.7 (C-3), 69.4 (C-2), 51.8 (COOMe), 35.4 (N-Me), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.9 (C-4), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.3 (Si-Me), -5.0 (Si-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 262.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{12}H_{27}NO_3Si + H]^+$  262.1838; gefunden 262.1843.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-methyl-*N*-(3-oxo-3- $\{(1S,2R,4aS,6R,8aR)\}$ -1,3,6-trimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}propanoyl)-*L*-threoninmethylester (170):**



Angelehnt an Danishefsky *et al.*<sup>[53]</sup>:  $\beta$ -Ketoester **161** (64 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.), Aminosäure **169** (60 mg, 0.23 mmol, 1.2 Äq.) und DMAP (28 mg, 0.23 mmol, 1.2 Äq.) wurden in Toluol gelöst und 18 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentane/Et<sub>2</sub>O, 8:2) gereinigt. Amid **170** (71 mg, 68%) wurde als klares, farbloses Öl neben wiedergewonnenem Edukt **9** (9 mg, 14%) erhalten.

**Ausbeute:** 71 mg (0.13 mmol, 68%) farbloses Öl.

$C_{31}H_{53}NO_5Si$  (547.85 g/mol).

$R_f = 0.16$  (*n*-Pentane/Et<sub>2</sub>O, 8:2);

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2952, 2927, 2856, 1752, 1711, 1655, 1459, 1062, 970, 837;

$[\alpha]_D^{22} = -49.8$  ( $c = 0.40$ , CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 14.95 (s, 0.02H, Enol-OH), 14.85 (s, 0.04H, Enol-OH), 14.80 (s, 0.3H, Enol-OH), 5.46–5.40 (m, 0.6H, H-2''' Keto), 5.39 (d,  $J = 3.4$  Hz, 0.6H, H-2' Keto), 5.34 (d,  $J = 3.6$  Hz, 0.3H, H-2' Enol), 5.27–5.24 (m, 0.6H, H-13 Enol, H-14 Enol), 5.23 (s, 0.3H, C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 5.19–5.10 (m, 1.5H, H-5 Keto, H-5 Enol, H-13 Keto), 4.66–4.60 (m, 1H, H-3'), 3.80 (d,  $J = 16.5$  Hz, 0.6H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> Keto), 3.73 (s, 1H, N-Me Enol), 3.71 (s, 2H, N-Me Keto), 3.45 (d,  $J = 16.4$  Hz, 0.6H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> Keto), 3.16 (s, 1H, COOMe Enol), 3.14 (s, 2H, COOMe Keto), 2.31 (d,  $J = 9.5$  Hz, 0.6H, H-3 Keto), 2.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.3H, H-3 Enol), 1.82–1.62 (m, 5H, H-7, H-9, H-10, H-6 Keto, H-11 Keto, H-6 Enol), 1.62–1.57 (m, 6H, H-15, H-17), 1.56–1.52 (m, 0.3H, H-11 Enol), 1.51–1.44 (m, 1H, H-8), 1.23 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-4' Keto), 1.17 (s, 2H, H-12 Keto), 1.13–1.11 (m, 1.6H, H-4' Enol, H-9 Keto), 1.06 (s, 1H, H-12 Enol), 1.03–0.93 (m, 1.3H, H-10,

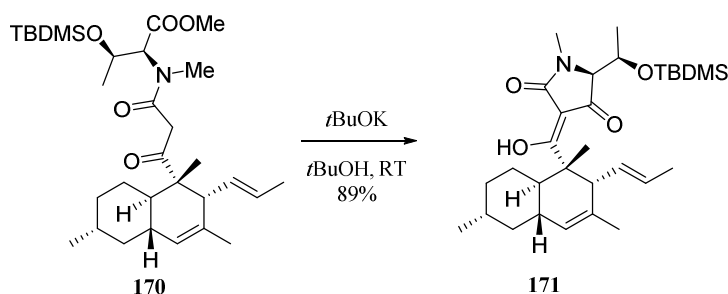
H-9 Enol), 0.92–0.88 (m, 3H, H-16), 0.88–0.85 (m, 1H, H-7), 0.85–0.81 (m, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08 (s, 2H, Si-Me Keto), 0.07 (s, 1H, Si-Me Enol), 0.03 (s, 1H, Si-Me Enol), 0.03 (s, 2H, Si-Me Keto);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 207.1 (C-1 Keto), 183.3 (C-1 Enol), 173.6 (CONR<sub>2</sub> Enol), 170.7 (COOMe Enol), 170.5 (COOMe Keto), 169.6 (CONR<sub>2</sub> Keto), 133.4 (C-4 Enol), 131.8 (C-4 Keto), 131.7 (C-13 Enol), 130.6 (C-13 Keto), 127.7 (C-14 Keto), 126.3 (C-5 Keto), 125.6 (C-5 Enol), 125.4 (C-14 Enol), 85.9 (C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 69.7 (C-3' Enol), 69.6 (C-3' Keto), 60.8 (C-2' Keto), 60.3 (C-2' Enol), 56.2 (C-3 Enol), 54.2 (C-2 Keto), 54.2 (C-3 Keto), 52.1 (N-Me Enol), 52.1 (N-Me Keto), 46.7 (C-2 Enol), 46.0 (CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> Keto), 42.5 (C-7 Enol), 42.3 (C-7 Keto), 39.8 (C-11 Enol), 39.7 (C-11 Keto), 39.4 (C-6 Enol), 39.3 (C-6 Keto), 35.9 (C-9 Enol), 35.7 (C-9 Keto), 34.8 (COOMe Keto), 34.5 (COOMe Enol), 33.6 (C-8), 27.4 (C-10 Enol), 27.2 (C-10 Keto), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.8 (C-16 Enol), 22.7 (C-17 Enol), 22.7 (C-16 Keto), 22.5 (C-17 Keto), 20.7 (C-4' Enol), 20.6 (C-4' Keto), 18.0 (C-15 Keto), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (C-15 Enol), 16.9 (C-12 Keto), 16.9 (C-12 Enol), -4.1 (Si-Me Keto), -4.1 (Si-Me Enol), -5.3 (Si-Me Enol), -5.3 (Si-Me Keto);

MS (ESI): *m/z* (%) = 548.4 (99) [M + H]<sup>+</sup>, 570.4 (100) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>31</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>5</sub>Si + H]<sup>+</sup> 548.3771; gefunden 548.3762.

**(3Z,5S)-5-[(1R)-1-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl]-3-(hydroxy{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methylidene)-1-methylpyrrolidin-2,4-dion (171):**



Angelehnt an Gao, Burke und Theodorakis *et al.*<sup>[55, 72-73]</sup> *t*BuOK (40.3 mg, 0.36 mmol, 1.2 Äq.) wurde zu einer Lösung von Amid **170** (164 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) in *t*BuOH (1.6 mL) gegeben. Nach einstündigem Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung zwischen ges. NH<sub>4</sub>Cl (3 mL) und EtOAc (10 mL) partitioniert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (4x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (25 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an C<sub>18</sub>-Umkehrphasenmaterial (H<sub>2</sub>O/MeCN, Isolera One) wurde Verbindung **171** (138 mg, 89%) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 138 mg (0.27 mmol, 89%) farbloses Öl.

$C_{30}H_{49}NO_4Si$  (515.81 g/mol).

$R_f = 0.42$  (*n*-Pentane/EtOAc, 8:2);

$t_R$  (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN; 5–100% MeCN 1-11 SV, **171** bei 16 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2951, 2927, 2857, 1695, 1661, 1567, 1495, 1377, 1256, 977, 835, 777;

$[\alpha]_D^{22} = -156.6$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>);

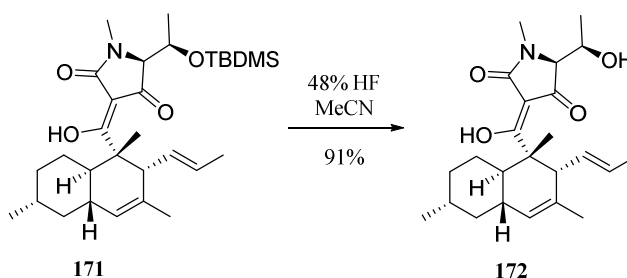
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  5.26–5.09 (m, 3H, H-14, H-13, H-5), 4.33–4.24 (m, 1H, H-6'), 3.37 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-5'), 3.11 (s, 3H, N-Me), 3.03 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, H-3), 1.98–1.89 (m, 1H, H-10), 1.86–1.71 (m, 3H, H-6, H-7, H-9), 1.71–1.64 (m, 1H, H-11), 1.61–1.52 (m, 6H, H-17, H-15), 1.52–1.48 (m, 1H, H-8), 1.43–1.37 (m, 6H, H-12, H-7'), 1.17–0.98 (m, 2H, H-9, H-10), 0.94–0.83 (m, 4H, H-16, H-7), 0.80 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, Si-Me), -0.05 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 197.8 (C-1), 190.9 (C-4'), 177.5 (C-2'), 132.3 (C-4), 130.9 (C-13), 127.5 (C-14), 125.7 (C-5), 100.4 (C-3'), 71.8 (C-5'), 68.0 (C-6'), 49.9 (C-3), 49.4 (C-2), 42.7 (C-7), 39.8 (C-11), 39.3 (C-6), 35.95 (C-9), 33.8 (C-8), 29.8 (N-Me), 28.3 (C-10), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.2 (C-7'), 22.7 (C-16), 22.4 (C-17), 18.1 (C-15), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.7 (C-12), -3.9 (Si-Me), -5.1 (Si-Me);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 516.4 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 538.4 (30) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 516.3509; gefunden 516.3498.

**(3Z,5S)-5-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-3-(hydroxy{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methyliden)-1-methylpyrrolidin-2,4-dion (**172**):**



Angelehnt an Gao, Burke und Theodorakis *et al.*<sup>[55, 72-73]</sup>: HF (1.12 mL, 48% in Wasser) wurde zu einer Lösung des Silylethers **171** (72 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (2.8 mL) gegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wurde NaHCO<sub>3</sub> (2.3 g) portionsweise zugegeben. Das Lösungsmittel wurde

am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen EtOAc (40 mL) und Wasser (8 mL) partitioniert. Die Lösung wurde filtriert und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach chromatographischer Reinigung an C<sub>18</sub>-Umkehrphasenmaterial (H<sub>2</sub>O/MeCN, Isolera One) wurde *N*-Methyl-hymenoseetin (**172**, 51 mg, 91%) als farbloses Lyophilisat erhalten (das NMR zeigt zwei verschiedene Enolformen, die Signale der Minderkomponente sind mit B gekennzeichnet):

**Ausbeute:** 51 mg (0.13 mmol, 91%) farbloses Lyophilisat.

C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (401.55 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (EtOAc/CH, 9:1);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN; 5–100% MeCN 1-16 SV, **172** bei 7, 16 und 19 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3428, 2947, 2919, 1752, 1702, 1657, 1579, 1451, 1377, 1236, 1055;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -180.4 (c = 0.25, CHCl<sub>3</sub>);

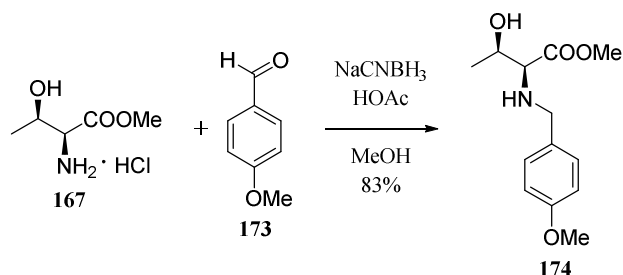
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.31–5.19 (m, 1H, H-14), 5.18–5.08 (m, 2H, H-5, H-13), 4.22–4.16 (br m, 1H, H-6'), 4.04 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.17H, H-5' B), 3.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-5'), 3.49 (br s, 1H, OH), 3.36 (d, *J* = 9.7 Hz, 0.17H, H-3 B), 3.09–3.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3), 2.99 (s, 3H, *N-Me*), 2.94 (s, 0.6H, *N-Me* B), 2.00–1.93 (m, 1H, H-10), 1.87–1.72 (m, 3H, H-7, H-6, H-9), 1.70–1.64 (m, 1H, H-11), 1.59 (s, 3H, H-17), 1.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-15), 1.51–1.56 (m, 3H, H-8, H-12, H-15 B), 1.39 (s, 3H, H-12), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H, H-9, H-7'), 1.07–1.00 (m, 2H, H-10, H-7' B), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-16), 0.90–0.86 (m, 1H, H-7) ;

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 203.9 (C-1 B), 199.9 (C-1), 198.2 (C-4' B), 192.2 (C-4'), 177.4 (C-2'), 166.8 (C-2' B), 132.1 (C-4 B), 132.0 (C-4), 131.1 (C-13 B), 130.6 (C-13), 127.8 (C-14), 125.8 (C-5), 125.6 (C-5 B), 107.1 (C-3' B), 100.5 (C-3'), 67.8 (C-5'), 66.7 (C-6'), 65.12 (C-5' B), 50.6 (C-2 B), 50.0 (C-3 B), 49.5 (C-2), 49.4 (C-3), 42.7 (C-7 B), 42.6 (C-7), 40.1 (C-11 B), 39.8 (C-11), 39.3 (C-6), 39.1 (C-6 B), 35.9 (C-9), 33.7 (C-8), 28.4 (C-10), 28.2 (C-10 B), 27.6 (*N-Me*), 22.7 (C-6''-*Me*), 22.3 (C-17), 22.2 (C-17 B), 18.1 (C-15), 17.8 (C-15 B), 17.7 (C-7'), 17.3 (C-7' B), 14.5 (C-12 B), 13.7 (C-12);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 402.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 424.3 (46) [M + Na]<sup>+</sup>;

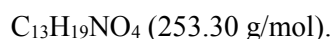
**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> 402.2644; gefunden: 402.2628.

## 5.2.6 Synthese der PMB-geschützten Modells substanz

*N*-(4-Methoxybenzyl)-L-threoninmethylester (174).

Nach einer Vorschrift von Cobb *et al.*<sup>[105]</sup> wurde Threoninmethylester-Hydrochlorid (792 mg, 4.69 mmol, 1.00 Äq.) unter Argonatmosphäre in MeOH (34 mL) und Essigsäure (563 mg, 9.37 mmol, 2.00 Äq.) gelöst. Unter Kühlung mit einem Eisbad wurde *para*-Anisaldehyd (702 mg, 5.15 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben und eine Lösung von NaCNBH<sub>3</sub> (95%, 465 mg, 7.03 mmol, 1.50 Äq.) in MeOH (6 mL) zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (1.18 g, 14.1 mmol, 3.00 Äq.) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (25 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) partitioniert. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach einer Kieselgel-Säulenchromatographie (*n*-Pent/EtOAc 2:1, 6:4 dann 1:1) wurde die Aminosäure als farbloses Öl erhalten (984 mg, 3.88 mmol, 83%).

**Ausbeute:** 984 mg (3.88 mmol, 83%) farbloses Öl.



**R<sub>f</sub>** = 0.33 (*n*-Pent/EtOAc, 1:1);

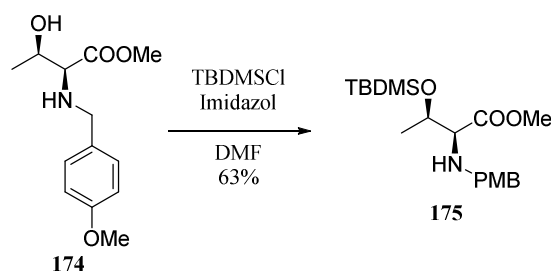
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3420 br, 2973, 2953, 2837, 1733, 1612, 1460, 1246, 1156, 1033, 818;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -46.6 (c = 0.25, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.24 – 7.14 (m, 2H, Ar-H<sub>2/6</sub>), 6.88 – 6.80 (m, 2H, Ar-H<sub>3/5</sub>), 3.79 (s, 3H, Ar-OMe), 3.77 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a), 3.72 (s, 3H, COOMe), 3.69–3.62 (m, 1H, H-3), 3.62 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b), 3.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-2), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-4);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 254.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[105]</sup>

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(4-methoxybenzyl)-*L*-threoninmethylester (**175**).**

Verbindung **174** (855 mg, 3.38 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (758 mg, 11.1 mmol, 3.30 Äq.) wurden in trockenem DMF (10 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre mit TBDMSCl (560 mg, 3.71 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Nach 16-stündigem Rühren bei RT wurde Wasser (40 mL) zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (4x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 7:3) wurde Aminosäure **175** als farbloses Öl gewonnen (776 mg, 2.11 mmol, 63%):

**Ausbeute:** 776 mg (2.11 mmol, 63%) farbloses Öl.

C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>Si (367.56 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (CH/EtOAc, 7:3);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2930, 2856, 1743, 1586, 1463, 1247, 1095, 1036, 832, 776;

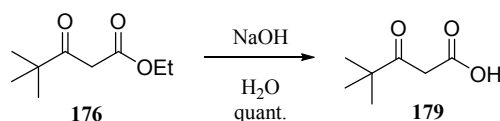
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -43.0 (c = 0.25, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.29 – 7.23 (m, 2H, Ar-H2/6), 6.87 – 6.82 (m, 2H, Ar-H3/5), 4.15 (qd, *J* = 6.2, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.89 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a), 3.79 (s, 3H, Ar-OMe), 3.71 (s, 3H, COOMe), 3.55 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b), 3.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-2), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-4), 0.85 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, Si-Me), -0.01 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 174.2 (C-1), 158.8 (Ar-C4), 132.3 (Ar-C1), 129.6 (Ar-C2/6), 113.8 (Ar-C3/5), 70.0 (C-3), 66.2 (C-2), 55.4 (Ar-OMe), 51.6 (COOMe), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.9 (C-4), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.3 (Si-Me), -5.0 (Si-Me);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 368.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 368.2252; gefunden 368.2242.

**Pivaloylessigsäure (179).**

Pivaloylessigsäureethylester (500 mg, 2.90 mmol, 1.00 Äq.) wurde in eine 1.5 M NaOH-Lösung (5.5 mL, 8.19 mmol, 2.80 Äq.) gegeben und 16 h bei RT gerührt. Unter Kühlung mit einem Eisbad wurde langsam mit konz. HCl (ca. 770  $\mu$ L) versetzt, bis ein pH von 1–2 erreicht war. Die Lösung wurde mit NaCl gesättigt und mit kaltem EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Alle Phasen wurden auf Eis gestellt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel nach Einfrieren in fl. N<sub>2</sub> unter reduziertem Druck entfernt. Die  $\beta$ -Ketosäure bleibt als farbloser, kristalliner Feststoff zurück (415 mg, 99%).

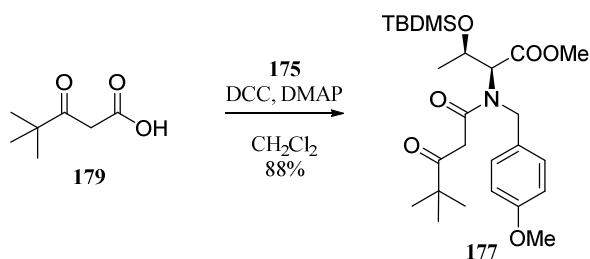
**Ausbeute:** 415 mg (2.88 mmol, 99%) farbloser Feststoff.

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (144.17 g/mol).

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2974, 1653, 1630, 1588, 1474, 1268, 1238, 1212, 1129, 899, 803;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 12.07 (s, 0.3H, Enol-OH), 5.10 (s, 0.3H, H-2 Enol), 3.61 (s, 2H, H-2), 1.20 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol).

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[200]</sup>

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(4,4-dimethyl-3-oxopentanoyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)-*L*-threoninmethylester (177).**

Angelehnt an Wood *et al.*<sup>[106]</sup>: Aminosäure **175** (221 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (1.2 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nacheinander wurden eine Lösung von Pivaloylessigsäure (**179**, 87 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (0.5 mL) und eine Lösung von DCC (125 mg, 0.61 mmol, 1.01 Äq.) und DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äq.) in DCM (0.5 mL) zugegeben. Nach 15 min wurde das Eisbad entfernt und die Lösung 18 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat mit Wasser (3 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (5 mL) rückextrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Aceton aufgenommen und durch

Filtration vom restlichen Dicyclohexylharnstoff befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 9:1) wurde das Produkt als blassgelbes Öl erhalten (261 mg, 0.53 mmol, 88%).

**Ausbeute:** 261 mg (0.53 mmol, 88%) blassgelbes Öl.

$C_{26}H_{43}NO_6Si$  (493.72 g/mol).

$R_f = 0.26$  (CH/EtOAc, 9:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2956, 2932, 2858, 1745, 1714, 1651, 1616, 1514, 1472, 1249, 834, 777;

$[\alpha]_D^{31} = -39.0$  ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ );

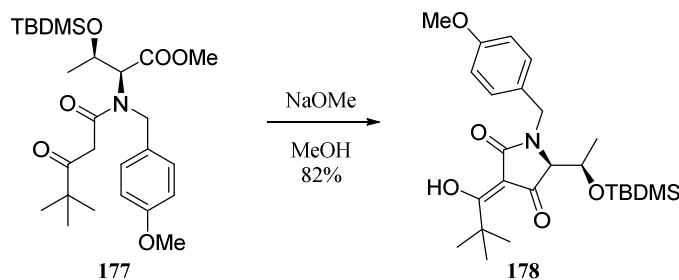
**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 14.45 (s, 1H, Enol-OH), 7.30 – 7.21 (m, 4.5H, Ar-H<sub>2/6</sub> R1, R2, Enol), 6.90 – 6.78 (m, 4.5H, Ar-H<sub>3/5</sub> R1, R2, Enol), 5.21 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H-2 R1), 5.11 (d,  $J = 15.4$  Hz, 0.25H, Ar-CH<sub>2</sub> R2), 5.07 (s, 1H, C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 5.01 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> R1), 4.83 (d,  $J = 17.2$  Hz, 2H, H-2 Enol, Ar-CH<sub>2</sub> Enol), 4.71 – 4.61 (m, 2H, H-3 R1, Enol), 4.59 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> R1), 4.54 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> Enol), 4.18 – 4.14 (m, 0.25 H, H-2' R2), 4.14 – 4.09 (m, 0.25H, Ar-CH<sub>2</sub> R2), 3.79 (s, 3H, Ar-OMe R1), 3.79 (s, 3H, Ar-OMe Enol), 3.75 (s, 0.75H, Ar-OMe R2), 3.66 (s, 3.25H, COOMe Enol, H-2' R2), 3.64 (s, 3H, COOMe R1), 3.54 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, H-2' R1), 3.50 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, H-2' R1), 3.22 (s, 0.75H, COOMe R2), 1.32 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-4 R1), 1.25 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, H-4 Enol), 1.22 (s, 2.25H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 1.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 0.75H, H-4 R2), 1.03 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 1.01 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 0.89 (s, 2.25H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 0.82 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 0.80 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 0.11 (s, 0.75H, Si-Me R2), 0.06 (s, 3H, Si-Me Enol/R1), 0.04 (s, 3H, Si-Me Enol/R1), 0.02 (s, 3H, Si-Me Enol/R1), 0.00 (s, 3H, Si-Me Enol/R1), -0.02 (s, 0.75H, Si-Me R2);

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 209.5 (C-3' R2), 209.4 (C-3' R1), 185.7 (R-3' Enol), 174.2 (C-1' Enol), 170.7 (C-1' R1), 170.5 (COOMe R1), 170.2 (COOMe Enol), 169.3 (C-1' R2), 169.2 (COOMe R2), 158.7 (Ar-C4 Enol), 158.7 (Ar-C4 R1), 158.4 (Ar-C4-R2), 130.1 (Ar-C1 R1), 129.9 (Ar-C1-Enol), 129.5 (Ar-C1 R2), 128.7 (Ar-C2/6 R2), 128.3 (Ar-C2/6 Enol), 128.0 (Ar-C2/6 R1), 114.0 (Ar-C3/5 R1), 113.8 (Ar-C3/5 Enol), 113.5 (Ar-C3/5 R2), 84.4 (CO=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 69.6 (C-3 R1), 68.5 (C-3 Enol), 66.34 (C-2 R2), 66.28 (C-3 R2), 62.9 (C-2 Enol), 62.4 (C-2 R1), 55.4 (Ar-OMe R1, Enol), 55.3 (Ar-OMe R2), 52.1 (COOMe R2), 52.03 (COOMe R1), 51.96 (COOMe Enol), 51.8 (Ar-CH<sub>2</sub> Enol), 51.6 (Ar-CH<sub>2</sub> R1), 46.0 (Ar-CH<sub>2</sub> R2), 44.9 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 44.7 (C-2' R2), 44.7 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 44.0 (C-2' R1), 36.8 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 27.6 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 26.5 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 26.3 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 25.88 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 25.85 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 25.79 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 22.1 (C-4 Enol), 21.5 (C-4 R2), 21.4 (C-4 R1), -4.27 (Si-Me), -4.33 (Si-Me), -4.5 (Si-Me R2), -4.6 (Si-Me R2), -5.1 (Si-Me), -5.2 (Si-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 494.3 (100)  $[M + H]^+$ , 516.3 (34)  $[M + Na]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{26}H_{43}NO_6Si + Na]^+$  516.2752; gefunden 516.2744.

**(3Z,5S)-5-[(1R)-1-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy]ethyl]-3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyliden)-1-(4-methoxybenzyl)pyrrolidin-2,4-dion (178).**



$\beta$ -Ketoamid **177** (250 mg, 0.54 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem MeOH (7 mL) gelöst und mit NaOMe (29 mg, 0.54 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde erneut NaOMe (8 mg) zugegeben. Nach 15-minütigem Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch eine Kieselgel-Säulenchromatographie (CH/EtOAc 9:1) gereinigt. Tetramsäure **178** konnte als leicht rötliches Öl gewonnen werden (205 mg, 0.44 mmol, 82%). In den NMR-Spektren sind beide Enolformen zu sehen.

**Ausbeute:** 205 mg (0.44 mmol, 82%) blassrötliches Öl.

$C_{25}H_{39}NO_5Si$  (461.67 g/mol).

$R_f$  = 0.18 (CH/EtOAc, 9:1);

IR (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2971, 2934, 1687, 1652, 1612, 1574, 1513, 1464, 1248, 1177, 976;

$[\alpha]_D^{31} = -61.2$  ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ );

$^1H$  NMR, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.16 (t,  $J = 9.5$  Hz, 2H, Ar-H2/6), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar-H3/5), 5.24 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, Ar- $CH_2$ ), 4.33 (dq,  $J = 6.7, 2.0$  Hz, 1H, H-6), 4.27 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, Ar- $CH_2$ , H-5 Minderform), 4.16 (d,  $J = 15.4$  Hz, 0.17H, Ar- $CH_2$  Minderform), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 1H, OMe Minderform), 3.70 (d,  $J = 2.7$  Hz, 0.17H, H-6 Minderform), 3.39 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-5), 1.41 (s, 2H,  $COC(CH_3)_3$  Minderform), 1.33 (s, 9H,  $COC(CH_3)_3$ ), 1.30 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-7), 1.22 (d,  $J = 6.6$  Hz, 0.51H, H-7 Minderform), 0.82 (s, 9H,  $-SiC(CH_3)_3$ ), 0.81 (s, 2H,  $SiC(CH_3)_3$  Minderform), 0.03 (s, 3H, SiMe), 0.01 (s, 0.51H, SiMe Minderform),  $-0.05$  (s, 3H, SiMe),  $-0.08$  (s, 0.51H, SiMe Minderform);

$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 198.4 (*t*BuCO-), 191.0 (C-4), 177.3 (C-2), 159.3 (Ar-C4), 129.2 (Ar-C2/6), 127.9 (Ar-C1), 114.3 (Ar-C3/5), 99.0 (C-3), 68.8 (C-5), 68.3 (C-6), 67.7 (C-6 Minderform), 65.3 (C-7 Minderform), 55.4 ( $-OMe$ ), 44.8 (Ar- $CH_2$ ), 41.5 ( $-COC(CH_3)_3$ );

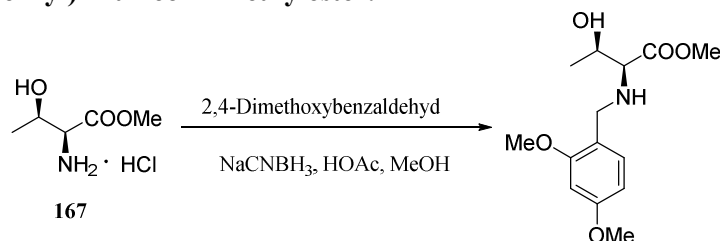
Minderform), 40.0 (-COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.0 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Minderform), 25.84 (-SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.76 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Minderform), 25.67 (-COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.2 (C-7), 21.2 (C-7 Minderform), 18.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.10 (SiMe), -4.35(SiMe Minderform), -5.03 (SiMe), -5.21 (SiMe Minderform);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 462.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 484.3 (66) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>Si + H]<sup>+</sup> 462.2670; gefunden 462.2671.

### 5.2.7 Synthese der DMB-geschützten Modellsubstanz

#### *N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-L-threoninmethylester.



Threoninmethylester-Hydrochlorid (609 mg, 3.60 mmol, 1.00 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in MeOH (20 mL) und Essigsäure (433 mg, 7.20 mmol, 2.00 Äq.) gelöst. Unter Kühlung mit einem Eisbad wurde Dimethoxybenzaldehyd (658 mg, 3.92 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben und eine Lösung von NaCNBH<sub>3</sub> (95%, 357 mg, 5.40 mmol, 1.50 Äq.) in MeOH (5 mL) zugetropft. Das Eisbad wurde nach 1 h entfernt und die Lösung 48 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (908 mg, 10.8 mmol, 3.00 Äq.) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (25 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) partitioniert. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach einer Kieselgel-Säulenchromatographie (CH/EtOAc, 1:1) wurde der geschützte Aminosäureester als farbloses Öl erhalten (103 mg, 0.36 mmol, 10%).

**Ausbeute:** 103 mg (0.36 mmol, 10%) farbloses Öl.

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (283.32 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (CH/EtOAc, 1:1);

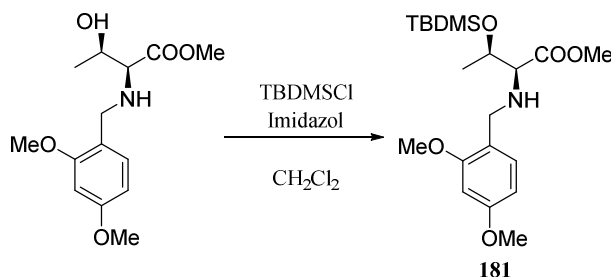
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2929, 2856, 1747, 1463, 1253, 1098, 836, 776;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -21.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H6), 6.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H3, Ar-H5), 3.79 (s, 3H, Ar-C2-OMe), 3.77 (s, 3H, Ar-C4-OMe), 3.78 – 3.75 (m, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a), 3.65 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b), 3.62 – 3.57 (m, 1H, H-3), 3.56 (s, 3H, COOMe), 2.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-2), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-4);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 284.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-*L*-threoninmethylester (**181**).**



Der DMB-geschützte Threoninmethylester (103 mg, 0.36 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (30 mg, 0.43 mmol, 1.20 Äq.) wurden in trockenem DCM (1 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre mit TBDMSCl (66 mg, 0.44 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Nach 12-stündigem Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (1 mL) und EtOAc (5 mL) partitioniert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 8:2) wurde Aminosäureester **181** als farbloses Öl gewonnen (108 mg, 0.27 mmol, 75%):

**Ausbeute:** 108 mg (0.27 mmol, 75%) farbloses Öl.

C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>Si (397.59 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (CH/EtOAc, 8:2);

**IR** (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2931, 2857, 1744, 1614, 1589, 1507, 1463, 1208, 1156, 834, 777;

**[α]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -18.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

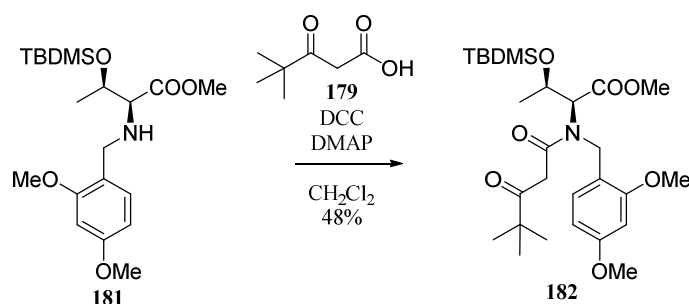
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.20 – 7.12 (m, 1H, Ar-H6), 6.47 – 6.39 (m, 2H, Ar-H3, Ar-H5), 4.09 (qd, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 1H, H-3), 3.83 – 3.79 (m, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, Ar-C2-OMe), 3.78 (s, 3H, Ar-C4-OMe), 3.67 (s, 3H, COOMe), 3.59 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.16 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-2), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-4), 0.85 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, Si-Me), 0.01 (s, 3H, Si-Me);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 174.2 (C-1), 160.1 (Ar-C4), 158.8 (Ar-C2), 130.3 (Ar-C6), 120.9 (Ar-C1), 103.8 (Ar-C5), 98.5 (Ar-C3), 70.0 (C-3), 67.1 (C-2), 55.5, 55.4 (Ar-C2-OMe, Ar-C4-OMe), 51.7 (COOMe), 47.1 (Ar-CH<sub>2</sub>), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.7 (C-4), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.26 (Si-Me), -4.93 (Si-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 398.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si} + \text{H}]^+$  398.2357; gefunden 398.2342.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-*N*-(4,4-dimethyl-3-oxopentanoyl)-*L*-threoninmethylester (**182**).**



Aminosäureester **181** (276 mg, 0.69 mmol, 1.00 Äq.) und Pivaloylessigsäure (**179**, 100 mg, 0.69 mmol, 1.00 Äq.) wurden in DCM (1.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung von DCC (144 mg, 0.70 mmol, 1.01 Äq.) und DMAP (4.0 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äq.) in DCM (1.0 mL) wurde zugegeben. Nach 15 min wurde das Eisbad entfernt und die Lösung 18 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat in wenig Aceton aufgenommen. Nach erneuter Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an  $\text{C}_{18}$ -Umkehrphasenmaterial (Isolera One MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (314 mg, 0.60 mmol, 87%).

**Ausbeute:** 314 mg (0.60 mmol, 87%) farbloses Öl.

$\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{Si}$  (523.74 g/mol).

$R_f$  = 0.20 (CH/EtOAc, 9:1);

$t_R$  (Isolera One) = ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ; 5–100% MeCN 1-40 SV, **182** bei 30 und 37 SV);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956, 2935, 2858, 1745, 1713, 1651, 1589, 1508, 1465, 1209, 834, 777;

$[\alpha]_D^{31} = -35.2$  ( $c = 0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR, COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 14.45 (s, 1H, Enol-OH), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H6 R1), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar-H6 Enol), 6.48 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H, Ar-H5 R1), 6.45 – 6.43

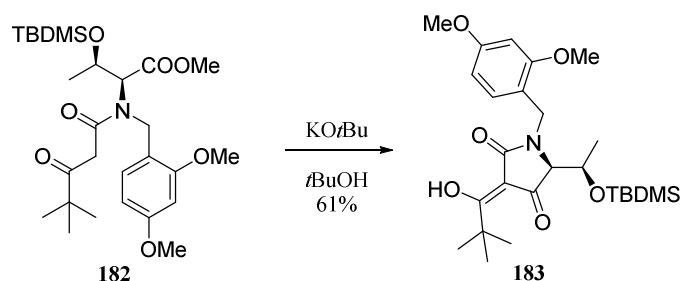
(m, 1H, Ar-H5 Enol), 6.42 (s, 2H, Ar-H3 R1 u. Enol), 5.11 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H-2 R1), 5.05 (s, 1H,  $CH=CONR_2$ ), 4.90 – 4.85 (m, 1H, Ar- $CH_2$  a R1), 4.75 – 4.68 (m, 2H, Ar- $CH_2$  a Enol, H-2 Enol), 4.66 – 4.59 (m, 2H, H-3 R1 u. Enol), 4.58 – 4.53 (m, 2H, Ar- $CH_2$  R1 u. Enol), 3.80 (s, 3H, Ar-C4-OMe), 3.79 (s, 3H, Ar-C4-OMe), 3.78 (s, 3H, Ar-C2-OMe), 3.75 (s, 3H, Ar-C2-OMe), 3.61 (s, 3H, COOMe), 3.61 (s, 3H, COOMe), 1.31 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-4 R1), 1.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H, H-4 Enol), 1.04 (s, 9H, CO- $C(CH_3)_3$  R1), 1.01 (s, 9H, CO- $C(CH_3)_3$  Enol), 0.89 (s, 1H, Si- $C(CH_3)_3$  R2), 0.82 (s, 9H Si- $C(CH_3)_3$  R1 o. Enol), 0.81 (s, 9H, Si- $C(CH_3)_3$  R1 o. Enol), 0.04 (s, 3H, SiMe), 0.03 (s, 3H, SiMe), 0.01 (s, 3H, SiMe), -0.01 (s, 3H, SiMe);

$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 209.5 (*t*Bu-CO R1), 185.2 (*t*Bu-CO Enol), 174.2 ( $CONR_2$  Enol), 170.7 ( $CONR_2$  R1), 170.6 (COOMe R1 o. Enol), 170.2 (COOMe R1 o. Enol), 159.9 (Ar-C4 R1 o. Enol), 159.8 (Ar-C4 R1 o. Enol), 157.5 (Ar-C2 R1 o. Enol), 157.4 (Ar-C2 R1 o. Enol), 128.9 (Ar-C6 Enol), 128.4 (Ar-C6 R1), 118.3 (Ar-C1 R1), 118.0 (Ar-C1 Enol), 103.5 (Ar-C5 R1 u. Enol), 98.2 (Ar-C3 R1), 98.0 (Ar-C3 Enol), 84.3 ( $CH=CONR_2$ ), 69.3 (C-3 R1), 68.2 (C-3 Enol), 63.2 (C-2 Enol), 62.4 (C-2 R1), 55.5 (Ar-C4-OMe R1 u. Enol), 55.2 (Ar-C2-OMe R1 o. Enol), 55.1 (Ar-C2-OMe R1 o. Enol), 52.1 (COOMe R1 o. Enol), 51.9 (COOMe R1 o. Enol), 47.14 (Ar- $CH_2$  Enol), 47.05 (Ar- $CH_2$  R1), 44.7 (CO- $C(CH_3)_3$  R1), 43.4 (CO- $CH_2$ -CON R1), 36.8 (CO- $C(CH_3)_3$  Enol), 27.6 (CO- $C(CH_3)_3$  Enol), 26.2 (CO- $C(CH_3)_3$  R1), 25.8 (Si- $C(CH_3)_3$  R1 o. Enol), 25.7 (Si- $C(CH_3)_3$  R1 o. Enol), 22.2 (C-4 Enol), 21.5 (C-4 R1), 17.9 (Si- $C(CH_3)_3$  R1 u. Enol), -4.3 (SiMe), -4.4 (SiMe), -5.1 (SiMe), -5.2 (SiMe);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 524.3 (100)  $[M + H]^+$ , 546.3 (25)  $[M + Na]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{27}H_{45}NO_7Si + Na]^+$  546.2858; gefunden 546.2861.

**(3*Z*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyliden)pyrrolidin-2,4-dion (183).**



$\beta$ -Ketoamid **182** (192 mg, 0.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem *t*BuOH (2 mL) gelöst und mit KOtBu (49.0 mg, 0.44 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei RT wurde ges.  $NH_4Cl$  (3 mL) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Die Lösung wurde mit konz. NaCl (5 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Nach säulenchromatographischer Reinigung an C<sub>18</sub>-Umkehrphasenmaterial (MeCN/H<sub>2</sub>O, Isolera One) wurde Tetramsäure **183** als leicht gelbes Öl gewonnen (111 mg, 0.23 mmol, 61%).

**Ausbeute:** 111 mg (0.23 mmol, 61%) blassgelbes Öl.

C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>6</sub>Si (491.27 g/mol).

R<sub>f</sub> = 0.24 (CH/EtOAc, 9:1);

t<sub>R</sub> (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN; 5–100% MeCN 1-25 SV, **183** bei 26 SV);

IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2933, 2857, 1698, 1652, 1585, 1508, 1484, 1295, 1258, 1210, 920;

[α]<sub>D</sub><sup>31</sup> = -91.0 (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H6), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.08H, Ar-H6 Minderenol), 6.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar-H3 u. Ar-H5), 4.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a), 4.45 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b), 4.34 – 4.27 (m, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, Ar-C4-OMe), 3.76 (s, 3H, Ar-C2-OMe), 3.56 – 3.39 (m, 1H, H-5), 1.32 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 – 1.26 (m, 3H, H-7), 0.81 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, Si-Me), -0.06 (s, 3H, Si-Me);

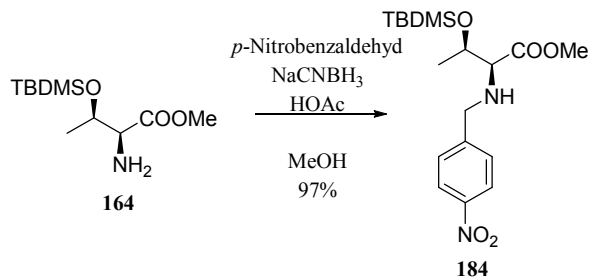
<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 198.4 (*t*Bu-CO), 191.5 (C-4), 177.7 (C-2), 160.6 (Ar-C4), 158.3 (Ar-C2), 130.6 (Ar-C6), 116.6 (Ar-C1), 104.2 (Ar-C5), 99.2 (C-3), 98.5 (Ar-C3), 69.6 (C-5), 68.3 (C-6), 55.5 (Ar-C4-OMe), 55.3 (Ar-C2-OMe), 40.9 (Ar-CH<sub>2</sub>), 40.0 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.1 (SiMe), -5.1 (SiMe);

MS (ESI): *m/z* (%) = 492.4 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 514.4 (84) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>6</sub>Si + H]<sup>+</sup> 492.2776; gefunden 492.2759.

## 5.2.8 Synthese der PNB-geschützten Modellschubstanz

Allgemeine Vorschrift zur PNB-Blockade des *O*-TBDMS-*L*- und *D*-Threoninmethylesters.



Zu einer Lösung von *O*-TBDMS-Threoninmethylester (800 mg, 3.46 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (20 mL) wurde *p*-Nitrobenzaldehyd (575 mg, 3.80 mmol, 1.10 Äq.) und Essigsäure (396 µL, 6.92 mmol, 2.00 Äq.) gegeben. Nach einstündigem Rühren bei RT wurde NaCNBH<sub>3</sub> (400 mg,

6.06 mmol, 1.75 Äq.) zugegeben und die Mischung weitere 24 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (870 mg, 10.4 mmol, 3.00 Äq.) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (20 mL) und DCM (80 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit DCM (2x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Kieselgelchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 5% Ethylacetat) wurde das geschützte Threonin als gelbes Öl gewonnen:

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(4-nitrobenzyl)-*D*-threoninmethylester (*ent*-184):**

**Ausbeute:** 1.28 g, leicht gelbliches Öl, (3.33 mmol, 96%).

C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si (382.53 g/mol);

*R<sub>f</sub>* = 0.41 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 8:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2931, 2896, 2857, 1743, 1522, 1345, 1097, 837, 777;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = +57.1 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.19–8.12 (m, 2H, *m*-Ar-H), 7.57–7.49 (m, 2H, *o*-Ar-H), 4.21 (qd, *J* = 6.2, 3.0 Hz, 1H, H-3), 4.10 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.74–3.66 (m, 4H, COOMe, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-2), 2.30 (br s, 1H NH), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-4), 0.84 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, Si-Me), -0.02 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.8 (COOMe), 148.4 (Ar-C-1), 147.2 (Ar-C-4), 128.8 (Ar-C-2, Ar-C-6), 123.6 (Ar-C-3, Ar-C-5), 69.9 (C-3), 66.4 (C-2), 51.8 (COOMe), 51.3 (Ar-CH<sub>2</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.1 (C-4), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.3 (Si-Me), -5.1 (Si-Me);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 383.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si + H]<sup>+</sup> 383.2002; gefunden 383.2019.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(4-nitrobenzyl)-*L*-threoninmethylester (184):**

**Ausbeute:** 1.28 g, blassgelbes Öl, (3.35 mmol, 97%);

*R<sub>f</sub>* = 0.41 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 8:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2930, 2895, 2857, 1741, 1604, 1521, 1435, 1343, 1253, 1095, 828, 775;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -55.1 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.19–8.13 (m, 2H, 2x *m*-Ar-H), 7.57–7.51 (m, 2H, 2x *o*-Ar-H), 4.21 (qd, *J* = 6.2, 3.0 Hz, 1H, H-3), 4.10 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, COOMe),

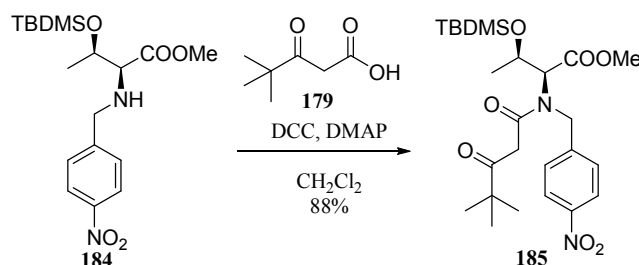
3.69 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.05 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-2), 2.15 (br s, 1H, NH), 1.27 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, 3x H-4), 0.84 (s, 9H, *t*Bu), 0.03 (s, 3H, Si-Me), -0.02 (s, 3H, Si-Me);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.8 (C-1), 148.4 (Ar-C-1), 147.2 (Ar-C-4), 128.8 (Ar-C-2, Ar-C-6), 123.6 (Ar-C-3, Ar-C-5), 69.9 (C-3), 66.4 (C-2), 51.8 (COOMe), 51.4 (Ar-CH<sub>2</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.1 (C-4), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.3 (Si-CH<sub>3</sub>), -5.1 (Si-CH<sub>3</sub>);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 383.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si + H]<sup>+</sup> 383.2002; gefunden 383.2013.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(4,4-dimethyl-3-oxopentanoyl)-*N*-(4-nitrobenzyl)-*L*-threoninmethylester (**185**).**



Aminosäureester **184** (265 mg, 0.69 mmol, 1.00 Äq.) und Pivaloylessigsäure (**179**, 100 mg, 0.69 mmol, 1.00 Äq.) wurden in trockenem DCM (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von DCC (145 mg, 0.70 mmol, 1.01 Äq.) und DMAP (8.0 mg, 0.03 mmol, 0.10 Äq.) in DCM (1 mL) zugetropft. Nach 15 min wurde das Eisbad entfernt und die Lösung 18 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat mit Wasser (3 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (5 mL) rückextrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Aceton aufgenommen und durch Filtration vom restlichen Dicyclohexylharnstoff befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O, Isolera One) wurde das Produkt als blassgelber Schaum erhalten (312 mg, 0.61 mmol, 88%).

**Ausbeute:** 312 mg (0.61 mmol, 88%) blassgelber Schaum.

C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si (508.69 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (CH/EtOAc, 8:2);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (*n*-Pent/Et<sub>2</sub>O, 0–20% Et<sub>2</sub>O 2–10 SV, **185** bei 11 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2932, 2858, 1746, 1713, 1657, 1615, 1522, 1345, 812, 778;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -0.5 (c = 0.99, CHCl<sub>3</sub>);

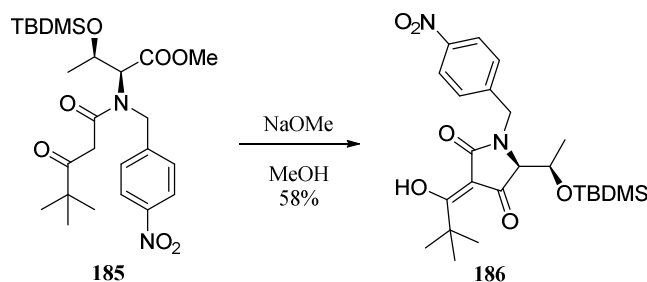
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 14.40 (s, 1H, Enol-OH), 8.24 – 8.12 (m, 4H, Ar-H3/5 Enol, R1, R2), 7.55 – 7.45 (m, 3.5H, Ar-H2/6 Enol, R1, R2), 7.40 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 0.5H, Ar-H2/6 R2), 5.42 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 0.5H, H-2 R1), 5.35 (d,  $J$  = 18.8 Hz, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> a R1), 5.28 – 5.22 (m, 1H, H-2 Enol), 5.17 – 5.06 (m, 1.5H, Ar-CH<sub>2</sub> a Enol, R2), 4.81 (s, 1H, C=CH-CONR<sub>2</sub>), 4.77 (d,  $J$  = 18.8 Hz, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> b R1), 4.76 (d,  $J$  = 18.4 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b Enol), 4.72 – 4.62 (m, 1.5H, H-3 Enol, R1), 4.54 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> b R2), 4.42 – 4.30 (m, 0.5H, H.3 R2), 4.13 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 0.5H, H-2' a R2), 4.11 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-2 R2), 3.68 (s, 3H, COOMe Enol), 3.66 (s, 1.5H, COOMe R1), 3.66 – 3.63 (m 0.5H, H-2' R2), 3.53 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 0.5H, H-2' a R1), 3.41 (s, 1.5H, COOMe R2), 3.37 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 0.5H, H-2' b R1), 1.33 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1.5H, H-4 R1), 1.23 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, H-4 Enol), 1.22 (s, 4.5H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 1.18 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1.5H, H-4 R2), 1.02 (s, 4.5H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 0.94 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 0.87 (s, 4.5H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 0.79 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 0.79 (s, 4.5H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 0.10 (s, 1H, Si-Me), 0.05 (s, 2H, Si-Me), 0.05 (s, 2H, Si-Me), 0.03 (s, 3H, Si-Me), -0.00 (s, 4H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 209.5 (C-3' R2), 209.3 (C-3' R1), 186.9 (C-3' Enol), 174.4 (C-1' Enol), 170.6 (C-1' R1), 170.5 (C-1 Enol), 170.2 (C-1 R1), 169.5 (C-1' R2), 169.1 (C-1 R2), 147.1 (Ar-C4 R1), 146.9 (Ar-C4 Enol), 146.7 (Ar-C4 R2), 146.34 (Ar-C1 R1), 146.34 (Ar-C1 Enol), 145.8 (Ar-C1 R2), 127.60 (Ar-C2/6 R2), 127.56 (Ar-C2/6 Enol), 127.3 (Ar-C2/6 R1), 123.9 (Ar-C3/5 R1), 123.6 (Ar-C3/5 Enol), 123.5 (Ar-C3/5 R2), 70.3 (C-3 R1), 69.6 (C-3 Enol), 67.3 (C-3 R2), 66.7 (C-2 R2), 62.2 (C-2 R1), 62.1 (C-2 Enol), 52.4 (COOMe R2), 52.3 (COOMe Enol), 52.2 (COOMe R1), 51.5 (Ar-CH<sub>2</sub> Enol), 51.2 (Ar-CH<sub>2</sub> R1), 47.0 (Ar-CH<sub>2</sub> R2), 45.0 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 44.9 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 44.5 (C-2' R2), 43.7 (C-2' R1), 36.9 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 27.7, 27.5 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 26.4 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 26.2 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 25.8 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 25.7 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol, R1), 21.6 (C-4 Enol), 21.2 (C-4 R2), 21.1 (C-4 R1), 17.9 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 17.8 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol, R1), -4.2 (Si-Me), -4.3 (Si-Me Enol), -4.4 (Si-Me), -4.8 (Si-Me), -5.2 (Si-Me Enol), -5.3 (Si-Me);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 509.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 531.2497; gefunden 531.2488.

**(3*Z*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-{{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl]-3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyliden)-1-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-2,4-dion (186).**



$\beta$ -Ketoamid **185** (200 mg, 0.39 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem MeOH (3.5 mL) gelöst und mit NaOMe (21 mg, 0.39 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde erneut NaOMe (42 mg, 0.77 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und 24 h gerührt. Die Temperatur wurde auf 50 °C erhöht und die Lösung erneut 18 h gerührt. Nach der weiteren Zugabe von NaOMe (13.5 mg, 0.25 mmol, 0.64 Äq.) und dreistündigem Rühren konnte ein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Es wurden Et<sub>2</sub>O (5 mL) und konz. NaCl (4 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an C<sub>18</sub>-Umkehrphasenmaterial (MeCN/H<sub>2</sub>O, Isolera One) konnte Tetramsäure **186** als leicht gelbliches Lyophilisat gewonnen werden (108 mg, 0.23 mmol, 58%). In den NMR-Spektren sind beide Enolformen zu sehen:

**Ausbeute:** 108 mg (0.23 mmol, 58%) blassgelber Schaum.

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si (476.65 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (CH/EtOAc, 6:4);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN; 5–100% MeCN 1-10 SV, **186** bei 7 und 13 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2930, 2859, 1667, 1600, 1522, 1430, 1344, 834, 700;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup>** = -88.7 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

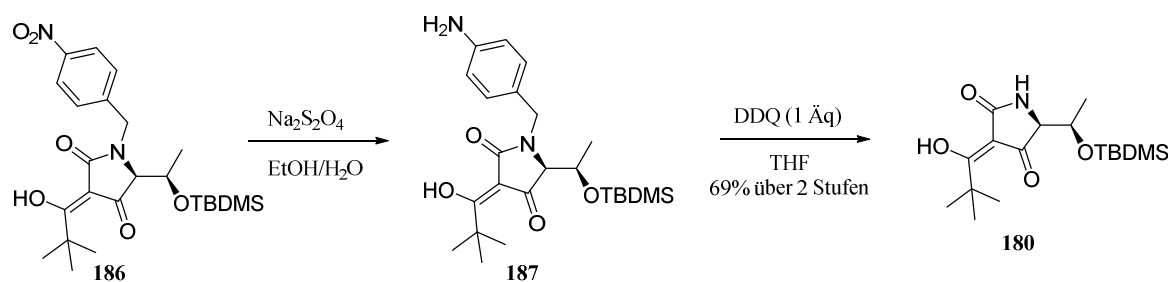
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.24 – 8.19 (m, 2H, Ar-H3/5 Enol 1), 8.19 – 8.16 (m, 1H, Ar-H3/5 Enol 2), 7.51 – 7.44 (m, 3H, Ar-H2/6 E1 u. 2), 5.11 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a E1), 4.90 (d, *J* = 16.6 Hz, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> a E2), 4.70 (d, *J* = 16.6 Hz, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> b E2), 4.67 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b E1), 4.38 (qd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H, H-6 E1), 4.34 (qd, *J* = 6.7, 2.1 Hz, 0.5H, H-6 E2), 3.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.5H, H-5 E2), 3.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-5 E1), 1.39 (s, 4.5H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> E2), 1.35 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> E1), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-7 E1), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H, H-7 E2), 0.82 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> E1), 0.81 (s, 4.5H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> E2), 0.01 (s, 3H, Si-Me E1), 0.00 (s, 1.5H, Si-Me E2), -0.05 (s, 3H, Si-Me E1), -0.06 (s, 1H, Si-Me E2);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 203.6 (C-1' E2), 198.6 (C-1' E1), 198.3 (C-4 E2), 190.5 (C-4 E1), 177.7 (C-2 E1), 168.1 (C-2 E2), 147.6 (Ar-C4 E1), 147.3 (Ar-C4 E2), 145.4 (Ar-C1 E2), 144.0 (Ar-C1 E1), 128.4 (Ar-C2/6 E1), 128.1 (Ar-C2/6 E2), 124.2 (Ar-C3/5 E1), 124.0 (Ar-C3/5 E2), 104.6 (C-3 E2), 98.9 (C-3 E1), 70.1 (C-5 E1), 68.1 (C-6 E1), 67.8 (C-6 E2), 67.4 (C-5 E2), 46.4 (Ar- $\text{CH}_2$  E2), 45.7 (Ar- $\text{CH}_2$  E1), 41.3 (CO-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  E2), 40.0 (CO-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  E1), 26.0 (CO-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  E2), 25.8 (Si-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  E1), 25.68 (Si-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  E2), 25.66 (CO-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  E1), 23.1 (C-7 E1), 21.8 (C-7 E2), 17.9 (Si-C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  E1 u. 2), -4.1 (SiMe E1), -4.3 (SiMe E2), -5.1 (SiMe E1), -5.4 (SiMe E2);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 477.3 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 499.3 (39)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si} + \text{H}]^+$  477.2415; gefunden 477.2411.

**(3Z,5S)-5-[(1R)-1-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy]ethyl]-3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyliden)pyrrolidin-2,4-dion (**180**).**



Angelehnt an Park, Yang und Yoshinari *et al.*<sup>[102, 112]</sup>: Eine Lösung von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (85%, 30.5 mg, 0.15 mmol, 3.00 Äq.) in Wasser (1.5 mL) wurde zu einer Lösung von Tetramsäure **186** (23.6 mg, 0.05 mmol, 1.00 Äq.) in EtOH (3 mL) gegeben. Nach 40 Minuten Rühren bei 55 °C wurde das Ethanol unter reduziertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (2 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in THF (300  $\mu\text{L}$ ) aufgenommen und mit einem Eisbad abgekühlt. Eine Lösung von DDQ (98%, 8.6 mg, 0.04 mmol) wurde in THF (300  $\mu\text{L}$ ) gelöst und langsam zugetropft. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt, 30 min bei RT gerührt und erneut auf 0 °C abgekühlt. Nach 24 h wurde über eine kleine Menge  $\text{C}_{18}$ -Umkehrphasenmaterial filtriert. Das Filtrat wurde über eine Säulenchromatographie an  $\text{C}_{18}$ -Umkehrphasenmaterial gereinigt. Tetramsäure **180** wurde als braunes Öl gewonen (11.5 mg, 0.03 mmol, 69%).

**Ausbeute:** 11.5 mg (0.03 mmol, 69%, 2 Stufen) braunes Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$  (341.52 g/mol).

$R_f$  = 0.50 (EtOAc/MeOH, 7:3) (**187**);

$t_R$  (prep HPLC) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 20–95% in 15 min, **180** bei 14.6 min);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3243, 2958, 2932, 2858, 1685, 1661, 1578, 1254, 1093, 836, 777;

$[\alpha]_D^{31} = -92.2$  ( $c = 1.0$ , CDCl<sub>3</sub>);

**ECD** (MeOH,  $\lambda_{nm}$  (Mol. CD)) = 201 (+3.25), 230 (-6.00), 280 (-6.85);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.05 (s, 0.2H, NH Minderform 2), 6.00 (s, 1H, NH Hauptform), 5.56 (s, 0.3H, NH Minderform 1), 4.29 – 4.22 (m, H-6 MF2), 4.19 – 4.08 (m, 1.3H, H-6 HF, MF1), 3.91 (d,  $J = 3.4$  Hz, 0.2H, H-5 MF2), 3.85 (dd,  $J = 3.8, 0.9$  Hz, 0.3H, H-5 MF1), 3.55 (dd,  $J = 4.3, 0.7$  Hz, 1H, H-5 HF), 1.37 (s, 2.7H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> MF1), 1.33 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> HF), 1.32 (s, 1.8H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> MF2), 1.30 (d,  $J = 6.4$ , 3H, H-7 HF), 1.29 (d,  $J = 6.4$ , 0.9H, H-7 MF1), 1.00 (d,  $J = 6.2$  Hz, 0.6H, H-7 MF2), 0.87 (s, 1.8H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> MF2), 0.81 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> HF), 0.79 (s, 2.7H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> MF1), 0.08 (s, 0.6H, Si-Me MF2), 0.08 (s, 0.6H, Si-Me MF1), 0.05 (s, 3H, Si-Me HF), 0.04 (s, 0.9H, Si-Me MF1), -0.00 (s, 3H, Si-Me HF), -0.02 (s, 1H, Si-Me MF1);

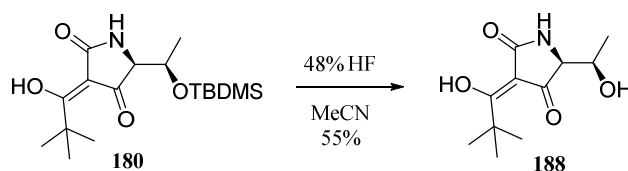
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 204.2 (C3-CO MF1), 199.4 (C3-CO HF), 190.9 (C-4 HF), 178.8 (C-2 HF), 99.4 (C-3 HF), 68.7 (C-6 MF2), 67.8 (C-6 HF), 67.7 (C-6 MF1), 67.2 (C-5 HF), 66.8 (C-5 MF2), 64.1 (C-5 MF1), 41.4 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> MF1), 40.0 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> HF), 25.88, 25.82 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> HF), 25.7, 25.6 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> HF), 25.4, 21.5 (H-7 HF), 21.3 (H-7 MF1), 18.0 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> HF), 16.8 (H-7 MF2), -4.0 (Si-Me HF), -4.1 (Si-Me MF1), -4.9 (Si-Me HF), -5.2 (Si-Me MF1);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 447.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 469.3 (40) [M + Na]<sup>+</sup> für **187**;

342.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 364.2 (24) [M + Na]<sup>+</sup> für **180**;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 342.2095; gefunden 342.2107.

**(3Z,5S)-5-[(1R)-1-{Oxy}ethyl]-3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyliden)pyrrolidin-2,4-dion (**188**).**



Eine Lösung von Tetramsäure **180** (11.5 mg, 0.03 mmol, 1.00 Äq.) in MeCN (600  $\mu$ L) wurde tropfenweise mit HF (270  $\mu$ L, 6.43 mmol, 191 Äq., 48% in Wasser) versetzt und 10 Minuten bei RT gerührt. NaHCO<sub>3</sub> (549 mg, 6.53 mmol, 194 Äq.) wurde in Wasser gelöst und langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (3x 5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde vorsichtig mit 1 N HCl angesäuert (pH~3) und erneut mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Extrakte wurden

über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Tetramsäure **188** wurde als rötliches Öl erhalten (4.2 mg, 0.02 mmol, 55%). Die Minderenolform im NMR-Spektrum ist mit B gekennzeichnet.

**Ausbeute:** 4.2 mg (0.02 mmol, 55%) rötliches Öl.

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (227.26 g/mol).

R<sub>f</sub> = 0.10 (EtOAc/MeOH, 8:2);

t<sub>R</sub> (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% MeCN 1–9 SV, **188** 1 SV);

IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3376 br, 3251 br, 2975, 2934, 2874, 1661, 1606, 1485, 1366, 1220, 773;

[α]<sub>D</sub><sup>31</sup> = -90.1 (c = 0.4, CHCl<sub>3</sub>);

ECD (MeOH, λ<sub>nm</sub> (Mol. CD)) = 195 (+0.11), 215 (+10.96), 244 (-3.02), 282 (-6.75);

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.29 (br s, 1H, NH), 6.14 (br s, 0.3H, NH B), 4.12–4.04 (m, 1H, H-6'), 3.97 (s, 0.3H H-6' B), 3.73 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-5'), 1.84 (br s, 1H, OH), 1.38 (s, 3H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> B), 1.34 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-7);

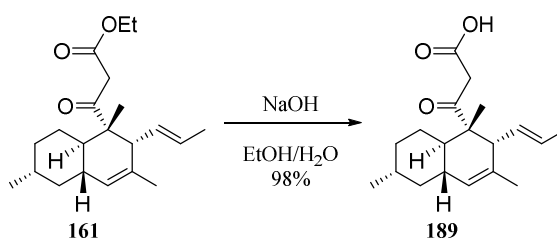
<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 200.5 (C3-CO), 191.5 (C-4), 179.0 (C-2), 99.3 (C-3), 67.8 (C-6), 65.6 (C-5), 40.2 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> B), 25.4 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.7 (C-7);

MS (ESI): m/z (%) = 228.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 250.0 (16) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI) m/z: berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup> 228.1230; gefunden 228.1219.

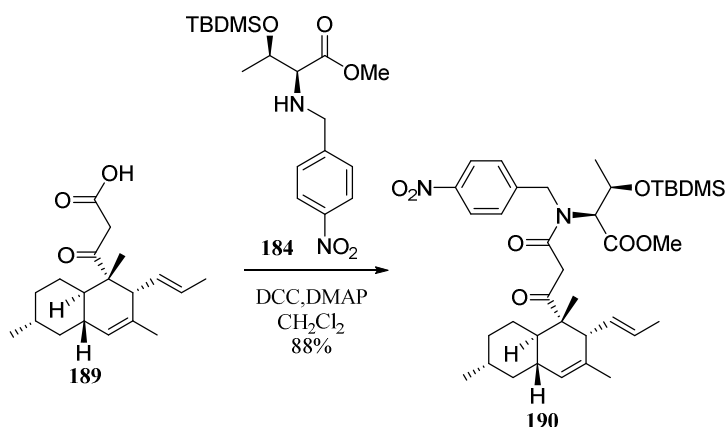
## 5.2.9 Synthese des (-)-Hymenoesetins

**3-Oxo-3-((1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl)propansäure (189):**



Ethylester **161** (275 mg, 0.83 mmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOH (14 mL) gelöst. NaOH (60 mg, 1.49 mmol, 1.80 Äq.) in H<sub>2</sub>O (1 mL) wurde zugegeben und die Lösung 18 h bei RT gerührt. Unter Kühlung mit einem Eisbad wurde die Mischung vorsichtig mit 1 N HCl angesäuert (pH 1–2) und mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Alle Phasen wurden kühl gehalten. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel nach Einfrieren unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloser, kristalliner Feststoff (264 mg, 98%) erhalten, der direkt weiter umgesetzt wurde.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(4-nitrobenzyl)-*N*-(3-oxo-3-*[(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl]*propanoyl)-*L*-threoninmethylester (**190**):**



$\beta$ -Ketosäure **189** (233 mg, 0.77 mmol, 1.00 Äq.) und Aminosäure **184** (440 mg, 1.15 mmol, 1.50 Äq.) wurden in DCM (2 mL) gelöst. Unter Eisbadkühlung wurde eine Lösung von DCC (174 mg, 0.84 mmol, 1.10 Äq.) und DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 0.05 Äq.) in DCM (1 mL) zugetropft. Nach 12 h Rühren bei RT wurde die Lösung filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und der restliche Dicyclohexylharnstoff durch erneute Filtration entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand durch eine C<sub>18</sub>-Umkehrphasenchromatographie (MeCN/H<sub>2</sub>O, 5% auf 95% MeCN, Isolera One) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl gewonnen (450 mg, 88%). Die NMR-Spektren zeigen eine Mischung aus Rotameren (R1/R2) und Keto-Enol-Tautomeren.

**Ausbeute:** 450 mg (0.67 mmol, 88%) farbloses Öl.

C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si (668.95 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 9:1);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 0–100% MeCN 1–35 SV, **190** bei 30 und 37 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2951, 2929, 2857, 1751, 1609, 1522, 1472, 1345, 1254, 944, 836;

$[\alpha]_D^{22} = -73.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 14.61 (s, 1H, Enol-OH), 8.25–8.19 (m, 1H, *m*-Ar-H R2), 8.21–8.18 (m, 2H, *m*-Ar-H Enol), 8.16–8.11 (m, 2H, *m*-Ar-H R1), 7.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, *o*-Ar-H R2), 7.50–7.45 (m, 2H, *o*-Ar-H R1/Enol), 5.44 (dq,  $J = 15.1, 6.4$  Hz, 2H, H-14 R1, H-2' Enol), 5.39–5.34 (m, 0.7H, H-2' R2), 5.29 (d,  $J = 18.6$  Hz, 0.7H Ar- $\text{CH}_2$  R2), 5.26–5.15 (m, 4H, Ar- $\text{CH}_2$  Enol, H-14 R2, H-5 R1, H-14 Enol), 5.14–5.10 (m, 2H, H-5 R2, H-13 R1), 5.09–4.95 (m, 4H, Ar- $\text{CH}_2$  R1, H-5 Enol, H-13 Enol, H-13 R2), 4.79 (d,  $J = 18.6$  Hz, 0.7H, Ar- $\text{CH}_2$  R2), 4.74–4.63 (m, 4.7H, Ar- $\text{CH}_2$  R1/Enol, H-3' Enol/R2, C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 4.40–4.33 (m, 1H, H-3' R1), 4.06 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, H-2' R1), 4.02 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H, CO- $\text{CH}_2$ -CONR<sub>2</sub> R1), 3.66 (s, 3H, COOMe Enol), 3.65 (s, 2H, COOMe R2), 3.47 (s, 3H, COOMe R1), 3.46 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H, CO- $\text{CH}_2$ -CONR<sub>2</sub> R1), 3.36 (d,  $J = 16.3$  Hz, 0.6H, CO- $\text{CH}_2$ -CONR<sub>2</sub> R2), 3.28 (d,  $J = 16.3$  Hz, 0.6H, CO- $\text{CH}_2$ -CONR<sub>2</sub> R2), 2.31 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-3 R1), 2.12 (d,  $J = 9.4$  Hz, 0.6H, H-3 R2), 2.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-3 Enol), 1.82–1.62 (m, 12H, H-7 R1/R2/Enol, H-6 R1/R2/Enol, H-11 R1 or R2, H-9 R1/R2, H-10 R1/R2), 1.62–1.54 (m, 10H, H-11, H-17 R1, H-15 Enol/R1), 1.54–1.45 (m, 7H, H-17 Enol/R2, H-8 R1/R2), 1.42 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 2H, H-15 R2), 1.37–1.30 (m, 4H, H-4' R2, H-8 Enol, H-9 Enol), 1.24–1.15 (m, 10H, H-4' Enol/R1, H-12 R1, H-10 Enol), 1.14–1.04 (m, 3H, H-9 R1/R2, H-11 Enol), 1.00–0.93 (m, 1H, H-10 R1 or R2), 0.93–0.87 (m, 8H, H-12 R2, H-16 R1/R2, H-7 R1), 0.88–0.83 (m, 11H, H-12 Enol, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.83–0.80 (m, 14H, H-16 Enol, H-7 R2, H-9, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.79 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.78–0.74 (m, 1H, H-9 Enol), 0.66 (q,  $J = 12.0$  Hz, 1H, H-7 Enol), 0.41 (q,  $J = 12.6$  Hz, 1H, H-9 Enol), 0.08 (s, 3H, Si-Me), 0.07–0.04 (m, 5H, Si-Me), 0.03 (s, 3H, Si-Me), 0.01–0.02 (m, 6H, Si-Me);

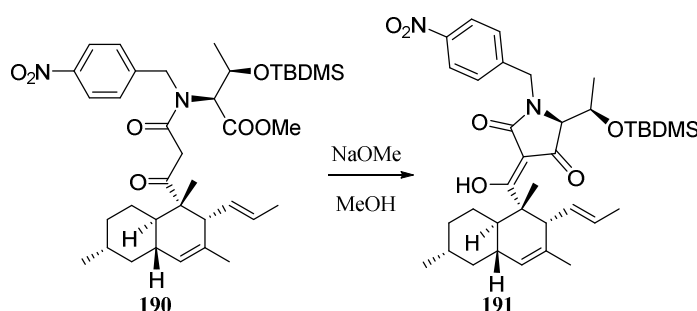
**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC** (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 207.2 (C-1 R2), 207.1 (C-1 R1), 184.0 (C-1 Enol), 174.2 (CONR<sub>2</sub> Enol), 170.6 (CONR<sub>2</sub> R2), 170.5 (COOMe R2), 170.3 (COOMe Enol), 169.4 (COOMe R1), 169.2 (CONR<sub>2</sub> R1), 147.0 (Ar-C-4 R2), 146.9 (Ar-C-4 Enol), 146.7, 146.6 (Ar-C-1 R2/Enol), 146.5 (Ar-C-4 R1), 146.2 (Ar-C-1 R1), 132.8 (C-4 Enol), 131.7 (C-4 R1), 131.6 (C-4 R2), 131.4 (C-13 Enol), 130.3 (C-13 R1/R2), 128.0 (C-14 R1), 127.7 (C-14 R2), 127.5 (Ar-C-2/6 Enol), 127.5 (Ar-C-2/6 R2), 127.3 (Ar-C-2/6 R1), 126.3 (C-5 R1/R2), 125.5 (C-5 Enol, C-14 Enol), 123.8 (Ar-C-3/5 R2), 123.6 (Ar-C-3/5 Enol), 123.4 (Ar-C-3/5 R1), 87.8 (C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 70.3 (C-3' Enol), 70.2 (C-3' R2), 67.9 (C-3' R1), 66.8 (C-2' R1), 62.1 (C-2' R2), 61.43 (C-2' Enol), 55.5 (C-3 Enol), 54.3 (C-3 R1), 54.3 (C-2 Enol), 54.2 (C-2 R1), 53.9 (C-3 R2), 52.3 (COOMe Enol), 52.2 (COOMe R1), 52.2 (COOMe R2), 51.1 (Ar- $\text{CH}_2$  Enol und R2), 47.3 (Ar- $\text{CH}_2$  R1), 46.8 (CO- $\text{CH}_2$ -CONR<sub>2</sub> R1), 46.6 (C-2 Enol), 46.3 (CO- $\text{CH}_2$ -CONR<sub>2</sub> R2), 42.3 (C-7 Enol), 42.2, 42.2 (C-7 R1/R2), 39.6, 39.6, 39.5 (C-11 R1/R2/Enol), 39.3 (C-6 Enol), 39.2 (C-6 R2), 39.1 (C-6 R1), 35.9 (C-9 Enol), 35.7, 35.6 (C-9 R1/R2), 33.5 (C-8), 33.5 (C-8), 33.3 (C-8 Enol), 27.1, 27.1, 27.1 (C-10 R1/R2/Enol), 25.8, 25.8, 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1/R2/Enol), 22.7, 22.6 (C-16 R1/R2), 22.6 (C-17 Enol), 22.5 (C-16 Enol), 22.4 (C-17 R1), 22.3 (C-17 R2), 21.2 (C-4' R1), 21.1 (C-4' R2/Enol), 18.0 (C-15

Enol/R1), 17.9, 17.9, 17.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1/R2/Enol), 17.7 (C-15 R2), 17.0 (C-12 R1), 16.7 (C-12 R2), 16.5 (C-12 Enol), -4.2 (SiMe), -4.2 (SiMe), -4.4 (SiMe), -4.9 (SiMe), -5.2 (SiMe);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 669.5 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si + H]<sup>+</sup> 669.3930; gefunden 669.3928.

**(3Z,5S)-5-[(1R)-1-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy]ethyl]-3-(hydroxy{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methyliden)-1-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-2,4-dion (26):**



NaOMe (20.2 mg, 0.37 mmol, 2.00 Äq.) wurde unter Rühren zu einer Lösung von **190** (125 mg, 0.19 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (1 mL) gegeben. Nach 20 h Rühren bei RT wurden ges. NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) und EtOAc (10 mL) zugegeben und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (15 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch eine präparative HPLC an Umkehrphasenmaterial (Wasser/MeCN, 75%–95% MeCN) gereinigt. Verbindung **191** konnte als farbloses Lyophilisat (81.3 mg, 68%) gewonnen werden.

**Ausbeute:** 81.3 mg (0.13 mmol, 68%) farbloses Lyophilisat.

C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si (636.91 g/mol).

R<sub>f</sub> = 0.35 (CH/EtOAc, 8:2);

t<sub>R</sub> (prep HPLC) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 75–95% MeCN 10 min, **191** bei 5 min);

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2951, 2928, 2857, 1698, 1656, 1565, 1525, 1472, 1345, 837, 812, 778;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -251.0 ° (c = 1.00, CDCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.23–8.16 (m, 2H, *m*-Ar-H), 7.43–7.36 (m, 2H, *o*-Ar-H), 5.22–5.12 (m, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>, H-6, H-13, H-14), 4.64 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.28 (qd,  $J$  = 6.4, 2.5 Hz, 1H, H-6'), 3.36 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, H-5'), 3.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-3), 1.99–1.65 (m, 5H, H-10, H-6, H-7, H-9, H-11), 1.63–1.56 (m, 6H, H-17, H-15), 1.55–1.47 (m, 1H, H-8), 1.45 (s, 3H,

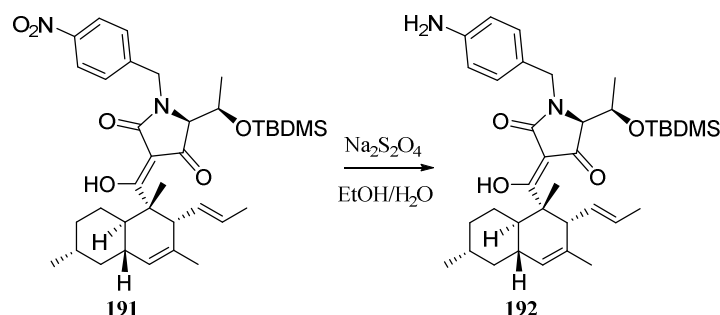
H-12), 1.26 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-7'), 1.17–1.02 (m, 2H, H-9, H-10), 0.96–0.89 (m, 4H, H-16, H-7), 0.84 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.03 (s, 3H, Si-Me), -0.01 (s, 3H, Si-Me);

$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 198.5 (C-1), 190.4 (C-4'), 178.3 (C-2'), 147.6 (Ar-C-4), 144.1 (Ar-C-1), 132.02 (C-4), 131.2 (C-13), 128.2 (Ar-C-2, Ar-C-6), 127.3 (C-14), 125.8 (C-5), 124.2 (Ar-C-3, Ar-C-5), 100.4 (C-3'), 69.7 (C-5'), 68.8 (C-6'), 50.0 (C-3), 49.7 (C-2), 45.8 (Ar- $CH_2$ ), 42.7 (C-7), 40.0 (C-11), 39.2 (C-6), 35.9 (C-9), 33.7 (C-8), 28.4 (C-10), 25.9 ( $C(CH_3)_3$ ), 22.9 (C-7'), 22.7 (C-16), 22.3 (C-17), 18.0 ( $C(CH_3)_3$ ), 18.0 (C-3'''), 13.7 (C-12), -4.0 (SiMe), -5.0 (SiMe);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 637.5 (100)  $[M + H]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{36}H_{52}N_2O_6Si + H]^+$  637.3673; gefunden 637.3683.

**(3Z,5S)-1-(4-Aminobenzyl)-5-[(1R)-1-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl]-3-(hydroxy{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methyliden)pyrrolidin-2,4-dion (192).**



Eine Lösung von  $Na_2S_2O_4$  (85%, 124.2 mg, 0.71 mmol, 6.00 Äq.) und  $NaHCO_3$  (110.4 mg, 1.31 mmol, 13.0 Äq.) in Wasser (2.8 mL) wurde zu einer Lösung von Verbindung **191** (64.3 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.) in EtOH (4.5 mL) gegeben. Nach 20 min Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung zwischen Wasser (10 mL) und  $Et_2O$  (40 mL) partitioniert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $Et_2O$  (3x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (20 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt. Eine analytische Probe wurde durch  $C_{18}$ -Umkehrphasenchromatographie gereinigt und ergab **192** in 71% Ausbeute als blassgelben amorphen Feststoff. Das Produkt zeigt sich in den NMR-Spektren als ein Gemisch einer Haupt- (A) und einer Minderenolform (B).

$R_f = 0.18$  (CH/EtOAc, 8:2);

IR (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3373, 3020, 2949, 2857, 1753, 1694, 1624, 1563, 1516, 1472, 1252, 1216, 835;

$[\alpha]_D^{22} = -400.4$  ( $c = 0.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

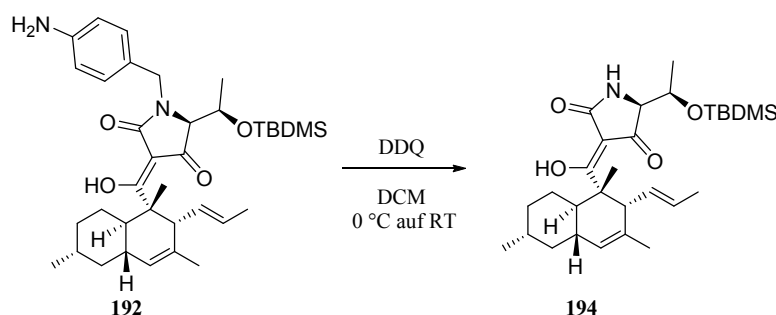
**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.3H, *o*-Ar-H B), 6.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, *o*-Ar-H A), 6.65 – 6.60 (m, 2.3H, *m*-Ar-H), 5.27 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 5.17 – 5.13 (m, 3H, H-5, H-13, H-14), 4.21 (qd,  $J = 6.5, 2.5$  Hz, 2.2H, H-6'), 4.14 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.67 (br s, 2.3H,  $\text{NH}_2$ ), 3.31 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H-5'), 3.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-3), 2.00–1.94 (m, 1H, H-10), 1.85–1.74 (m, 3H, H-6, H-7, H-9), 1.71–1.66 (m, 1H, H-11), 1.62 (s, 0.5H, H-17 B), 1.58–1.55 (m, 6H, H-17, H-15), 1.53–1.48 (m, 1H, H-8), 1.42 (s, 3H, H-12), 1.30 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H-7'), 1.17–1.19 (m, 1H, H-9), 1.08–0.98 (m, 1H, H-10), 0.92 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-16), 0.90–0.87 (m, 1H, H-7), 0.86 (s, 1H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  B), 0.83 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  A), 0.03 (s, 3H, Si-Me), 0.00 (s, 0.6H, Si-Me B), –0.03 (s, 3H, Si-Me), –0.05 (s, 0.6H, Si-Me B);

**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC** (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 198.2 (C-1), 191.2 (C-4'), 178.2 (C-2'), 146.1 (Ar-C-4), 132.3 (C-4), 131.2 (C-13), 129.0 (Ar-C-2/6), 127.4 (C-14), 125.7 (Ar-C-1), 125.6 (C-5), 115.4 (Ar-C-3/5), 100.6 (C-3'), 68.9 (C-6'), 68.2 (C-5'), 49.9 (C-3), 49.5 (C-2), 45.2 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 42.8 (C-7), 40.00 (C-11), 39.2 (C-6), 35.9 (C-9), 33.7 (C-8), 28.4 (C-10), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  B), 23.0 (C-7'), 22.7 (C-16), 22.4 (C-12), 18.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 (C-15), 13.6 (C-12), –4.1 (Si-Me), –4.7 (Si-Me B), –4.8 (Si-Me B), –5.0 (Si-Me);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 607.5 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si} + \text{H}]^+$  607.3931; gefunden 607.3941.

**(3*Z*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy}ethyl]-3-(hydroxy{(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*-octahydronaphthalen-1-yl}methylidene)pyrrolidin-2,4-dion (194):**



DDQ (98%, 25.7 mg, 11.1  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Verbindung **192** (61.4 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (770  $\mu\text{L}$ ) und Wasser (40  $\mu\text{L}$ ) gegeben und die Mischung bei RT gerührt. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde nach Filtration über wenig Umkehrphasenmaterial durch Säulenchromatographie an  $\text{C}_{18}$ -Kieselgel gereinigt (Wasser/MeCN, Isolera One). Tetramsäure **194** (26.7 mg, 53%) wurde als gelber, amorpher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 26.7 mg (0.05 mmol, 53%) gelber, amorpher Feststoff.

$C_{29}H_{47}NO_4Si$  (501.78 g/mol).

$R_f = 0.28$  (CH/EtOAc, 9:1);

$t_R$  (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% MeCN 3–23 SV, **194** bei 26 und 29 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3244, 3023, 2950, 2857, 1678, 1662, 1571, 1472, 1451, 1376, 1254, 836, 777;

$[\alpha]_D^{22} = -425.5$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

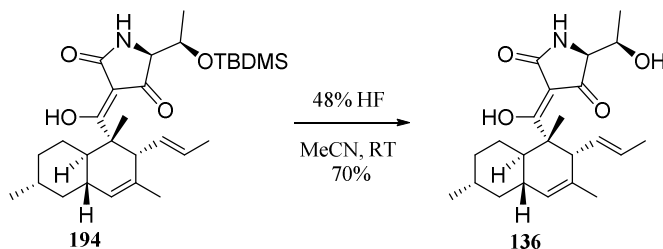
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.90 (s, 1H, NH), 5.27–5.20 (m, 1H, H-14), 5.18–5.09 (m, 2H, H-5, H-13), 4.08–4.02 (m, 1H, H-6'), 3.53 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H-5'), 3.04 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-3), 1.95 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, H-10), 1.85–1.73 (m, 3H, H-6, H-7, H-9), 1.70–1.57 (m, 4H, H-11, H-17), 1.55 (dd,  $J = 6.3, 1.5$  Hz, 3H, H-15), 1.53–1.46 (m, 1H, H-8), 1.42 (s, 3H, H-12), 1.30 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-7'), 1.16–1.07 (m, 1H, H-9), 1.07–1.00 (m, 1H, H-10), 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-16), 0.83 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3H, Si-Me), 0.01 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 199.4 (C-1), 190.6 (C-4'), 179.2 (C-2'), 132.2 (C-4), 130.7 (C-13), 127.7 (C-14), 125.7 (C-5), 100.6 (C-3'), 68.2 (C-6'), 67.0 (C-5'), 49.7 (C-3), 49.6 (C-2), 42.7 (C-7), 39.9 (C-11), 39.2 (C-6), 35.9 (C-9), 33.7 (C-8), 28.4 (C-10), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.7 (C-16), 22.4 (C-17), 21.3 (C-7'), 18.1 (C-15), 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.7 (C-12), -3.9 (Si-Me), -4.9 (Si-Me);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 502.5 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 524.4 (11) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 502.3353; gefunden 502.3356.

**(3Z,5S)-5-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-3-(hydroxy{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methyliden)pyrrolidin-2,4-dion (136):**



HF (398  $\mu$ L, 48 wt% in Wasser) wurde zu einer Lösung des Silylethers **194** (24.9 mg, 49.6  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in MeCN (1 mL) gegeben. Nach 15-minütigem Rühren bei RT wurde portionsweise NaHCO<sub>3</sub> (820 mg) zugefügt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (20 mL) und Wasser (5 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 10 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch C<sub>18</sub>-Umkehrphasenchromatographie (Wasser/MeCN, Isolera One) gereinigt. (–)-Hymenoseetin (**136**, 13.4 mg, 70%) wurde als farbloses Lyophilisat gewonnen (Mischung verschiedener Enolformen, Minderform mit B gekennzeichnet).

**Ausbeute:** 13.4 mg (34.6 μmol, 70%) farbloses Lyophilisat.

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (387.52 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.59 (Kieselgel, EtOAc/MeOH, 7:3);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–75% MeCN 1–15 SV, **136** bei 19 SV);

**IR** (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3299, 2947, 2912, 2842, 1658, 1569, 1452, 1377, 1227, 969;

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = –403.1 (c = 0.10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

**ECD** (MeOH, λ<sub>nm</sub> (Mol. CD)) = 233 (–5.9), 280 (–13.44);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 5.96 (s, 1H, NH), 5.54 (s, 0.3H, NH, B), 5.35–5.29 (m, 0.3H, H-14 B), 5.25 (dq, *J* = 12.9, 6.8, 6.4 Hz, 1H, H-14), 5.19–5.04 (m, 3H, H-5, H-13, H-13 B), 4.08–4.03 (m, 1H, H-6'), 4.03–4.00 (m, 1H, H-5' B), 3.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-5'), 3.34 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.3H, H-3 B), 3.10 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3), 2.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C-6'-OH), 2.00–1.91 (m, 1H, H-10), 1.80 (dt, *J* = 28.9, 12.7 Hz, 3H, H-7, H-6, H-9), 1.67 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-11), 1.60 (s, 3H, H-17), 1.56–1.47 (m, 6H, H-15, H-8, H-15 B, H-12 B), 1.41 (s, 3H, H-12), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-7'), 1.15–1.00 (m, 2H, H-9, H-10), 0.92 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 3H, H-16), 0.90–0.84 (m, 1H, H-10);

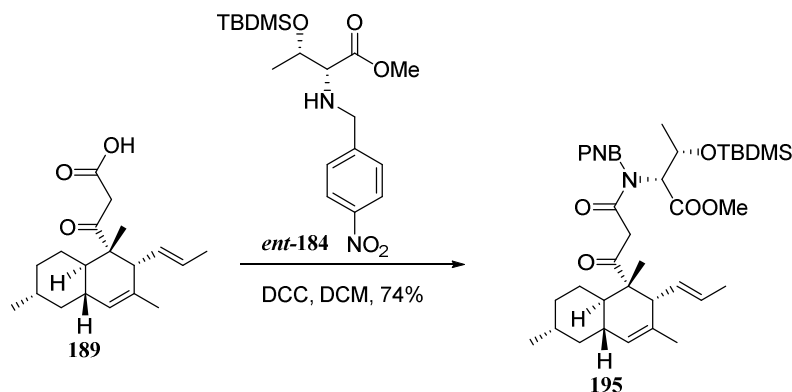
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 205.0 (C-1 B), 200.4 (C-1), 198.0 (C-4' B), 191.0 (C-4'), 179.5 (C-2'), 170.1 (C-2' B), 132.1 (C-4), 130.9 (C-13 B), 130.7 (C-13), 128.1 (C-14 B), 127.9 (C-14), 125.7 (C-4), 125.7 (C-4 B), 106.8 (C-3' B), 100.5 (C-3'), 67.9 (C-6'), 67.6 (C-6' B), 65.6 (C-5'), 62.6 (C-5' B), 50.9 (C-2 B), 49.6 (C-2), 49.6 (C-3 B), 49.5 (C-3), 42.7 (C-7), 39.8 (C-11), 39.2 (C-6), 35.9 (C-9), 33.7 (C-8), 28.4 (C-10), 28.2 (C-10 B), 22.7 (C-16), 22.3 (C-17), 19.9 (C-7' B), 19.7 (C-7'), 18.0 (C-15), 17.9 (C-15 B), 14.2 (C-12 B), 13.7 (C-12);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 388.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 410.3 (5) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> 388.2482; gefunden 388.2493.

5.2.10 Synthese des 5',6'-*epi*-Hymenosectins

*O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(4-nitrobenzyl)-*N*-(3-oxo-3-{{(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*-octahydronaphthalen-1-yl}}propanoyl)-*D*-threoninmethylester (**195**):



$\beta$ -Ketosäure **189** (229 mg, 0.75 mmol, 1.00 Äq.) und Aminosäurebaustein *ent*-**184** (288 mg, 0.75 mmol, 1.00 Äq.) wurden in DCM (2 mL) gelöst und tropfenweise unter Eisbadkühlung mit einer Lösung von DCC (157 mg, 0.76 mmol, 1.01 Äq.) und DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 0.05 Äq.) in DCM (1 mL) versetzt. Nach 10-stündigem Rühren bei RT wurde die Lösung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in wenig Aceton aufgenommen und der restliche Dicyclohexylharnstoff durch erneute Filtration entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde nach chromatographischer Reinigung an Umkehrphasenmaterial (MeCN/Wasser, 5% auf 95% MeCN, Isolera One) Verbindung **195** als farbloses Lyophilisat gewonnen (370 mg, 74%). Die NMR-Spektren zeigen eine Mischung aus Rotameren und Keto-Enol-Tautomeren:

**Ausbeute:** 370 mg (0.55 mmol, 74%) farbloses Lyophilisat.

$C_{37}H_{56}N_2O_7Si$  (668.95 g/mol).

**Smb.** = 78–82 °C;

**R<sub>f</sub>** = 0.59 (Pentane/Et<sub>2</sub>O, 6:4);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 20–60% MeCN 0–5 SV, 60–88% 41–45 SV; **195** bei 52 u. 65 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2951, 2857, 1747, 1708, 1655, 1607, 1520, 1344, 1255, 732;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -89.0 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 14.57 (s, 1H, Enol-OH), 8.25–8.22 (m, 2H, *m*-Ar-H R2), 8.22–8.18 (m, 2H, *m*-Ar-H, Enol), 8.16–8.12 (m, 2H, *m*-Ar-H, R1), 7.51–7.44 (m, 6H, *o*-Ar-H R1/R2/Enol), 5.46 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-2' R2), 5.44–5.34 (m, 3H, H-14 R1, H-2' Enol, Ar-CH<sub>2</sub> R2),

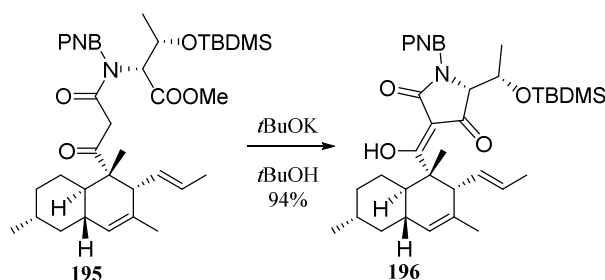
5.26–5.15 (m, 3H, H-5 R1, H-13 R1, H-14 Enol), 5.12 (s, 1H, H-5 R2), 5.11–4.99 (m, 6H, H-5 Enol, H-13 Enol/R2, H-14 R2, Ar-CH<sub>2</sub> R1/Enol), 4.85–4.77 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub> R2/Enol), 4.75 (s, 1H, C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 4.71–4.64 (m, 2H, H-3' Enol/R2), 4.62 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> R1), 4.46–4.39 (m, 2H, H-2' R1, H-3' R1), 3.76 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> R1), 3.72–3.67 (m, 4H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> R1, COOMe Enol), 3.63 (s, 3H, COOMe R2), 3.56 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> R2), 3.46 (s, 3H, COOMe R1), 3.07 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> R2), 2.27 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-3 R1), 2.03 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-3 Enol), 1.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3 R2), 1.81–1.64 (m, 10H, H-7 R1/R2/Enol, H-6 R1/R2/Enol, H-11 R1 or R2, H-9 R1/R2, H-10 R1), 1.63–1.53 (m, 12H, H-9 R2, H-17 R1, H-15 R1/Enol, H-11 R1 or R2), 1.53–1.47 (m, 11H, H-9 Enol, H-8 R1, C-17 Enol/R2, H-15 R2), 1.47–1.41 (m, 2H, H-8 R2, H-10 Enol), 1.39–1.33 (m, 1H, H-8 Enol), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-4' R2), 1.26–1.15 (m, 10H, H-11 Enol, H-4' Enol/R1, H-12 R1), 1.15–1.09 (m, 1H, H-9 R1), 1.07 (s, 3H, H-12 R2), 1.06–0.98 (m, 1H, H-9 R2), 0.98–0.93 (m, 1H, H-10 R1), 0.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, H-16 R1), 0.88–0.84 (m, 14H, H-16 R2, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H-9 R1, H-10 R2), 0.84–0.79 (m, 14H, H-16 Enol, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H-10 Enol, H-7 R2), 0.79–0.75 (m, 12H, H-12 Enol, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 0.69 (q,  $J = 12.1$  Hz, 1H, H-7 Enol), 0.57 (q,  $J = 12.5$  Hz, 1H, H-9 Enol), 0.08 (s, 3H, Si-Me), 0.07 (s, 3H, Si-Me), 0.03 (s, 3H, Si-Me), 0.01 – –0.01 (m, 9H, Si-Me, Si-Me Enol);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 207.2 (C-1 R1), 207.1 (C-1 R2), 184.5 (C-1 Enol), 174.6 (CONR<sub>2</sub> Enol), 170.6 (CONR<sub>2</sub> R2), 170.6, 170.2, 169.7 (3x COOMe R1, R2, Enol), 169.2 (CONR<sub>2</sub> R1), 147.0 (Ar-C-4 R2), 146.9 (Ar-C-4 Enol), 146.8 (Ar-C-1 R2), 146.6 (Ar-C-1 Enol), 146.1 (Ar-C-1 R1), 132.9 (C-4 Enol), 131.6 (C-13 Enol), 131.3 (C-4 R2), 131.2 (C-13 R2), 131.1 (C-4 R1), 131.0 (C-13 R1), 127.7 (Ar-C2/6 R1), 127.5 (Ar-C2/6 Enol), 127.3 (Ar-C-2/6 R2), 127.1 (C-14 R1), 126.6 (C-5 R2), 126.5 (C-14 R2), 125.6 (C-5 Enol), 123.8 (Ar-C-3/5 R2), 123.7 (Ar-C-3/5 Enol), 123.4 (Ar-C-3/5 R1), 87.7 (C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 70.4 (C-3' R2), 69.8 (C-3' Enol), 68.0 (C-3' R1), 66.4 (C-2' R1), 61.8 (C-2' R2), 61.6 (C-2' Enol), 56.3 (C-3 Enol), 54.3 (C-3 R1), 54.3 (C-2 R1), 54.2 (C-2 R2), 53.9 (C-3 R2), 52.3 (COOMe R1), 52.3 (COOMe Enol), 52.1 (COOMe R2), 51.3 (Ar-CH<sub>2</sub> Enol), 50.7 (Ar-CH<sub>2</sub> R2), 47.9 (Ar-CH<sub>2</sub> R1), 46.7 (CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> R1), 46.6 (C-2 Enol), 45.5 (CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> R2), 42.3 (C-7 Enol), 42.3 (C-7), 42.2 (C-7), 39.7 (C-11 R1), 39.6 (C-11 R2), 39.6 (C-11 Enol), 39.3, 39.2, 39.1 (3x C-6 R1, R2, Enol), 35.7 (C-9 Enol/R1), 35.6 (C-9 R2), 33.5 (C-8 R1), 33.5 (C-8 R2), 33.3 (C-8 Enol), 27.3 (C-10 Enol), 27.3 (C-10 R1), 27.2 (C-10 R2), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.7 (C-17), 22.6 (C-16), 22.6 (C-16), 22.6 (C-16), 22.3 (C-17 R1), 22.3 (C-17 R2), 21.3 (C-4' Enol), 21.3 (C-4' R1), 21.0 (C-4' R2), 18.0, 17.9 (C-15 R1/Enol), 17.9, 17.8, 17.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1/R2/Enol), 17.8 (C-15 R2), 17.2 (C-12 R1), 17.0 (C-12 R2), 16.7 (C-12 Enol), –4.1 (Si-Me), –4.3 (Si-Me), –4.4 (Si-Me), –4.8 (Si-Me), –5.2 (Si-Me), –5.3 (Si-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 669.5 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 691.3 (14) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 691.3755; gefunden 691.3770.

**(3Z,5R)-5-[(1S)-1-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy]ethyl]-3-(hydroxy{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methylidene)-1-(4-nitrobenzyl)pyrrolidin-2,4-dion (**196**):**



Amid **195** (100 mg, 0.15 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem *t*BuOH (800  $\mu$ L) gelöst. KO*t*Bu (20.2 mg, 0.18 mmol, 1.20 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung 40 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit konz. NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) und EtOAc (10 mL) versetzt und die Phasen separiert. Die organische Phase wurde mit konz. NaCl (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/Et<sub>2</sub>O, Isolera One) wurde Tetramsäure **196** als farbloses Öl (89 mg, 94%) erhalten (Das NMR zeigt eine Mischung verschiedener Enolformen. Hauptform (A), Minderform (B)):

**Ausbeute:** 89 mg (0.14 mmol, 94%) farbloses Öl.

C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si (636.91 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (Pentane/Et<sub>2</sub>O, 6:4);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (PE/Et<sub>2</sub>O; 5–40% 1–8 SV; **196** bei 8 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2926, 2859, 1793, 1697, 1567, 1524, 1345;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -53.1 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

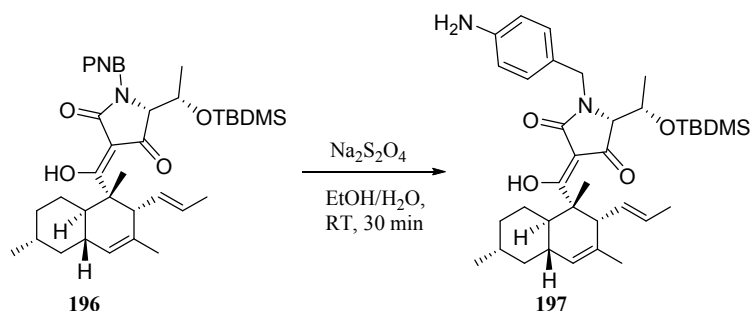
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 17.09 (s, 0.05H, Enol-OH), 17.00 (s, 0.26H, Enol-OH), 16.22 (s, 0.85H, Enol-OH), 8.23–8.20 (m, 1H, *m*-Ar-H B), 8.19–8.16 (m, 2H, *m*-Ar-H A), 7.48–7.42 (m, 3H, *o*-Ar-H), 5.34–5.24 (m, 1.5H, H-14 A, H-14 B), 5.19 (s, 1H, H-5 B, Ar-CH<sub>2</sub> B), 5.17–5.10 (m, 2.5H, H-5, H-13 A/B), 4.87 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.74 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.71–4.62 (m, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> B), 4.33–4.22 (m, 1.5H, H-6' A/B), 3.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5' A), 3.43 (d, *J* = 9.5 Hz, 1.5H, H-3 A, H-5' B), 3.01 (m, 0.5H, H-3 B), 1.97–1.91 (m, 0.5H, H-10 B), 1.91–1.84 (m, 1H, H-10 A), 1.84–1.74 (m, 4.5H, H-6, H-7, H-9), 1.71–1.64 (m, 1.5H, H-11), 1.59 (m, 6H, H-17, H-15 B), 1.56 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H, H-15), 1.53–1.49 (m, 1.5H, H-8), 1.46–1.42 (m, 4.5H, H-12), 1.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, H-7' B), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-7' A), 1.15–1.07 (m, 1.5H, H-9 A, H-10 B), 1.06–0.98 (m, 1.5H, H-10 A, H-9 B), 0.91 (m, 4.5H, H-16), 0.88 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> B), 0.87–0.84 (m, 1.5H, H-7), 0.82 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> A), 0.06 (s, 1H, Si-Me B), 0.02 (s, 1H, Si-Me B), 0.00 (s, 3H, Si-Me A), -0.05 (s, 3H, Si-Me A);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 203.5 (C-1), 197.1 (C-4'), 189.5 (C-4' B), 168.6 (C-2'), 147.6 (Ar-C-4 B), 147.3 (Ar-C-4), 145.5 (Ar-C-1), 143.9 (Ar-C-1 B), 132.1 (C-4), 131.1 (C-13), 130.6 (C-13 B), 127.9 (Ar-C-2, Ar-C-6), 127.5 (C-14), 126.1 (C-5 B), 125.7 (C-5), 124.2 (Ar-C-3/5 B), 124.0 (Ar-C-3/5), 106.5 (C-3'), 68.8 (C-5' B), 68.5 (C-6' B), 68.0 (C-6'), 67.4 (C-5'), 50.7 (C-2), 49.9 (C-3 A), 49.5 (C-3 B), 46.7 (Ar- $\text{CH}_2$  A), 45.5 (Ar- $\text{CH}_2$  B), 42.7 (C-7), 39.9 (C-11), 39.0 (C-6), 36.0 (C-9), 33.6 (C-8), 28.3 (C-10 B), 28.0 (C-10), 26.0 (C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  B), 25.7 (C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 22.7 (C-16), 22.3 (C-17), 21.7 (C-7'), 18.1 (C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  B), 18.0 (C( $\text{CH}_3$ ) $_3$  A), 18.0 (C-3'''), 14.5 (C-12), -4.2 (Si-Me), -5.4 (Si-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 637.4 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si} + \text{Na}]^+$  659.3492; gefunden 659.3481.

**(3Z,5R)-1-(4-Aminobenzyl)-5-[(1S)-1-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]-3-(hydroxy{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methyliden)pyrrolidin-2,4-dion (197):**



$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (297 mg, 1.45 mmol, 3.00 Äq.) wurde in Wasser (13 mL) gelöst und zu einer Lösung von Verbindung **196** (308 mg, 0.48 mmol, 1.00 Äq.) in EtOH (26 mL) gegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei 55 °C wurde EtOH am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (10 mL) aufgenommen und die Phasen wurden getrennt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (10 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen nach Waschen mit konz. NaCl über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (258 mg) wurde als oranger Feststoff erhalten. Eine massenspektrometrische Analyse zeigte neben dem erwarteten Produkt auch das desilylierte Analogon. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Eine analytische Probe (21 mg) wurde per Umkehrphasenchromatographie ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , 5% auf 100% MeCN, Isolera One) gereinigt. Es wurde Produkt **197** (7.7 mg, 36%) neben desilyliertem Produkt (8.0 mg, 46%) isoliert (Die NMR Spektren zeigen eine Mischung verschiedener Enol-Formen, Hauptenol A und Minderenol B):

$R_f$  = 0.17 (CH/EtOAc, 8:2);

$t_R$  (Isolera One) = ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ ; 5–85% 1–28 SV, 85–100% 33–36 SV; **197** bei 38 SV, desyl. 29 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2950, 2928, 2858, 1759, 1683, 1625, 1565, 1518, 1472, 1255, 970, 835, 777;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -38.5° (c = 0.33, CHCl<sub>3</sub>);

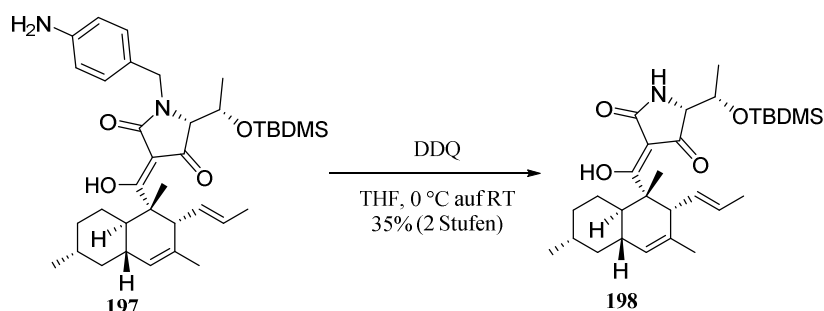
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.06–7.01 (m, 1H, *o*-Ar-H B), 6.99–6.94 (m, 2H, *o*-Ar-H), 6.66–6.60 (m, 3H, *m*-Ar-H A/B), 5.40–5.33 (m, 1H, H-14), 5.24 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>, H-14 B), 5.18–5.09 (m, 4H, H-5 A/B, Ar-CH<sub>2</sub> B, H-13 A/B), 4.26–4.17 (m, 2H, H-6', Ar-CH<sub>2</sub> B), 4.02 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.66 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.63 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-5'), 3.55 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-3), 3.42 (s, 1H, H-5' B), 3.07–2.97 (m, 1H, H-3 B), 2.00–1.93 (m, 1H, H-10 B), 1.92–1.86 (m, 1H, H-10), 1.85–1.72 (m, 5H, H-6 A/B, H-7 A/B, H-9 A/B), 1.70–1.64 (m, 1H, H-10 A/B), 1.63 (s, 3H, H-17), 1.58 (s, 3H, H-17 B, H-15 B), 1.54 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 3H, H-15), 1.49 (s, 4H, H-12 A, H-8 A/B), 1.42 (s, 2H, H-12 B), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-7' B), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-7'), 1.16–1.07 (m, 2H, H-9 B/A), 1.07–0.98 (m, 2H, H-10 B/A), 0.91 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 5H, H-16 A/B), 0.89 (s, 5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> B, H-7 A/B), 0.81 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 2H, Si-Me B), 0.01 (s, 4H, Si-Me A/B), -0.06 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (150.9MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 203.5 (C-1), 197.2 (C-4'), 190.2 (C-4' B), 168.3 (C-2'), 146.1 (Ar-C-4 B), 145.8 (Ar-C-4), 132.4 (C-4), 131.2 (C-13), 130.8 (C-13 B), 129.5 (Ar-C-2/6 B), 129.0 (Ar-C-2/6), 127.6 (C-14), 127.5 (C-14 B), 127.0 (Ar-C-1), 126.0 (C-6 B), 125.6 (C-6), 125.6 (Ar-C-1 B), 115.4 (Ar-C-3/5 B), 115.4 (Ar-C-3/5), 107.2 (C-3'), 68.5 (C-6' B), 68.0 (C-6'), 67.6 (C-5' B), 64.8 (C-5'), 50.7 (C-2), 49.9 (C-3), 49.4 (C-3 B), 45.2 (Ar-CH<sub>2</sub>), 45.0 (Ar-CH<sub>2</sub> B), 42.8 (C-7), 42.6 (C-7 B), 40.1 (C-11), 39.8 (C-11 B), 39.4 (C-6 B), 38.9 (C-6), 36.0 (C-9), 35.9 (C-9 B), 33.7 (C-8 B), 33.7 (C-8), 28.4 (C-10 B), 28.1 (C-10), 26.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> B), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.70 (C-16), 22.68 (C-16 B), 22.44 (C-17 B), 22.40 (C-17), 21.30 (C-7'), 18.15 (C-15 B), 18.05 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.94 (C-15), 14.5 (C-12), 13.8 (C-12 B), -4.3 (Si-Me), -4.4 (Si-Me B), -4.6 (Si-Me B), -5.2 (Si-Me);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 607.4 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 607.3931; gefunden 607.3930.

**(3*Z*,5*R*)-5-[(1*S*)-1-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy]ethyl]-3-(hydroxy{(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*-octahydronaphthalen-1-yl}methyliden)pyrrolidin-2,4-dion (**198**):**



Verbindung **197** (238 mg, 0.39 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (2.9 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung von DDQ (91 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1.0 mL) wurde langsam zutropft und 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in MeCN aufgenommen, filtriert und über Umkehrphasenchromatographie (Wasser/MeCN, 5% auf 95% MeCN, Isolera One) gereinigt. Das Produkt **198** (76 mg, 39%) wurde neben einer kleinen Menge Endverbindung **137** (8.4 mg, 6%) gewonnen (Die NMR-Spektren zeigen eine Mischung verschiedener Enolformen, Hauptform A und Minderform B):

**Ausbeute:** 76 mg (0.15 mmol, 39%, 2 Stufen) gelber, amorpher Feststoff.

$C_{29}H_{47}NO_4Si$  (501.78 g/mol).

$R_f = 0.27$  (CH/EtOAc, 9:1);

$t_R$  (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN; 5–95% 1–90 SV, **198** bei 92 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3338–3240, 2949, 2927, 2857, 1732, 1692, 1599, 1451, 1376, 811, 777;

$[\alpha]_D^{22} = -91.6$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

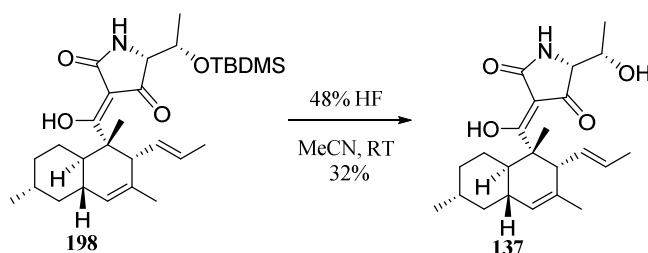
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.15 (s, 1H, NH A), 5.83 (s, 0.6H, NH B), 5.31 (dq,  $J = 15.1, 6.4$  Hz, 0.6H, H-14 B), 5.26–5.04 (m, 4.2H, H-14 A, H-13 A/B, H-5 A/B), 4.18–4.09 (m, 0.6H, H-6' B), 3.89–3.79 (m, 1.6H, H-5' B, H-6' A), 3.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-5' A), 3.38 (d,  $J = 9.5$  Hz, 0.6H, H-3 B), 3.08–2.95 (m, 1H, H-3 A), 1.98–1.87 (m, 1.6H, H-10 A/B), 1.87–1.70 (m, 4.8H, H-7 A/B, H-6 A/B, H-9 A/B), 1.70–1.62 (m, 1.6H, H-10 A/B), 1.59 (s, 4.8H, H-17 A/B), 1.56 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H, H-15 A), 1.52 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 1.8H, H-15 B), 1.47 (s, 3H, H-12 A), 1.44–1.38 (m, 4.8H, H-12 B, H-7' A), 1.29 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1.8H, H-7' B), 1.16–0.95 (m, 3.2H, H-9 A/B, H-10 A/B), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 4.8H, H-16 A/B), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> A), 0.87–0.82 (m, 1.6H, H-7 A/B), 0.79 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> B), 0.08 (s, 3H, Si-Me A), 0.06 (s, 3H, Si-Me A), 0.03 (s, 3H, Si-Me B), -0.02 (s, 2H, Si-Me B);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 204.2 (C-1 A), 197.6 (C-4' B), 190.1 (C-4' A), 178.8 (C-2' A), 169.4 (C-2' B), 132.4 (C-4 A), 132.0 (C-4 B), 131.0 (C-13 B), 131.0 (C-13 A), 127.8 (C-14 B), 127.5 (C-14 A), 125.9 (C-5 A), 125.6 (C-5 B), 106.9 (C-3' B), 100.66 (C-3' A), 69.0 (C-6' A), 67.7 (C-6' B), 66.5 (C-5' A), 63.7 (C-5' B), 50.8 (C-2 A), 49.7 (C-3 B), 49.6 (C-3 A), 42.8 (C-7 B), 42.7 (C-7 A), 40.0 (C-11 A), 39.8 (C-11 B), 39.2 (C-6 A), 39.1 (C-6 B), 36.0 (C-9 B), 35.9 (C-9 A), 33.7 (C-8 A/B), 28.4 (C-10 A), 28.0 (C-10 B), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> A), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> B), 22.7 (C-16 B), 22.7 (C-16 A), 22.4, 22.4 (C-17 A/B), 21.6 (C-7' A), 21.3 (C-7' B), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> A/B), 18.0 (C-15 A), 17.9 (C-15 B), 14.3 (C-12 A), 13.7 (C-12 B), -4.1 (Si-Me A), -4.2 (Si-Me B), -4.6 (Si-Me B), -5.2 (Si-Me B);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 502.7 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 524.4 (36)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

HRMS (ESI): berechnet für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{Si} + \text{H}]^+$  502.3353; gefunden 502.3364.

**(3Z,5R)-5-[(1S)-1-Hydroxyethyl]-3-(hydroxy{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,3,6-trimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methyliden)pyrrolidin-2,4-dion (137):**



HF (734  $\mu\text{L}$ , 48 wt% in Wasser) wurde zu einer Lösung des Silylethers **198** (52 mg, 104  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in MeCN (2 mL) getropft und 30 min bei RT gerührt.  $\text{NaHCO}_3$  (1.69 g) wurde portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung zwischen Wasser (10 mL) und EtOAc (15 mL) partitioniert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch eine Präparative HPLC ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , 5:95) an  $\text{C}_{18}$ -Umkehrphasenmaterial gereinigt. 5',6'-*epi*-Hymenosetin (**137**, 12.8 mg, 32%) wurde als farbloses Lyophilisat erhalten.

**Ausbeute:** 12.8 mg (33.0  $\mu\text{mol}$ , 32%) farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4$  (387.52 g/mol).

$R_f$  = 0.67 (Kieselgel, EtOAc/MeOH, 7:3);

$t_R$  (prep HPLC) = ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , 20–95% in 10 min, **137** bei 4.5min);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3439, 3270, 2950, 2917, 2847, 1658, 1565, 1451, 1378;

$[\alpha]_D^{22} = -195.8$  ( $c = 0.10$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

ECD (MeOH,  $\lambda_{\text{nm}}$  (Mol. CD)) = 240 (-0.2), 280 (-5.0);

$^1\text{H NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.09 (s, 1H, NH), 5.33–5.21 (m, 1H, H-14), 5.18–5.08 (m, 2H, H-13, H-5), 4.15–4.08 (br m, 1H, H-6'), 3.78–3.72 (br m, 1H, H-5'), 3.07 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-3), 2.36 (s, 1H, OH), 1.94 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-10), 1.86–1.72 (m, 3H, H-7, H-6, H-9), 1.71–1.65 (m, 1H, H-11), 1.60 (s, 3H, H-17), 1.55–1.48 (m, 4H, H-15, H-8), 1.44 (s, 3H, H-12), 1.34–1.28 (br m, 3H, H-7'), 1.18–0.99 (m, 2H, H-9, H-10), 0.94–0.83 (m, 4H, H-16, H-7);

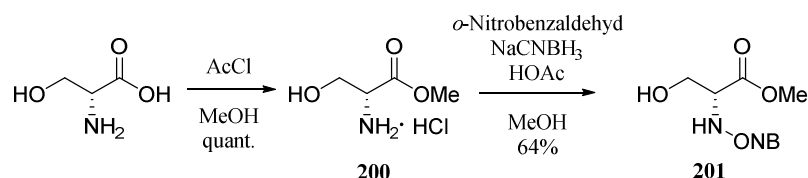
$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 200.5 (C-1), 191.4 (C-4'), 179.6 (C-2'), 132.1 (C-4), 130.6 (C-13), 127.9 (C-14), 125.7 (C-5), 100.8 (C-3'), 67.7 (C-6'), 64.9 (C-5'), 49.7 (C-2), 49.6 (C-3), 42.7 (C-7), 39.9 (C-11), 39.1 (C-6), 35.9 (C-9), 33.7 (C-8), 28.4 (C-10), 22.7 (C-16), 22.3 (C-17), 19.6 (C-7'), 17.9 (C-15), 13.8 (C-12);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 388.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 410.1 (19)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  388.2482; gefunden 388.2488.

### 5.2.11 Synthese des *epi*-Trichosetins

#### *N*-(2-Nitrobenzyl)-D-serinmethylester (**201**).



D-Serin (2.00 g, 19.0 mmol) wurde in MeOH (65 mL) gelöst und tropfenweise mit Acetylchlorid (12 mL) versetzt. Die Lösung wurde 16 h refluxiert und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. D-Serinmethylester-Hydrochlorid (**200**, 2.69 g, 19.0 mmol, quant.) wurde als farbloser Schaum gewonnen.

D-Serinmethylester-Hydrochlorid (**200**, 1.00 g, 6.43 mmol, 1.00 Äq.) und *ortho*-Nitrobenzaldehyd (1.07 g, 7.07 mmol, 1.10 Äq.) wurden in MeOH (35 mL) gelöst. Nach Zugabe von DIPEtOAc (1.66 g, 12.8 mmol, 2.00 Äq.) wurde die Lösung 30 min gerührt, bevor AcOH (1.16 g, 19.3 mmol, 3.00 Äq.) und  $\text{NaCNBH}_3$  (95%, 638 mg, 9.64 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben wurden. Nach 18-stündigem Rühren bei RT wurde  $\text{NaHCO}_3$  (2.16 g, 25.7 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser (25 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL) partitioniert und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach einer Kieselgel-Säulenchromatographie (CH/EtOAc, 1:1) wurde der Aminosäurebaustein **201** als gelb-oranges Öl erhalten (1.05 g, 4.14 mmol, 64%):

D-Serinmethylester (**200**):

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2918, 1745, 1592, 1510, 1243, 1093, 1038, 967;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) = 4.01 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-2), 3.83 (qd,  $J$  = 11.9, 3.9 Hz, 2H, H-3), 3.70 (s, 3H, COOMe);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 169.3 (C-1), 60.6 (C-3), 56.1 (COOMe), 53.8 (C-2);

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[201]</sup>

*N*-(2-Nitrobenzyl)-D-serinmethylester (**201**):

**R<sub>f</sub>** = 0.11 (CH/EtOAc, 1:1);

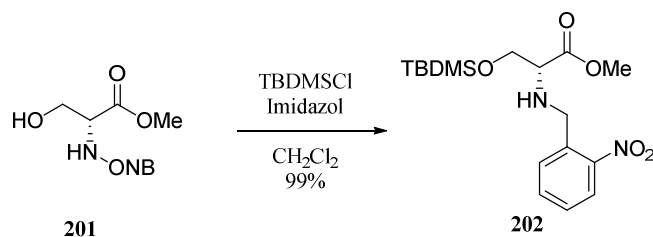
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3347, 2953, 1735, 1525, 1437, 1346, 1203, 1060, 858, 790, 732;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = +3.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.97 – 7.87 (m, 1H, H-3'), 7.63 – 7.53 (m, 2H, H-5', H-6'), 7.43 (ddd,  $J$  = 8.1, 5.8, 3.1 Hz, 1H, H-4'), 4.14 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.07 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 3.80 (dd,  $J$  = 11.0, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, COOMe), 3.64 (dd,  $J$  = 11.0, 6.4 Hz, 1H, H-3), 3.43 (dd,  $J$  = 6.4, 4.3 Hz, 1H, H-2), 2.60 (br s, 2H, OH, NH);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.1 (C-1), 149.3 (C-2'), 134.6 (C-1'), 133.3 (C-5'), 131.3 (C-6'), 128.6 (C-4'), 125.0 (C-3'), 62.8 (C-3), 62.6 (C-2), 52.4 (COOMe), 49.5 (ArCH<sub>2</sub>);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 255.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 277.0 (3) [M + Na]<sup>+</sup>.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(2-nitrobenzyl)-*D*-serinmethylester (**202**).**

Verbindung **201** (686 mg, 2.69 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (367 mg, 5.40 mmol, 1.20 Äq.) wurden in trockenem DCM (9 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre mit TBDMSCl (488 mg, 3.24 mmol, 2.00 Äq.) versetzt. Nach 12-stündigem Rühren bei RT wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit DCM (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 9:1) wurde Aminosäureester **202** als farbloses Öl gewonnen (988 mg, 2.69 mmol, 99%).

**Ausbeute:** 988 mg (2.69 mmol, 99%) farbloses Öl.

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si (368.51 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (CH/EtOAc, 1:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2930, 2857, 1739, 1526, 1463, 1354, 1254, 1095, 834, 777, 728;

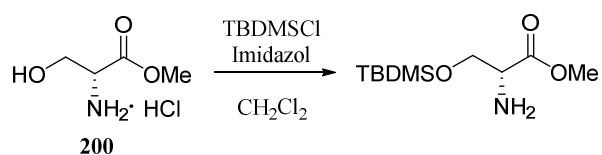
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +2.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.91 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, Ar-H-3), 7.65 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, Ar-H-6), 7.55 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, Ar-H-5), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 1.4 Hz, 1H, Ar-H-4), 4.19 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.00 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.86 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H, H-3a), 3.79 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H, H-3b), 3.69 (s, 3H, COOMe), 3.36 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-2), 2.44 (s, 1H, NH), 0.84 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, Si-Me), 0.00 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.5 (C-1), 149.2 (C-2-Ar), 135.5 (C-1-Ar), 133.2 (C-5-Ar), 130.9 (C-6-Ar), 128.0 (C-4-Ar), 124.8 (C-3-Ar), 64.7 (C-3), 62.9 (C-2), 51.90 (COOMe), 49.0 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.4 (SiMe), -5.5 (SiMe);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 369.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si + H]<sup>+</sup> 369.1846; gefunden 369.1849.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*D*-serinmethylester.**

Nach Novachek *et al.*<sup>[202]</sup>: *D*-Serinmethylester-Hydrochlorid (1.00 g, 6.43 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (1.31 g, 19.3 mmol, 3.00 Äq.) wurden in DCM (20 mL) 30 min bei RT bis zum vollständigen Lösen gerührt. TBDMSCl (1.16 g, 7.70 mmol, 1.20 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Wasser (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde über Kieselgelchromatographie (100% Ethylacetat) gereinigt. Der TBDMS-geschützte Serinmethylester wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (755 mg, 3.23 mmol, 50%):

**Ausbeute:** 755 mg (3.23 mmol, 50%) farblose Flüssigkeit.

C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Si (233.38 g/mol).

$R_f = 0.21$  (Kieselgel, EtOAc/CH, 9:1);

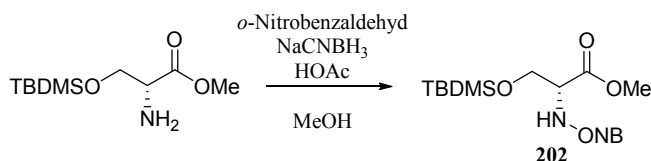
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2929, 2857, 1746, 1680, 1464, 1256, 1111, 837, 778;

$[\alpha]_D^{31} = +7.3$  (c = 0.15; CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY, HSQC. HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 3.90 (dd,  $J = 9.7, 4.5$  Hz, 1H, H-3a), 3.79 (dd,  $J = 9.7, 3.8$  Hz, 1H, H-3b), 3.71 (s, 3H, COOMe), 3.51 (pseudo-t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 1.70 (s, br, 2H, NH), 0.86 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3H, Si-Me), 0.02 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 174.7 (C-1), 65.5 (C-3), 56.6 (C-2), 52.1 (COOMe), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.4 (SiMe), -5.5 (SiMe);

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[202]</sup>

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(2-nitrobenzyl)-*D*-serinmethylester (202).**

Zu einer Lösung von *O*-TBDMS-*D*-Serinmethylester (600 mg, 2.57 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (15 mL) wurden *p*-Nitrobenzaldehyd (427 mg, 2.83 mmol, 1.10 Äq.) und Essigsäure (308 mg, 5.14 mmol, 2.00 Äq.) gegeben. Nach 30 min Rühren bei RT wurde NaCNBH<sub>3</sub> (95%, 255 mg,

3.86 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Mischung für weitere 18 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> (650 mg, 7.71 mmol, 3.00 Äq.) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (20 mL) und DCM (40 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit DCM (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung durch Kieselgelchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 5% Ethylacetat) wurde die geschützte Aminosäure als blassgelbe Flüssigkeit gewonnen (918 mg, 2.49 mmol, 97%):

**Ausbeute:** 918 mg (2.49 mmol, 97%) blassgelbe Flüssigkeit.

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si (368.51 g/mol).

R<sub>f</sub> = 0.26 (CH/EtOAc, 9.5:0.5);

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2930, 2857, 1742, 1528, 1463, 1359, 1254, 1109, 837;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2.4 (c = 1.0; CHCl<sub>3</sub>);

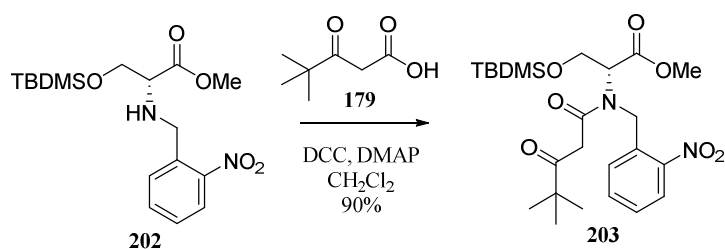
**<sup>1</sup>H NMR, COSY, HSQC, HMBC** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.91 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, Ar-H-3), 7.65 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, Ar-H-6), 7.55 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, Ar-H-5), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 1.4 Hz, 1H, Ar-H-4), 4.19 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.00 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.86 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H, H-3a), 3.79 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H, H-3b), 3.69 (s, 3H, COOMe), 3.36 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-2), 2.44 (s, 1H, NH), 0.84 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, Si-Me), 0.00 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 173.5 (C-1), 149.2 (C-2-Ar), 135.5 (C-1Ar), 133.2 (C-5-Ar), 130.9 (C-6-Ar), 128.0 (C-4-Ar), 124.8 (C-3-Ar), 64.7 (C-3), 62.9 (C-2), 51.9 (COOMe), 49.0 (CH<sub>2</sub>Ar), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.4 (SiMe), -5.51 (SiMe);

MS (ESI): *m/z* (%) = 369.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si + H]<sup>+</sup> 369.1846; gefunden 369.1849.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(4,4-dimethyl-3-oxopentanoyl)-*N*-(2-nitrobenzyl)-*D*-serinmethylester (**203**).**



Aminosäure **202** (256 mg, 0.69 mmol, 1.00 Äq.) und  $\beta$ -Ketosäure **179** (100 mg, 0.69 mmol, 1.00 Äq.) wurden in trockenem DCM (1.0 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung

von DCC (157 mg, 0.76 mmol, 1.01 Äq.) und DMAP (5.0 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äq.) in DCM (1.0 mL) zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 18 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Aceton aufgenommen und durch erneute Filtration vom restlichen Dicyclohexylharnstoff befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Umkehrphasenmaterial (MeCN/H<sub>2</sub>O, Isolera One) wurde das Produkt als blassgelber Schaum erhalten (308 mg, 0.62 mmol, 90%):

**Ausbeute:** 308 mg (0.62 mmol, 90%) blassgelber Schaum.

C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si (494.66 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (Pent/Et<sub>2</sub>O, 7:3);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% 1–16 SV, **203** bei 9 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2932, 2858, 1748, 1706, 1610, 1581, 1528, 1342, 838, 780, 728;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>30</sup>** = +9.6 (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 14.33 (s, 1H, Enol-OH), 8.12 (dt, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2H, Ar-H3 Enol, R1), 8.08 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 0.5H, Ar-H3 R2), 7.98 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, Ar-H6 R1), 7.87 – 7.81 (m, 1H, Ar-H6 Enol), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 0.5H, Ar-H6 R2), 7.70 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, Ar-H5 R1), 7.67 – 7.60 (m, 1.5H, Ar-H5 Enol, R2), 7.51 – 7.43 (m, 2H, Ar-H4 Enol, R1), 7.37 (ddd, *J* = 8.6, 7.4, 1.4 Hz, 1H, Ar-H4 R2), 5.27 – 5.06 (m, 4.5H, Ar-CH<sub>2</sub> ab Enol, R1, Ar-CH<sub>2</sub> a R2), 5.01 (d, *J* = 18.1 Hz, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> b R2), 4.82 (s, 2H, C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol, H-2 R1), 4.58 (dd, *J* = 6.9, 3.2 Hz, 1H, H-2 Enol), 4.47 (dd, *J* = 6.5, 3.9 Hz, 0.5H, H-2 R2), 4.28 – 4.15 (m, 2.5H, H-3 a Enol, R1, R2), 4.07 – 3.95 (m, 3H, H-3 b Enol, R1, R2, H-2' a R2), 3.79 (d, *J* = 16.8 Hz, 0.5H, H-2' b R2), 3.75 (s, 3H, COOMe R1), 3.73 (s, 3H, COOMe Enol), 3.66 (s, 1.5H, COOMe R2), 3.56 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-2' a R1), 3.48 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H-2' b R1), 1.22 (s, 4.5H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 1.07 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 0.99 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 0.80 (s, 9H, Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 0.79 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 0.77 (s, 4.5H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 0.01 (s, 3H, Si-Me Enol), -0.03 (s, 3H, Si-Me Enol), -0.05 (s, 1.5H, Si-Me R2), -0.07 (s, 3H, Si-Me R1), -0.09 (s, 3H, Si-Me R1), -0.12 (s, 1.5H, Si-Me R2);

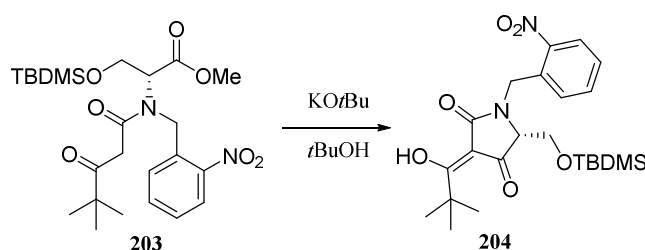
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 210.4 (C-3' R2), 208.7 (C-3' R1), 187.1 (C-3' Enol), 174.1 (C-1' Enol), 169.9 (C-1 Enol/R1), 169.7 (C-1' R1), 169.4 (C-1 Enol/R1), 169.2 (C-1 R2), 169.0 (C-1' R2), 147.7, 147.54, 147.50 (Ar-C2 Enol, R1, R2), 134.4 (Ar-C1 R2), 134.2 (Ar-C5 R1), 133.84 (Ar-C5 Enol), 133.83 (Ar-C1 Enol, R2), 133.7 (Ar-C5 R2), 129.2 (Ar-C6 R1), 129.1 (Ar-C6 Enol), 128.7 (Ar-C6 R2), 128.6, 128.2 (Ar-C4 Enol, R1), 127.4 (Ar-C4 R2), 125.6, 125.3 (Ar-C3 Enol, R1), 125.1 (Ar-C3 R2), 83.2 (C=CH-CONR<sub>2</sub>), 63.1 (C-2 R2), 62.3, 62.2 (C-3 Enol, R1), 61.9 (C-3 R2), 61.1 (C-2 Enol), 60.4 (C-3 R1), 52.7 (Ar-CH<sub>2</sub> R1), 52.5 (COOMe R1), 52.4

(COOMe Enol), 50.7 (COOMe R2), 50.0 (Ar-CH<sub>2</sub> Enol), 46.2 (Ar-CH<sub>2</sub> R2), 45.1 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 44.9 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 44.3 (C-2' R2), 42.9 (C-2' R1), 37.0 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 27.6 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 26.4 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 26.2 (CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 25.79 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), 25.76 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol), 25.70 (Si-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Enol, R1), 18.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), -5.62 (SiMe), -5.64 (SiMe), -5.70 (SiMe), -5.73 (SiMe), -5.75 (SiMe), -5.81 (SiMe);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 495.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 517.2 (20) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 517.2346; gefunden 517.2343.

**(3Z,5R)-5-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyliden)-1-(2-nitrobenzyl)pyrrolidin-2,4-dion (**204**).**



$\beta$ -Ketoamid **203** (280 mg, 0.57 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem *t*BuOH (3.5 mL) gelöst und mit KO*t*Bu (76 mg, 0.68 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde konz. NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) zugegeben und 5 min gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc (50 mL) versetzt und filtriert. Nach Waschen mit konz. NaCl (10 mL) wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Umkehrphasenmaterial (MeCN/H<sub>2</sub>O, Isolera One) konnte Tetramsäure **204** als leicht gelbliches Lyophilisat gewonnen werden (170 mg, 0.37 mmol, 65%).

**Ausbeute:** 170 mg (0.37 mmol, 65%) blassgelbes Lyophilisat.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si (462.62 g/mol).

$R_f$  = 0.27 (Pent/Et<sub>2</sub>O, 6:4);

$t_R$  (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% 1–11 SV, **204** bei 6 und 12 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3337, 2954, 2930, 2858, 1660, 1597, 1526, 1427, 1358, 836, 777, 727;

$[\alpha]_D^{31}$  = +12.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.88 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, Ar-H3), 7.47 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, Ar-H5), 7.40 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, Ar-H6), 7.34 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, Ar-H4), 5.02 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a), 4.72 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b), 3.85 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H, H-6 a), 3.73 (br s, 1H, H-

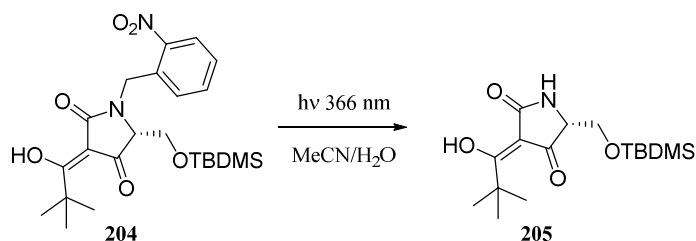
6 b), 3.43 (br s, 1H, H-5), 1.16 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.72 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0.07 (s, 3H, SiMe), -0.12 (s, 3H, SiMe);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 204.7 (C-3-CO), n.d. (C-4), n.d. (C-2), 148.2 (Ar-C2), 134.4 (Ar-C1), 133.6 (Ar-C5), 129.8 (Ar-C6), 128.0 (Ar-C4), 124.9 (Ar-C3), n.d. (C-3), 65.6 (C-5), 64.1 (C-6), 43.1 (CO(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 42.6 (Ar-CH<sub>2</sub>), 26.0 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.5 (SiMe), -5.5 (SiMe);

MS (ESI): *m/z* (%) = 463.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 485.2 (6) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si + H]<sup>+</sup> 463.2259; gefunden 463.2260.

**(3*Z*,5*R*)-5-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyliden)pyrrolidin-2,4-dion (**205**).**



Tetransäure **204** (35.0 mg, 75.7 μmol) wurde in MeCN (3.5 mL) gelöst und unter Ar-Atmosphäre im Ultraschallbad 5 Minuten entgast. Die Lösung wurde 50 Minuten im Photoreaktor (350 nm Emissionsmaximum) bei RT bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Umkehrphasenmaterial (MeCN/H<sub>2</sub>O, Isolera One) gereinigt. Die Tetransäure **205** wurde als braunes Öl erhalten (12.4 mg, 37.9 μmol, 50%).

**Ausbeute:** 12.4 mg (37.9 μmol, 50%) braunes Öl.

C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>Si (327.50 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (EtOAc/MeOH, 9:1);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% 1–16 SV, **205** bei 15 SV);

**IR** (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3291, 2956, 2931, 2858, 1652, 1574, 1463, 1364, 836, 776, 732;

**[α]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = +12.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**ECD** (MeOH, λ<sub>nm</sub> (Mol. CD)) = 204 (-2.87), 231 (+4.17), 282 (+3.37);

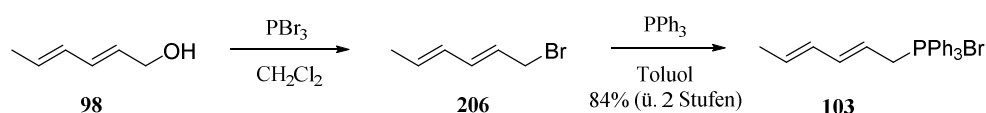
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.15 (s, 1H, NH), 3.93 (dd,  $J$  = 10.2, 3.1 Hz, 1H, H-6 a), 3.87 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.72 (dd,  $J$  = 10.2, 7.0 Hz, 1H, H-6 b), 1.33 (s, 9H, CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H, SiMe), 0.04 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H, SiMe);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 199.9 (C-3-CO), 190.4 (C-4), 178.7 (C-2), 99.1 (C-3), 63.5, 63.5 (C-5, C-6), 40.1 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.3 (SiMe), -5.4 (SiMe);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 328.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 250.2 (7) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 350.1764; gefunden 350.1772.

**(2E,4E)-Hexa-2,4-dien-1-yl(triphenyl)phosphoniumbromid (103).**



Nach einer Vorschrift von Theodorakis *et al.*<sup>[72]</sup> wurde PBr<sub>3</sub> (9.39 g, 34.6 mmol, 0.34 Äq.) in DCM (10 mL) gelöst und langsam bei -8 °C zu einer Lösung von (2E,4E)-Hexadien-1-ol (10.00 g, 102 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (20 mL) getropft. Die Lösung wurde 20 min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) verdünnt und mit kalter konz. NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 10 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es blieben 14.76 g (2E,4E)-Hexadienbromid als braunes Öl zurück, welches direkt weiter umgesetzt wurde. Das Rohprodukt wurde in trockenem Toluol (160 mL) gelöst und mit PPh<sub>3</sub> (26.68 g, 102 mmol, 1.11 Äq.) versetzt. Nach einer Woche Rühren bei RT wurde das Produkt durch Filtration gewonnen und mit einer kleinen Menge Toluol gewaschen. Nach 15-stündigem Trocknen unter reduziertem Druck wurde das Phosphoniumsalz **103** als beiger, kristalliner Feststoff erhalten (36.16 g, 84% über zwei Stufen):

**Ausbeute:** 36.16 g (37.9  $\mu$ mol, 84%, 2 Stufen) beiger, kristalliner Feststoff.

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrP (423.22 g/mol).

**Smb.:** 158–160 °C;

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3054, 3018, 2991, 1437, 1112, 996, 738, 723, 691;

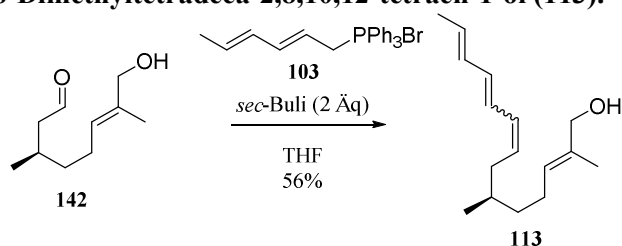
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.84 – 7.73 (m, 9H, Ar-H2/6, Ar-H4), 7.68 – 7.62 (m, 6H, Ar-H3/5), 6.33 (ddd,  $J$  = 15.5, 10.4, 5.3 Hz, 1H, H-3), 5.88 (ddt,  $J$  = 15.3, 10.4, 1.7 Hz, 1H, H-4), 5.63 (dq,  $J$  = 13.5, 6.7, 2.7 Hz, 1H, H-5), 5.33 – 5.21 (m, 1H, H-2), 4.72 (dd,  $J$  = 15.4, 7.5 Hz, 2H, H-1), 1.66 (ddd,  $J$  = 6.9, 3.0, 1.5 Hz, 3H, H-6);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 140.7 (d,  $J_{C,P}$  = 13.6 Hz, C-3), 135.1 (d,  $J_{C,P}$  = 2.9 Hz, Ar-C4), 133.9 (d,  $J_{C,P}$  = 9.8 Hz, Ar-C2/6), 132.7 (d,  $J_{C,P}$  = 4.6 Hz, C-5), 130.4 (d,  $J_{C,P}$  = 12.5 Hz, Ar-C3/5), 130.0 (d,  $J_{C,P}$  = 5.1 Hz, C-4), 118.1 (d,  $J_{C,P}$  = 85.5 Hz, Ar-C1), 113.2 (d,  $J_{C,P}$  = 11.2 Hz, C-2), 28.2 (d,  $J_{C,P}$  = 49.4 Hz, C-1), 18.2 (d,  $J_{C,P}$  = 1.5 Hz, C-6);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 343.2 (100)  $[\text{M} - \text{Br}]^+$ .

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[72]</sup>

**(2E,6R,8E,10E,12E)-2,6-Dimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraen-1-ol (113).**



Phosphoniumsalz **103** (10.04 g, 23.50 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (100 mL) suspendiert und *sec*-BuLi (33.6 mL, 1.4 M in Cyclohexan, 23.49 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  über 20 Minuten zugetropft. Nach 10-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von Aldehyd **142** (4.05 g, 23.79 mmol, 1.00 Äq.) in THF (60 mL) tropfenweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 20 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und anschließend 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit konz.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) versetzt und 20 Minuten stark gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase zwei Mal mit *n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  (je 40 mL, 3:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , Gradient 0% bis 40%  $\text{Et}_2\text{O}$ , Isolera One). Es wurde Verbindung **113** (3.14 g, 13.40 mmol, 56%) als blassgelbes, viskoses Öl erhalten. Das Produkt liegt als Mischung von *E/Z*-Isomeren vor (*E/Z*, 3:2):

**Ausbeute:** 3.14 g (13.4 mmol, 56%) blassgelbes Öl.

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$  (234.38 g/mol).

$R_f$  = 0.17 (Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 3:1);

$t_R$  (Isolera One) = (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 0–30%  $\text{Et}_2\text{O}$  2–10 SV, **113** bei 11 SV);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3322, 3013, 2956, 2913, 1454, 1377, 993;

$[\alpha]_D^{31} = -13.3$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.42 – 6.31 (m, 0.4H), 6.22 – 5.97 (m, 4.6H, H-9 bis H-13 *E/Z*), 5.76 – 5.57 (m, 1H, H-8 *E*), 5.43 – 5.33 (m, 1.4H, H-3 *E/Z*, H-8 *Z*), 3.99 (s, 2H, H-1 *E/Z*),

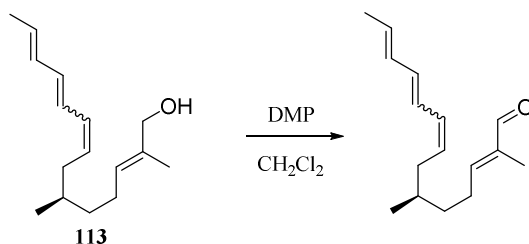
2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 3H), 1.94 (ddd,  $J = 12.7, 7.7, 6.7$  Hz, 1H), 1.78 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H-14 E oder Z), 1.75 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H, H-14 E oder Z), 1.66 (t,  $J = 1.3$  Hz, 3H, C-2-Me E/Z), 1.59 – 1.46 (m, 1H, H-6 E/Z), 1.45 – 1.33 (m, 1H, H-5a E/Z), 1.25 – 1.13 (m, 1H, H-5b E/Z), 0.90 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, C-6-Me Z), 0.88 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, C-6-Me E);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 134.7, 134.7 (C-2 E u. Z), 132.96, 132.84 (C-8 E), 132.07, 131.92, 131.90, 130.97, 130.67, 130.46 (C-8 Z), 129.74, 129.72, 129.07, 126.72 (C-3 E/Z), 126.02, 69.22 (C-1 E/Z), 40.40 (C-7 E), 36.45, 36.39 (C-5 E u. Z), 35.13 (C-7 Z), 33.33 (C-6 Z), 33.09 (C-6 E), 25.38, 25.32 (C-4 E u. Z), 19.66 (C-6-Me E), 19.61 (C-6-Me Z), 18.48, 18.44 (C-14 E u. Z), 13.80 (C-2-Me E/Z); (C-9 bis C-13 können nicht eindeutig zugeordnet werden);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 217.1 (100)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ ; 235.1 (11)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[73]</sup>

**(2E,6R,8E,10E,12E)-2,6-Dimethyltetradeca-2,8,10,12-tetraenal.**



Nach Gao *et al.*<sup>[73]</sup>: Alkohol **113** (808 mg, 3.45 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (20 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre und Wasserbadkühlung tropfenweise zu einer Suspension von DMP (95%, 2.19 g, 5.17 mmol, 1.50 Äq.) in DCM (8 mL) gegeben. Nach 10-minütigem Rühren bei RT wurde Wasser (93  $\mu\text{L}$ ) zugefügt und weitere 10 min gerührt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 30 °C entfernt wurde. Der Rückstand wurde in EtOAc (40 mL) aufgenommen und 10 Minuten mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ / 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 mL) gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (2x 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  (3x 25 mL) und konz. NaCl (1x 25 mL) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck blieben 798 mg eines gelben Öls zurück, das direkt weiter umgesetzt wurde:

$R_f = 0.48$  (Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 3:1);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956, 2929, 2873, 1720, 1684, 1640, 1456, 1378, 1245, 992;

$[\alpha]_D^{31} = -15.6$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.38 (s, 1H, CHO), 6.46 (ddt,  $J = 7.3, 5.9, 1.4$  Hz, 1H, H-3), 6.21 – 5.99 (m, 4H, H-8–H-13), 5.72 – 5.54 (m, 2H, H-8–H-13), 2.43 – 2.27 (m, 2H, H-4), 2.15

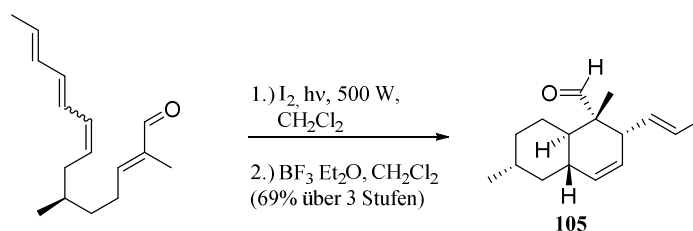
– 2.05 (m, 1H, H-7a), 1.98 (dt,  $J = 14.2, 7.2$  Hz, 1H, H-7b), 1.75 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, H-14), 1.74 (s, 3H, C-2-Me), 1.63 – 1.48 (m, 2H, H-5a, H-6), 1.36 – 1.20 (m, 1H, H-5b), 0.92 (dd,  $J = 6.6, 3.0$  Hz, 3H, C-6-Me);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 195.5 (C-1), 155.1 (C-3), 139.4 (C-2), 132.28, 132.07, 131.81, 131.30, 130.41, 129.34 (C-8–C-13), 40.3 (C-7), 35.1 (C-5), 33.2 (C-6), 26.8 (C-4), 19.5 (C-6-Me), 18.4 (C-14), 9.3 (C-2-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 233.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[73]</sup>

**(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,6-Dimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-carbaldehyd (105).**

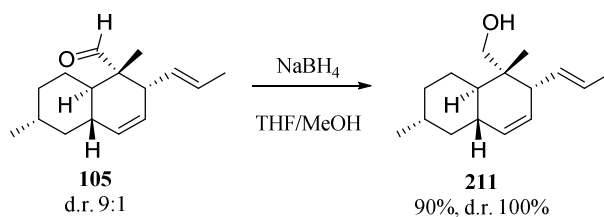


Nach Theodorakis, Burke und Gao *et al.*<sup>[71a, 72-73]</sup>: Eine Lösung des Aldehyds (133 mg, 0.57 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (25 mL) wurde tropfenweise mit einer Lösung von  $\text{I}_2$  (7.3 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äq.) in DCM (5 mL) versetzt. Die Lösung wurde 5 min mit einer 500 Watt-Lampe (sichtbares Licht) bestrahlt. Die Reaktionsmischung wurde auf  $-78$  °C gekühlt und langsam mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (243 mg, 1.72 mmol, 3.00 Äq.) versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wurde die Lösung mit 1:1 konz.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /konz.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) versetzt. und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Reinigung durch eine Kieselgel-Chromatographie (PE 9.5/0.5  $\text{Et}_2\text{O}$ ) blieb der Decalinaldehyd (93 mg, 70%) als farbloses Öl zurück:

$R_f = 0.54$  (Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9,5:0,5);

Weitere Analytikdaten siehe unten.

**{{(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,6-Dimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl}methanol (211).**



Nach Witter und Theodorakis *et al.*<sup>[32a, 72]</sup>: Decalinaldehyd **105** (987 mg, 4.25 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeOH (34 mL) und THF (34 mL) gelöst und mit NaBH<sub>4</sub> (98%, 82.0 mg, 2.13 mmol, 0.50 Äq.) versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei RT wurde konz. NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) zugegeben, weitere 15 min gerührt und die wässrige Phase mit EtOAc (4x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pent/Et<sub>2</sub>O, 9.5:0.5) wurde der Decalinalkohol als farbloser, wächserner Feststoff erhalten (895 mg, 3.82 mmol, 90%):

**Ausbeute:** 895 mg (3.82 mmol, 90%) farbloser, wächserner Feststoff.

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O (234.38 g/mol).

**Smb.:** 47.5–49.8 °C;

**R<sub>f</sub>** = 0.10 (Pent/Et<sub>2</sub>O, 9.5:0.5);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3412, 2949, 2919, 1562, 1413, 1377, 1091, 1020, 975, 752;

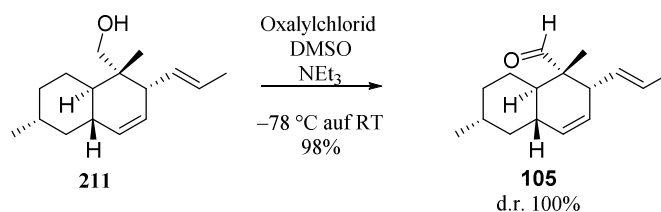
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -166.3 (c = 0.10, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.64 – 5.47 (m, 2H, H-1', H-2'), 5.42 (dt, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H-5), 5.35 (ddd, *J* = 9.8, 4.8, 2.4 Hz, 1H, H-4), 3.45 (d, *J* = 13.86 Hz, 1H, H-1a), 3.44 (d, *J* = 13.86 Hz, 1H, H-1b), 2.44 – 2.38 (m, 1H, H-3), 1.82 – 1.72 (m, 3H, H-11, H-7a, H-9a), 1.72 – 1.68 (m, 3H, H-3'), 1.61 (s, 1H, OH), 1.59 – 1.53 (m, 1H, H-10a), 1.50 – 1.37 (m, 1H, H-8), 1.19 (ddd, *J* = 12.6, 10.0, 2.8 Hz, 1H, H-6), 1.11 – 1.01 (m, 1H, H-10b), 1.00 – 0.92 (m, 1H, H-9b), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, C8-Me), 0.84 (s, 3H, C2-Me), 0.86 – 0.71 (m, 1H, H-7b);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 132.8 (C-1'), 131.4 (C-5), 128.0 (C-4), 126.9 (C-2'), 69.2 (C-1), 49.4 (C-3), 42.0 (C-7), 40.8 (C-6), 39.5 (C-2), 38.2 (C-11), 35.7 (C-9), 33.0 (C-8), 25.3 (C-10), 22.7 (C8-Me), 18.2 (C-3'), 17.1 (C2-Me);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 235.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 217.3 (53) [M – OH]<sup>+</sup>.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[53]</sup>

**(1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,6-Dimethyl-2-[(*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-carbaldehyd (**105**).**

Oxalylchlorid (526 mg, 4.14 mol, 2.20 Äq.) wurde bei  $-78\text{ °C}$  zu einer Lösung von DMSO (647 mg, 8.29 mmol, 4.40 Äq.) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) gegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Der Decalinalkohol (441 mg, 1.88 mmol, 1.00 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) gelöst und langsam zutropft. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung langsam mit  $\text{NEt}_3$  (914 mg, 9.03 mmol, 4.80 Äq.) versetzt und 30 min bei  $-78\text{ °C}$  gerührt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde konz.  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz.  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL) und konz.  $\text{NaCl}$  (25 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9.5:0.5) wurde Decalinaldehyd **105** als farbloses Öl erhalten (431 mg, 1.85 mmol, 98%).

**Ausbeute:** 431 mg (1.85 mmol, 98%) farbloses Öl.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$  (232.37 g/mol).

$R_f = 0.54$  (Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9.5:0.5);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3017, 2948, 2916, 2856, 1724, 1455, 1374, 974, 725;

$[\alpha]_D^{31} = -253.9$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

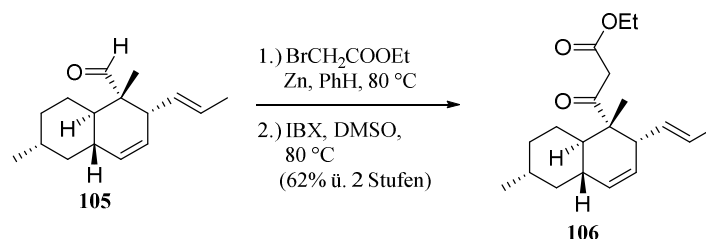
**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.47 (s, 1H, H-1), 5.53 – 5.33 (m, 4H, H-5, H-1', H-2', H-4), 2.57 – 2.49 (m, 1H, H-3), 1.89 – 1.69 (m, 3H, H-7a, H-11, H-9a), 1.66 (d,  $J = 4.8$  Hz, 4H, H-3', H-6), 1.53 – 1.43 (m, 1H, H-8), 1.40 – 1.33 (m, 1H, H-10a), 1.16 – 1.03 (m, 2H, H-10b, H-9b), 1.00 (s, 3H, C2-Me), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, C8-Me), 0.90 – 0.81 (m, 1H, H-7b);

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 209.1 (C-1), 131.0 (C-5), 129.6 (C-1'), 128.6 (C-2'), 126.9 (C-4), 50.4 (C-2), 49.2 (C-3), 41.8 (C-7), 38.9 (C-6), 37.4 (C-11), 35.5 (C-9), 33.3 (C-8), 27.2 (C-10), 22.6 (C8-Me), 18.1 (C-3'), 13.9 (C2-Me);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 233.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[72]</sup>

**3-{(1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,6-Dimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl}-3-oxopropansäureethylester (**106**).**



Nach einer Vorschrift von Theodorakis *et al.*<sup>[72]</sup>: wurde Zinkstaub (545 mg, 8.33 mmol, 3.00 Äq.) 10 min zur Aktivierung mit TMSCl (129 mg, 1.19 mmol) in Benzol (3 mL) refluxiert. 2-Bromessigsäureethylester (835 mg, 5.00 mmol, 3.00 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und weitere 7 Minuten bei Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Benzol (6 mL) verdünnt und tropfenweise mit einer Lösung von **105** (387 mg, 1.67 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (4 mL) versetzt. Nach 30-minütigem Rühren unter Reflux wurde die Lösung auf RT abgekühlt und das Zink durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, in EtOAc (30 mL) mit 1 N HCl (25 mL) angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in DMSO (7 mL) aufgenommen. IBX (933 mg, 3.33 mmol, 2.00 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 15 min auf 80 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (35 mL) und Et<sub>2</sub>O (50 mL) gestoppt, 10 min stark gerührt, filtriert und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (4 x 35 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10% NaOH (2 x 35 mL) und konz. NaCl (1 x 35 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Chromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O, 5% Et<sub>2</sub>O) gereinigt und das Produkt als klares, farbloses Öl (284 mg, 54%) gewonnen. Es konnten 120 mg (22%) des β-Hydroxyzwischenproduktes isoliert werden, das erneut einer Oxidation mit IBX unterworfen wurde. Es konnte eine Gesamtausbeute an β-Ketoester **106** von 329 mg (62%) erhalten werden. Das NMR zeigt eine Mischung von Keto-Enol-Tautomeren.

**Ausbeute:** 329 mg (1.03 mmol, 62%) farbloses Öl.

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (318.46 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (Pent/Et<sub>2</sub>O, 9:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3016, 2947, 2915, 1745, 1708, 1455, 1377, 1310, 1135, 1036, 732;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -159.8 (c = 0.25, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 12.43 (s, 0.01H, Enol-OH), 12.41 (s, 0.06H, Enol-OH), 5.45 – 5.31 (m, 3H, H-5, H-4, H-2'), 5.12 (ddq, *J* = 15.0, 9.2, 1.6 Hz, 1H, H-1'), 5.06 (s, 0.06H,

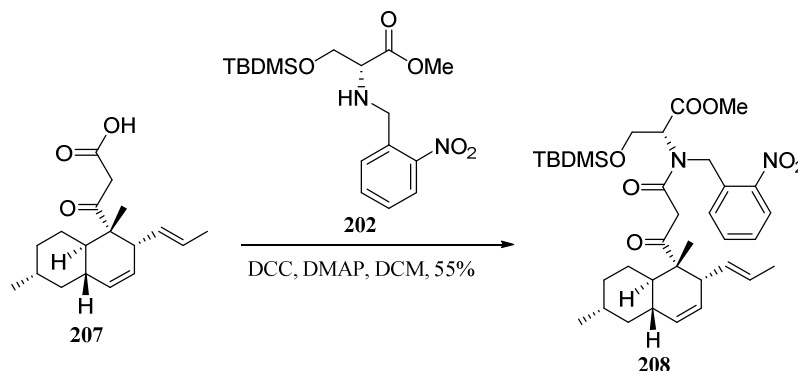
C=CH-COOEt, Enol), 4.20–4.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-COOEt a), 3.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-COOEt b), 3.25 (d, *J* = 15.7 Hz, 0.06H, CO-CH<sub>2</sub>-COOEt b Rotamer), 2.59 – 2.48 (m, 1H, H-3), 2.21 (dtd, *J* = 6.6, 3.6, 1.6 Hz, 0.06H, H-3 Isomer), 1.82 – 1.66 (m, 4H, H-7a, H-9a, H-10a, H-11), 1.65 – 1.61 (m, 1H, H-6), 1.60 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H, H-3'), 1.51 – 1.39 (m, 1H, H-8), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3H, C2-Me), 1.11 – 1.02 (m, 1H, H-9b), 1.07 (s, 0.18H, C2-Me Enol), 0.97 – 0.91 (m, 1H, H-10b), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, C8-Me), 0.87 – 0.79 (m, 1H, H-7b);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 205.7 (C-1), 183.7 (C-1 Enol), 167.9 (COOEt), 130.7 (H-5), 130.5 (H-1'), 127.1 (H-2'), 126.4 (H-4), 89.0 (C=CH-COOEt Enol), 61.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.5 (C-2), 49.6 (C-3), 46.6 (CO-CH<sub>2</sub>-COOEt), 45.9 (C-2 Enol), 42.0 (C-7), 39.7 (C-6), 38.4 (C-11), 35.6 (C-9), 33.5 (C-8), 27.3 (C-10), 22.6 (C8-Me), 17.9 (C-3'), 1709 (C2-Me), 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

MS (ESI): *m/z* (%) = 341.4 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 319.5 (39) [M + H]<sup>+</sup>.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[72]</sup>

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(3-[(1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,6-dimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl]-3-oxopropanoyl)-*N*-(2-nitrobenzyl)-*D*-serinmethylester (**208**).**



β-Ketosäure **207** (184 mg, 0.63 mmol, 1.00 Äq.) und Aminosäure **202** (233 mg, 0.63 mmol, 1.00 Äq.) wurden in DCM (1.3 mL) gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von DCC (132 mg, 0.64 mmol, 1.01 Äq.) und DMAP (4 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äq.) in DCM (0.8 mL) versetzt. Nach 10-stündigem Rühren bei RT wurde die Lösung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in wenig Aceton aufgenommen und der restliche Dicyclohexylharnstoff durch erneute Filtration entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde durch säulenchromatographische Reinigung an Umkehrphasenmaterial (MeCN/Wasser, 5% auf 95% MeCN, Isolera One) Verbindung **208** als farbloses Lyophilisat gewonnen (222 mg, 55%). Die NMR-Spektren zeigen eine Mischung aus Rotameren und Keto-Enol-Tautomeren:

**Ausbeute:** 222 mg (0.35 mmol, 55%) farbloses Öl.

$C_{35}H_{52}N_2O_7Si$  (640.89 g/mol).

$R_f = 0.35$  (Kieselgel, CH/EtOAc, 8:2);

$t_R$  (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% MeCN 1–25 SV, **208** bei 25 und 27 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3016, 2951, 2857, 1746, 1658, 1528, 1455, 1253, 1118, 838;

$[\alpha]_D^{31} = -74.5$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 14.43 (s, 1H, Enol-OH), 8.12 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H, Ar-H3 Enol), 8.10 (dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H, Ar-H3 R1), 8.07 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H, Ar-H3 R2), 7.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar-H6 R1), 7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar-H6 Enol), 7.72 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H, Ar-H6 R2), 7.70 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H, Ar-H5 R1), 7.63 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H, Ar-H5 Enol), 7.59 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, Ar-H5 R2), 7.50 – 7.47 (m, 1H, Ar-H3 R1), 7.47 – 7.41 (m, 1H, Ar-H3 Enol), 7.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar-H3 R2), 5.47 – 5.01 (m, 17H, H-4, H-5, H-1', H-2', Ar-CH<sub>2</sub> R1, Ar-CH<sub>2</sub> Enol, Ar-CH<sub>2</sub> a R2), 4.97 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b R2), 4.94 – 4.92 (m, 1H, C-2'' Enol), 4.71 (s, 1H, C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 4.55 (dd,  $J = 6.3, 4.0$  Hz, 1H, C-2'' R2), 4.47 (dd,  $J = 7.0, 3.3$  Hz, 1H, C-2'' R1), 4.25 – 4.20 (m, 1H, C-3'' a Enol), 4.20 – 4.17 (m, 2H, C-3'' a R1 u. R2), 4.04 – 3.98 (m, 3H, C-3'' b), 3.76 (s, 3H, COOMe Enol), 3.71 (s, 3H, COOMe R2), 3.66 (s, 3H, COOMe R1), 3.64 (d,  $J = 16.5$ , 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> a R1), 3.62 (d,  $J = 16.4$ , 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> a R2), 3.33 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> b R2), 3.15 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>-CONR<sub>2</sub> b R1), 2.60 (dd,  $J = 9.4, 5.0$  Hz, 1H, H-3 R2), 2.44 (dd,  $J = 9.2, 5.2$  Hz, 1H, H-3 R1), 2.29 – 2.27 (m, 1H, H-3 Enol), 1.84 – 1.65 (m, 16H, H-6, H-7a, H-9a, H-10a, H-11 R1 u. Enol), 1.65 – 1.57 (m, 4H, H-3', H-11 R2), 1.55 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H, H-3'), 1.53 – 1.44 (m, 2H, 2xH-8), 1.38 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H, H-3'), 1.37 – 1.33 (m, 2H, 1xH-8, 1xH-10b) 1.23 (s, 3H, C-2-Me R2), 1.12 (s, 3H, C-2-Me R1), 1.10 – 1.03 (m 2H, 2x H-9b), 0.93 – 0.87 (m, 13H, H-8-Me R1 u. Enol, C-2-Me Enol, 2xH-10b, 2x H-7b), 0.83–0.81 (m, 3H, C8-Me R2), 0.81 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.77 (s, 18H, 2x C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.76 – 0.74 (m, 1H, 1x H-7b), 0.50–0.46 (m, 1H, 1x H-9b), 0.02 (s, 3H, SiMe), –0.04 (s, 3H, SiMe), –0.06 (s, 3H, SiMe), –0.07 (s, 3H, SiMe), –0.12 (s, 3H, SiMe), –0.13 (s, 3H, SiMe);

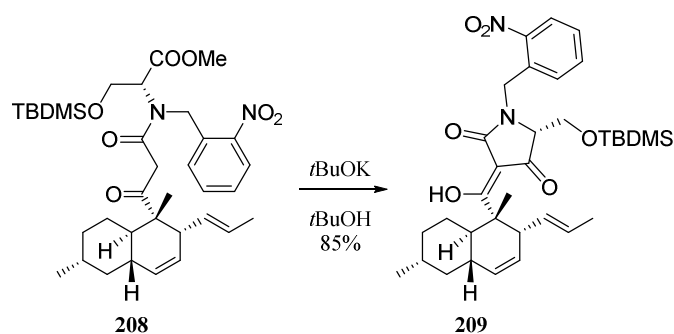
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (150.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 208.1 (C-1 R2), 206.5 (C-1 R1), 183.9 (C-1 Enol), 173.9 (C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 169.9 (COOMe Enol), 169.8 (CONR<sub>2</sub> R1), 169.5 (COOMe R1), 169.4 (COOMe R2), 168.7 (CONR<sub>2</sub> R2), 147.8 (Ar-C2 R1), 147.44 (Ar-C2 R2), 147.39 (Ar-C2 Enol), 136.7, 134.51 (Ar-C1 R2), 134.48 (Ar-C1 Enol), 134.1 (Ar-C5 R1), 133.79 (Ar-C5 R2), 133.76 (Ar-C5 Enol), 131.89, 130.86, 130.84, 130.67, 130.66, 130.10, 129.39 (Ar-C6 R1), 129.1 (Ar-C6 Enol), 128.7 (Ar-C6 R2), 128.6 (Ar-C4 R1), 128.2 (Ar-C4 Enol), 127.35, 127.31, 127.30 (Ar-C4 R2), 126.85, 126.53, 126.46, 126.41, 125.51, 125.45 (Ar-C3 Enol), 125.40 (Ar-C3 R1), 125.0 (Ar-C3 R2), 87.2 (C=CH-CONR<sub>2</sub> Enol), 62.9 (C-2'' R2), 62.5 (C-3'' Enol), 62.2 (C-3'' R2), 62.1 (C-3'' R1), 61.0

(C-2'' R1), 60.0 (C-2'' Enol), 53.9 (C-2 R2), 53.7 (C-2 R1), 52.6 (COOMe Enol), 52.4 (COOMe R2), 52.3 (COOMe R1), 50.8 (C-3 Enol), 50.7 (Ar-CH<sub>2</sub> R1), 49.9 (Ar-CH<sub>2</sub> Enol), 49.8 (C-3 R2), 49.2 (C-3 R1), 46.7 (CO-CH<sub>2</sub>-CON R2), 46.5 (Ar-CH<sub>2</sub> R2), 46.1 (C-2 Enol), 45.2 (CO-CH<sub>2</sub>-CON R1), 42.0, 39.87, 39.85 (C-11), 39.8, 38.6, 38.5 (C-6), 35.61, 35.57 (C-9), 33.50, 33.48, 33.33 (C-8), 27.34, 27.23, 27.19 (C-10), 25.82, 25.72, 25.68 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.62, 22.51 (C-8-Me), 18.1, 18.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.8 (C-3'), 17.2 (C2-Me R2), 17.0 (C2-Me R1), 16.9 (C-2-Me Enol), -5.65, -5.71, -5.78, -5.84 (Si-Me);

MS (ESI) *m/z*: 641.7 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 663.4 (16) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 663.3436; gefunden 663.3435.

**(3*Z*,5*R*)-5-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy}methyl)-3-[(1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,6-dimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl]}(hydroxy)methyliden]-1-(2-nitrobenzyl)pyrrolidin-2,4-dion (209).**



Verbindung **208** (164 mg, 0.26 mmol, 1.00 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem *t*BuOH (1.4 mL) gelöst und mit KO*t*Bu (34 mg, 0.31 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden konz. NH<sub>4</sub>Cl (3 mL) und EtOAc (5 mL) zugegeben und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit konz. NaCl (15 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O, 7:3) gereinigt. Es konnte Tetramsäure **209** als gelbes Öl gewonnen werden (132 mg, 0.217 mmol, 85%):

**Ausbeute:** 132 mg (0.22 mmol, 85%) gelbes Öl.

C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si (608.85 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Kieselgel, Pent/Et<sub>2</sub>O, 6:4);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3017, 2950, 2858, 1696, 1566, 1528, 1470, 1341, 1114, 837;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -101.6° (c = 2.00, CHCl<sub>3</sub>);

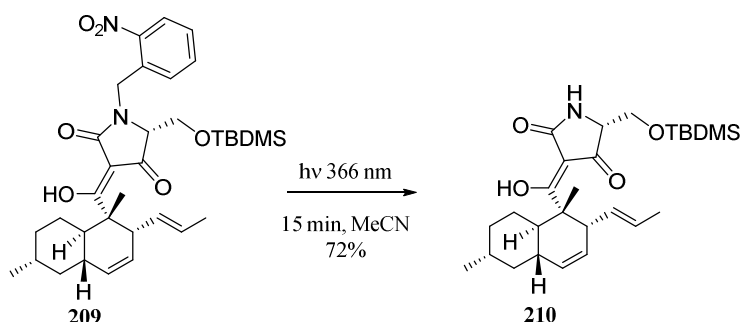
**<sup>1</sup>H NMR, COSY, HSQC, HMBC** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 16.05 (s, 0.4H, C1-OH), 12.08 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 0.03H, N-C-OH Spuren an Halbaminale), 8.10 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 1H, Ar-H3 *Z*-Enol, Hauptform), 8.04 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 0.5H, Ar-H3 *E*-Enol Minderkomponente), 7.64 – 7.60 (m, 1H, Ar-H5 *Z*), 7.57 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 0.5H, Ar-H5 *E*), 7.49 – 7.39 (m, 3H, Ar-H4 *Z* u. *E*, Ar-H6 *Z* u. *E*), 5.47 – 5.30 (m, 4.5H, H5 *E* u. *Z*, H4 *E* u. *Z*, H-2' *E* u. *Z*), 5.27 (d,  $J$  = 17.4, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a *Z*), 5.24 – 5.14 (m, 1.5H, H-1' *E* u. *Z*), 5.09 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> a *E*), 4.98 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b *Z*), 4.93 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 0.5H, Ar-CH<sub>2</sub> b *E*), 4.00 – 3.88 (m, 4H, H-6' *E* u. *Z*, H-5' *E*), 3.76 (s br, 1H, H-5' *Z*), 3.71 – 3.66 (m, 1H, H-3 *Z*), 3.36 – 3.28 (m, 0.5H, H-3 *E*), 2.00 – 1.91 (m, 1.5H, H-10<sup>a</sup> *E* u. *Z*), 1.89 – 1.79 (m, 3H, H-7a *E* u. *Z*, H-11 *E* u. *Z*), 1.79 – 1.73 (m, 1.5H, H-9a *E* u. *Z*), 1.72 – 1.66 (m, 1.5H, H-6 *E* u. *Z*), 1.61 – 1.55 (m, 4.5H, H-3' *E* u. *Z*), 1.55 – 1.48 (m, 6H, C2-*Me* *E* u. *Z*, H-8 *E* u. *Z*), 1.16 – 0.99 (m, 3H, H-9b *E* u. *Z*, H-10b *E* u. *Z*), 0.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 4.5H, C8-*Me* *E* u. *Z*), 0.90 – 0.86 (m, 1.5H, H-7b *E* u. *Z*), 0.79 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *Z*), 0.78 (s, 4.5H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *E*), 0.00 (s, 3H, Si*Me* *Z*), -0.04 (s, 3H, 2x Si*Me* *E*), -0.04 (s, 3H Si*Me* *Z*);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 203.5 (C-1 *Z*), 198.6 (C-1 *E*), 196.1 (C-4' *E*), 189.1 (C-4' *Z*), 177.8 (C-2' *Z*), 167.9 (C-2' *E*), 148.2 (Ar-C2 *E*), 148.1 (Ar-C2 *Z*), 133.9 (Ar-C5 *Z*), 133.7 (Ar-C5 *E*), 132.6 (Ar-C1 *Z*), 131.4 (C-1'' *E*), 131.2 (C-1'' *Z*), 130.3 (C-5 *E*), 130.0 (C-5 *Z*), 129.2 (Ar-C6 *E*), 128.95 (Ar-C6 *Z*), 128.5 (Ar-C4 *Z*), 128.3 (Ar-C4 *E*), 127.6 (C-2'' *E*), 127.0 (C-2'' *Z*), 126.9 (C-4 *Z*), 126.4 (C-4 *E*), 125.5 (Ar-C3 *Z*), 125.2 (Ar-C3 *E*), 107.1 (C-3' *E*), 100.5 (C-3' *Z*), 66.6 (C-5' *Z*), 63.7 (C-5' *E*), 61.8 (C-6' *Z*), 60.3 (C-6' *E*), 50.1 (C-2 *Z*), 48.9 (C-2 *E*), 45.5 (C-3 *Z*), 44.9 (C-3 *E*), 42.5 (C-7 *E*), 42.3 (C-7 *Z*), 40.2 (C-11 *Z*), 39.8 (C-11 *E*), 38.9 (C-6 *E*), 38.5 (C-6 *Z*), 35.9 (C-9 *E*), 35.8 (C-9 *Z*), 33.67, 33.64 (C-8 *E/Z*), 28.4 (C-10 *Z*), 28.1 (C-10 *E*), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *Z*), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *E*), 22.7 (C8-*Me* *E* u. *Z*), 18.3 (C-3''' *E*), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> *E* u. *Z*), 18.1 (C-3''' *Z*), 14.7 (C2-*Me* *Z*), 14.1 (C2-*Me* *E*), -5.46 (Si*Me*), -5.55 (Si*Me*), -5.57 (Si*Me*), -5.7 (Si*Me*);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 609.7 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 631.4 (13) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si + H]<sup>+</sup> 609.3360; gefunden 609.3350.

**(3Z,5R)-5-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-3-[(1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,6-dimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl]}(hydroxy)methyliden]pyrrolidin-2,4-dion (**210**).**



Verbindung **209** (31.0 mg, 50.9  $\mu\text{mol}$ ) wurde in MeCN (3 mL) gelöst und in ein Quarzrohr überführt. Die Lösung wurde im Ultraschallbad 5 Minuten entgast und unter Argonatmosphäre gesetzt. Nach 15-minütiger Bestrahlung im Photoreaktor (350 nm-UV-A-Lampen) bei Raumtemperatur wurde Wasser (1–2 mL) hinzugegeben und über Nacht gerührt. Das als Zwischenprodukt erhaltene Halbaminal ( $[\text{M}+\text{H}^+] = m/z$  591.3) setzt sich vollständig zum Produkt um ( $[\text{M}+\text{H}^+] = 474.6$ ). Die Reaktionsmischung wurde an der Lyophilie vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch eine Chromatographie an  $\text{C}_{18}$ -Umkehrphasenmaterial ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , Isolera One) gereinigt. Verbindung **210** konnte als farbloses Lyophilisat gewonnen werden (17.4 mg, 36.7  $\mu\text{mol}$ , 72%).

**Ausbeute:** 17.4 mg (36.7  $\mu\text{mol}$ , 72%) farbloses Lyophilisat.

$\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$  (473.73 g/mol).

$R_f = 0.19$  (Kieselgel, CH/EtOAc, 8:2);

$t_R$  (Isolera One) = ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , 5–100% MeCN 1-11 SV; **210** bei 15 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3250, 2945, 2950, 1858, 1660, 1572, 1456, 1362, 1256, 1124, 838, 779;

$[\alpha]_D^{31} = -225$  ( $c = 0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H}$  NMR, COSY, HSQC, HMBC** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.08 (br s, 1H, NH), 5.44 – 5.36 (m, 2H, H-4, H-5), 5.21 (br s, 1H, H-14), 5.18 (br s, 1H, H-13), 4.00 (br s, 1H, H-6'a), 3.90 (br s, 1H, H-5'), 3.53 (br s, 1H, H-6'b), 3.32 (br s, 1H, H-3), 1.96 (br s, 1H, H-10a), 1.88 – 1.78 (m, 2H, H-6, H-7a), 1.78 – 1.72 (m, 1H, H-9a), 1.70 – 1.63 (m, 1H, H-11), 1.54 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H, H-15), 1.48 (br s, 4H, C2-Me, H-8), 1.15 – 1.01 (m, 2H, H-10b, H-9b), 0.92 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, C8-Me), 0.88 (s, 10H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , H-7b), 0.07 (s, 3H, Si-Me), 0.07 (s, 3H, Si-Me);

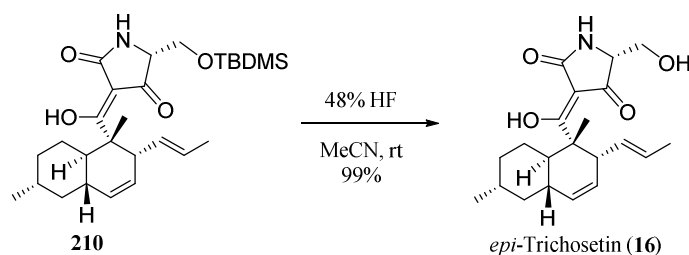
**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 200.2 (C-1), 189.7 (C-4'), 179.0 (C-2'), 131.1 (C-13), 130.1 (C-5), 127.1 (C-14), 126.7 (C-4), 100.5 (C-3'), 64.1 (C-6'), 63.0 (C-5'), 49.0

(C-2), 45.0 (C-3), 42.4 (C-7), 40.1 (C-11), 38.7 (C-6), 35.8 (C-9), 33.6 (C-8), 28.4 (C-10), 26.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.6 (C-8-Me), 18.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C-15), 14.0 (C-2-Me), 2.1 (Si-Me), -5.3 (Si-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 474.6 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 496.4 (13) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI): berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> 474.3040; gefunden 474.3030.

**(3Z,5R)-3-[(1S,2R,4aS,6R,8aR)-1,6-Dimethyl-2-[(1E)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl](hydroxy)methyliden]-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2,4-dion**  
(*epi*-Trichosetin, **16**).



Verbindung **210** (9.5 mg, 20.0 μmol, 1.00 Äq.) wurde in MeCN (400 μL) gelöst und tropfenweise mit 48%iger wässriger HF (190 μL, 3.83 mmol, 191 Äq.) versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde NaHCO<sub>3</sub> (327 mg, 3.89 mmol, 194 Äq.) in etwas Wasser gelöst und langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde EtOAc (8 mL) zugegeben und die Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde erneut mit EtOAc (2x 8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an C<sub>18</sub>-Umkehrphasenmaterial (H<sub>2</sub>O/MeCN, Isolera One) wurde *epi*-Trichosetin (7.2 mg, 20.0 μmol, 99%) als farbloses Lyophilisat erhalten.

**Ausbeute:** 7.2 mg (20.0 μmol, 99%) farbloses Lyophilisat.

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (359.47 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (Kieselgel, EtOAc/MeOH, 9:1);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% MeCN 1-11 SV; **16** bei 11 und 13 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3299 br, 3017, 2946, 2920, 2853, 1657, 1566, 1455, 1378, 976;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -248 (c = 0.10, MeOH);

**ECD** (MeOH) = 238 (0.23), 276 (-4.2);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY, HSQC, HMBC** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 6.06 (br s, 1H, NH), 5.39 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H, H-4, H-5), 5.25 (dt,  $J$  = 12.7, 6.6 Hz, 1H, H-14), 5.16 (br s, 1H, C-13), 3.94 (br s, 1H, H-5'), 3.92 – 3.86 (m, 1H, H-6'a), 3.81 (dd,  $J$  = 11.2, 5.8 Hz, 1H, H-6'b), 3.39 (br s, 1H, H-3), 1.95 (s, 1H,

H-10a), 1.87 – 1.79 (m, 2H, H-6, H-7a), 1.78 – 1.73 (m, 1H, H-9a), 1.68 (br s, 1H, H-11), 1.53 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H, H-15), 1.52 – 1.49 (m, 1H, H-8), 1.48 (s, 3H, C-2-Me), 1.17 – 1.01 (m, 2H, H-9b, H-10b), 0.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-8-Me), 0.90 – 0.86 (m, 1H, H-7b);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 200.7 (C-1), 191.1 (C-4'), 179.4 (C-2'), 130.9 (C-13), 130.1 (C-5), 127.2 (C-14), 126.7 (C-4), 100.2 (C-3'), 63.1 (C-6'), 61.7 (C-5'), 49.1 (C-2), 45.1 (C-3), 42.4 (C-7), 40.1 (C-11), 38.6 (C-6), 35.8 (C-9), 33.6 (C-8), 28.5 (C-10), 22.6 (C-8-Me), 18.1 (C-15), 14.0 (C-2-Me);

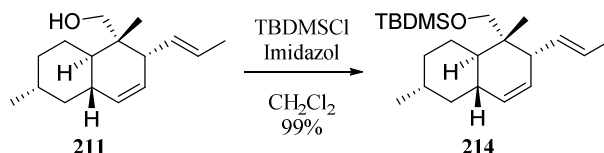
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 360.5 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; 382.3 (53.2)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 342.9 (6)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  360.2175; gefunden 360.2170.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[25a]</sup>

### 5.2.12 Versuche zur Synthese des Altersetins

*tert*-Butyl({(1*S*,2*R*,4*aS*,6*R*,8*aR*)-1,6-dimethyl-2-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl}methoxy)dimethylsilan (**214**).



Decalinalkohol **211** (100 mg, 0.43 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (41 mg, 0.60 mmol, 1.40 Äq.) wurden in trockenem DCM (1 mL) gelöst und mit TBDMSCl (77 mg, 0.51 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Unter Argonatmosphäre wurde 15 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit DCM (2 mL) und Wasser (2 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit DCM (2x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9.5:0.5) wurde Verbindung **214** als farbloses Öl erhalten (148 mg, 99%):

**Ausbeute:** 148 mg (0.42 mmol, 99%) farbloses Öl.

$\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{OSi}$  (348.65 g/mol).

$R_f = 0.85$  (Pent/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 9.5:0.5);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2951, 2928, 2857, 1471, 1252, 1083, 834, 773;

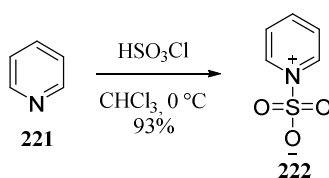
$[\alpha]_D^{31} = -137.7$  ( $c = 0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 5.50 (ddq,  $J$  = 15.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H, H-1'), 5.43 – 5.31 (m, 3H, H-2', H-4, H-5), 3.37 – 3.28 (m, 2H, H-1), 2.49 (dd,  $J$  = 7.7, 3.5 Hz, 1H, H-3), 1.79 – 1.69 (m, 3H, H-7a, H-9a, H-11), 1.67 (ddd,  $J$  = 6.3, 1.5, 0.7 Hz, 3H, H-3'), 1.50 – 1.37 (m, 2H, H-10a, H-8), 1.15 – 1.06 (m, 1H, H-6), 1.06 – 0.98 (m, 1H, H-10b), 0.90 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 10H, H-9b, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 – 0.83 (m, 6H, C8-Me, C2-Me), 0.02 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 6H, 2x SiMe);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 132.3 (C-1'), 131.0, 128.6 (C-4, C-5), 126.1 (C-2'), 68.6 (C-1), 48.0 (C-3), 42.1 (C-7), 40.7 (C-6), 39.5 (C-2), 38.5 (C-11), 35.8 (C-9), 33.1 (C-8), 26.1 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.6 (C-10), 22.8 (C8-Me), 18.4 (C-3'), 17.1 (C2-Me), -2.8 (SiMe), -5.5 (SiMe);

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[53]</sup>

### 1-Pyridiniumsulfonat (222).<sup>d</sup>



Nach einer Vorschrift von H. H. Sisler und L. F. Audrieth.<sup>[128]</sup> Über Kaliumhydroxid frisch destilliertes Pyridin (64 g, 0.81 mol, 2.4 Äq) wurde in trockenem Chloroform (350 mL) gelöst und mit einer Eis/Kochsalz-Mischung abgekühlt. Unter starkem Rühren mit einem KPG-Rührer wurde Chlorsulfonsäure (38.5 g, 0.33 mol, 1.00 Äq) langsam zugetropft, wobei die Temperatur um 0 °C gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 15 min bei 0 °C gerührt und anschließend das ausgefallene Produkt durch Filtration gewonnen. Nach Waschen mit eiskaltem, trockenem Chloroform (4 × 30 mL) und vierstündigem Trocknen unter reduziertem Druck wurde 1-Pyridiniumsulfonat als farblose Kristalle (49.04 g, 308.1 mmol, 93 %) erhalten:

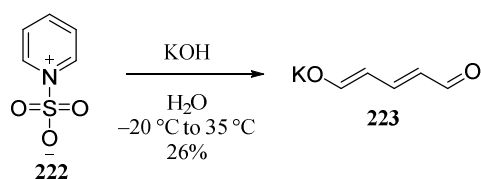
**Ausbeute:** 49.04 g (308.1 mmol, 93%) farbloser, kristalliner Feststoff.

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>S (159.16 g/mol).

**Smb.:** 101–102 °C (Literatur: 175 °C);<sup>[203]</sup>

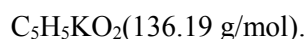
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3139, 2970, 1616, 1543, 1486, 1158, 1037, 841, 748, 677;

**NMR:** NMR-Daten konnten aufgrund der Löslichkeit nicht aufgenommen werden.

**Kalium-(1*E*,3*E*)-5-oxopenta-1,3-dien-1-olat (223).<sup>d</sup>**

Nach einer Vorschrift von J. Becher<sup>[129]</sup> wurde Kaliumhydroxid (68 g, 1.2 mol, 4.0 Äq) in Wasser (170 mL) gelöst und mithilfe eines Trockeneis/Aceton-Bades auf  $-20\text{ °C}$  gekühlt. Unter Rühren mit einem KPG-Rührer wurde 1-Pyridiniumsulfonat (49 g, 0.3 mol, 1.0 Äq) zugegeben, wobei eine intensive Gelbfärbung auftrat. Das Kältebad wurde nach 15 min entfernt und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde 15 min auf  $35\text{ °C}$  erwärmt, wobei eine tiefrote Färbung der Lösung entstand. Es wurde auf  $-5\text{ °C}$  abgekühlt und der ausgefallene Feststoff durch Filtration gewonnen. Das Rohprodukt wurde mit Aceton (3x 50 mL) gewaschen und nach Aufkochen in Methanol (1 L) heiß filtriert. Dem Filtrat wurde Aktivkohle zugesetzt, 30 min refluxiert und erneut heiß filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer auf ca. 50 mL eingengt und das Produkt als orange Kristalle durch Filtration gewonnen (10.79 g, 79.23 mmol, 26 %):

**Ausbeute:** 10.79 g (79.23 mmol, 26 %) oranger, kristalliner Feststoff.

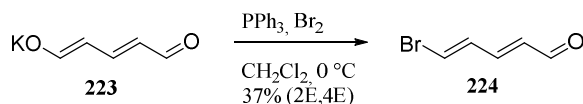


**IR (ATR)**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2790, 1602, 1531, 1380, 1265, 1191, 1023, 960, 849, 652;

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ (ppm) = 8.67 (d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ , 2H, H-1, H-5), 7.03 (t,  $J = 13.1\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.09 (dd,  $J = 13.0, 9.2\text{ Hz}$ , 2H, H-2, H-4);

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ (ppm) = 184.4 (2C, C-1, C-5), 159.8 (1C, C-3), 106.2 (2C, C-2, C-4).

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[129]</sup>

**(2*E*,4*E*)-5-Brompenta-2,4-dienal (224).<sup>d</sup>**

Nach einer Vorschrift von D. Soulez, G. Ple und L. Duhamel<sup>[130]</sup> wurde Triphenylphosphin (11.86 g, 45.2 mmol, 1.10 Äq) unter einer Argonatmosphäre in trockenem Dichlormethan (150 mL) gelöst. Es wurde auf  $0\text{ °C}$  abgekühlt und eine Lösung von Brom (7.22 g, 45.2 mmol, 1.10 Äq) in Dichlormethan (30 mL) zugetropft, wobei das Brom(triphenyl)phosphoniumbromid ausfiel. Glutaconaldehyd (5.6 g, 41 mmol, 1.0 Äq) wurde zugegeben und die Suspension 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 %iger  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) gewaschen, die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Petrolether/Diethylether (3:1) filtriert, um das Triphenylphosphinoxid abzutrennen. Die Trennung der Isomere erfolgte durch säulenchromatographische Reinigung an (PE/Et<sub>2</sub>O, 0 % Et<sub>2</sub>O bis 4 % Et<sub>2</sub>O, Isolera One). Das Produkt wurde als farblose Kristalle gewonnen (2*E*/4*E*-Isomer: 2.42 g, 15.0 mmol, 37 %; 2*E*/4*Z*-Isomer: 1.98 g rotes Öl, 12.3 mmol, 30 %):

**Smb.:** 66–68 °C;

**R<sub>f</sub>** = 0.24 (2*E*/4*E*) bzw. 0.32 (2*E*/4*Z*) (PE/Et<sub>2</sub>O = 3:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3067, 2830, 2741, 1662, 1254, 1180, 1137, 1110, 1006, 980.

#### 2*E*/4*E*-Isomer:

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 9.58 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-1), 7.08–6.88 (m, 3H, H-3/4/5), 6.26–6.10 (m, 1H, H-2);

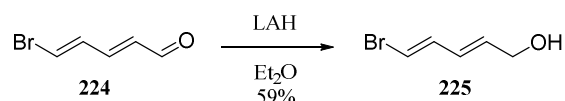
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 193.3 (C-1), 148.0 (C-3), 135.7 (C-4), 132.0 (C-2), 120.1 (C-5).

#### 2*E*/4*Z*-Isomer:

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 9.68 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-1), 7.46 (ddd,  $J$  = 15.5 Hz, 10.6 Hz, 1 Hz, 1H, H-3), 6.91 (ddd,  $J$  = 10.6 Hz, 7.3 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-4), 6.74 (dt,  $J$  = 7.3 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.31 (ddt,  $J$  = 15.5 Hz, 7.9 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-2);

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 193.8 (C-1), 145.3 (C-3), 134.6 (C-2), 130.9 (C-4), 119.8 (C-5).

#### (2*E*,4*E*)-5-Brompenta-2,4-dien-1-ol (225).<sup>d</sup>



Nach einer abgewandelten Vorschrift von J. Linder, A. J. Blake und C. J. Moody<sup>[131]</sup> wurde Aldehyd **224** (4.89 g, 30.4 mmol, 1.00 Äq) bei 0 °C und unter Argonatmosphäre zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (634 mg, 16.7 mmol, 0.55 Äq) in trockenem Diethylether (50 mL) getropft. Nach 60-stündigem Rühren bei RT wurde unter Eiskühlung Glaubersalz zur Reaktionslösung gegeben bis keine Wasserstoffentwicklung mehr auftrat und weitere 15 min gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Es wurde mit Diethylether nachgewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats am

Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Diethylether 6:4) wurde das Produkt als gelbliches Öl (2.93 g, 18.0 mmol, 59 %) erhalten:

**Ausbeute:** 2.93 g (18.0 mmol, 59%) gelbliches Öl.

$C_5H_7BrO$  (163.01 g/mol).

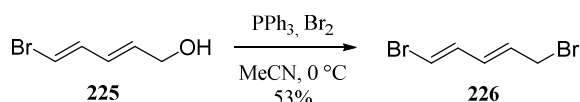
$R_f = 0.16$  (Cyclohexan/Diethylether, 6:4);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3314, 3065, 2863, 1584, 1267, 1225, 1181, 1087, 976, 736;

**$^1H$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.72 (dd,  $J = 13.5$  Hz, 10.7 Hz, 1H, H-4), 6.32 (dt,  $J = 13.5$  Hz, 0.7 Hz, 1H, H-5), 6.18 (ddtd,  $J = 15.3$  Hz, 10.7 Hz, 1.6 Hz, 0.5 Hz, 1H, H-3), 5.86 (dtt,  $J = 15.3$  Hz, 5.4 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-2), 4.16 (dd,  $J = 5.5$  Hz, 1.6 Hz, 2H, H-1), 1.76 (s, OH);

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 136.8 (C-4), 133.4 (C-2), 128.2 (C-3), 109.2 (C-5), 62.9 (C-1).

**(1E,3E)-1,5-Dibrompenta-1,3-dien (226).<sup>d</sup>**



Nach einer modifizierten Vorschrift von E. Piers, G. L. Jung und E. H. Ruediger<sup>[85]</sup> wurde Brom (3.12 g, 19.5 mmol, 1.10 Äq) bei 0 °C zu einer Suspension von Triphenylphosphin (5.11 g, 19.5 mmol, 1.10 Äq) in trockenem Acetonitril getropft, wobei Brom(triphenyl)phosphoniumbromid als farbloser Feststoff ausfiel. Triethylamin (1.97 g, 19.5 mmol, 1.10 Äq) und Alkohol **225** (2.90 g, 17.8 mmol, 1.00 Äq) wurden nacheinander bei 0 °C langsam zugetropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (1 mL) beendet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Petrolether 100 %). Das Produkt wurde als gelbliches Öl (2.12 g, 9.38 mmol, 53%) gewonnen:

**Ausbeute:** 2.12 g (9.38 mmol, 53%) gelbliches Öl.

$C_5H_6Br_2$  (163.01 g/mol).

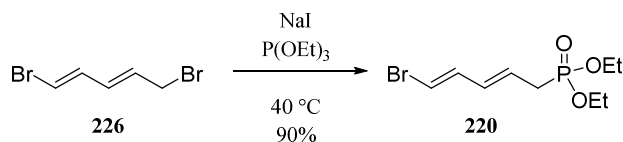
$R_f = 0.31$  (100 % Petrolether);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3064, 2962, 2928, 1730, 1694, 1276, 1244, 1196, 973, 736;

**$^1H$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 6.72 (ddd,  $J = 13.6$  Hz, 10.7 Hz, 0.7 Hz, 1H, H-2), 6.41 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, H-1), 6.20 (ddq,  $J = 15.0$  Hz, 10.7 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-3), 5.92 (dtt,  $J = 15.0$  Hz, 7.8 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-4), 3.98 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 0.9 Hz, 2H, H-5);

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 136.1$  (C-2), 131.9 (C-3), 129.8 (C-4), 111.3 (C-1), 32.3 (C-5).

**Diethyl[(2E,4E)-5-bromopenta-2,4-dien-1-yl]phosphonat (220).<sup>d</sup>**



Nach einer modifizierten Vorschrift von M. Gayral und J. M. Brown<sup>[132]</sup> wurde Natriumiodid (1.63 g, 10.9 mmol, 1.20 Äq) in einer Lösung des Bromids **226** (2.05 g, 9.07 mmol, 1.00 Äq) in Triethylphosphit (15.07 g, 90.70 mmol, 10.00 Äq) suspendiert. Nach 13-stündigem Rühren bei 40 °C wurden Wasser (18 mL) und Ethylacetat (20 mL) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden das Ethylacetat sowie überschüssiges Triethylphosphit (Wasserbadtemperatur = 60 °C) am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde zunächst grob an Kieselgel (Ethylacetat 100 %) und anschließend über Umkehrphasen-Chromatographie (Isolera One, Wasser/MeCN, Gradient: 0% bis 100% MeCN) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbliches Öl (2.32 g, 8.20 mmol, 90%) erhalten:

**Ausbeute:** 2.32 g (8.20 mmol, 90%) gelbliches Öl.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{BrO}_3\text{P}$  (283.10 g/mol).

$R_f = 0.19$  (100% Ethylacetat);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2983, 1692, 1249, 1098, 1024, 966;

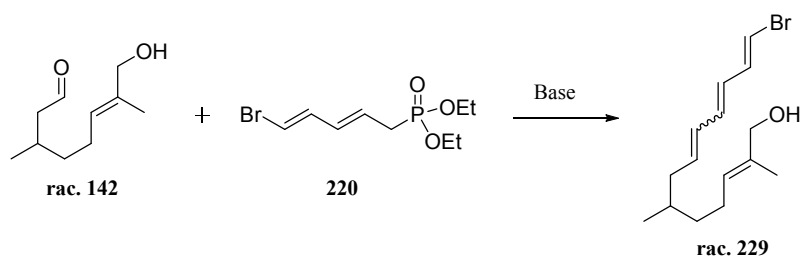
$^1\text{H-NMR}$ , **COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 6.68$  (dddd,  $J = 13.1, 10.7, 1.5, 0.8$  Hz, 1H, H-4), 6.27 (ddt,  $J = 13.5, 2.6, 0.7$  Hz, 1H, H-5), 6.15–6.02 (m, 1H, H-3), 5.67 (dqt,  $J = 15.1, 7.6, 0.8$  Hz, 1H, H-2), 4.08 (dq,  $J = 7.9, 7.1, 0.9$  Hz, 4H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.58 (ddd,  $J = 22.6, 7.6, 1.3$  Hz, 2H, H-1), 1.30 (t, 6H,  $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 136.8$  (d,  $J = 4.9$  Hz, C-4), 132.3 (d,  $J = 15.0$  Hz, C-3), 123.9 (d,  $J = 12.5$  Hz, C-2), 108.8 (d,  $J = 5.5$  Hz, C-5), 62.2 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 30.8 (d,  $J = 140.1$  Hz, C-1), 16.6 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );

$^{31}\text{P-NMR}$  (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 26.0$ ;

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 283.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; 285.0 (97.3)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{BrP} + \text{Na}]^+$  304.9918; gefunden 304.9915 u. 306.9948.

**(2E,8E,10E,12E)-13-Brom-2,6-dimethyltrideca-2,8,10,12-tetraen-1-ol (229).<sup>d</sup>**

A) *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 360 mg, 1.30 mmol, 2.30 Äq) wurde bei 0 °C und unter einer Argonatmosphäre zu einer Lösung von HMDS (210 mg, 1.30 mmol, 2.30 Äq) in trockenem THF (5 mL) getropft und 15 min gerührt. Phosphonat **220** (160 mg, 0.57 mmol, 1.00 Äq) wurde in THF (5 mL) gelöst zugetropft und weitere 30 min gerührt, bevor Aldehyd **142** (115 mg, 0.68 mmol, 1.20 Äq) in THF (5 mL) gelöst langsam zugegeben wurde. Nach 20-stündigem Rühren bei RT wurde mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 9:1) gereinigt.

B) wie A). Die Reaktionslösung wurde zu Beginn auf –78 °C gekühlt.

C) *sec*-BuLi (1.4 M in CH<sub>3</sub>, 330 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äq) wurde unter Argonatmosphäre bei –78 °C zu einer Lösung des Phosphonats **220** (170 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äq) in trockenem THF (5 mL) gegeben, wobei sich die Lösung tiefrot färbte. Aldehyd **142** (153 mg, 0.90 mmol, 1.50 Äq) und weiteres *sec*-BuLi (494 mg, 0.90 mmol, 1.50 Äq) wurden zugegeben. Die Reaktion wurde 10 h im Kältebad belassen und danach 2 h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in A).

D) LiCl (25.4 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äq), Phosphonat **220** (170 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äq), DBU (91.3 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äq) und Aldehyd **142** (153 mg, 0.90 mmol, 1.50 Äq) wurden bei RT und unter Argonatmosphäre nacheinander in trockenem THF (5 mL) gelöst bzw. suspendiert. Es wurde 12 h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in A).

E) wie D). Als Lösungsmittel diente Acetonitril.

F) LiCl (43 mg, 1.1 mmol, 1.0 Äq), Phosphonat **220** (283 mg, 1.00 mmol, 1.10 Äq), DBU (289 mg, 1.90 mmol, 2.10 Äq) und Aldehyd **142** (153 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äq) wurden bei RT und unter Argonatmosphäre nacheinander in trockenem THF (10 mL) gelöst bzw. suspendiert. Es wurde 12 h bei RT gerührt. Aufarbeitung erfolgte wie in A).

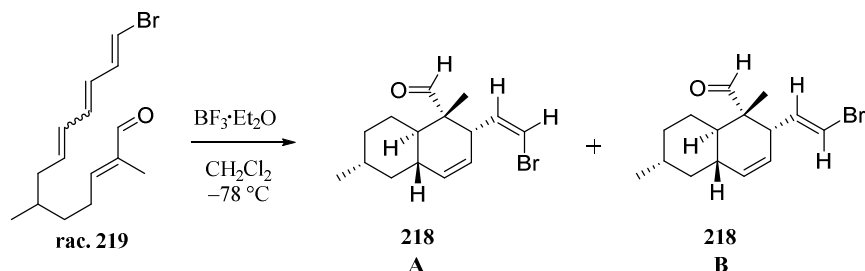
**Ausbeute:** A) 39.3 mg (0.13 mmol, 23 % d. Th.)

B) 44.0 mg (0.15 mmol, 26 % d. Th.)

C) 49.7 mg (0.17 mmol, 28 % d. Th.)



**2-[(E)-2-Bromethenyl]-1,6-dimethyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-carbaldehyd (218).<sup>d</sup>**



Nach einer modifizierten Vorschrift von J Xu, E. J. E. Caro-Diaz, L. Trzoss und E. A. Theodorakis<sup>[72]</sup> wurde eine Lösung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (109 mg, 0.77 mmol, 3.00 Äq) in Dichlormethan (1 mL) bei  $-78^\circ\text{C}$  und unter Argonatmosphäre zu einer Lösung des Allylaldehyds **219** (76.0 mg, 0.26 mmol) in Dichlormethan (2 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über 15 h auf RT auftauen gelassen. Die dunkel gefärbte Lösung wurden unter starkem Rühren mit konz.  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) und konz.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 mL) versetzt. Nach 10-minütigem Rühren wurden die Phasen separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Diethylether, 9.5:0.5) wurde das Produkt als blassgelbes Öl (16.3 mg, 4.81  $\mu\text{mol}$ , 27 % d. Th. über 2 Stufen; dr = 10:4.5:2:1:0.5) erhalten:

**Ausbeute:** 16.3 mg (4.81  $\mu\text{mol}$ , 27%) blassgelbes Öl.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}$  (297.24 g/mol).

$R_f = 0.40$  (Petrolether/Ethylacetat, 9:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3018, 2918, 2358, 1726, 1616, 1456, 1374, 1337, 976, 712;

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

Isomer A:  $\delta$ (ppm) = 9.48 (s, 1H, H-1), 6.11–6.06 (m, 1H, H-13), 5.77 (dd,  $J = 10.1$  Hz, 7.1 Hz, 1H, H-12), 5.54 (dt,  $J = 9.9$  Hz, 1.7 Hz, 1H, H-5), 5.42–5.35 (m, 1H, H-4), 3.25 (dd,  $J = 10.1$  Hz, 4.9 Hz, 1H, H-3), 1.87–1.74 (m, 3H, H-6, H-7, H-9), 1.68–1.61 (m, 1H, H-11), 1.53–1.46 (m, 2H, H-8, H-10), 1.13–0.98 (m, 2H, H-9, H-10), 1.10 (s, 3H, H-15), 0.94–0.91 (m, 3H, H-15), 0.91–0.83 (m, 1H, H-7).

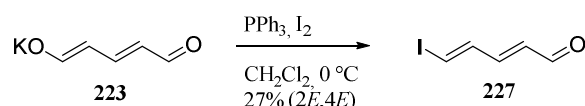
Isomer B:  $\delta$ (ppm) = 9.50 (s, 1H, H-1), 6.24–6.18 (m, 1H, H-12), 6.11–6.06 (m, 1H, H-13), 5.59 (dt,  $J = 9.9$  Hz, 1.7 Hz, 1H, H-5), 5.42–5.35 (m, 1H, H-4), 2.64–2.60 (m, 1H, H-3), 1.87–1.74 (m, 3H, H-6, H-7, H-9), 1.68–1.61 (m, 1H, H-11), 1.53–1.46 (m, 2H, H-8, H-10), 1.13–0.98 (m, 2H, H-9, H-10), 1.03 (s, 3H, H-14), 0.94–0.91 (m, 3H, H-15), 0.91–0.83 (m, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

Isomer A:  $\delta(\text{ppm}) = 206.4$  (C-1), 132.8 (C-5), 130.0 (C-12), 124.4 (C-4), 119.3 (C-13), 50.1 (C-2), 42.5 (C-3), 41.6 (C-7), 39.4 (C-11), 37.5 (C-6), 35.4 (C-9), 33.3 (C-8), 27.0 (C-10), 22.6 (C-15), 14.2 (C-14).

Isomer B:  $\delta(\text{ppm}) = 207.7$  (C-1), 136.3 (C-12), 132.8 (C-5), 124.4 (C-4), 108.1 (C-13), 50.6 (C-2), 49.1 (C-3), 41.5 (C-7), 38.8 (C-11), 37.4 (C-6), 35.3 (C-9), 33.3 (C-8), 27.0 (C-10), 22.6 (C-15), 13.8 (C-14).

**(2E,4E)-5-Iodpenta-2,4-dienal (227).<sup>d</sup>**



Nach einer Vorschrift von D. Soulez, G. Ple und L. Duhamel<sup>[130]</sup> wurde zu einer Lösung von Iod (7.35 g, 29.1 mmol, 1.10 Äq.) in Dichlormethan (100 mL) unter Argon bei 0 °C eine Lösung aus Triphenylphosphin (7.65 g, 29.1 mmol, 1.10 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) getropft. Anschließend wurde Glutaconaldehyd-Kaliumsalz **223** (3.45 g, 26.4 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (75 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde zunächst zur Abtrennung des Triphenylphosphins über Kieselgel filtriert (Petrolether/Diethylether 3:1). Anschließend wurden die Isomere durch Kieselgelchromatographie (Isolera One, Petrolether/Diethylether, 0–4 % Diethylether) getrennt.

**Ausbeute:** 2E/4E-Isomer: 1.45 g gelbes Öl (15.0 mmol, 27 % d.Th.),

2E/4Z-Isomer: Zersetzung;

$R_f = 0.26$  (2E/4E) bzw. 0.34 (2E/4Z) (PE/Et<sub>2</sub>O, 3:1);

2E/4E-Isomer:

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 9.59$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-1), 7.38–7.12 (m, 2H, H-4, H-5), 7.07–6.91 (m, 1H, H-3) 6.15 (dd,  $J = 15.3$  Hz, 7.8 Hz, 1H, H-2);

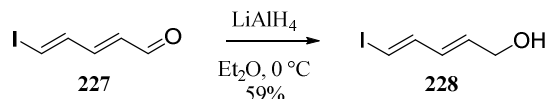
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 193.4$  (C-1), 149.7 (C-3), 143.3 (C-4), 131.3 (C-2), 92.3 (C-5).

2E/4Z-Isomer:

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm}) = 9.70$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-1), 7.38–7.12 (m, 1H, H3), 7.07–6.91 (m, 2H, H-4, H-5), 6.37 (dd,  $J = 15,4$  Hz, 7.9 Hz, 1H, H-2);

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 193.7 (C-1), 150.0 (C-3), 136.8 (C-4), 135.1 (C-2), 95.3 (C-5).

**(2E,4E)-5-Iodpenta-2,4-dien-1-ol (228).<sup>d</sup>**



Nach einer modifizierten Vorschrift von J. Linder, A. J. Blake und C. J. Moody<sup>[131]</sup> wurde bei 0 °C und unter Argonatmosphäre eine Lösung von Aldehyd **227** (1.40 g, 6.73 mmol, 1.00 Äq.) in Diethylether (25 mL) zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (128 mg, 3.64 mmol, 0.54 Äq) in Diethylether (15 mL) getropft. Nach 16-stündigem Rühren bei RT wurde Glaubersalz zugegeben und 15 min gerührt. Der Feststoff wurde durch Filtration entfernt, mit Diethylether nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wobei sich das Rohprodukt leicht gelblich verfärbte. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (0.81 g, 3.84 mmol, 57 % d. Th., Verhältnis 4E/4Z = 4:1) erhalten:

**Ausbeute:** 0.81 g (3.84 mmol, 57%) gelbes Öl.

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>IO (210.01 g/mol).

**R<sub>f</sub>:** 0.21 (Petrolether/Diethylether, 1:1);

**IR** (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3322, 3049, 3015, 2918, 2864, 1705, 1121, 976, 685;

2E/4E-Isomer:

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.04 (dd, *J* = 14.4 Hz, 10.6 Hz, 1H, H-4), 6.35 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, H-5), 6.25–6.07 (m, 1H, H-3), 5.85 (dt, *J* = 15.0 Hz, 5.3 Hz, 1H, H-2), 4.16 (dd, *J* = 5.4 Hz, 1.6 Hz, 2H, H-1), 1.59 (s, 1H, -OH);

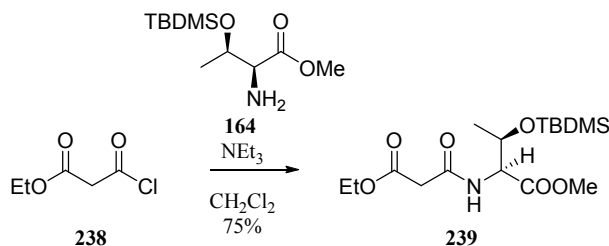
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 144.6 (C-4), 133.2 (C-2), 130.7 (C-3), 79.7 (C-5), 62.9 (C-1).

2E/4Z-Isomer:

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 6.75 (dd, *J* = 9.9 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-4), 6.51–6.39 (m, 1H, H-3), 6.30 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-5), 6.25–6.07 (m, 1H, H-2), 4.24 (dd, *J* = 5.5 Hz, 1.6 Hz, 2H, H-1), 1.59 (s, 1H, -OH);

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 137.7 (C-4), 137.2 (C-2), 130.9 (C-3), 82.9 (C-5), 63.2 (C-1).

## 5.2.13 Synthesen zur direkten Kupplung des Decalinaldehyds

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-*L*-threoninmethylester (**239**).**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Klutschko *et al.*<sup>[138]</sup>: Verbindung **164** (1.00 g, 4.32 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (20 mL) gelöst und bei 0 °C mit NEt<sub>3</sub> (481 mg, 4.75 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Ethylmalonylchlorid (90%, 723 mg, 4.32 mmol, 1.00 Äq.) wurde langsam zugetropft und das Eisbad nach vollendeter Zugabe entfernt. Nach 15-stündigem Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung in eine Mischung aus Eis (23 g) und 1 N HCl (23 mL) gegeben. Die Phasen wurden separiert und die wässrige mit DCM (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 8:2) konnte das Produkt als farbloses Öl gewonnen werden (1.18 g, 3.26 mmol, 75%):

**Ausbeute:** 1.18 g (3.26 mmol, 75%) farbloses Öl.

C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>Si (361.51 g/mol).

R<sub>f</sub> = 0.12 (CH/EtOAc, 8:2);

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3356, 2955, 2931, 1858, 1734, 1682, 1525, 1253, 1094, 1033, 837, 811, 744;

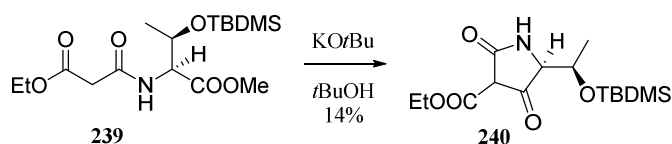
$[\alpha]_{\text{D}}^{31} = -1.7$  (c = 0.4, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, NH), 4.55 (dd, *J* = 9.2, 1.8 Hz, 1H, H-2), 4.45 (qd, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 1H, H-3), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, COOMe), 3.40 (d, *J* = 19.21 Hz, 1H, H-2'a), 3.36 (d, *J* = 19.21 Hz, 1H, H-2'b), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-4), 0.85 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, SiMe), -0.02 (s, 3H, SiMe);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 170.9 (C-1), 168.8 (C-3'), 165.6 (C-1'), 68.8 (C-3), 61.6 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58.1 (C-2), 52.4 (COOMe), 41.6 (C-2'), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.0 (C-4), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -4.3 (SiMe), -5.3 (SiMe);

MS (ESI): *m/z* (%) = 362.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 384.2 (28) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 384.1813; gefunden 384.1805.

**(5S)-5-[(1R)-1-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl]-2,4-dioxopyrrolidin-3-carbonsäureethylester (240).**

Amid **239** (900 mg, 2.49 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem *t*BuOH (7 mL) gelöst und mit KO*t*Bu (335 mg, 2.99 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Nach Rühren über Nacht konnte nur ein schlechter Umsatz festgestellt werden. Auch die erneute Zugabe von KO*t*Bu (106 mg, 0.94 mmol, 0.40 Äq.) brachte keine Verbesserung. Es wurde konz. NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Eine Reinigung durch Säulenchromatographie an Umkehrphasenmaterial (MeCN/H<sub>2</sub>O, Isolera One) ergab das Produkt als farbloses Lyophilisat (112 mg, 0.34 mmol, 14%).

**Ausbeute:** 112 mg (0.34 mmol, 14%) farbloses Lyophilisat.

C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>Si (329.47 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (EtOAc/MeOH, 8:2);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% 1-21 SV, **240** bei 5 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2930, 2857, 1690, 1625, 1576, 1471, 1254, 1089, 836, 777;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -89.4 (c = 0.5, MeOH);

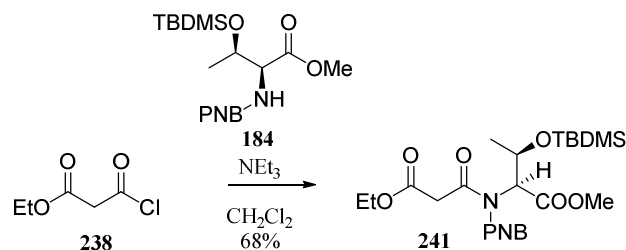
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm) = 4.23 – 4.06 (m, 3H, H-6, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-5), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H-7), 1.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.79 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, Si-Me), -0.02 (s, 3H, Si-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm) = 195.3 (C-4), 180.3 (C-2), 167.4 (COOEt), 92.5 (C-3), 69.3 (C-6), 67.0 (C-5), 59.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.1 (C-7), 18.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -4.2 (SiMe), -4.7 (SiMe);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 330.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 352.3 (25) [M + Na]<sup>+</sup>;

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 352.1551; gefunden 352.1541.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-*N*-(4-nitrobenzyl)-*L*-threoninmethylester (**241**).**



Verbindung **184** (600 mg, 1.57 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (7 mL) gelöst und bei 0 °C mit NEt<sub>3</sub> (175 mg, 1.74 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Ethylmalonylchlorid (90%, 262 mg, 1.57 mmol, 1.00 Äq.) wurde langsam zugegeben und das Eisbad nach vollendeter Zugabe entfernt. Nach 15-stündigem Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung in eine Mischung aus Eis (9 g) und 1 N HCl (9 mL) gegeben. Die Phasen wurden separiert und die wässrige mit DCM (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 8:2) konnte das Produkt als farbloses Öl gewonnen werden (530 mg, 1.06 mmol, 68%).

**Ausbeute:** 530 mg (1.06 mmol, 68%) farbloses Öl.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Si (496.63 g/mol).

R<sub>f</sub> = 0.11 (CH/EtOAc, 8:2);

IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2931, 2858, 1741, 1661, 1521, 1345, 1254, 942, 836, 779;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup> = -8.8 (c = 0.1, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.25 – 8.20 (m, 2H, Ar-H3/5 R1), 8.16 – 8.10 (m, 2H, Ar-H3/5 R2), 7.56 – 7.49 (m, 2H, Ar-H2/6 R1), 7.43 – 7.34 (m, 2H, Ar-H2/6 R2), 5.37 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-2 R1), 5.30 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> a R1), 5.14 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> a R2), 4.85 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> b R1), 4.69 (dd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1H, H-3 R1), 4.43 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> b R2), 4.40 – 4.34 (m, 1H, H-3 R2), 4.25 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 3H, H-2 R2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2' a R2), 3.68 (s, 3H, COOMe R1), 3.54 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2' b R2), 3.36 (s, 3H, -COOMe R2), 3.27 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-2' a R1), 3.19 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-2' b R1), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 1.28 – 1.19 (m, 9H, H-4 R1, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2, H-4 R2), 0.86 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.80 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, SiMe), 0.06 (s, 3H, SiMe), 0.05 (s, 3H, SiMe), 0.01 (s, 3H, SiMe);

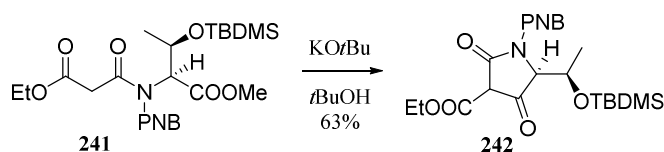
<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 170.0 (C-1 R1), 169.1 (C-1' R1), 169.0 (C-1 R2), 168.0 (C-1' R2), 167.4 (C-3' R1), 167.0 (C-3' R2), 147.2 (Ar-C4 R1), 146.9 (Ar-C4 R2), 145.8 (Ar-C1 R1), 145.5 (Ar-C1 R2), 127.8 (Ar-C2/6 R2), 127.5 (Ar-C2/6 R1), 123.9 (Ar-C3/5 R1),

123.4 (Ar-C3/5 R2), 70.0 (C-3 R1), 66.9 (C-3 R2), 66.5 (C-2 R2), 62.5 (C-2 R1), 61.9 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 61.7 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 52.3, 52.3 (-COOMe R1, R2), 51.6 (ArCH<sub>2</sub> R1), 46.8 (ArCH<sub>2</sub> R2), 42.2 (C-2' R2), 41.6 (C-2' R1), 25.8, 25.7 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1, R2), 21.24, 21.21 (C-4 R1, R2), 17.89, 17.85 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1, R2), 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), -4.2 (SiMe), -4.3 (SiMe), -4.8 (SiMe), -5.2 (SiMe).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 497.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 519.3 (9) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 519.2133; gefunden 519.2129.

**(5S)-5-[(1R)-1-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl]-1-(4-nitrobenzyl)-2,4-dioxopyrrolidin-3-carbonsäuremethylester (242).**



Amid **241** (420 mg, 0.85 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem *t*BuOH (4.5 mL) gelöst und mit KO*t*Bu (115 mg, 1.02 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Nach 15-stündigem Rühren bei RT wurde konz. NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) zugegeben, 5 min gerührt und mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Eine Reinigung durch Säulenchromatographie an Umkehrphasenmaterial (MeCN/H<sub>2</sub>O, Isolera One) ergab das Produkt als farbloses Lyophilisat (245 mg, 0.53 mmol, 63%).

**Ausbeute:** 245 mg (0.53 mmol, 63%) farbloses Lyophilisat.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si (464.59 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (EtOAc/MeOH, 9:1);

**t<sub>R</sub>** (Isolera One) = (H<sub>2</sub>O/MeCN, 5–100% 1–11 SV, **242** bei 6 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2931, 1857, 1691, 1631, 1576, 1522, 1344, 1257, 858;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -36.8 (c = 0.25, MeOH);

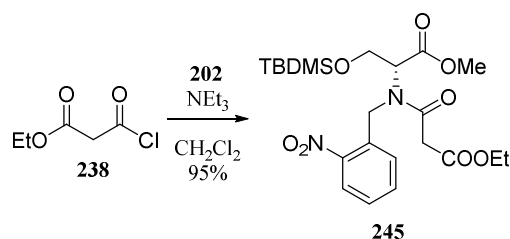
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, *d*<sub>4</sub>-Methanol)  $\delta$  (ppm) = 8.18 – 8.11 (m, 2H, Ar-H3/5), 7.59 – 7.52 (m, 2H, Ar-H2/6), 4.94 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> a), 4.65 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub> b), 4.29 (dd,  $J$  = 6.7, 2.0 Hz, 1H, H-6), 4.19 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.33 – 3.28 (m, 1H, H-5), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H-7), 0.86 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.02 (s, 3H, SiMe), 0.00 (s, 3H, SiMe);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $d_4$ -Methanol)  $\delta$  (ppm) = 193.9 (C-4), 178.1 (C-2), 167.2 (COOEt), 148.9 (Ar-C1), 129.4 (Ar-C2/6), 124.3 (Ar-C3/5), 92.2 (C-3), 70.1 (C-5), 69.8 (C-6), 59.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 46.9 (Ar $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.0 (C-7), 18.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), -4.4 (SiMe), -4.8 (SiMe);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 465.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 487.2 (12)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si} + \text{Na}]^+$  487.1871; gefunden 487.1876.

***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-*N*-(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-*N*-(2-nitrobenzyl)-*D*-serinmethylester (245).**



Verbindung **202** (540 mg, 1.47 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DCM (8 mL) gelöst und bei 0 °C mit  $\text{NEt}_3$  (178 mg, 1.76 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Ethylmalonylchlorid (90%, 270 mg, 1.61 mmol, 1.10 Äq.) wurde langsam zugetropft und das Eisbad nach vollendeter Zugabe entfernt. Nach 15-stündigem Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung in eine Mischung aus Eis (6 g) und 1 N HCl (6 mL) gegeben. Die Phasen wurden separiert und die wässrige mit DCM (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 7:3) konnte das Produkt als farbloses Öl gewonnen werden (672 g, 1.39 mmol, 95%).

**Ausbeute:** 672 mg (1.39 mmol, 95%) farbloses Öl.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$  (482.61 g/mol).

$R_f$  = 0.14 (CH/EtOAc, 7:3);

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2954, 2932, 2858, 1742, 1662, 1527, 1339, 1253, 1116, 838, 781, 729;

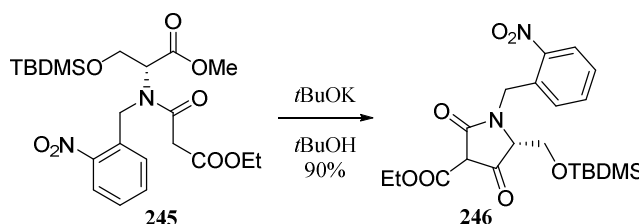
$[\alpha]_D^{31}$  = +22.8 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.14 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 1H, Ar-H3 R1), 8.05 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 0.4H, Ar-H3 R2), 7.92 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H, Ar-H6 R1), 7.70 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H, Ar-H5 R1), 7.60 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 0.4H, Ar-H6 R2), 7.58 – 7.53 (m, 0.4H, Ar-H5 R2), 7.51 – 7.46 (m, 1H, Ar-H4 R1), 7.39 – 7.33 (m, 0.4H, Ar-H4 R2), 5.25 (d,  $J$  = 19.05 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$  a R1), 5.18 (d,  $J$  = 19.05 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$  b R1), 5.03 (d,  $J$  = 18.75 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$  a R2), 4.98 (d,  $J$  = 18.75 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$  b R2), 4.69 – 4.64 (m, 1.4H, H-2 R1 u. R2), 4.28 – 4.11 (m, 2.8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  R1 u. R2),

4.02 – 3.96 (m, 2.8H, H-3 R1 u. R2), 3.72 (s, 3H, COOMe R1), 3.72 – 3.68 (m, 0.4H, H-2'a R2), 3.63 – 3.60 (m, 0.4H, H-2'b R2), 3.60 (s, 1.2H, COOMe R2), 3.38 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, H-2'a R1), 3.26 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, H-2'b R1), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), 0.79 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R2), 0.78 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1), -0.03 (s, 4H, SiMe R1 u. R2), -0.07 (s, 1H SiMe R2), -0.11 (s, 3H, SiMe R1);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 169.1 (C-1 R1), 168.8 (C-1 R2), 168.1 (C-1' R1), 167.6 (C-1', C-3' R2), 166.8 (C-3' R1), 147.6 (Ar-C2 R1 u. R2), 134.2 (Ar-C5 R1), 133.9 (Ar-C1 R2), 133.6 (Ar-C5 R2), 133.5 (Ar-C1 R2), 128.7 (Ar-C6 R1), 128.6 (Ar-C4 R1), 128.5 (Ar-C6 R2), 127.5 (Ar-C4 R2), 125.7 (Ar-C3 R1), 125.0 (Ar-C3 R2), 62.9 (C-2 R2), 62.0 (C-3 R1), 61.9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> R2), 61.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> R1), 61.4 (C-3 R2), 61.0 (C-2 R1), 52.6 (COOMe R2), 52.4 (COOMe R1), 50.6 (Ar-CH<sub>2</sub> R1), 45.8 (Ar-CH<sub>2</sub> R2), 41.9 (C-2' R2), 41.2 (C-2' R1), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1 u. R2), 18.12, 18.10 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> R1 u. R2), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R2), 14.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R1), -5.7 (SiMe), -5.8 (SiMe).

**(5R)-5-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-1-(2-nitrobenzyl)-2,4-dioxopyrrolidin-3-carbonsäureethylester (247).**



Amid **245** (418 mg, 0.87 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem *t*BuOH (5 mL) gelöst und mit KO*t*Bu (117 mg, 1.04 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei RT wurde konz. NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) zugegeben, 5 min gerührt und mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit konz. NaCl (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde als brauner, amorpher Feststoff gewonnen (352 mg, 0.78 mmol, 90% roh):

**Ausbeute:** 352 mg (0.78 mmol, 90% roh) brauner, amorpher Feststoff.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si (450.56 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (EtOAc/MeOH, 8:2);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2931, 2858, 1691, 1627, 1579, 1527, 1470, 1455, 1340, 1256, 1098. 837;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = +59.0 (c = 0.5, MeOH);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.03 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H, Ar-H3), 7.63 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, Ar-H5), 7.45 (m, 2H, Ar-H4, Ar-H6), 5.12 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a), 4.87 (d,

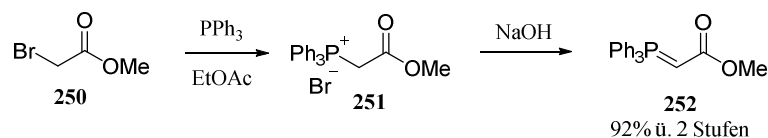
$J = 17.8$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.99 (dd,  $J = 10.7, 2.7$  Hz, 1H, H-6a), 3.79 (dd,  $J = 10.7, 6.2$  Hz, 1H, H-6b), 3.60 (dd,  $J = 6.2, 2.7$  Hz, 1H, H-5), 1.28 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0.02 (s, 3H, Si-Me), -0.06 (s, 3H, Si-Me);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm) = 192.5 (C-4), 177.3 (COOEt), 167.3 (C-2), 149.5 (Ar-C2), 136.5 (Ar-C1), 134.6 (Ar-C5), 130.0 (Ar-C6), 128.7 (Ar-C4), 125.7 (Ar-C3), 92.1 (C-3), 67.0 (C-5), 64.8 (C-6), 59.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.5 (Ar-CH<sub>2</sub>), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -5.49 (SiMe), -5.51 (SiMe);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 451.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 473.2 (15) [M + Na]<sup>+</sup>;

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si + Na]<sup>+</sup> 473.1714; gefunden 473.1704.

**(Triphenyl- $\lambda^5$ -phosphanyliden)essigsäuremethylester (252).**



Nach einer Vorschrift von Nair *et al.*<sup>[142]</sup>: Bromoessigsäureethylester (10.00 g, 65.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOAc (15 mL) gelöst und zu einer Lösung von PPh<sub>3</sub> (17.31 g, 66.00 mmol, 1.01 Äq.) in EtOAc (20 mL) getropft. Nach 15-stündigem Rühren bei RT wurde der entstandene farblose Feststoff durch Filtration gesammelt und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Der Feststoff wurde in einem Erlenmeyerkolben nacheinander mit 1 N NaOH (24 mL), Wasser (24 mL) und erneut 1 N NaOH (24 mL) versetzt und 20 min gerührt. Es wurde DCM (50 mL) zugegeben und stark gerührt, bis der Feststoff vollständig gelöst war. Die Phasen wurden separiert und die wässrige mit DCM (1x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 mL) und konz. NaCl (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Ylid wurde als farbloser Feststoff gewonnen (20.00 g, 59.82 mmol, 92%).

**Ausbeute:** 20.00 g (59.82 mmol, 92%) farbloser Feststoff.

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>P (334.35 g/mol).

**Smb.:** 161–163 °C;

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3058, 2960, 1616, 1434, 1346, 1101, 883, 747, 691;

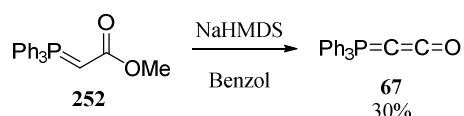
<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.69 – 7.61 (m, 6H, Ar-H2/6), 7.59 – 7.51 (m, 3H, Ar-H4), 7.50 – 7.40 (m, 6H, Ar-H3/5), 3.51 (s, 1H, COOMe), 2.91 (br s, 1H, H-2);

$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 171.8 (C-1), 133.1 (d,  $J$  = 10.1 Hz, Ar-C2/6), 132.1 (Ar-C4), 128.9 (d,  $J$  = 12.2 Hz, Ar-C3/5), 127.9 (d,  $J$  = 98.1 Hz, Ar-C1), 50.0 (COOMe), 30.0 (d,  $J$  = 126.3 Hz);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 335.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[142]</sup>

### Ketenylidetriphenylphosphoran (67).



Nach Andrus *et al.*<sup>[142]</sup>: Ylid **252** (5.00 g, 15.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Benzol (100 mL) gelöst und mit einem Eisbad abgekühlt. Nach der tropfenweisen Zugabe einer 1 M NaHMDS-Lösung in Benzol (3.03 g in 16.5 mL, 16.5 mmol, 1.10 Äq.) wurde 15 h bei 60 °C gerührt. Die Lösung wurde mit Hilfe einer Umkehrfritte unter Schutzgas filtriert und das Filtrat unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Toluol konnte das Bestmann-Ylid als farblose, nadelförmige Kristalle gewonnen werden (1.39 g, 4.60 mmol, 30%).

**Ausbeute:** 1.39 g (4.60 mmol, 30%) farbloser Feststoff.

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{OP}$  (302.31 g/mol).

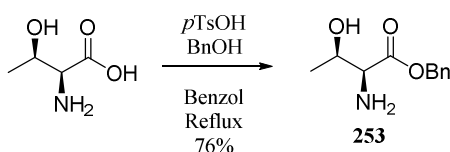
**Smb.:** 164–168 °C;

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2090, 1433, 1108, 741, 716, 690, 667;

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 321.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}_3\text{O}]^+$ , 277.1 (48);

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[142]</sup>

### L-Threoninbenzylester (253).



Nach einer modifizierten Vorschriften von Schobert und Keyari *et al.*<sup>[63, 204]</sup>: Eine Suspension von L-Threonin (3.00 g, 25.2 mmol, 1.00 Äq.) in Benzol (23 mL) und BnOH (5 mL) wurde mit *p*-TsOH-Monohydrat (5.27 g, 27.6 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und 19 h am Wasserabscheider refluxiert. Das

Benzol wurde unter reduziertem Druck bis auf wenige Milliliter entfernt. Der Rückstand wurde in kalten Diethylether gegossen und gerührt. Das Ammoniumestersalz setzt sich als weißer Niederschlag am Boden ab. Die Lösung wurde abdekantiert und der Niederschlag erneut mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Der Niederschlag wurde in DCM (75 mL) gelöst und mit 1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mL) und konz. NaCl (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Zum öligen Rückstand wurde Petrolether (10 mL) gegeben und bei 4 °C stark gerührt. Nach 30 min ist das Öl zu einem Feststoff erstarrt, der mit dem Spatel verkleinert und anschließend durch Filtration isoliert wurde (4.00 g, 19.1 mmol, 76%).

**Ausbeute:** 4.00 g (19.1 mmol, 76%) farbloser Feststoff.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (209.25 g/mol).

**Smb.:** 51–53 °C

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (EtOAc/MeOH, 9:1);

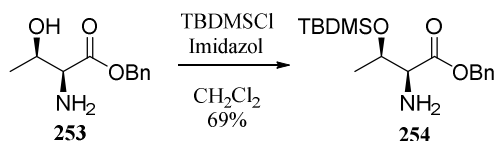
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3368, 2977, 2870, 1723, 1450, 1203, 1167, 1138, 970, 751, 696;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -22.8 (c = 0.5, MeOH);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.36 – 7.33 (m, 5H, Ar), 5.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a), 5.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b), 4.09 (qd, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 1H, H-3), 3.32 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-2), 1.66 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-4).

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[204]</sup>

#### ***O*-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]-L-threoninbenzylester (**254**).**



Threoninbenzylester **253** (2.00 g, 9.56 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (1.30 g, 19.1 mmol, 2.00 Äq.) wurden in DCM (40 mL) gelöst und mit TBDMSCl (1.58 g, 10.5 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Nach 15-stündigem Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Wasser (50 mL) und EtOAc (50 mL) aufgenommen und 10 min gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige mit EtOAc (2x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 8:2 dann 1:1) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (2.15 g, 6.65 mmol, 69%).

**Ausbeute:** 2.15 g (6.65 mmol, 69%) farbloses Öl.

$C_{17}H_{29}NO_3Si$  (323.51 g/mol).

$R_f = 0.15$  (CH/EtOAc, 8:2);

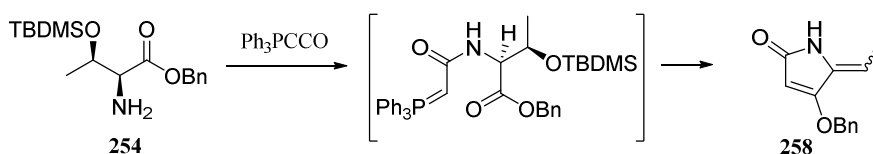
**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3390, 1067, 3035, 2955, 2930, 2857, 1740, 1462, 1406, 1251, 1152, 1075, 835;

$[\alpha]_D^{31} = -22.9$  ( $c = 0.24$ ,  $CHCl_3$ );

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.38 – 7.33 (m, 5H, Ar), 5.21 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, Ar- $CH_2$  a), 5.06 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, Ar- $CH_2$  b), 4.32 (qd,  $J = 6.3, 2.8$  Hz, 1H, H-3), 3.32 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H-2), 1.66 (br s, 2H,  $NH_2$ ), 1.25 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H, H-4), 0.84 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.03 (s, 3H, Si-*Me*), -0.03 (s, 3H, Si-*Me*);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 324.2 (100)  $[M + H]^+$ .

#### 4-(Benzyloxy)-5-ethyliden-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (**258**).



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Schobert *et al.*<sup>[63]</sup>: Der Aminosäurebaustein **254** (973 mg, 3.01 mmol, 1.00 Äq.) wurde zu einer Suspension des Bestmann-Ylids (1.00 g, 3.31 mmol, 1.10 Äq.) in Toluol (15 mL) gegeben und 14 h unter Argonatmosphäre bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc, Isolera One) gereinigt. Die in der Seitenkette eliminierte Tetramsäure **258** konnte als farbloser Feststoff gewonnen werden (222 mg, 1.03 mmol, 34%).

**Ausbeute:** 222 mg (1.03 mmol, 34%) farbloser Feststoff.

$C_{13}H_{13}NO_2$  (215.25 g/mol).

$R_f = 0.22$  (CH/EtOAc, 1:1);

$t_R$  (Isolera One) = (CH/EtOAc, 30% EtOAc 0–2 SV, 60% 2–4 SV, 70% ab 4 SV; **258** bei 5 SV);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3171, 3099, 3038, 1720, 1664, 1582, 1337, 1216, 803, 742;

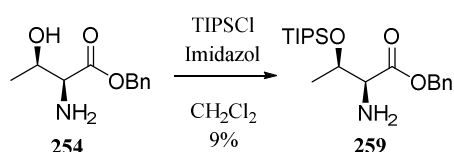
**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 9.07 (br s, 1H, NH), 7.40 – 7.30 (m, 5H, Ar), 5.56 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-6), 5.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 5.01 (s, 2H, Ar- $CH_2$ ), 1.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H-7);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 172.6 (C-4), 164.8 (C-2), 135.1 (Ar-C1), 134.3 (C-5), 128.8 (Ar-C3/5), 128.7 (Ar-C4), 127.8 (Ar-C2/6), 106.1 (C-6), 93.8 (C-3), 72.9 (Ar-CH<sub>2</sub>), 12.7 (C-7);

MS (ESI): *m/z* (%) = 216.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[144]</sup>

### ***O*-[Tri(propan-2-yl)silyl]-L-threoninbenzylester (259).**



L-Threonin-benzylester (1.00 g, 4.78 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (358 mg, 5.26 mmol, 1.50 Äq.) wurden in DCM (16 mL) gelöst und mit TIPSCl (968 mg, 5.02 mmol, 1.05 Äq.) versetzt. Nach 15-stündigem Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (20 mL) und EtOAc (20 mL) aufgenommen und 15 min gerührt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige mit EtOAc (2x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 3:1) wurde der Silylether als farblose Flüssigkeit gewonnen (159 mg, 0.43 mmol, 9%).

**Ausbeute:** 159 mg (0.43 mmol, 9%) farblose Flüssigkeit.

C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Si (365.59 g/mol).

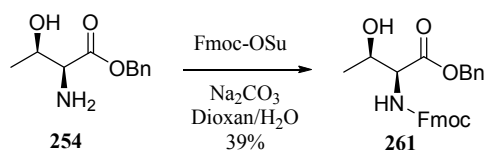
*R<sub>f</sub>* = 0.40 (CH/EtOAc, 1:1);

[α]<sub>D</sub><sup>31</sup> = -16.1 (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.39–7.33 (m, 5H, Ar), 5.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> a), 5.06 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, Ar-CH<sub>2</sub> b), 4.50 (qd, *J* = 6.3, 2.6 Hz, 1H, H-3), 3.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-2), 1.87 – 1.78 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, H-4), 1.05 – 0.98 (m, 21H, Si((CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>));

MS (ESI): *m/z* (%) = 366.4 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[144]</sup>

***N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*L*-threoninbenzylester (261).**

Nach einer Vorschrift von Loke *et al.*<sup>[144]</sup>: Zu einer Lösung von *L*-Threonin-benzylester (1.00 g, 4.78 mmol, 1.00 Äq.) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (507 mg, 4.78 mmol, 1.00 Äq.) in Dioxan (5 mL) und Wasser (12 mL) wurde eine Lösung von FmocONSu (1.61 g, 4.78 mmol, 1.00 Äq.) in Dioxan (12 mL) getropft. Nach 14-stündigem Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EtOAc (30 mL) und Wasser (30 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH/EtOAc 8:2) wurde das Produkt als farbloses Öl gewonnen (814 mg, 1.89 mmol, 39%).

**Ausbeute:** 814 mg (1.89 mmol, 39%) farbloses Öl.

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> (431.49 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (CH/EtOAc, 8:2);

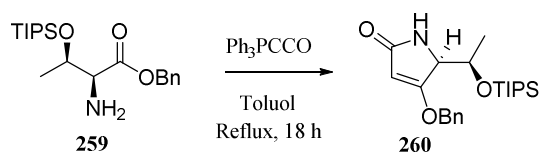
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3471, 3312, 1712, 1690, 1540, 1282, 1250, 1086, 733;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = -14.0 (c = 0.4, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-4'/5'), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-1'/8'), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-3'/6'), 7.35 (m, 5H, Ph), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-2'/7'), 5.68 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, NH), 5.23 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, Ph-CH<sub>2</sub> a), 5.20 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, Ph-CH<sub>2</sub> b), 4.45 - 4.35 (m, 4H, H-2, H-3, CH<sub>2</sub> Fmoc), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-9'), 1.97 (br s, 1H, OH), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H-4);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 171.1 (C-1), 156.9 (O-CO-NH), 144.0 (C-1a'/8a' Diastereomer), 143.8 (C-1a'/8a'), 141.4 (C-4a'/5a'), 135.3 (C1 Bzl), 128.8 (C-3/5 Bzl), 128.6 (C-4 Bzl), 128.3 (C-2/6 Bzl), 127.8 (C-3'/6'), 127.2 (C-2'/7'), 125.2 (C-1'/8'), 120.1 (C-4'/5'), 68.2 (C-3), 67.5 (Ph-CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub> Fmoc), 59.3 (C-2), 47.26 (C-9'), 20.04 (C-4);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 432.3 (72) [M + H]<sup>+</sup>, 454.2 (100) [M + Na]<sup>+</sup>.

**(5S)-4-(Benzyloxy)-5-[(1R)-1-{tri(propan-2-yl)silyl}oxy]ethyl]-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (260).**

Nach einer Vorschrift von Loke *et al.*<sup>[144]</sup> wurden Bestmann-Ylid (130 mg, 0.42 mmol, 1.10 Äq.) und Aminosäurebaustein **259** (143 mg, 0.39 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol (4 mL) gelöst und 19 h auf Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch eine Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EtOAc 1:1, Isolera One) gereinigt. Tetramsäure **260** konnte als gelbes Öl gewonnen werden (55.6 mg, 34%):

**Ausbeute:** 55.6 mg (0.14 mmol, 34%) gelbes Öl.

$C_{22}H_{35}NO_3Si$  (389.61 g/mol).

$R_f = 0.42$  (EtOAc 100%);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3093, 2943, 2866, 1687, 1621, 1463, 1307, 1204, 1103, 883, 679;

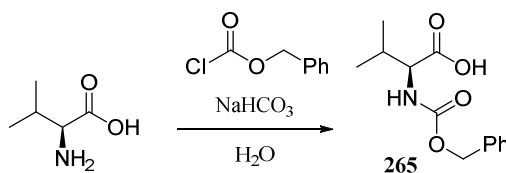
$[\alpha]_D^{31} = +4.4$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.42 – 7.31 (m, 5H, Ph), 5.91 (br s, 1H, NH), 5.13 (dd,  $J = 1.8, 0.9$  Hz, 1H, H-3), 4.94 (s, 2H, Ph- $CH_2$ ), 4.19 – 4.10 (m, 1H, H-6), 3.96 (dt,  $J = 4.8, 0.9$  Hz, 1H, H-5), 1.31 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-7), 1.05 – 1.01 (m, 21H, Si-(( $CH(CH_3)_2$ ))<sub>3</sub>);

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 174.6 (C-4), 174.3 (C-2), 134.7 (Ar-C1), 128.8 (Ar-C4), 128.7 (Ar-C3/5), 127.9 (Ar-C2/6), 95.9 (Ar-C3), 73.2 (Ph- $CH_2$ ), 68.7 (C-6), 64.2 (C-5), 21.2 (C-7), 18.1 ( $CH(CH_3)_2$ ), 12.6 ( $CH(CH_3)_2$ );

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 390.4 (100)  $[M + H]^+$ , 412.3 (6)  $[M + Na]^+$ .

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[144]</sup>

***N*-(2-Phenylacetyl)-L-valin (265).**

Nach einer Vorschrift von Thétiot *et al.*<sup>[205]</sup> wurde L-Valin (10.0 g, 85.4 mmol, 1.00 Äq.) in konz.  $NaHCO_3$  (400 mL) gelöst. Cbz-Cl (21.8 g, 128 mmol, 1.50 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung 6 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit  $Et_2O$  (5x 250 mL) extrahiert, um überschüssiges

Cbz-Cl zu entfernen. Nach Ansäuern der wässrigen Lösung mit 1 N HCl (ca. 360 mL) wurde diese mit EtOAc (4x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen unter reduziertem Druck blieb das Produkt als gelbes Öl zurück (19.7 g, 98%).

**Ausbeute:** 19.7 g (83.7 mmol, 98%) gelbes Öl.

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (251.28 g/mol).

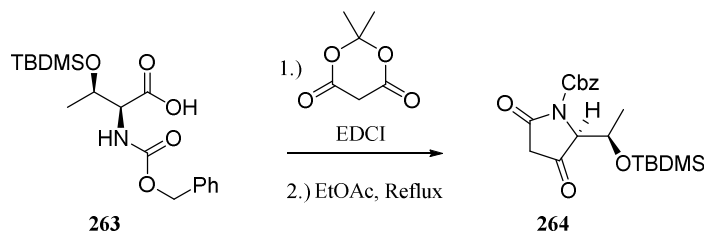
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3456, 1969, 2903, 1715, 1524, 1250, 1193, 1049, 742, 695, 636;

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>31</sup>** = +0.11 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.55 (s, 1H, COOH), 7.39–7.28 (m, 5H, Ar), 5.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NH), 5.18 – 5.06 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.35 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H, H-2), 2.31 – 2.11 (m, 1H, H-3), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-4), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C-3-Me).

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[206]</sup>

**(*S*)-2-((*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester (264).**



Nach einer Vorschrift von Sengoku *et al.*<sup>[67]</sup>: *N*-Cbz-*O*-TBDMS-*L*-Threonin (450 mg, 1.22 mmol, 1.00 Äq.) und Meldrumsäure (216 mg, 1.50 mmol, 1.20 Äq.) wurden in DCM (10 mL) gelöst. Unter Eiskühlung wurde DMAP (216 mg, 1.77 mmol, 1.45 Äq.) und EDCI (232 mg, 1.50 mmol, 1.20 Äq.) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde in EtOAc (30 mL) gegeben. Die organische Phase wurde mit 5%-iger NaHSO<sub>4</sub> (2x 10 mL) und konz. NaCl (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch eine Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH, 9:1) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten (6.70 g, 25%):

**Ausbeute:** 118 mg (0.30 mmol, 25%) gelbes Öl.

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>Si (391.54 g/mol).

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (EtOAc/MeOH, 9:1);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955, 2931, 2857, 1765, 1716, 1614, 1386, 1317, 1235, 1090, 836;

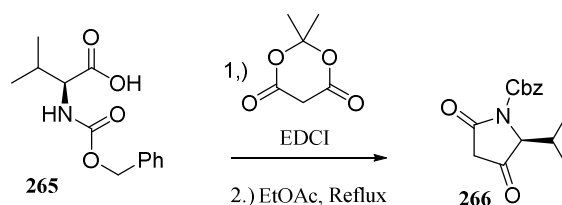
$[\alpha]_D^{28} = +23.7$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.41 (s, 1H, C-4-Enol-OH), 7.44 – 7.41 (m, 3H, Ar-C2/6), 7.39 – 7.33 (m, 5H, Ar-C3/5, Ar-H4), 5.35 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$  a Enol), 5.33 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$  ab Keto), 5.22 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2$  b Enol), 5.20 (s, 1H, H-3 Enol), 4.77 – 4.71 (m, 1H, H-6 Enol), 4.48 – 4.47 (m, 0.3H, H-5 Keto), 4.46 (d,  $J = 5.0$ , 1H, H-5 Enol), 3.16–3.08 (m, 0.6H, H-3 Keto), 1.14 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-7 Keto), 1.09 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H, H-7 Enol), 0.91 (s, 3H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$  Keto), 0.91 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$  Enol), 0.10 (s, 6H, SiMe Enol), 0.03 (s, 1H, SiMe Keto), –0.03 (s, 1H, SiMe Keto);

**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC** (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 203.4 (C-4 Keto), 174.7 (C-4 Enol), 169.5 (C-2 Enol), 168.4 (C-2 Keto), 151.4 (O-CO-N Keto), 151.0 (O-CO-N Enol), 135.3 (Ar-C1 Enol), 134.8 (Ar-C1-Keto), 128.8 (Ar-C3/5 Enol), 128.6 (Ar-C4 Enol), 128.3 (Ar-C2/6 Enol), 97.5 (C-3 Enol), 72.3 (C-5 Keto), 70.5 (C-6 Keto), 69.1 (Ar- $\text{CH}_2$  Keto), 68.8 (C-6 Keto), 68.2 (Ar- $\text{CH}_2$  Enol), 61.3 (C-5 Enol), 44.0 (C-3 Keto), 25.84 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$  Keto), 25.75 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$  Enol), 21.3 (C-7 Keto), 17.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$  Enol), 15.9 (C-7 Enol), –3.4 (SiMe Keto), –4.3 (SiMe Keto), –4.9 (SiMe Enol), –5.2 (SiMe Enol);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 392.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 414.2 (7)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**(2S)-3,5-Dioxo-2-(propan-2-yl)pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester (266).**



Nach einer Vorschrift von Dawei *et al.*<sup>[57-58]</sup>: *N*-Cbz-*L*-Valin (14.0 g, 55.7 mmol, 1.00 Äq.) und Meldrumsäure (8.83 g, 61.3 mmol, 1.10 Äq.) wurden in DCM (140 mL) gelöst. Unter Eiskühlung wurde DMAP (17.2 g, 83.6 mmol, 1.50 Äq.) und DCC (13.8 g, 66.9 mmol, 1.20 Äq.) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung 17 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde in kaltes EtOAc (240 mL) gegeben und der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff durch Vakuumfiltration entfernt. Das Filtrat wurde mit 5%iger  $\text{KHSO}_4$  (2x 120 mL) und konz. NaCl (200 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in EtOAc (600 mL) aufgenommen und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde erneut am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Aceton aufgenommen. Der Dicyclohexylharnstoff wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde durch eine Chromatographie an Kieselgel (100% EtOAc) gereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten (6.70 g, 44%):

**Ausbeute:** 6.70 g (24.3 mmol, 44%) gelbes Öl.

$C_{15}H_{17}NO_4$  (275.30 g/mol).

$R_f = 0.11$  (100% EtOAc);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3033, 2963, 1745, 1607, 1456, 1308, 1281, 1237, 1071, 813, 746, 695;

$[\alpha]_D^{31} = +9.3$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.45 – 7.31 (m, 7H, Ph Tautomere), 5.35 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, Ph- $CH_2$  a), 5.31 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, Ph- $CH_2$  b), 5.26 (d,  $J = 5.0$  Hz, 0.6H, Ph- $CH_2$  Enol), 5.11 (s, 0.3H, H-3 Enol), 4.40 (d,  $J = 2.8$  Hz, 0.3H, H-5 Enol), 4.35 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-5), 3.14 (s, 2H, H-3), 2.53 – 2.45 (m, 0.3H, C-6 Enol), 2.39 (dhept,  $J = 7.0$ , 3.5 Hz, 1H, C-6), 1.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, C-7 Enol), 1.10 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, C-7), 0.90 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, C-6-*Me*), 0.83 – 0.78 (m, 1H, C-6-*Me* Enol);

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 203.1 (C-4), 167.8 (C-2), 150.8 (O-CO-N), 134.8 (Ar-C1), 128.8 (Ar-C3/5), 128.8 (Ar-C4), 128.7 (Ar-C3/5 Enol), 128.5 (Ar-C4 Enol), 128.3 (Ar-C2/6), 128.2 (Ar-C2/6 Enol), 95.8 (C-3 Enol), 72.1 (C-5), 69.0 (Ph- $CH_2$ ), 68.0 (Ph- $CH_2$  Enol), 65.4 (C-5 Enol), 44.1 (C-3), 31.0 (C-6), 29.4 (C-6 Enol), 18.5 (C-7 Enol), 18.4 (C-7), 16.3 (C-6-*Me*), 15.6 (C-6-*Me* Enol);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 276.3 (100)  $[M + H]^+$ , 298.3 (22)  $[M + Na]^+$ .

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[57–58]</sup>

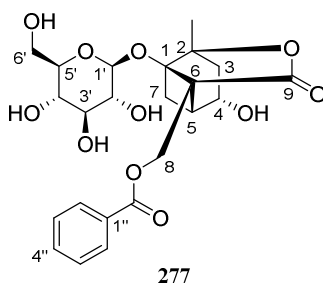
## 5.3 Strukturaufklärung

### 5.3.1 Inhaltsstoffe der Free-and-Easy-Wanderer-Mischung

#### Albiflorin (277)

**Summenformel** C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>11</sub>

**Molekulargewicht** 480.16



Braunes Öl,

$R_f = 0.11$  (EtOAc/MeOH, 9.5:0.5);

$[\alpha]_D^{29} = -7.3$  ( $c = 0.07$ , MeOH);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600 – 3000, 2926, 1750, 1678, 1279, 1204, 1182, 1074, 717;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.11 – 8.07 (m, 2H, H-2''/H-6''), 7.64 – 7.60 (m, 1H, H-4''), 7.52 – 7.48 (m, 2H, H-3''/H-5''), 4.80 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, H-8), 4.68 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, H-8), 4.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-1'), 4.27 (dd,  $J = 6.6, 4.9$  Hz, 1H, H-4), 3.85 (dd,  $J = 11.8, 1.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.61 – 3.58 (m, 1H, H-6'), 3.27 – 3.24 (m, 1H, H-3'), 3.24 – 3.19 (m, 3H, H-2', H-4', H-5'), 2.92 (dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz, 1H, H-5), 2.80 (dd,  $J = 11.0, 7.8$  Hz, 1H, H-7), 2.41 (dd,  $J = 15.4, 6.6$  Hz, 1H, H-3), 2.05 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-7), 2.00 (dd,  $J = 15.4, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 1.52 (s, 3H, C-2-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  178.0 (C-9), 167.9 (C-1''-CO), 134.4 (C-4''), 131.2 (C-1''), 130.8 (C-2''/C-6''), 129.7 (C-3''/C-5''), 100.1 (C-1'), 93.5 (C-2), 86.9 (C-1), 78.2 (C-5'), 78.0 (C-3'), 74.8 (C-2'), 71.6 (C-4'), 68.4 (C-4), 62.8 (C-6'), 62.0 (C-8), 56.9 (C-6), 41.7 (C-5), 41.6 (C-3), 28.5 (C-7), 20.6 (C-2-Me);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 481.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>;

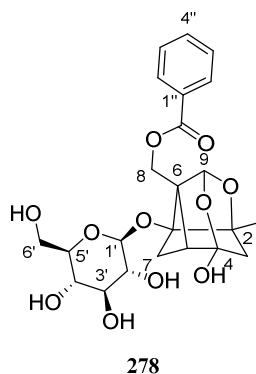
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>11</sub> + Na]<sup>+</sup> 503.1529; gefunden: 503.1546.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[155, 207]</sup>

Paeoniflorin (278)

**Summenformel**  $C_{23}H_{28}O_{11}$

**Molekulargewicht** 480.16



Braunes Öl,

$R_f = 0.20$  (EtOAc/MeOH, 9.5:0.5);

$[\alpha]_D^{29} = -23.2$  ( $c = 0.17$ , MeOH);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3600–3000, 1937, 1709, 1678, 1279, 1203, 1181, 1074, 715;

**$^1H$  NMR, COSY** (600 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.09 – 8.04 (m, 2H, H-2''/H-6''), 7.66 – 7.60 (m, 1H, H-4''), 7.52 – 7.48 (m, H-3''/H-5''), 5.42 (s, 1H, H-9), 4.78 – 4.72 (m, 2H, H-8), 4.53 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1'), 3.85 (dd,  $J = 11.9, 1.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.63 – 3.58 (m, 1H, H-6'), 3.31 (m, 1H, H-3'), 3.25 – 3.20 (m, 3H, H-2', H-4', H-5'), 2.62 – 2.57 (m, 1H, H-5), 2.50 (dd,  $J = 11.0, 6.9$  Hz, 1H, H-7), 2.20 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, H-3), 1.96 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-7), 1.81 (d,  $J = 12.6$ , 1H, H-3), 1.37 (s, 3H, C-2-Me);

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  168.0 (C-1''-CO), 134.4 (C-4''), 131.2 (C-1''), 130.7 (C-2''/C-6''), 129.6 (C-3''/C-5''), 106.4 (C-4), 102.3 (C-9), 100.2 (C-1'), 89.3 (C-1), 87.3 (C-2), 78.1 (C-3'), 78.0 (C-5'), 75.0 (C-2'), 72.3 (C-6), 71.7 (C-4'), 62.9 (C-6'), 61.7 (C-8), 44.5 (C-3), 44.0 (C-5), 23.4 (C-7), 19.6 (C-2-Me);

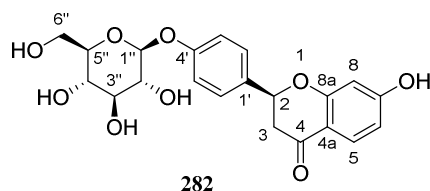
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 503.2  $[M + Na]^+$ ;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{23}H_{28}O_{11} + Na]^+$  503.1529; gefunden 503.1523.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[155, 208]</sup>

Liquiritin (282)Summenformel  $C_{21}H_{22}O_9$ 

Molekulargewicht 418.13



Gelbes Öl,

 $R_f = 0.26$  (EtOAc/MeOH, 9.5:0.5); $[\alpha]_D^{29} = -41.8$  ( $c = 0.10$ , MeOH);IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3600 – 3000, 2879, 1676, 1607, 1464, 1239, 1074, 892;

$^1\text{H NMR}$ , COSY (600 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-5), 7.48 – 7.39 (m, 2H, H-2'/H-6'), 7.16 – 7.13 (m, 2H, H-3'/H-5'), 6.51 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H, H-6), 6.37 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-8), 5.49 – 5.43 (m, 1H, H-2), 4.95 – 4.93 (m, 1H, H-1''), 3.98 – 3.91 (m, 1H, H-6''), 3.70 (dd,  $J = 12.1, 5.8$  Hz, 1H, H-6''), 3.49 – 3.43 (m, 3H, H-3'', H-2'', H-5''), 3.41 – 3.37 (m, 1H, H-4''), 3.05 (dd,  $J = 16.9, 12.9$  Hz, 1H, H-3), 2.74 (dd,  $J = 16.9, 3.0$  Hz, 1H, H-3);

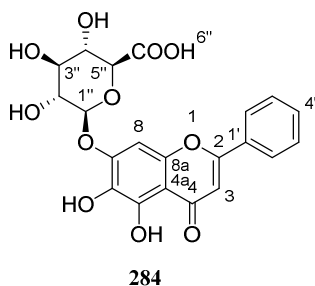
$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (151 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  193.2 (C-4), 166.8 (C-7), 165.4 (C-8a), 159.3 (C-4'), 134.4 (C-1'), 129.9 (C-5), 128.8 (C-2'/C-6'), 117.8, 117.8 (C-3'/C-5'), 115.0 (C-4a), 111.8 (C-6), 103.8 (C-8), 102.2 (C-1''), 80.7 (C-2), 78.2 (C-5''), 78.0 (C-3''), 74.9 (C-2''), 71.4 (C-4''), 62.5 (C-6''), 45.0 (C-3);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 441.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ;HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9 + \text{Na}]^+$  441.1161; gefunden 441.1169.Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[161]</sup>

**Baicalin (284)**

**Summenformel**  $C_{21}H_{18}O_{11}$

**Molekulargewicht** 446.08



Gelbes Öl,

$[\alpha]_D^{29} = -46.0$  ( $c = 0.05$ ,  $H_2O$ );

**$^1H$  NMR, COSY** (600 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  7.86 (br, 1H, H-2'/H-6'), 7.53 (br, 1H, H-4'), 7.47 (br, 2H, H-3'/H-5'), 6.90 (s, 1H, H-8), 6.69 (s, 1H, H-3), 5.19 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1''), 3.96 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-5''), 3.72 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-2''), 3.69 – 3.65 (m, 1H, H-3''), 3.62 (t,  $J = 9.5$  Hz, H-4'');

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  175.2 (COOH), 150.3 (C-7 und 8a), 132.1 (C-4'), 128.9 (C-3'/C-5'), 126.3 (C-2'/C-6'), 106.6 (C-4a), 104.2 (C-3), 99.7 (C-1'), 94.3 (C-8), 76.5 (C-5''), 74.9 (C-3''), 72.4 (C-2''), 71.6 (C-4'');

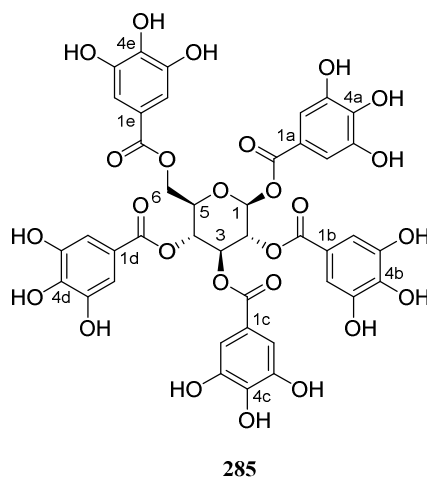
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 447.1  $[M + H]^+$ ;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{21}H_{18}O_{11} + Na]^+$  469.0747; gefunden: 469.0744.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[164a, 164d]</sup>

Pentagalloyl- $\beta$ -D-glucose (285)Summenformel  $C_{41}H_{32}O_{26}$ 

Molekulargewicht 940.12



Braunes Öl,

 $R_f = 0.29$  (EtOAc/MeOH, 9,5:0,5); $[\alpha]_D^{29} = +17.4$  ( $c = 0.13$ , MeOH);IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3600–3000, 1708, 1611, 1451, 1351, 1204, 1039;

$^1\text{H NMR}$ , COSY (600 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.11 (s, 2H, H-2e/H-6e), 7.05 (s, 1H, H-2a/H-6a), 6.98 (s, 2H, H-2d/H-6d), 6.95 (s, 2H, H-2b/H-6b), 6.90 (s, 2H, H-2c/H-6c), 6.24 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-1), 5.91 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 5.64 – 5.59 (m, 1H, H-4), 5.58 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-2), 4.51 (dd,  $J = 12.3, 1.9$  Hz, 1H, H-6), 4.43 – 4.36 (m, 2H, H-5, H-6);

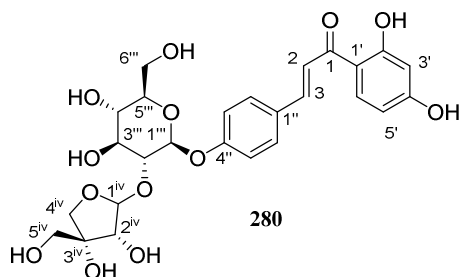
$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (151 MHz, MeOD)  $\delta$  167.91 (C-1e-CO), 167.28 (C-1c-CO), 167.01 (C-1b-CO), 166.91 (C-1d-CO), 166.20 (C-1a-CO), 146.54 (C-3a/C-5a), 146.47 (C-3e/C-5e), 146.43 (C-3d/C-5d), 146.37 (C-3b/C-5b), 146.27 (C-3c/C-5c), 140.75 (C-4a), 140.34 (C-4d), 140.29 (C-4b), 140.11 (C-4c), 140.00 (C-4e), 121.01 (C-1e), 120.33 (C-1c), 120.21 (C-1d), 120.17 (C-1b), 119.70 (C-1a), 110.58 (C-2a/C-6a), 110.43 (C-2d/C-6d), 110.37 (C-2b/C-6b), 110.34 (C-2c/C-6c), 110.30 (C-2e/C-6e), 93.80 (C-1), 74.40 (C-5), 74.10 (C-3), 72.17 (C-2), 69.77 (C-4), 63.10 (C-6);

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{41}H_{32}O_{26} + \text{Na}]^+$  963.1079; gefunden 963.1052.Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[168a]</sup>

Isoliquiritin-Apiosid (280)

**Summenformel**  $C_{26}H_{30}O_{13}$

**Molekulargewicht** 550.17



Braunes Öl,

$R_f = 0.27$  (EtOAc/MeOH, 9.5:0.5);

**$^1H$  NMR, COSY** (600 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H-6'), 7.82 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, H-3), 7.75 – 7.69 (m, 3H, H-2''/H-6'', H-2), 7.15 – 7.12 (m, 2H, H-3''/H-5''), 6.43 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H, H-5'), 6.30 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-3'), 5.47 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-1<sup>iv</sup>), 5.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-1'''), 4.06 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-4<sup>iv</sup>), 3.95 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-2<sup>iv</sup>), 3.94 – 3.89 (m, 1H, H-6'''), 3.81 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, H-4d), 3.74 – 3.69 (m, 1H, H-6'''), 3.67 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 7.6 Hz, 1H, H-2'''), 3.62 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-3'''), 3.54 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H, H-5<sup>iv</sup>), 3.50 – 3.46 (m, 1H, H-5'''), 3.43 – 3.38 (m, 1H, H-4''');

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  193.4 (C-1), 167.6 (C-2'), 166.5 (C-4'), 161.0 (C-4''), 144.8 (C-3), 133.5 (C-6'), 131.5 (C-2''/C-6''), 130.5 (C-1''), 120.0 (C-2), 117.8 (C-3''/C-5''), 114.7 (C-1'), 110.8 (C-1<sup>iv</sup>), 109.2 (C-5'), 103.8 (C-3'), 100.4 (C-1'''), 80.8 (C-3<sup>iv</sup>), 78.6 (C-3'''), 78.6 (C-2'''), 78.2 (C-5'''), 78.1 (C-2<sup>iv</sup>), 75.5 (C-4<sup>iv</sup>), 71.3 (C-4'''), 66.0 (C-5<sup>iv</sup>), 62.4 (C-6''');

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 551.3 [M + H]<sup>+</sup>;

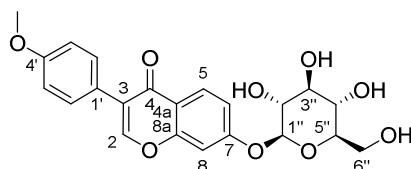
**HRMS (ESI)**  $m/z$ : berechnet für [C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>13</sub> + Na]<sup>+</sup> 573.1584; gefunden 573.1595.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[159a]</sup>

Ononin (283)

**Summenformel**  $C_{22}H_{22}O_9$

**Molekulargewicht** 430.13



283

$R_f = 0.18$  (EtOAc/MeOH, 9.5:0.5);

$^1\text{H NMR}$ , COSY (600 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H, H-2), 8.16 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H-5), 7.52 – 7.48 (m, 2H, H-2'/H-6'), 7.26 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-8), 7.23 (dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz, 1H, H-6), 7.02 – 6.98 (m, 2H, H-3'/H-5'), 5.13 – 5.10 (m, 1H, H-1''), 3.94 – 3.89 (m, 1H, H-6''), 3.83 (s, 3H, C-4'-OMe), 3.74 – 3.69 (m, 1H, H-6''), 3.58 – 3.54 (m, 1H, H-5''), 3.53 – 3.51 (m, 2H, H-2'', H-3''), 3.43 – 3.38 (m, 1H, H-4'');

$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC (151 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  178.0 (C-4), 163.5 (C-7), 161.2 (C-4'), 159.3 (C-8a), 155.3 (C-2), 131.4 (C-2'/C-6'), 128.3 (C-5), 126.0 (C-1'), 125.3 (C-3), 120.2 (C-4a), 117.1 (C-6), 114.9 (C-3'/C-5'), 104.9 (C-8), 101.8 (C-1''), 78.4 (C-5''), 77.8 (C-3''), 74.7 (C-2''), 71.2 (C-4''), 62.4 (C-6''), 55.7 (C-4'-Me);

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 431.2 [M + H] $^+$ ;

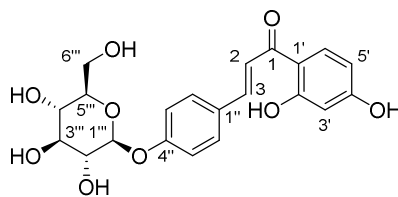
HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub> + Na] $^+$  453.1161; gefunden: 453.1172.

Die Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[159a, 161]</sup>

### Isoliquiritin (279)

Summenformel C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>

Molekulargewicht 418.13



279

Braunes Öl,

$R_f = 0.31$  (EtOAc/MeOH, 9.5:0.5);

$[\alpha]_D^{29} = -35.4$  ( $c = 0.16$ , MeOH);

IR (ATR)  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) = 3600 – 3000, 1928, 1677, 1634, 1510, 1363, 1229, 1075;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-6'), 7.82 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H-3), 7.75 – 7.69 (m, 3H, H-2''/H-6'', H-2), 7.19 – 7.14 (m, 2H, H-3''/H-5''), 6.43 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H-5'), 6.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 5.00 (d, *J* = 5.4, 1H, H-1'''), 3.91 (dd, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 1H, H-6'''), 3.71 (dd, *J* = 12.1, 5.7 Hz, 1H, H-6'''), 3.51 – 3.46 (m, 3H, H-2''', H-3''', H-5'''), 3.43 – 3.37 (m, 1H, H-4''');

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, MeOD) δ 193.4 (C-1), 167.6 (C-2'), 166.5 (C-4'), 161.1 (C-4''), 144.8 (C-3), 133.5 (C-6'), 131.4 (C-2'/C-6''), 130.5 (C-1''), 120.0 (C-2), 118.0 (C-3''/C-5''), 114.7 (C-1'), 109.2 (C-5'), 103.8 (C-3'), 101.8 (C-1'''), 78.3 (C-5'''), 78.0 (C-3'''), 74.8 (C-2'''), 71.3 (C-4'''), 62.5 (C-6''');

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 419.2 [M + H]<sup>+</sup>;

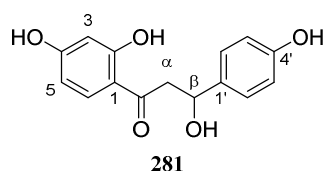
**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> 441.1161; gefunden: 441.1167.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[209]</sup>

### β-Hydroxy-DHP (281)

**Summenformel** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>

**Molekulargewicht** 274.08



Gelbes Öl,

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:1);

**[α]<sub>D</sub><sup>29</sup>** = -8.9 (*c* = 0.06, MeOH);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600–3000, 1674, 1601, 1463, 1205;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-6), 7.35 – 7.31 (m, 2H, H-2'/H-6'), 6.86 – 6.79 (m, 2H, H-3'/H-5'), 6.50 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H, H-5), 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-3), 5.39 (dd, *J* = 13.2, 2.9 Hz, 1H, H-β), 3.06 (dd, *J* = 16.9, 13.1 Hz, 1H, H-α), 2.70 (dd, *J* = 16.9, 2.9 Hz, 1H, H-α);

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  193.6 (C=O), 166.8 (C-2), 165.6 (C-4), 159.0 (C-4'), 131.3 (C-1'), 129.9 (C-6), 129.0 (C-2'/C-6'), 116.3 (C-3'/C-5'), 115.0 (C-1), 111.7 (C-5), 103.8 (C-3), 81.1 (C $\beta$ ), 45.0 (C $\alpha$ );

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 256.1 [M-H $_2$ O +H] $^+$ ;

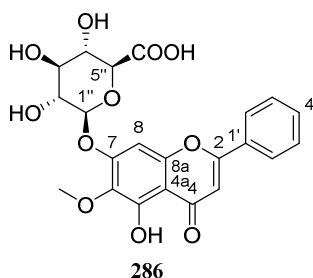
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [M-H $_2$ O +Na] $^+$  279.0633; gefunden 279.0645.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[160b]</sup>

### Oroxylosid (286)

**Summenformel**  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$

**Molekulargewicht** 460.10



Braunes Öl,

$R_f$  = 0.44 (EtOAc/MeOH, 7:3, + AcOH);

$[\alpha]_D^{29}$  = -10.0 ( $c$  = 0.05, MeOH);

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3600 – 3000, 2929, 1678, 1656, 1612, 1205, 1136, 1072;

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (600 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, H-2'/H-6'), 7.64 – 7.57 (m, 2H, H-3'/H-5'), 6.85 (s, 1H, H-3), 6.67 (s, 1H, H-8), 5.21 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, H-1''), 4.06 (d,  $J$  = 7.8 Hz, H-5''), 3.99 (s, 3H, C-6-OMe), 3.67 – 3.59 (m, 2H, H-2'', H-4''), 3.58 – 3.52 (m, 1H, H-3'');

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, MeOD)  $\delta$  184.3 (C-4), (C6'' nicht detektiert), 166.0 (C-2), 158.1 (C-7), 157.7 (C-5), 151.1 (C-8a), 133.3 (C-4'), 132.5 (C-1'), 131.3 (C-6), 130.4 (C-3'/C-5'), 127.6 (C-2'/C-6'), 107.2 (C-4a), 106.2 (C-3), 101.8 (C-1''), 100.3 (C-8), 77.4 (C-3''), 76.7 (C-5''), 74.5 (C-2''), 72.9 (C-4''), 62.5 (C-6-OMe);

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 461.2 [M + H] $^+$ ;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C $_{22}$ H $_{20}$ O $_{11}$  + Na] $^+$  483.0903; gefunden: 483.0923.

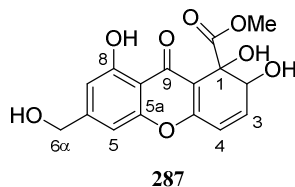
Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[166]</sup>

## 5.3.2 Pilzmetabolit e99390

e99390

Summenformel  $C_{16}H_{14}O_8$ 

Molekulargewicht 334.28



1,2,8-Trihydroxy-6-(hydroxymethyl)-9-oxo-2,9-dihydro-1H-xanthen-1-carbonsäuremethylester

Gelber Feststoff,

 $[\alpha]_D^{29} = -72.6$  ( $c = 0.20$ , MeOH);IR (BaF<sub>2</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1751, 1738, 1658, 1599, 1500, 1450, 1319, 1199, 1059, 1037, 833;

<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.01 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, H-5), 6.78 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, H-7), 6.59 (dd,  $J = 10.1, 3.8$  Hz, 1H, H-3), 6.46 (dd,  $J = 10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 4.55 (dd,  $J = 3.8, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 3.72 (s, 3H, COOMe);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  182.6 (C-9), 173.6 (COOMe), 161.6 (C-4a, C-8), 157.1 (C-5a), 152.9 (C-6), 141.8 (C-3), 121.4 (C-4), 115.6 (C-1a), 110.7 (C-8a), 109.9 (C-7), 105.6 (C-5), 77.8 (C-1), 74.0 (C-2), 64.2 (CH<sub>2</sub>-OH), 52.9 (COOMe);

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.39 (s, 1H, C8-OH), 7.01 (s, 1H, H-5), 6.76 (s, 1H, H-7), 6.62 (dd,  $J = 10.0, 4.3$  Hz, 1H, H-3), 6.50 (dd,  $J = 10.0, 1.2$  Hz, 1H, H-4), 5.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, C2-OH), 5.76 (s, 1H, C1-OH), 5.52 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.57 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.26 (ddd,  $J = 8.5, 4.3, 1.2$  Hz, 1H, H-2), 3.59 (s, 3H, COOMe);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  180.4 (C-9), 171.8 (COOMe), 159.8 (C-4a), 159.5 (C-8), 154.9 (C-5a), 152.5 (C-6), 141.0 (C-3), 119.8 (C-4), 114.6 (C-1a), 108.8 (C-8a), 108.4 (C-7), 104.2 (C-5), 74.9 (C-1), 71.5 (C-2), 62.2 (CH<sub>2</sub>-OH), 51.8 (COOMe).

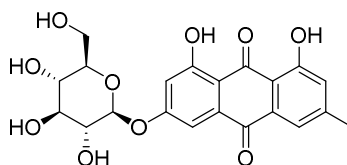
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 335.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>;HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub> – OH]<sup>+</sup> 317.0656; gefunden: 317.0654.

### 5.3.3 Inhaltsstoffe von *Rumex crispus* und *acetosella*

#### Emodin-6-*O*- $\beta$ -*D*-glucosid (291)

**Summenformel** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>

**Molekulargewicht** 432.38



291

Orange-beiger Feststoff

$[\alpha]_D^{22} = -64.1^\circ$  (MeOH,  $c = 0.14$ );

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3550–3050, 1629, 1480, 1366, 1266, 1074, 1025, 991;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.24 (s, 1H, OH), 7.45 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-5), 7.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-4), 7.15 (dd,  $J = 1.6, 0.8$  Hz, 1H, H-7), 6.97 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-2), 5.14 (s, 1H, C-3'-OH), 5.11 (s, 2H, C-4'-OH/C-2'-OH), 5.04 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1'), 4.64 (s, 1H, C-6'-OH), 3.71 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, H-6'), 3.51 (dd,  $J = 11.1, 5.2$  Hz, 1H, H-6'), 3.44 – 3.28 (m, 3H, H-2', H-5', H-3'), 3.23 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-4'), 2.40 (s, 3H, C-6-Me);

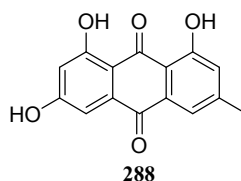
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  186.3 (C-9), 182.3 (C-10), 164.9 (C-1), 161.7 (C-8), 161.2 (C-3), 146.8 (C-6), 136.5 (C-4a), 132.1 (C-5a), 124.2 (C-7), 119.3 (C-5), 114.5 (C-8a), 112.9 (C-1a), 108.7 (C-4), 108.4 (C-2), 100.8 (C-1'), 77.3 (C-5'), 76.4 (C-3'), 73.3 (C-2'), 69.4 (C-4'), 60.6 (C-6'), 21.5 (C-6-Me);

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub> + Na]<sup>+</sup> 455.0954; gefunden 455.0960.

#### Emodin (288)

**Summenformel** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>

**Molekulargewicht** 270.24



288

Orange-brauner Feststoff

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1683, 1653, 1478, 1273, 758;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.07 (s, 1H, C-1-OH), 12.01 (s, 1H, C-1-OH), 7.46 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.14 (t,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, H-7), 7.09 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-4), 6.57 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-2), 2.40 (s, 3H, C-6-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  189.6 (C-9), 181.4 (C-10), 165.8 (C-3), 164.5 (C-1), 161.4 (C-8), 148.2 (C-6), 135.1 (C-4a), 132.8 (C-5a), 124.2 (C-7), 120.5 (C-5), 113.4 (C-8a), 112.9 (C-1a), 108.9 (C-4), 107.9 (C-2), 21.6 (C-6-Me);

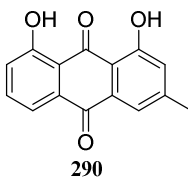
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup> 271.0606; gefunden 271.0601.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[210]</sup>

### Chrysophanol/ Chrysophansäure (290)

**Summenformel** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>

**Molekulargewicht** 254.24



Rot-oranger Feststoff

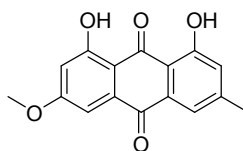
**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2923, 2853, 1677, 1626, 1272, 752;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  12.12 (s, 1H, OH), 12.01 (s, 1H, OH), 7.81 (dd,  $J$  = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.67 (dd,  $J$  = 8.4, 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.64 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.28 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.11 – 7.07 (m, 1H, H-2), 2.46 (s, 3H, C-3-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  192.7 (C-9), 182.1 (C-10), 162.8 (C-1), 162.5 (C-8), 149.5 (C-3), 137.1 (C-6), 133.8 (C-5a), 133.4 (C-4a), 124.7 (C-7), 124.5 (C-2), 121.5 (C-5), 120.1 (C-4), 116.0 (C-8), 113.9 (C-1a), 22.4 (C-3-Me);

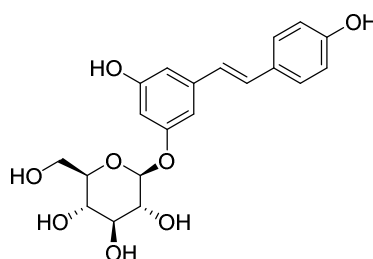
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 255.2 [M + H]<sup>+</sup>.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[211]</sup>

Parietin (289)**Summenformel** C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>**Molekulargewicht** 284.27

289

Orange-brauner Feststoff

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3006, 2955, 2853, 1634, 1613, 1391, 1308, 1262, 1224, 759;**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.31 (s, 1H, C-1-OH), 12.11 (s, 1H, C-8-OH), 7.61 (dd,  $J$  = 1.6, 0.7 Hz, 1H, H-5), 7.35 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-4), 7.07 (dd,  $J$  = 1.7, 0.9 Hz, 1H, H-7), 6.68 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-2), 3.93 (s, 3H, C-3-OMe), 2.45 (s, 3H, C-6-Me);**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  190.9 (C-9), 182.1 (C-10), 166.6 (C-3), 165.3 (C-1), 162.6 (C-8), 148.6 (C-6), 135.3 (C-4a), 133.3 (C-5a), 124.6 (C-7), 121.4 (C-5), 113.8 (C-8a), 110.4 (C-1a), 108.4 (C-4), 106.9 (C-2), 56.2 (C-3-OMe), 22.3 (C-6-Me);**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 285.1 [M + H]<sup>+</sup>.Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[212]</sup>(E)-Piceid (295)**Summenformel** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>**Molekulargewicht** 390.39

295

Farbloser Feststoff

**Smb.:** 138–142 °C (Lit. 202–205 °C); **$[\alpha]_D^{22}$**  = -39.3° (MeOH, c = 0.54);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3533 – 3050, 2928, 1620, 1513, 1433, 1173, 1076, 1023, 944;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.56 (s, 1H, C-4''-OH), 9.49 (s, 1H, C-3-OH), 7.42 – 7.37 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.03 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-2'), 6.86 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H-1'), 6.78 – 6.73 (m, 2H, H-3'', H-5''), 6.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 6.55 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 6.32 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, C-2''''-OH), 5.11 (s, 1H, C-3''''-OH), 5.04 (s, 1H, C-4''''-OH), 4.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-1'''), 4.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, C-6''''-OH), 3.72 (ddd, *J* = 11.8, 5.8, 2.1 Hz, 1H, H-6'''), 3.48 (dt, *J* = 11.8, 5.8 Hz, 1H, H-6'''), 3.31 (ddd, *J* = 9.4, 5.8, 2.1 Hz, 1H, H-5'''), 3.26 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3'''), 3.20 (td, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1H, H-2'''), 3.15 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-4''');

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO)  $\delta$  158.9 (C-1), 158.4 (C-3), 157.4 (C-4''), 139.4 (C-5), 128.6 (C-2'), 128.0 (C-2'', C-6''), 125.2 (C-1'), 115.6 (C-3'', C-5''), 107.2 (C-4), 104.7 (C-6), 102.7 (C-2), 100.7 (C-1'''), 77.2 (C-5'''), 76.7 (C-3'''), 73.3 (C-2'''), 69.8 (C-4'''), 60.7 (C-6''');

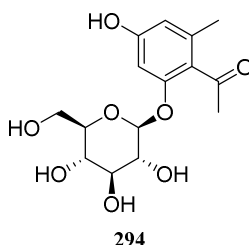
**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 413.1212; gefunden 413.1213.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[213]</sup>

### RAN-3 (294)

**Summenformel** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>

**Molekulargewicht** 328.32



Farbloser Feststoff;

$[\alpha]_D^{22} = -35.6^\circ$  (MeOH, *c* = 0.46);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3650–3000, 2928, 1654, 1605, 1464, 1328, 1258, 1173, 1077;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, C-2'-OH), 5.11 (s, 1H, C-3'-OH), 5.05 (s, 1H, C-4'-OH), 4.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-1'), 4.56 (s, 1H, C-6'-OH), 3.68 (dd, *J* = 11.9, 2.1 Hz, 1H, H-6'), 3.48 (dd, *J* = 11.9, 5.4 Hz, 1H, H-6'), 3.31 – 3.23 (m, 2H, H-5', H-3'), 3.23 – 3.15 (m, 2H, H-2', H-4'), 2.43 (s, 3H, COMe), 2.08 (s, 3H, C-3-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO)  $\delta$  203.4 (C=O), 159.2 (C-5), 156.4 (C-1), 137.1 (C-3), 122.5 (C-2), 111.0 (C-4), 100.5 (C-1'), 99.9 (C-6), 77.1 (C-5'), 76.8 (C-3'), 73.3 (C-2'), 69.5 (C-4'), 60.6 (C-6'), 32.7 (CO-Me), 19.6 (C-3-Me);

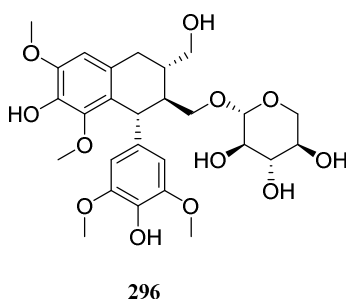
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> 351.1056; gefunden 351.1047.

**Lyonisid (296)**

(Hauptdiastereomer, scheint mit einem anderen Diastereomer verunreinigt zu sein)

**Summenformel** C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>12</sub>

**Molekulargewicht** 552.57



Gelber Feststoff

**Smb.:** 162–172 °C (wird schwarz, ohne zu schmelzen) Lit. 162–164 unter Schmelzen;

$[\alpha]_D^{22} = +3.6^\circ$  (MeOH,  $c = 0.47$ );

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3550–3050, 2934, 2851, 1611, 1515, 1462, 1324, 1221, 1113, 1047, 1025, 994;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.54 (s, 0H), 6.53 (s, 1H, H-8), 6.32 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.28 (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, C-2''-OH), 5.06 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, C-4''-OH), 5.04 (s, 0H), 5.00 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, C-3''-OH), 4.48 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-OH), 4.45 (t,  $J = 5.1$  Hz, 0H), 4.25 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, H-4), 4.14 (d,  $J = 6.2$  Hz, 0H), 4.10 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1'), 4.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0H), 3.76 (s, 1H), 3.76 (s, 3H, C-7-OMe), 3.73 – 3.64 (m, 2H, H-5'', H-3 $\alpha$ ), 3.63 (s, 6H, C-3'-OMe, C-5'-OMe), 3.52 – 3.44 (m, 1H, H-2 $\alpha$ ), 3.35 (m (H<sub>2</sub>O-Signal), 1H, H-2 $\alpha$ ), 3.30 – 3.24 (m, 1H, H-3''), 3.24 – 3.23 (m, 1H, H-3 $\alpha$ ), 3.22 (s, 3H, C-5-OMe), 3.13 – 3.08 (m, 1H, H-4''), 3.04 – 2.98 (m, 2H, H-2'', H-5''), 2.65 – 2.57 (m, 1H, H-1), 2.54 – 2.51 (m, 1H, H-1), 1.94 – 1.86 (m, 1H, H-3), 1.50 (dt,  $J = 11.4, 7.7$  Hz, 1H, H-2);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO)  $\delta$  147.5 (C-3', C-5'), 146.9, 146.9 (C-7), 146.5 (C-5), 146.4, 137.7, 137.6 (C-1'), 137.3 (C-6), 137.2, 133.3, 133.2 (C-4'), 128.5, 128.3 (C-8a), 124.9 (C-4a), 124.8, 106.7 (C-8), 105.9 (C-2', C-6'), 104.1 (C-1''), 103.8, 76.9 (C-4''), 76.7, 73.3 (C-2''), 69.6 (C-3''), 68.9 (C-3 $\alpha$ ), 65.9, 65.8 (C-5''), 63.9, 63.7 (C-2 $\alpha$ ), 58.8, 58.6 (C-5-OMe), 56.1 (C-3'-OMe,

C-5'-OMe), 56.0, 55.67, 55.65 (C-7-OMe), 44.7 (C-3), 44.6, 41.03 (C-4), 40.95, 38.8 (C-2), 32.7 (C-1), 32.5;

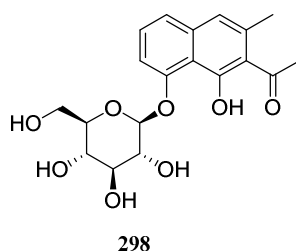
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{27}H_{36}O_{12} + Na]^+$  575.2104; gefunden 575.2093.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[214]</sup>

Musizin-/Nepodin-8- $O\beta$ -glucopyranosid (298)

**Summenformel**  $C_{19}H_{22}O_8$

**Molekulargewicht** 378.38



Brauner Feststoff

**Smb.:** 185–190 °C (Lit. 203-204 °C);

$[\alpha]_D^{22} = -53.5^\circ$  (EtOH,  $c = 0.26$ );

**IR** (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3385, 3298, 2964, 2925, 1670, 1578, 1354, 1079;

**$^1H$  NMR, COSY** (600 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  7.40 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 7.35 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 7.31 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-7), 7.13 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, H-4), 5.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-1'), 3.93 (dd,  $J = 12.1, 2.3$  Hz, 1H, H-6'), 3.72 (dd,  $J = 12.1, 5.9$  Hz, 1H, H-6'), 3.54 (dd,  $J = 9.2, 7.9$  Hz, 1H, H-2'), 3.52 – 3.49 (m, 1H, H-5'), 3.47 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-3'), 3.40 (dd,  $J = 9.7, 8.8$  Hz, 1H, H-4'), 2.28 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H, C-3-Me);

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, MeOD)  $\delta$  208.37 (C=O), 156.2 (C-8), 152.9 (C-1), 138.1 (C-4a), 134.7 (C-3), 128.6 (C-6), 126.1 (C-2), 123.9 (C-5), 120.9 (C-4), 115.0 (C-8a), 111.9 (C-7), 104.3 (C-1'), 78.9 (C-5'), 78.2 (C-3'), 75.0 (C-2'), 71.3 (C-4'), 62.5 (C-6'), 31.8 (CO-Me), 19.9 (C-3-Me);

**$^1H$  NMR, COSY** (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-5), 7.34 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 7.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-7), 6.99 (s, 1H, H-4), 4.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-1'), 3.76 (dd,  $J = 11.9, 2.1$  Hz, 1H, H-6' a), 3.55 – 3.48 (m, 1H, H-6' b), 3.40 – 3.29 (m, H<sub>2</sub>O-Signal, H-2', H-3', H-5'), 3.19 (dd,  $J = 9.8, 8.5$  Hz, 1H, H-4'), 2.50 (in DMSO-Signal, CO-Me), 2.28 – 2.20 (m, 3H, C-3-Me);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO)  $\delta$  204.7 (C=O), 166.0 (C-1), 155.4 (C-8), 136.5 (C-4a), 133.7 (C-3), 127.31 (C-6), 124.9 (C-2), 122.3 (C-5), 117.1 (C-4), 115.3 (C-8a) 111.2 (C-7), 103.8 (C-1'), 77.8 (C-3'), 76.3 (C-5'), 73.6 (C-2'), 69.9 (C-4'), 60.8 (C-6'), 32.16 (CO-Me), 20.0 (C-3-Me);

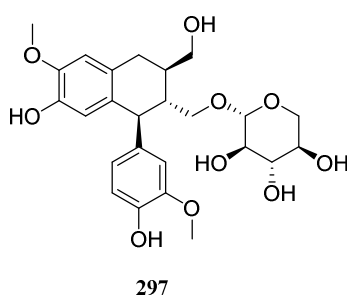
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{19}H_{22}O_8 + Na]^+$  401.1212; gefunden 401.1201.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[215]</sup>

**(+)-Isolariciresinol-9-O- $\beta$ -D-xylopyranosid (297)**

**Summenformel**  $C_{25}H_{32}O_{10}$

**Molekulargewicht** 492.52



Farbloses Lyophilisat

$[\alpha]_D^{22} = +16.9^\circ$  (MeOH,  $c = 0.19$ );

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (s, 1H, C-4'-OH), 8.44 (s, 1H, C-7-OH), 6.79 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2'), 6.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 6.59 (s, 1H, H-5), 6.47 (dd,  $J = 8.1, 1.9$  Hz, 1H, H-6'), 6.06 (s, 1H, H-8), 5.24 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, C-2''-OH), 4.99 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, C-3''-OH), 4.95 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, C-4''-OH), 4.41 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, C-3 $\alpha$ -OH), 4.02 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H-1), 3.90 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-1''), 3.84 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 1H, H-2 $\alpha$ ), 3.71 (s, 3H, C-3'-OMe), 3.70 (s, 3H, C-6-OMe), 3.64 (dd,  $J = 11.3, 5.4$  Hz, 1H, H-5''), 3.57 (dt,  $J = 10.5, 4.2$  Hz, 1H, H-3 $\alpha$ ), 3.46 (dt,  $J = 11.0, 5.9$  Hz, 1H, H-3 $\alpha$ ), 3.26 (ddt,  $J = 10.4, 8.8, 5.2$  Hz, 1H, H-4''), 3.07 (td,  $J = 8.8, 4.8$  Hz, 1H, H-3''), 3.00 – 2.94 (m, 3H, H-2 $\alpha$ , H-2'', H-5''), 2.73 – 2.70 (m, 2H, H-4), 1.86 (ddq,  $J = 13.1, 6.2, 3.5$  Hz, 1H, H-3), 1.68 (tt,  $J = 10.7, 2.7$  Hz, 1H, H-2);

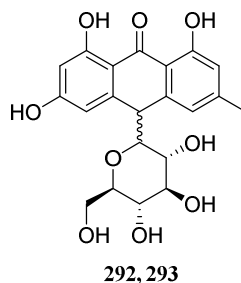
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO)  $\delta$  147.1 (C-3'), 145.5 (C-6), 144.5 (C-4'), 144.0 (C-7), 136.9 (C-1'), 132.6 (C-9/8a), 127.0 (C-10/4a), 121.1 (C-6'), 116.3 (C-8), 115.5 (C-5'), 113.9 (C-2'), 111.8 (C-5), 104.6 (C-1''), 76.6 (C-3''), 73.4 (C-2''), 69.6 (C-4''), 67.2 (C-2 $\alpha$ ), 65.7 (C-5''), 62.6 (C-3 $\alpha$ ), 55.6 (C-6-OMe), 55.5 (C-3'-OMe), 45.6 (C-1), 44.1 (C-2), 37.6 (C-3), 32.6 (C-4);

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{25}H_{32}O_{10} + Na]^+$  515.1893; gefunden 515.1904.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[216]</sup>

Rumejaposide G/H Diastereomeren-Mischung (292, 293)Summenformel  $C_{21}H_{12}O_9$ 

Molekulargewicht 418.40



Gelber Feststoff, Diastereomerenmischung

 $[\alpha]_D^{22} = -3.2^\circ$  (MeOH,  $c = 0.22$ );IR (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3550–3050, 1620, 1481, 1368, 1284, 1150, 1025, 992;

**$^1H$  NMR, COSY** (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.17 (s, 1H, C-1-OH, A), 12.16 (s, 1H, C-1-OH-B), 12.00 (s, 1H, C-8-OH, A), 12.00 (s, 1H, C-8-OH, B), 10.74 (s, 2H, C-3-OH, A u. B), 6.88 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H-5, A), 6.84 (s, 1H, H-5, B), 6.68 (s, 1H, H-7, A), 6.67 (s, 1H, H-7, B), 6.52 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-4, B), 6.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-4, A), 6.22 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-2, A), 6.20 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-2, B), 5.19 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, C-2'-OH, A), 5.14 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, C-2'-OH, B), 4.94 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, C-3'-OH, B), 4.92 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, C-3'-OH, A), 4.79 – 4.76 (m, 2H, C-4'-OH, A u. B), 4.42 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-10, B), 4.41 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-10, A), 3.89 (pseudo-q,  $J = 5.5$  Hz, 2H, C-6'-OH, A u. B), 3.42 – 3.36 (m, 1H, H-6', A u. B), 3.27 (dd,  $J = 9.2, 2.2$  Hz, 1H, H-1', A), 3.26 (dd,  $J = 9.2, 2.2$  Hz, 1H, H-1', B), 3.19 – 3.13 (m, 2H, H-6', A u. B), 3.13 – 3.06 (m, 2H, H-3', A u. B), 2.92 (td,  $J = 9.2, 5.9$  Hz, 1H, H-2', B), 2.84 (td,  $J = 9.2, 5.9$  Hz, 1H, H-2', A), 2.79 (ddd,  $J = 9.8, 5.8, 2.2$  Hz, 1H, H-5', A), 2.74 – 2.68 (m, 3H, H-4' A u. B, H-5' B), 2.34 (s, 3H, C-6-Me, A), 2.33 (s, 3H, C-6-Me, B);

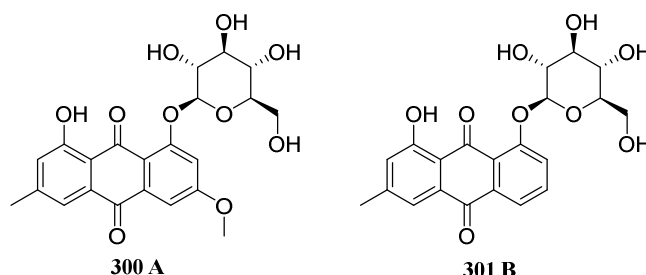
**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO)  $\delta$  191.9 (C=O, both), 164.8 (C-3, A), 164.3 (C-3, B), 164.2 (C-1, B), 164.1 (C-1, A), 161.3 (C-8, A), 161.1 (C-8, B), 148.5 (C-5a, A), 146.9 (C-6, B), 146.1 (C-6, A), 145.8 (C-5a, B), 144.6 (C-4a, B), 142.1 (C-4a, A), 121.6 (C-5, A), 120.2 (C-5, B), 116.2 (C-7, A), 116.0 (C-7, B), 115.2 (C-8a, A), 115.1 (C-8a, B), 110.7 (C-9a, B), 110.5 (C-9a, A), 109.7 (C-4, B), 108.0 (C-4, A), 101.6 (C-2, A), 101.6 (C-2, B), 86.3 (C-1', A), 86.2 (C-1', B), 81.4 (C-5', B), 81.3 (C-5', A), 78.7 (C-3', B), 78.6 (C-3', A), 70.7 (C-4', B), 70.7 (C-4', A), 70.5 (C-2', A), 70.31 (C-2', B), 61.9 (C-6', B), 61.8 (C-6', A), 44.4 (C-10, A), 44.2 (C-10, B), 22.1 (C-6-Me, A), 22.1 (C-6-Me, B);

HRMS (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{21}H_{22}O_9 + Na]^+$  441.1162; gefunden 441.1169.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[183]</sup>

### RAA-4

Zweikomponentenmischung (Qualität der Spektren zu gering für eindeutige Zuordnung)



Oranger Feststoff

$[\alpha]_D^{22} = -21.8^\circ$  (MeOH,  $c = 0.17$ );

**MS** (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  439.1 und 469.1;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-4, A), 7.81 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3, A), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-2, A), 7.35 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-4, B), 7.17 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-2, B), 7.44/7.38/7.15/7.11 (breite Signale, vmtl. H-5 und H-7), 5.16 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1', B), 5.12 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1'', A), 3.95 (s, 3H, C-3-OMe, B), 3.73 – 3.68 (m, 2H, H-6', H-6'', A und B), 3.50 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-6', H-6'', A und B), 3.49 – 3.31 (m, 6H, H<sub>2</sub>O, H-2', H-2'', H-3', H-3'', H-5', H-5'', A und B), 3.22 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-4'', A), 3.18 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-4', B), 2.40 (s, 3H, C-6-Me, B), 2.38 (s, 3H, C-6-Me, A);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO)  $\delta$  182.5 (C-10, A), 182.1 (C-10, B), 164.5 (C-3, B), 160.7 (C-1, B), 158.1 (C-1, A), 146.8 (C-6, A und B), 136.4 (C-4a, B), 135.4 (C-3, A), 134.8 (C-4a, A), 124.8 (C-7, B), 122.4 (C-2, A), 121.6 (C-9a, A), 120.4 (C-4, A), 118.8 (C-5, B), 118.2 (C-5, A), 114.7 (C-9a, B), 107.3 (C-2, B), 106.3 (C-4, B), 100.7 (C-1', B), 100.6 (C-1'', A), 77.5 (C-5', B), 77.3 (C-5'', A), 76.6 (C-3', B), 76.5 (C-3'', A), 73.2 (C-2', C-2'', A und B), 69.8 (C-4', B), 69.5 (C-4'', A), 60.8 (C-6', B), 60.6 (C-6'', A), 56.1 (C-3-OMe, B), 21.5 (C-6-Me, A), 21.4 (C-6-Me, B);

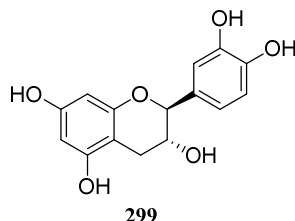
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{21}H_{20}O_9 + Na]^+$  439.1005; gefunden 439.1012;

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : berechnet für  $[C_{22}H_{22}O_{10} + Na]^+$  469.1111; gefunden: 469.1124.

(-)-Catechin/ Flavan-3-ol (299)

**Summenformel** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

**Molekulargewicht** 290.27



Hellbrauner Feststoff

$[\alpha]_D^{22} = -12.6^\circ$  (MeOH, c = 0.32);

**IR** (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3571–3050, 2965, 1626, 1605, 1468, 1284, 1147, 1024, 911;

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.14 (s, 1H, Ar-OH), 8.92 (s, 2H, 2x Ar-OH), 8.85 (s, 1H, Ar-OH), 6.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.63 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 5.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-6), 5.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-8), 4.72 (s, 1H, H-2), 4.68 (s, 1H, C-3-OH), 3.99 (s, 1H, H-3), 2.67 (dd, *J* = 16.3, 4.5 Hz, 1H, H-4), 2.49 – 2.45 (m, 1H, H-4);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, DMSO)  $\delta$  156.6 (C-7), 156.2 (C-5), 155.8 (C-8a), 144.6 (C-4'), 144.5 (C-3'), 130.6 (C-1'), 117.9 (C-6'), 114.9 (C-2'), 114.8 (C-5'), 98.5 (C-4a), 95.1 (C-6), 94.1 (C-8), 78.1 (C-2), 64.9 (C-3), 28.3 (C-4);

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 291.1 [M + H]<sup>+</sup>.

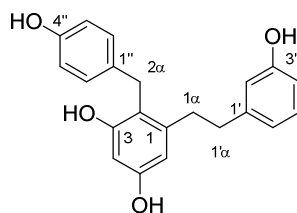
Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[217]</sup>

**5.3.4 Inhaltsstoffe der Orchidee *Himantoglossum hircinum***

Shancigusin C (302)

**Summenformel** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

**Molekulargewicht** 336.39



Shancigusin C (302)

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.92 – 6.89 (m, 2H, H-2'', H-6''), 6.62 – 6.59 (m, 2H, H-3'', H-5''), 6.55 – 6.50 (m, 3H, H-4', H-2', H-6'), 6.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 6.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 3.81 (s, 2H, H-2α), 2.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-1α), 2.52 – 2.47 (m, 2H, H-1'α);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, MeOD) δ 158.3 (C-3'), 157.5 (C-3), 157.1 (C-5), 156.0 (C-4''), 145.0 (C-1'), 144.0 (C-1), 134.4 (C-1''), 130.2 (C-5'), 130.1 (C-2''/C-6''), 120.7 (C-6'), 118.6 (C-2), 116.16 (C-2'), 115.8 (C-3''/C-5''), 113.7 (C-4'), 108.7 (C-6), 101.3 (C-4), 38.7 (C-1'α), 36.6 (C-1α), 30.7 (C-2α);

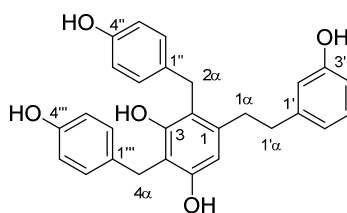
**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 359.1259; gefunden 359.1271.

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[187]</sup>

### Verbindung (303)

**Summenformel** C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>

**Molekulargewicht** 442.51



**303**

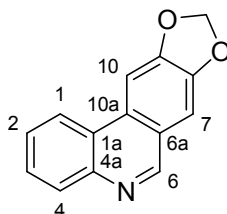
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (600 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2''''/6'''), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2''/6''), 6.63 – 6.59 (m, 4H, H-3''/5'', H-3''''/5'''), 6.55 – 6.49 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 6.28 (s, 1H, H-6), 3.89 (s, 2H, H-4α), 3.87 (s, 2H, H-2α), 2.66 – 2.63 (m, 2H, H-1α), 2.53 (dd, *J* = 10.1, 6.0 Hz, 2H, H-1'α);

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (151 MHz, MeOD) δ 158.3 (C-3'), 156.2 (C-4''), 156.0 (C-4'''), 155.3 (C-5), 155.0 (C-3), 145.1 (C-1'), 140.9 (C-1), 133.9 (C-1'', C-1'''), 130.4 (C-2''', C-6'''), 130.2 (C-5'), 130.1 (C-2'', H-6''), 120.7 (C-6'), 119.1 (C-2), 116.2 (C-2'), 115.9 (C-3''', C-5'''), 115.7 (C-3'', C-5''), 114.9 (C-4), 113.7 (C-4'), 109.5 (C-6), 38.8 (C-1'α), 36.7 (C-1α), 31.9 (C-2α), 29.1 (C-4α);

**HRMS** (ESI) *m/z*: berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup> 465.1678; gefunden: 465.1667.

5.3.5 Inhaltsstoffe von *Crinum glaucum*Trisphaeridin (304)Summenformel C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

Molekulargewicht 223.23



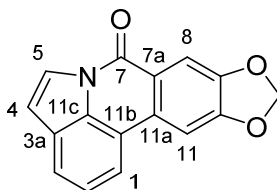
<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.16 (s, 1H, H-6), 8.69 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H, H-1), 8.33 (s, 1H, H-10), 8.03 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H-4), 7.71 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H, H-3), 7.67 (s, 1H, H-7), 7.69 – 7.63 (m, 1H, H-2), 6.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 151.7 (C-6), 151.3 (C-9), 148.0 (C-8), 143.6 (C-4a), 129.43 (C-10a), 129.37 (C-4), 127.9 (C-3), 126.6 (C-2), 123.9 (C-1a), 122.9 (C-1), 122.7 (C-6a), 105.3 (C-7), 102.1 (CH<sub>2</sub>), 100.2 (C-10).

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[218]</sup>

Hippadin (305)Summenformel C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>

Molekulargewicht 263.25



<sup>1</sup>H NMR, COSY (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-1), 8.15 (s, 1H, H-11), 8.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-5), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.79 (s, 1H, H-8), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-2), 7.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-4), 6.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 157.0 (C-7), 152.6 (C-10), 148.4 (C-9), 131.2 (C-11a), 130.1 (C-11c), 127.7 (C-3a), 124.1 (C-2), 123.5 (C-5), 122.8 (C-3), 121.4 (C-7a), 119.3 (C-1), 116.2 (C-11b), 111.1 (C-4), 106.6 (C-8), 102.64 (CH<sub>2</sub>), 102.55 (C-11).

Die Werte stimmen mit der Literatur überein.<sup>[219]</sup>

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] a) B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981-2001; b) E. L. Ghisalberti, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2003**, *28*, 109-163.
- [2] R. Schobert, A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203-4221.
- [3] M. Petermichl, R. Schobert, *Synlett* **2017**, *28*, 654-663.
- [4] W.-J. Bai, C. Lu, X. Wang, *J. Chem.* **2016**, *13*.
- [5] a) G. R. Pettit, Y. Kamano, C. Dufresne, R. L. Cerny, C. L. Herald, J. M. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6005-6006; b) H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, V. J. Paul, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1702-1706.
- [6] a) T. Komoda, Y. Sugiyama, N. Abe, M. Imachi, H. Hirota, A. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1659-1661; b) T. Komoda, Y. Sugiyama, N. Abe, M. Imachi, H. Hirota, H. Koshino, A. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7417-7419.
- [7] H. Luesch, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, V. J. Paul, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7959-7966.
- [8] a) S. Aoki, K. Higuchi, Y. Ye, R. Satari, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1833-1836; b) Z.-J. Lin, Z.-Y. Lu, T.-J. Zhu, Y.-C. Fang, Q.-Q. Gu, W.-M. Zhu, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 217-221.
- [9] B. Kunze, K. Schabacher, H. Zähler, A. Zeeck, *Arch. Mikrobiol.* **1972**, *86*, 147-174.
- [10] J. P. Karwowski, M. Jackson, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1125-1132.
- [11] C. Hopmann, M. Kurz, M. Brönstrup, J. Wink, D. LeBeller, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 435-438.
- [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] M. Hubbard, W. G. Taylor, K. L. Bailey, R. K. Hynes, *Environ. Exp. Bot.* **2016**, *132*, 80-91.
- [14] a) J.-H. Jang, Y. Asami, J.-P. Jang, S.-O. Kim, D. O. Moon, K.-S. Shin, D. Hashizume, M. Muroi, T. Saito, H. Oh, B. Y. Kim, H. Osada, J. S. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6865-6867; b) H. Ren, R. Liu, L. Chen, T. Zhu, W. M. Zhu, Q. Q. Gu, *Arch. Pharmacol. Res.* **2010**, *33*, 499-502.
- [15] M. Zhou, M.-M. Miao, G. Du, X.-N. Li, S.-Z. Shang, W. Zhao, Z.-H. Liu, G.-Y. Yang, C.-T. Che, Q.-F. Hu, X.-M. Gao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5016-5019.
- [16] A. Chatzimpaloglou, M. Kolosov, T. K. Eckols, D. J. Twardy, V. Sarli, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4043-4054.
- [17] a) C. D. Campbell, J. C. Vederas, *Biopolymers* **2010**, *93*, 755-763; b) J. W. Sims, J. P. Fillmore, D. D. Warner, E. W. Schmidt, *Chem. Commun.* **2005**, 186-188.
- [18] a) H. R. Burmeister, G. A. Bennett, R. F. Vesonder, C. W. Hesseltine, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 634-639; b) S. B. Singh, D. L. Zink, M. A. Goetz, A. W. Dombrowski, J. D. Polishook, D. J. Hazuda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2243-2246.
- [19] a) M. Daferner, T. Anke, O. Sterner, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7781-7784; b) S. B. Singh, D. L. Zink, B. Heimbach, O. Genilloud, A. Teran, K. C. Silverman, R. B. Lingham, P. Felock, D. J. Hazuda, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1123-1126.
- [20] a) T. Watanabe, M. Igarashi, T. Okajima, E. Ishii, H. Kino, M. Hatano, R. Sawa, M. Umekita, T. Kimura, S. Okamoto, Y. Eguchi, Y. Akamatsu, R. Utsumi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3657-3663; b) R. C. Jadulco, M. Koch, T. B. Kakule, E. W. Schmidt, A. Orendt, H. He, J. E. Janso, G. T. Carter, E. C. Larson, C. Pond, T. K. Maitainaho, L. R. Barrows, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2537-2544.
- [21] T. Amagata, J. Xiao, Y.-P. Chen, N. Holsopple, A. G. Oliver, T. Gokey, A. B. Guliaev, K. Minoura, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2193-2199.
- [22] a) K. Herath, H. Jayasuriya, D. L. Zink, J. Sigmund, F. Vicente, M. de la Cruz, A. Basilio, G. F. Bills, J. D. Polishook, R. Donald, J. Phillips, M. Goetz, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 420-424; b) S. P. Putri, H. Kinoshita, F. Ihara, Y. Igarashi, T. Nihira, *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 195-198; c) M. Izumikawa, J. Hashimoto, T. Hirokawa, S. Sugimoto, T. Kato, M. Takagi, K. Shin-ya, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 628-631; d) N. C. H. Quek, J. H. Matthews, S. J. Bloor, D. A. Jones, P. W. Bircham, R. W. Heathcott, P. H. Atkinson, *Mol. Biosyst.* **2013**, *9*, 2125-2133.
- [23] M. P. Singh, P. J. Petersen, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1258-1265.

- [24] a) M. P. Segeth, A. Bonnefoy, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 114–122 ; b) L. D. Vértesy, K. D. Ehrlich, M. D. Kurz, M. P. Segeth, L. D. Toti, Google Patents, **2009**.
- [25] a) J. Inokoshi, N. Shigeta, T. Fukuda, R. Uchida, K. Nonaka, R. Masuma, H. Tomoda, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 549-554; b) E. C. Marfori, S. Kajiyama, E.-i. Fukusaki, A. Kobayashi, *Z. Naturforsch.* **2002**, *C*, 465–470.
- [26] S. Halecker, F. Surup, E. Kuhnert, K. I. Mohr, N. L. Brock, J. S. Dickschat, C. Junker, B. Schulz, M. Stadler, *Phytochemistry* **2014**, *100*, 86-91.
- [27] a) J. K. Chan, R. N. Moore, T. T. Nakashima, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3334-3336; b) R. N. Moore, G. Bigam, J. K. Chan, A. M. Hogg, T. T. Nakashima, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3694-3701; c) R. Bentley, D. S. Bhate, J. G. Keil, *J. Biol. Chem.* **1962**, *237*, 859-866; d) Y. Sekiyama, Y. Fujimoto, K. Hasumi, A. Endo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5649-5654.
- [28] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416.
- [29] D. Schwarzer, R. Finking, M. A. Marahiel, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 275-287.
- [30] W. L. Kelly, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4483-4493.
- [31] a) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078-3115; b) K.-i. Takao, R. Munakata, K.-i. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807.
- [32] a) D. J. Witter, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2613-2623; b) K. Auclair, A. Sutherland, J. Kennedy, D. J. Witter, J. P. Van den Heever, C. R. Hutchinson, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519-11520.
- [33] M. Zaghouni, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540-548.
- [34] a) T. Rosett, R. H. Sankhala, C. E. Stickings, M. E. U. Taylor, R. Thomas, *Biochem. J.* **1957**, *67*, 390-400; b) P. S. Steyn, C. J. Rabie, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1977-1979.
- [35] M.-H. Lebrun, P. Duvert, F. Gaudemer, A. Gaudemer, C. Deballon, P. Boucly, *J. Inorg. Biochem.* **1985**, *24*, 167-181.
- [36] B. Biersack, R. Diestel, C. Jagusch, F. Sasse, R. Schobert, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72-76.
- [37] W. O. Foye, *J. Pharm. Sci.*, *50*, 93-108.
- [38] L. Mészáros, L. Hoffmann, T. König, I. Horváth, *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 494-500.
- [39] a) F. Vinale, M. Nigro, K. Sivasithamparam, G. Flematti, E. L. Ghisalberti, M. Ruocco, R. Varlese, R. Marra, S. Lanzuise, A. Eid, S. L. Woo, M. Lorito, *FEMS Microbiol. Lett.* **2013**, *347*, 123-129; b) M. Kawada, Y. Yoshimoto, H. Kumagai, T. Someno, I. Momose, N. Kawamura, K. Isshiki, D. Ikeda, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 235-237.
- [40] R. Sawa, Y. Mori, H. Inuma, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 731-732.
- [41] F. Vinale, G. Flematti, K. Sivasithamparam, M. Lorito, R. Marra, B. W. Skelton, E. L. Ghisalberti, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2032-2035.
- [42] J. H. Crosa, C. T. Walsh, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2002**, *66*, 223-249.
- [43] V. M. T. Carneiro, D. B. B. Trivella, V. Scorsato, V. L. Beraldo, M. P. Dias, T. J. P. Sobreira, R. Aparicio, R. A. Pilli, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 42-54.
- [44] G. Hirai, M. Sodeoka, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1464-1473.
- [45] T. Usui, S. Kojima, S.-i. Kidokoro, K. Ueda, H. Osada, M. Sodeoka, *Chem. Biol.*, *8*, 1209-1220.
- [46] a) C. W. Holzapfel, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2101-2119; b) J. W. Kirksey, R. J. Cole, *Appl. Environ. Microbiol.* **1973**, *26*, 827-828; c) R. T. Gallagher, J. L. Richard, H. M. Stahr, R. J. Cole, *Mycopathologia* **1978**, *66*, 31-36.
- [47] N. W. Seidler, I. Jona, M. Vegh, A. Martonosi, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 17816-17823.
- [48] a) F. Soler, F. Plenge-Tellechea, I. Fortea, F. Fernandez-Belda, *Biochemistry* **1998**, *37*, 4266-4274; b) F. Martínez-Azorín, *FEBS Lett.* **2004**, *576*, 73-76.
- [49] M. Laursen, M. Bublitz, K. Moncoq, C. Olesen, J. V. Møller, H. S. Young, P. Nissen, J. P. Morth, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 13513-13518.
- [50] X. Mo, Q. Li, J. Ju, *RSC Advances* **2014**, *4*, 50566-50593.
- [51] E. Brück, A. Elbert, R. Fischer, S. Krueger, J. Kühnhold, A. M. Klueken, R. Nauen, J.-F. Niebes, U. Reckmann, H.-J. Schnorbach, R. Steffens, X. van Waetermeulen, *Crop Prot.* **2009**, *28*, 838-844.
- [52] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850-854.
- [53] E. Turos, J. E. Audia, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231-8236.

- [54] J. Yin, L. Kong, C. Wang, Y. Shi, S. Cai, S. Gao, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13040-13046.
- [55] L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodriguez, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274-280.
- [56] G. Athanasellis, E. Gavrielatos, O. Igglessi-Markopoulou, *Synlett* **2001**, *2001*, 1653-1655.
- [57] P. Jouin, B. Castro, D. Nisato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1177-1182.
- [58] M. Dawei, M. Jingyuan, D. Wenli, D. Lixin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2365-2370.
- [59] H. J. Bestmann, D. Sandmeier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 634-634.
- [60] R. Schobert, *Naturwissenschaften* **2007**, *94*, 1-11.
- [61] R. Schobert, C. Jagusch, C. Melanophy, G. Mullen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524-3529.
- [62] R. C. F. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. Sumaria, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1959-1968.
- [63] R. Schobert, M. Dietrich, G. Mullen, J.-M. Urbina-Gonzalez, *Synthesis* **2006**, *2006*, 3902-3914.
- [64] K. Hori, M. Arai, K. Nomura, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368-4371.
- [65] Y.-C. Jeong, M. G. Moloney, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1342-1354.
- [66] T. Sengoku, J. Wierzejska, M. Takahashi, H. Yoda, *Synlett* **2010**, *2010*, 2944-2946.
- [67] T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4391-4401.
- [68] A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse, R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599-2604.
- [69] M. Winterer, K. Kempf, R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7336-7341.
- [70] L. Hoffmann, *Dissertation 2016, Universität Mainz*.
- [71] a) L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3611-3613; b) K. Yuki, M. Shindo, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2517-2519.
- [72] a) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, M. H. Lacoske, C.-I. Hung, C. Jamora, E. A. Theodorakis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3378-3386; b) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, L. Trzoss, E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5072-5075.
- [73] J. Yin, C. Wang, L. Kong, S. Cai, S. Gao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7786-7789.
- [74] J. Yin, S. Gao, *Synlett* **2014**, *25*, 1-7.
- [75] a) L. Kong, M. Rao, J. Ou, J. Yin, W. Lu, M. Liu, X. Pang, S. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7591-7597; b) J. Y. Li, G. Strobel, J. Harper, E. Lobkovsky, J. Clardy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 767-770.
- [76] U. Kauh, L. Andernach, S. Weck, L. P. Sandjo, S. Jacob, E. Thines, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 215-228.
- [77] P. J. Stephens, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 748-752.
- [78] a) T. Kuppens, W. Herrebout, B. van der Veken, P. Bultinck, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10191-10200; b) S. Gobi, E. Vass, G. Magyarfalvi, G. Tarczay, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13972-13984; c) L. Andernach, L. P. Sandjo, J. C. Liermann, I. Buckel, E. Thines, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5946-5951.
- [79] T. H. Black, *Aldrichim. Acta* **1983**, *16*, 3-10.
- [80] W. Koźmiński, D. Nanz, *J. Magn. Reson.* **1997**, *124*, 383-392.
- [81] N. Matsumori, D. Kaneno, M. Murata, H. Nakamura, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866-876.
- [82] R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan, B. Paul, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 773-776.
- [83] a) C. Bassarello, G. Bifulco, A. Evidente, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8611-8613; b) R. T. Williamson, I. P. Singh, W. H. Gerwick, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7025-7033.
- [84] S. E. Denmark, T. Kobayashi, C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745-4759.
- [85] E. Piers, G. L. Jung, E. H. Ruediger, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 670-682.
- [86] R. S. Davidson, W. H. H. Gunther, S. M. Waddington-Feather, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4907-4914.
- [87] A. Marinier, K. Baettig, C. Dallaire, R. Pitteloud, P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1609-1617.
- [88] D. Heseck, M. Lee, J. Zajíček, J. F. Fisher, S. Mobashery, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13881-13888.
- [89] D. M. Golden, S. W. Benson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 125-134.
- [90] C. I. Turner, R. M. Williamson, P. Turner, M. S. Sherburn, *Chem. Commun.* **2003**, 1610-1611.
- [91] S. S. Hepperle, Q. Li, A. L. L. East, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10975-10981.

- [92] J. Deng, B. Zhu, Z. Lu, H. Yu, A. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 920-923.
- [93] M. Takeshi, K. Toshihito, I. Makoto, T. Kin-ichi, O. Seiichiro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 3551-3561.
- [94] Y. B. Kim, J. R. Del Valle, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6396-6398.
- [95] a) A. Raghuraman, E. Ko, L. M. Perez, T. R. Ioerger, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12350-12353; b) A. Raghuraman, D. Xin, L. M. Perez, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4823-4833.
- [96] R. C. F. Jones, G. E. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4757-4760.
- [97] A. Abad, C. Agulló, A. C. Cuñat, I. de Alfonso Marzal, I. Navarro, A. Gris, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3266-3283.
- [98] C. Liu, Z. Zeng, R. Chen, X. Jiang, Y. Wang, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 624-627.
- [99] I. Rodríguez, M. I. Calaza, A. I. Jiménez, C. Cativiela, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9578-9582.
- [100] E. Balducci, E. Attolino, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 311-318.
- [101] Y. Hayashi, S. Orikasa, K. Tanaka, K. Kanoh, Y. Kiso, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8402-8405.
- [102] T. Yoshinari, K. Ohmori, M. G. Schrems, A. Pfaltz, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 881-885.
- [103] T. Beulshausen, U. Groth, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *1992*, 523-526.
- [104] B. Barnickel, *Dissertation 2010*, Universität Bayreuth.
- [105] S. L. Cobb, J. C. Vederas, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1031-1038.
- [106] J. L. Wood, B. M. Stoltz, H.-J. Dietrich, D. A. Pflum, D. T. Petsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9641-9651.
- [107] K. Thorn, C. U. Nielsen, P. Jakobsen, B. Steffansen, C. K. Zercher, M. Begtrup, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4597-4601.
- [108] B. S. Dyson, J. W. Burton, T.-i. Sohn, B. Kim, H. Bae, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11781-11790.
- [109] N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4441-4447.
- [110] T. Akiyama, Y. Takesue, M. Kumegawa, H. Nishimoto, S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2266-2269.
- [111] a) K. Kukase, H. Tanaka, S. Toriib, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 389-392; b) E. Guibe-jampel, M. Wakselman, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 219-223.
- [112] a) K. K. Park, C. H. Oh, W.-J. Sim, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6202-6204; b) D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis* **2005**, *2005*, 47-56.
- [113] S. Bruckner, U. Bilitewski, R. Schobert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1136-1139.
- [114] WHO, *Global Tuberculosis Report 2016* **2016**.
- [115] M. Freissmuth, S. Offermanns, S. Böhm, *Pharmakologie und Toxikologie: Von der molekularen Grundlage zur Pharmakotherapie*, **2012**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [116] G. R. Hartmann, P. Heinrich, M. C. Kollenda, B. Skrobranek, M. Tropschug, W. Weiß, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1011-1017.
- [117] K. Takayama, J. O. Kilburn, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1493-1499.
- [118] W. Shi, X. Zhang, X. Jiang, H. Yuan, J. S. Lee, C. E. Barry, H. Wang, W. Zhang, Y. Zhang, *Science* **2011**, *333*, 1630-1632.
- [119] M. Zhang, C. Sala, R. C. Hartkoorn, N. Dhar, A. Mendoza-Losana, S. T. Cole, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 5782-5789.
- [120] a) R. Hurley, A. C. Testa, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4330-4332; b) D. Döpp, D. Müller, K. H. Sailer, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2137-2140; c) M. W. Tausch, D. Wöhrle, W.-D. Stohrer, in *Photochemie*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**, pp. 83-112.
- [121] E. C. B. Johnson, S. B. H. Kent, *Chem. Commun.* **2006**, 1557-1559.
- [122] a) E. C. Marfori, T. Bamba, S. i. Kajiyama, E.-i. Fukusaki, A. Kobayashi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6655-6658; b) E. C. Marfori, S. i. Kajiyama, E.-i. Fukusaki, A. Kobayashi, *Phytochemistry* **2003**, *62*, 715-721.
- [123] T. König, A. Kapus, B. Sarkadi, *J. Bioenerg. Biomembr.* **1993**, *25*, 537-545.
- [124] V. Hellwig, T. Grothe, A. Mayer-Bartschmid, R. Endermann, F.-U. Geschke, T. Henkel, M. Stadler, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 881-892.
- [125] J. Zhu, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5169-5171.
- [126] a) J. A. Zerkowski, D. K. Y. Solaiman, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2007**, *84*, 463-471; b) X.-B. Jing, L. Wang, Y. Han, Y.-C. Shi, Y.-H. Liu, J. Sun, *J. Chin. Chem.* **2004**, *51*, 1001-1004.

- [127] J. Rocker, *Bachelorarbeit* **2016**.
- [128] H. H. Sisler, L. F. Audrieth, J. A. Lower, in *Inorg. Synth.*, John Wiley & Sons, Inc., **2007**, pp. 173-175.
- [129] J. Becher, *Org. Synth.* **1979**, 59.
- [130] D. Soullez, G. Ple, L. Duhamel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1639-1646.
- [131] J. Linder, A. J. Blake, C. J. Moody, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3908-3916.
- [132] M. Gayral, J. M. Brown, *Synlett* **2007**, 2007, 2823-2826.
- [133] T. K. M. Shing, J. Yang, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5785-5789.
- [134] G. Lang, J. W. Blunt, N. J. Cummings, A. L. J. Cole, M. H. G. Munro, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 810-811.
- [135] a) E. Vedejs, J. B. Campbell, R. C. Gadwood, J. D. Rodgers, K. L. Spear, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1534-1546; b) W. Hofheinz, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 660-669.
- [136] S. Paik, S. Carmeli, J. Cullingham, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8116-8125.
- [137] G. Lowe, H. W. Yeung, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2907-2910.
- [138] S. Klutchko, P. O'Brien, J. C. Hodges, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2573-2583.
- [139] F. Cassidy, R. W. Moore, G. Wootton, K. H. Baggaley, G. R. Geen, L. J. A. Jennings, A. W. R. Tyrrell, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 253-256.
- [140] J. L. Wood, D. T. Petsch, B. M. Stoltz, E. M. Hawkins, D. Elbaum, D. R. Stover, *Synthesis* **1999**, 1999, 1529-1533.
- [141] R. Schobert, *Org. Synth.* **2005**, 82, 140-146.
- [142] R. N. Nair, T. D. Bannister, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1467-1472.
- [143] M. B. Andrus, W. Li, R. F. Keyes, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5542-5549.
- [144] I. Loke, N. Park, K. Kempf, C. Jagusch, R. Schobert, S. Laschat, *Tetrahedron* **2012**, 68, 697-704.
- [145] W. Disadee, T. Ishikawa, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9399-9406.
- [146] F. Benetollo, R. Bertani, P. Ganis, G. Pace, L. Pandolfo, L. Zanotto, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 642, 64-70.
- [147] J.-A. Fehrentz, E. Bourdel, J.-C. Califano, O. Chaloin, C. Devin, P. Garrouste, A.-C. Lima-Leite, M. Llinares, F. Rieunier, J. Vizavonna, F. Winternitz, A. Loffet, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1557-1560.
- [148] R. C. F. Jones, G. E. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4751-4754.
- [149] a) X. Huang, X. Chen, Y. Chen, A. Zhang, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2529-2535; b) S. F. Wnuk, E. Lewandowska, C. A. Valdez, S. Kinastowski, *Tetrahedron* **2000**, 56, 7667-7671.
- [150] a) M. Sylla, D. Joseph, E. Chevallier, C. Camara, F. Dumas, *Synthesis* **2006**, 2006, 1045-1049; b) Angela L. Giral, F. Mahuteau-Betzer, A. Gateau-Olesker, C. Marazano, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 1859-1867.
- [151] <http://www.chinesherbshealing.com/xiao-yao-wan/> (**abgerufen am 02.07.2017**).
- [152] a) Z.-J. Zhang, W.-H. Kang, Q. Li, Q.-R. Tan, *J. Psychiatr. Res.*, 41, 828-836; b) Z.-y. Yang, W.-b. Zhang, J.-l. Liu, *Chin. J. Integr. Med.* **2007**, 27, 642-644.
- [153] L. Bjerkenstedt, G. V. Edman, R. G. Alken, M. Mannel, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2005**, 255, 40-47.
- [154] K. M. Klemow, A. Bartlow, J. Crawford, N. Kocher, J. Shah, M. Ritsick, *Medical Attributes of St. John's Wort (Hypericum perforatum) In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; Chapter 11.* **2011**.
- [155] M. Kaneda, Y. Iitaka, S. Shibata, *Tetrahedron* **1972**, 28, 4309-4317.
- [156] Q.-Q. Mao, S.-P. Ip, Y.-F. Xian, Z. Hu, C.-T. Che, *Pharm. Biol.* **2012**, 50, 72-77.
- [157] M.-h. Zhang, L. Feng, M.-m. Zhu, J.-f. Gu, C. Wu, X.-b. Jia, *Planta Med.* **2013**, 79, 1319-1323.
- [158] C. L. Raison, A. H. Miller, *Current Psychiatry Reports* **2011**, 13, 467-475.
- [159] a) Y. B. Ryu, J. H. Kim, S.-J. Park, J. S. Chang, M.-C. Rho, K.-H. Bae, K. H. Park, W. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 971-974; b) E. E. Shul'ts, T. N. Petrova, M. M. Shakirov,

- E. I. Chernyak, G. A. Tolstikov, *Chem. Nat. Compd.* **2000**, *36*, 362-368; c) T. Kanchanapoom, R. Kasai, K. Yamasaki, *Phytochemistry* **2002**, *59*, 565-570.
- [160] a) T. Yoshida, F. Wei-Sheng, T. Okuda, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1033-1036; b) M. M. Rafi, B. C. Vastano, N. Zhu, C.-T. Ho, G. Ghai, R. T. Rosen, M. A. Gallo, R. S. DiPaola, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 677-684.
- [161] T. Nakanishi, A. Inada, K. Kambayashi, K. Yoneda, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 339-341.
- [162] S. Tanaka, Y. Kuwai, M. Tabata, *Planta Med.* **1987**, *53*, 5-8.
- [163] a) Z. Zhao, W. Wang, H. Guo, D. Zhou, *Behav. Brain Res.* **2008**, *194*, 108-113; b) W. Wang, X. Hu, Z. Zhao, P. Liu, Y. Hu, J. Zhou, D. Zhou, Z. Wang, D. Guo, H. Guo, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2008**, *32*, 1179-1184.
- [164] a) L. Qin, K. R. Markham, P. W. Paré, R. A. Dixon, T. J. Mabry, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 925-928; b) S. Sankara Subramanian, A. G. R. Nair, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 439-440; c) J. Li, M. Zhang, J. Chao, S. Shuang, *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2009**, *73*, 752-756; d) Z.-Y. Chen, Y.-L. Su, Y.-R. Bi, S. Y. Tsang, Y. Huang, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2000**, *77*, 73-78.
- [165] F. Wang, Z. Xu, L. Ren, S. Y. Tsang, H. Xue, *Neuropharmacology* **2008**, *55*, 1231-1237.
- [166] G. Flamini, M. Pardini, I. Morelli, K. Ertugrul, H. Dural, Y. Bagci, M. Kargioglu, *Phytochemistry* **2002**, *61*, 433-437.
- [167] X. Wang, Y. Sun, Y. Zhao, Y. Ding, X. Zhang, L. Kong, Z. Li, Q. Guo, L. Zhao, *Biochem. Pharmacol.* **2016**, *106*, 70-81.
- [168] a) C.-L. Si, Y. Zhang, Z.-Y. Zhu, S.-C. Liu, *Chem. Nat. Compd.* **2011**, *47*, 442; b) A. E. Hagerman, M. E. Rice, N. T. Ritchard, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2590-2595.
- [169] H. Fujiwara, M. Tabuchi, T. Yamaguchi, K. Iwasaki, K. Furukawa, K. Sekiguchi, Y. Ikarashi, Y. Kudo, M. Higuchi, T. C. Saïdo, S. Maeda, A. Takashima, M. Hara, N. Yaegashi, Y. Kase, H. Arai, *J. Neurochem.* **2009**, *109*, 1648-1657.
- [170] Y.-L. Wang, J.-X. Wang, X.-X. Hu, L. Chen, Z.-K. Qiu, N. Zhao, Z.-D. Yu, S.-Z. Sun, Y.-Y. Xu, Y. Guo, C. Liu, Y.-Z. Zhang, Y.-F. Li, C.-X. Yu, *J. Ethnopharmacol.* **2016**, *179*, 9-15.
- [171] J. Li, S. Huang, W. Huang, W. Wang, G. Wen, L. Gao, X. Fu, M. Wang, W. Liang, H. Y. Kwan, X. Zhao, Z. Lv, *Oncotarget* **2017**, *8*, 8264-8282.
- [172] aK. C. Nicolaou, A. Li, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6681-6684; bS. B. Singh, E. T. Jones, M. A. Goetz, G. F. Bills, M. Nallin-Omstead, R. G. Jenkins, R. B. Lingham, K. C. Silverman, J. B. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4693-4696; cT. S. Bugni, V. S. Bernan, M. Greenstein, J. E. Janso, W. M. Maiese, C. L. Mayne, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2014-2017; dJ. C. Liermann, H. Kolshorn, T. Opatz, E. Thines, H. Anke, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1905-1907.
- [173] G. Madaus, *Lehrbuch biologische Heilmittel Band 3 Olms Hildesheim* **1938**.
- [174] S. Başkan, A. Daut-Özdemir, K. Günaydın, F. B. Erim, *Talanta* **2007**, *71*, 747-750.
- [175] A. Yıldırım, A. Mavi, A. A. Kara, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 4083-4089.
- [176] N. Ozenver, M. Saeed, Z. Guvenalp, L. O. Demirezer, T. Efferth, *Planta Med.* **2016**, *82*, P388.
- [177] Y. Feng, S.-I. Huang, W. Dou, S. Zhang, J.-h. Chen, Y. Shen, J.-h. Shen, Y. Leng, *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *161*, 113-126.
- [178] a) Y. Sun, *Cancer Biol. Ther.* **2008**, *7*, 476-478; b) C. Y. Hsiang, T. Y. Ho, *Br. J. Pharmacol.* **2008**, *155*, 227-235; c) Z. Alam, Z. Al-Mahdi, Y. Zhu, Z. McKee, D. S. Parris, H. I. Parikh, G. E. Kellogg, A. Kuchta, M. A. McVoy, *Antiviral Res.* **2015**, *0*, 86-95.
- [179] K. A. Solhaug, Y. Gauslaa, *Oecologia* **1996**, *108*, 412-418.
- [180] A. Basile, D. Rigano, S. Loppi, A. Di Santi, A. Nebbioso, S. Sorbo, B. Conte, L. Paoli, F. De Ruberto, A. Molinari, L. Altucci, P. Bontempo, *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 7861.
- [181] a) M. S. Lee, E. Y. Cha, J. Y. Sul, I. S. Song, J. Y. Kim, *Phytother. Res.* **2011**, *25*, 833-837; b) M. S. Lee, C. B. Sohn, *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 2154-2157.
- [182] W. Lee, S.-K. Ku, D. Lee, T. Lee, J.-S. Bae, *Inflammation* **2014**, *37*, 306-313.
- [183] J.-J. Zhu, C.-F. Zhang, M. Zhang, S. W. A. Bligh, L. Yang, Z.-M. Wang, Z.-T. Wang, *J. Chrom. A* **2010**, *1217*, 5384-5388.
- [184] T. Hirata, T. Suga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 842-849.
- [185] a) A. I. Romero-Pérez, M. Ibern-Gómez, R. M. Lamuela-Raventós, M. C. de la Torre-Boronat, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1533-1536; b) A. Mishra, J. Vinayagam, S. Saha, S. Chowdhury, S. Roychowdhury, P. Jaisankar, H. K. Majumder, *Pharmacol. Res. Perspect.* **2014**, *2*, e00070.

- [186] a) B. G. Ha, T. Yonezawa, M. J. Son, J. T. Woo, S. Ohba, U.-I. Chung, K. Yagasaki, *BioFactors* **2014**, *40*, 436-447; b) K. H. Lee, K.-H. Rhee, *Arch. Pharmacol. Res.* **2013**, *36*, 430-435.
- [187] H.-L. Dong, C.-L. Wang, S.-X. Guo, J.-S. Yang, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 513-515.
- [188] E. S. Teoh, *Medicinal Orchids of Asia, Ed. 1*, Springer International Publishing **2016**.
- [189] Y. Li, Z.-H. Wu, K.-W. Zeng, M.-B. Zhao, Y. Jiang, J. Li, P.-F. Tu, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2017**, *19*, 738-743.
- [190] a) I. O. Ishola, S. O. Olayemi, A. R. Idowu, *Pak. J. Biol. Sci.* **2013**, *16*, 701-710; b) S. O. Okpo, F. Fatokun, O. O. Adeyemi, *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *78*, 207-211.
- [191] A. D. Vdovin, K. A. Kadyrov, M. R. Yagudaev, K. B. Allayarov, A. K. Nistryan, *Chem. Nat. Compd.* **1981**, *17*, 279-280.
- [192] J. P. d. Andrade, N. B. Pigni, *Rev. Latinoamer. Quím.* **2012**, *40*, 83-98.
- [193] A. A. Ali, M. K. Mesbah, A. W. Frahm, *Planta Med.* **1981**, *43*, 407-409.
- [194] P. Mugabo, A. Philander, I. Raji, D. Dietrich, I. Green, *J. Ethnopharmacol.* **2014**, *158*, 123-131.
- [195] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [196] G. Lippke, H. Thaler, *Starch - Stärke* **1970**, *22*, 344-351.
- [197] a) C. Niu, T. Pettersson, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1014-1022; b) J. C. Muir, *Synthesis* **1998**, *1998*, 613-618.
- [198] C. Niu, T. Pettersson, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1014-1022.
- [199] P. W. Ford, K. R. Gustafson, T. C. McKee, N. Shigematsu, L. K. Maurizi, L. K. Pannell, D. E. Williams, E. Dilip de Silva, P. Lassota, T. M. Allen, R. Van Soest, R. J. Andersen, M. R. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5899-5909.
- [200] P. J. Cowan, M. W. Rathke, *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 183-189.
- [201] T. Walter, L. Collenburg, L. Japtok, B. Kleuser, S. Schneider-Schaulies, N. Muller, J. Becam, A. Schubert-Unkmeir, J. N. Kong, E. Bieberich, J. Seibel, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8612-8614.
- [202] K. A. Novachek, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1743-1746.
- [203] P. Baumgarten, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 1622-1627.
- [204] C. M. Keyari, R. Polt, *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 181-206.
- [205] S. Thetiot-Laurent, F. Bouillere, J.-P. Baltaze, F. Brisset, D. Feytens, C. Kouklovsky, E. Miclet, V. Alezra, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9660-9663.
- [206] N. Galy, M.-R. Mazières, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2703-2705.
- [207] Y.-H. Shi, S. Zhu, Y.-W. Ge, Y.-M. He, K. Kazuma, Z. Wang, K. Yoshimatsu, K. Komatsu, *Fitoterapia* **2016**, *108*, 55-61.
- [208] S. Hatakeyama, M. Kawamura, S. Takano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4081-4082.
- [209] S. Ji, Z. Li, W. Song, Y. Wang, W. Liang, K. Li, S. Tang, Q. Wang, X. Qiao, D. Zhou, S. Yu, M. Ye, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 281-292.
- [210] C. Wang, L. Guo, J. Hao, L. Wang, W. Zhu, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2977-2981.
- [211] S. Miethbauer, W. Günther, K.-U. Schmidtke, I. Heiser, S. Gräfe, B. Gitter, B. Liebermann, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1371-1375.
- [212] J. Atchison, S. Kamila, C. McEwan, H. Nesbitt, J. Davis, C. Fowley, B. Callan, A. P. McHale, J. F. Callan, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16832-16835.
- [213] L.-M. Dai, J. Tang, H.-L. Li, Y.-H. Shen, C.-Y. Peng, W.-D. Zhang, *Chem. Nat. Compd.* **2009**, *45*, 325-329.
- [214] a) X. Li, H. Jin, M. Yang, G. Chen, Y. Shen, W. Zhang, *Chem. Nat. Compd.* **2010**, *46*, 106-108; b) M. M. F. Queiroz, E. F. Queiroz, M. L. Zeraik, S. N. Ebrahimi, L. Marcourt, M. Cuendet, I. Castro-Gamboa, M. Hamburger, V. da Silva Bolzani, J.-L. Wolfender, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 650-656.
- [215] V. A. Kurkin, N. V. Zaitseva, E. V. Avdeeva, E. D. Daeva, V. I. Kadentsev, *Chem. Nat. Compd.* **2013**, *49*, 135-136.
- [216] J. Hu, T. Lin, J. Xu, R. Ding, G. Wang, R. Shen, Y.-w. Zhang, H. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 505-511.
- [217] I. V. Nechepurenko, M. P. Polovinka, N. I. Komarova, D. V. Korchagina, N. F. Salakhutdinov, S. B. Nechepurenko, *Chem. Nat. Compd.* **2008**, *44*, 31-34.

- [218] a) C. Ning, J. Yubin, Z. Weiguo, X. Ying, Y. Xinjia, S. Yunfeng, S. Hui, X. Changru, C. Liping, Z. Hongxin, X. Zheng, *Lett. Org. Chem.* **2016**, *13*, 536-539; b) A. M. Linsenmeier, C. M. Williams, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3847-3856.
- [219] D. C. Harrowven, D. Lai, M. C. Lucas, *Synthesis* **1999**, *1999*, 1300-1302.

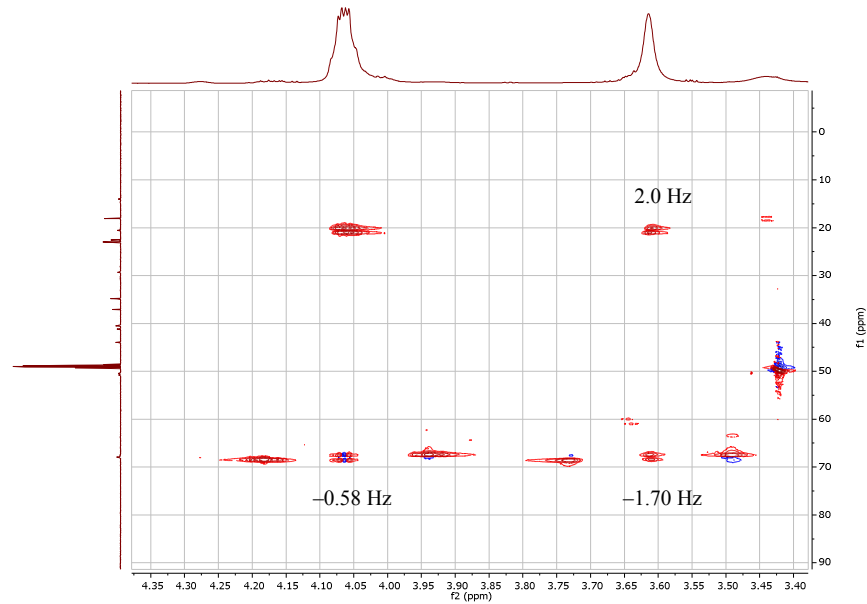
## 7. Abkürzungsverzeichnis

<b>Ac</b>	Acetyl
<b>ACP</b>	Acyl-Carrier-Protein
<b>Äq</b>	Äquivalente
<b>AT</b>	Acyltransferase
<b>ATR</b>	<i>attenuated total reflection</i>
<b>Bn</b>	Benzyl
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
<b>CAN</b>	Cer(IV)-ammoniumnitrat
<b>CDI</b>	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimid
<b>CH</b>	Cyclohexan
<b>CoA</b>	Coenzym A
<b>COSY</b>	<i>correlation spectroscopy</i>
<b>DBU</b>	Diazabicycloundecen
<b>DCC</b>	Dicyclohexylcarbodiimid
<b>DDQ</b>	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<b>DFT</b>	Dichtefunktionaltheorie
<b>DH</b>	Dehydrogenase
<b>DIBAL</b>	Diisobutylaluminiumhydrid
<b>DMAP</b>	Dimethylaminopyridin
<b>DMP</b>	Dess-Martin-Periodinan
<b><i>dr</i></b>	Diastereomerenverhältnis ( <i>diastereomeric ratio</i> )
<b>DSP</b>	dual-spezifische Protein-Tyrosin-Phosphatase
<b>ECD</b>	<i>electronic circular dichroism</i>
<b>EDC</b>	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<b>EDTA</b>	Ethylendiamintetraacetat
<b><i>ee</i></b>	Enantiomerenüberschuss ( <i>enantiomeric excess</i> )
<b>ER</b>	Enoyl-Reduktase
<b>ER<math>\alpha</math></b>	Estrogen-Rezeptor $\alpha$
<b><i>et al</i></b>	<i>et alii</i>
<b>ESI</b>	Elektrospray-Ionisation
<b>FEW</b>	Free and Easy Wanderer-Heilkräutermischung
<b>FT</b>	Fourier Transformation
<b>GABA<sub>A</sub></b>	<i>gamma-aminobutyric-acid</i> -Rezeptor
<b>GLUT4</b>	Glucose-Transporter 4
<b>HATU</b>	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorosphat
<b>HECADE</b>	<i>heteronuclear long-range couplings from ASSCII-domain experiments with E.COSY-type cross peaks</i>
<b>HMBC</b>	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
<b>HMDS</b>	Hexamethyldisilazan
<b>HMG</b>	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl
<b>HOMO</b>	<i>highest occupied molecular orbital</i>
<b>HPLC</b>	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>IBX</b>	2-Iodoxybenzoesäure
<b>IC<sub>50</sub></b>	mittlere inhibitorische Konzentration
<b>IMDA</b>	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

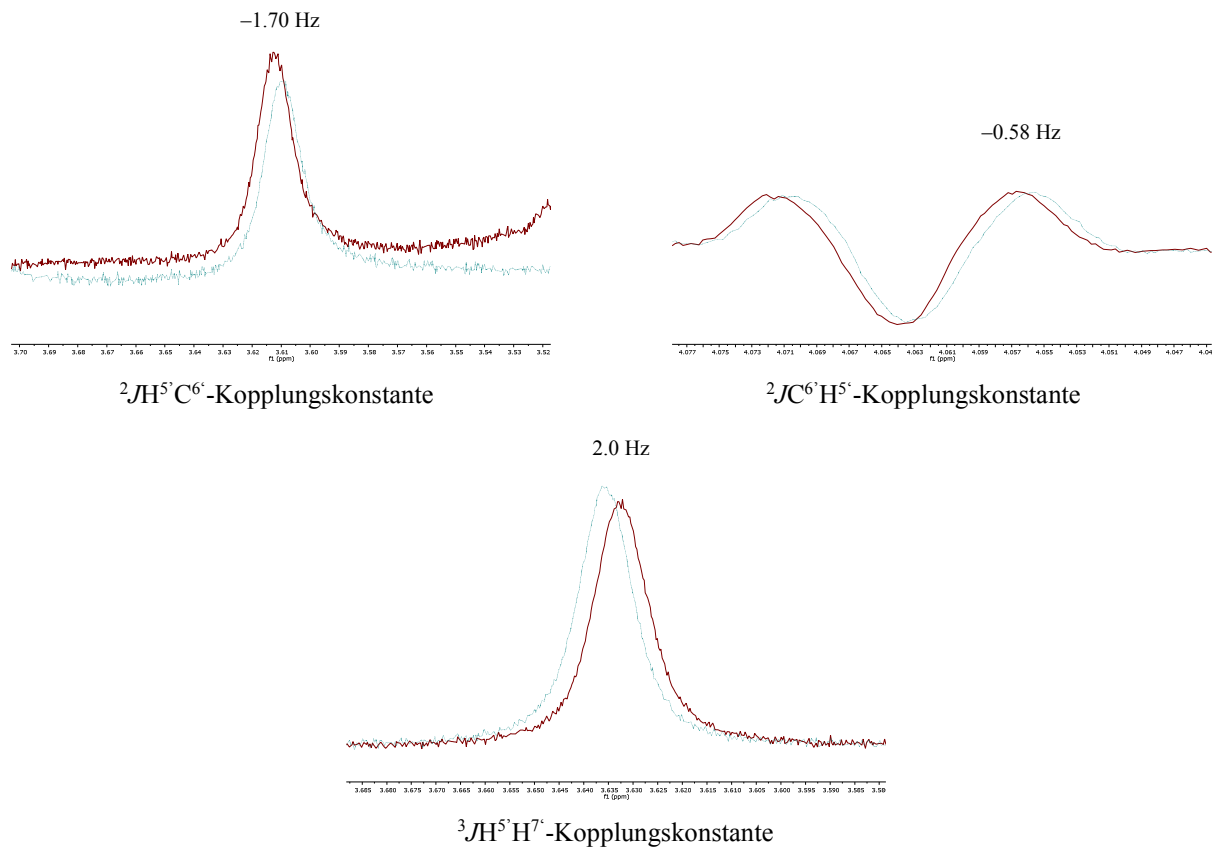
<b>IR</b>	Infrarot
<b>kat.</b>	katalytisch
<b>konz.</b>	konzentriert
<b>KR</b>	Keto-Reduktase
<b>KS</b>	Keto-Synthase
<b>LDA</b>	Lithiumdiisopropylamid
<b>LUMO</b>	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
<b>MAO</b>	Monoaminoxidase
<b>MDR-TB</b>	multiresistente Tuberkulose
<b>MIC</b>	minimale inhibitorische Konzentration
<b>MRSA</b>	multiresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>MS</b>	Massenspektrometrie
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	<i>nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
<b>NMR</b>	Kernresonanzspektroskopie
<b>NOESY</b>	<i>Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy</i>
<b>NRPS</b>	nicht-ribosomale Peptidsynthase
<b>ONB</b>	<i>ortho</i> -Nitrobenzyl
<b>PCP</b>	Peptidyl-Carrier-Protein
<b>PE</b>	Petrolether
<b>PKS</b>	Polyketidsynthase
<b>PMB</b>	<i>para</i> -Methoxybenzyl
<b>PNB</b>	<i>para</i> -Nitrobenzyl
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor $\gamma$
<b>ppm</b>	<i>parts per million</i>
<b>PPTS</b>	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<b>R<math>_f</math></b>	<i>ratio of fronts</i>
<b>mRNA</b>	<i>messenger</i> -Ribonucleinsäure
<b>tmRNA</b>	<i>transfer-messenger</i> -RNA
<b>RT</b>	Raumtemperatur
<b>SAM</b>	<i>S</i> -Adenosylmethionin
<b>SAR</b>	<i>structure activity relations</i>
<b>SI</b>	Selektivitätsindex
<b>Smb</b>	Schmelzbereich
<b>sp</b>	<i>specimen</i>
<b>SSRI</b>	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
<b>SV</b>	Säulenvolumen
<b>TB</b>	Tuberkulose
<b>TBDMS</b>	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<b>TD<sub>50</sub></b>	mittlere toxische Dosis
<b>TFA</b>	Trifluoressigsäure
<b>THP</b>	Tetrahydropyran
<b>TIPS</b>	Triisopropylsilyl
<b>TMS</b>	Trimethylsilyl
<b>pTs</b>	<i>p</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl)
<b>UPP</b>	Undecaprenyl-Pyrophosphat
<b>UV</b>	ultraviolett
<b>VCD</b>	<i>vibrational circular dichroism</i>
<b>VHR</b>	<i>vaccina</i> VH-1 related
<b>XDR-TB</b>	extrem arzneimittelresistente Tuberkulose

## 8. Spektrenanhang

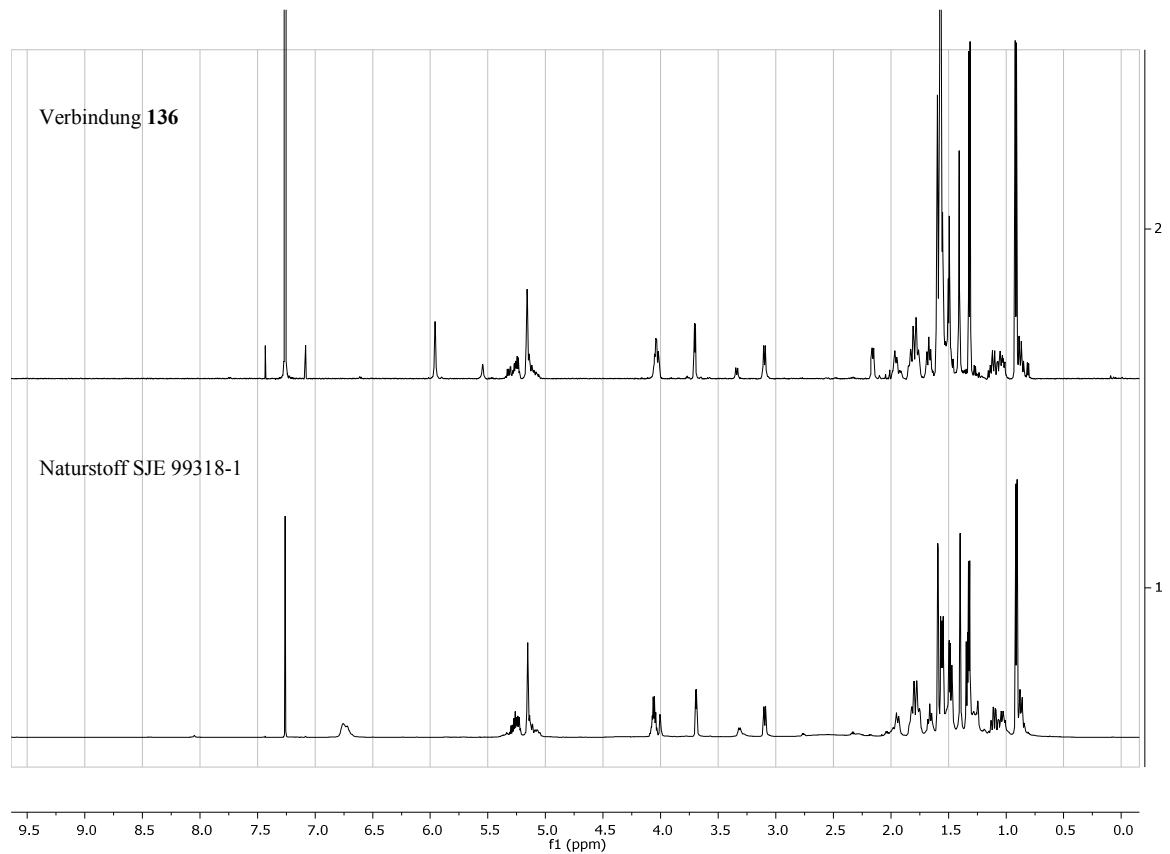
### HSQC-HECADE-Spektrum des Naturstoffs SJE 99318-1 inklusive $f_2$ -Projektionen



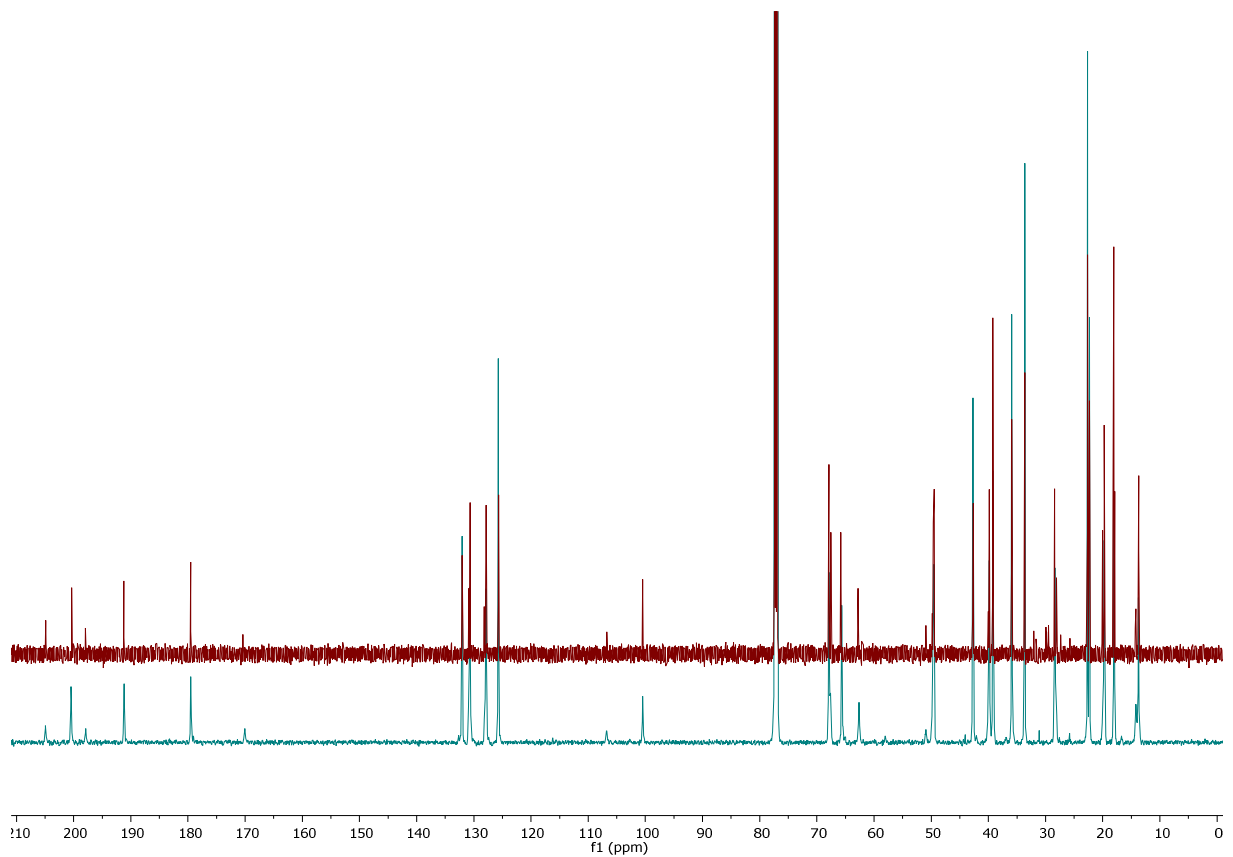
$f_2$ -Projektionen der aufgespaltenen Signale mit eingezeichneten Verschiebungsdifferenzen:



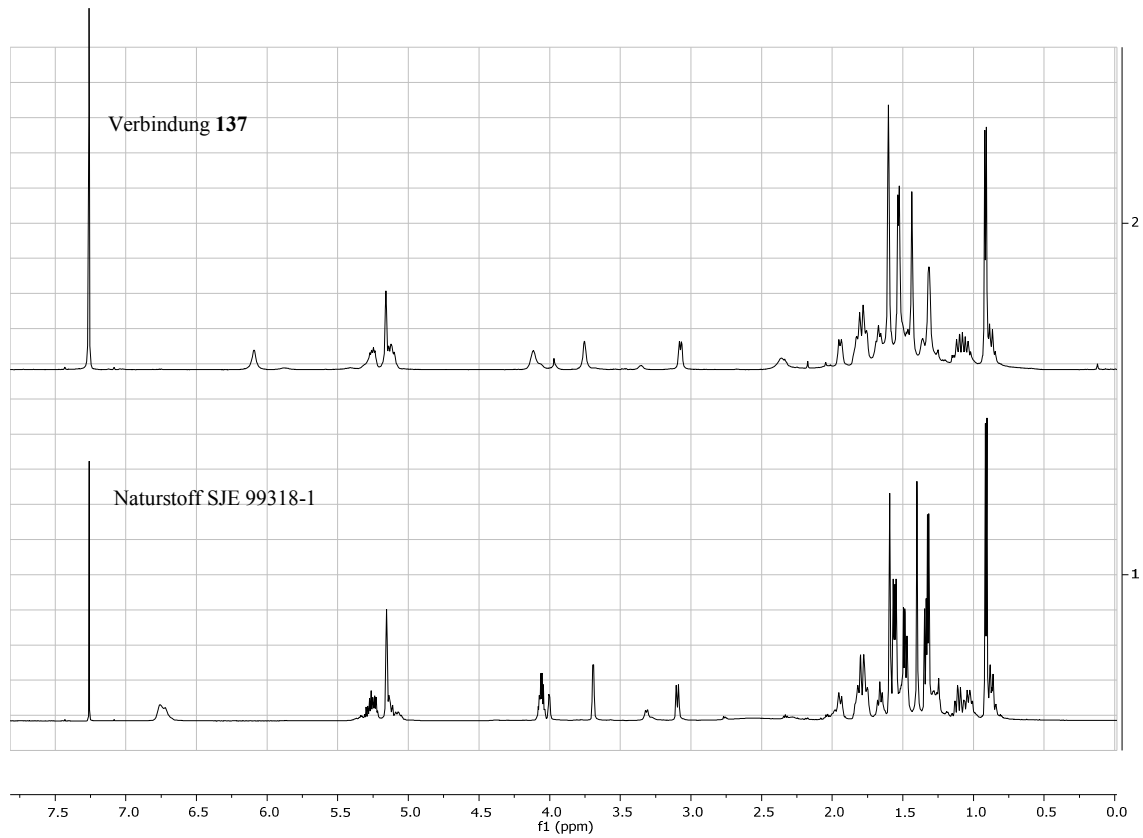
Vergleich des Naturstoffs SJE 99318-1 zu Verbindungen 136 und 137



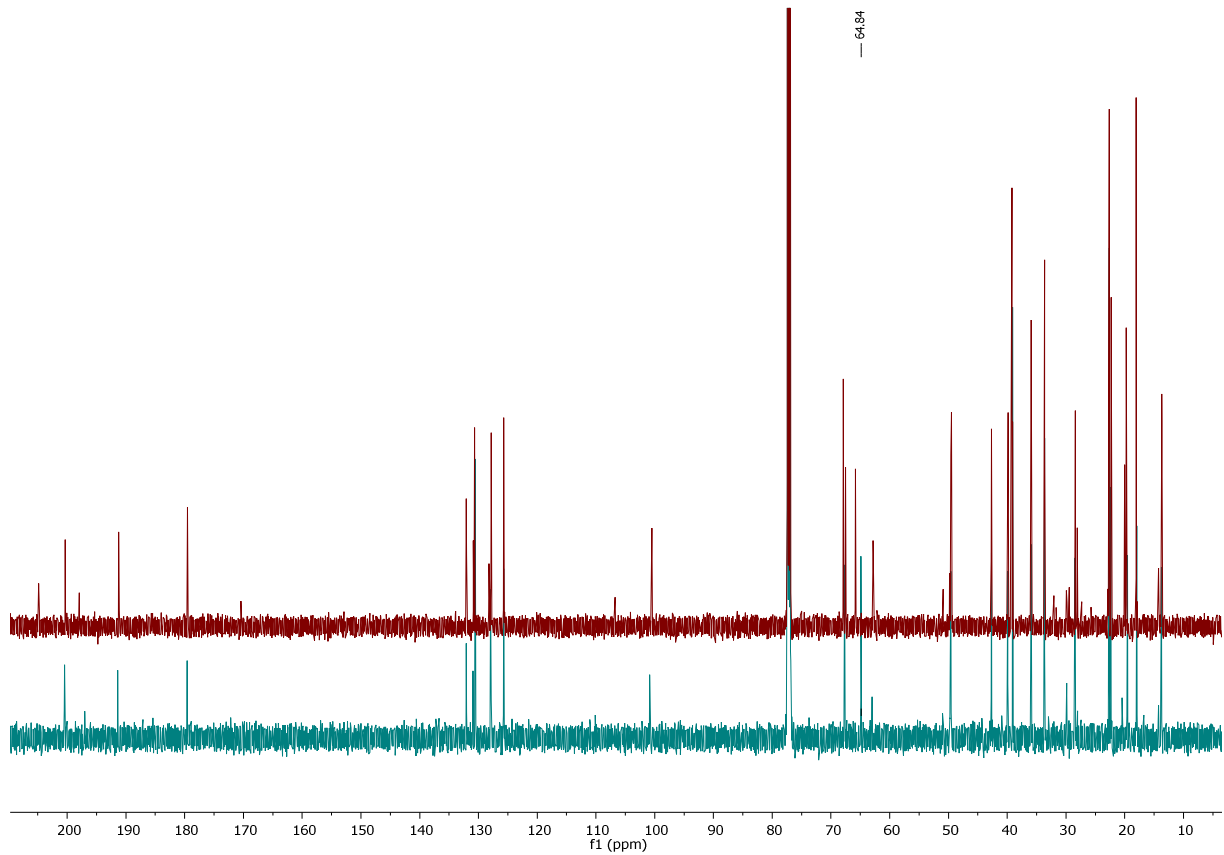
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung **136** verglichen mit SJE 99318-1.



<sup>13</sup>C NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) der Verbindung **136** (blau) verglichen mit SJE 99318-1 (rot).



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **137** verglichen mit SJE 99318-1.

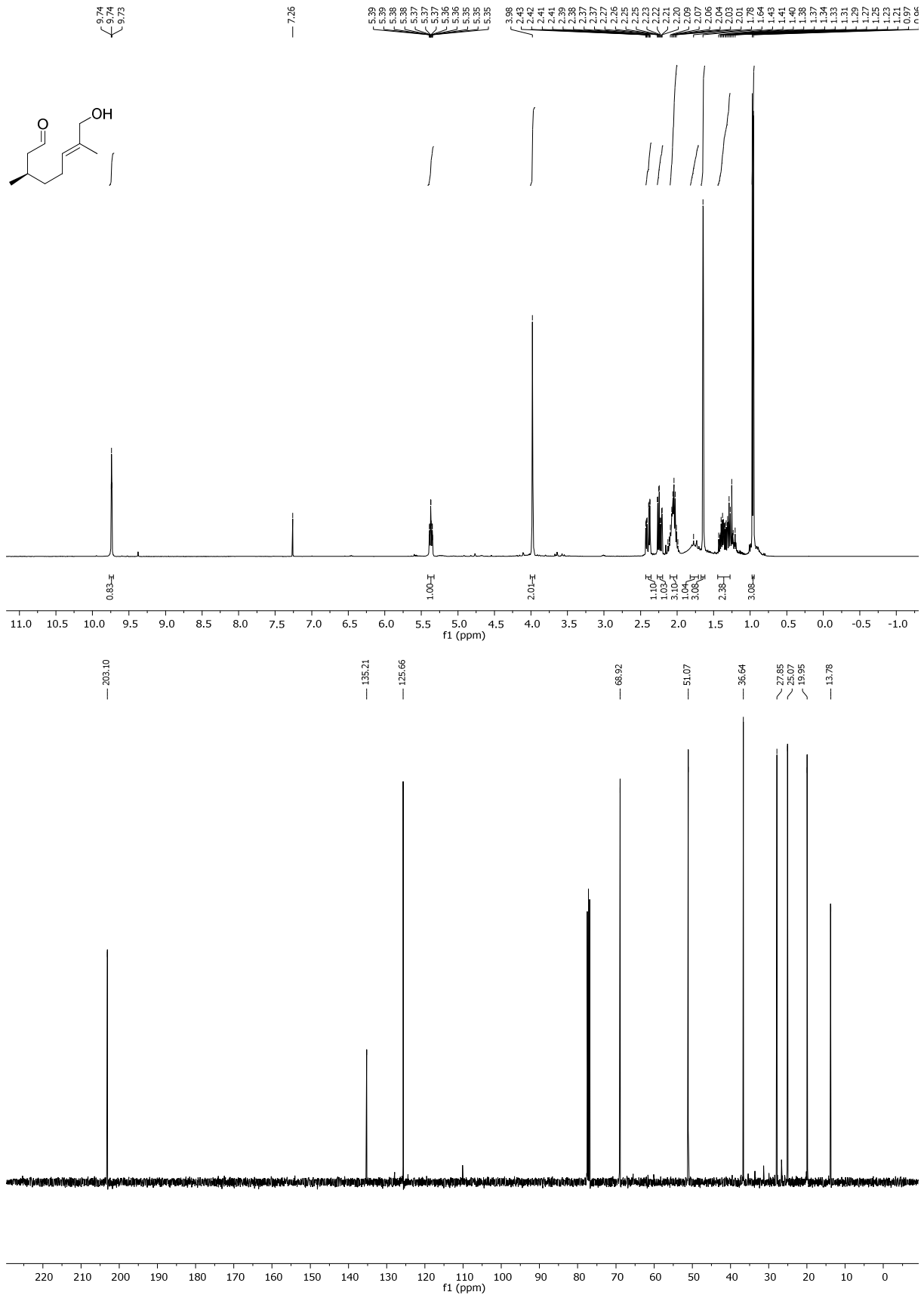


$^{13}\text{C}$  NMR (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Verbindung **136** (blau) verglichen mit SJE 99318-1 (rot).

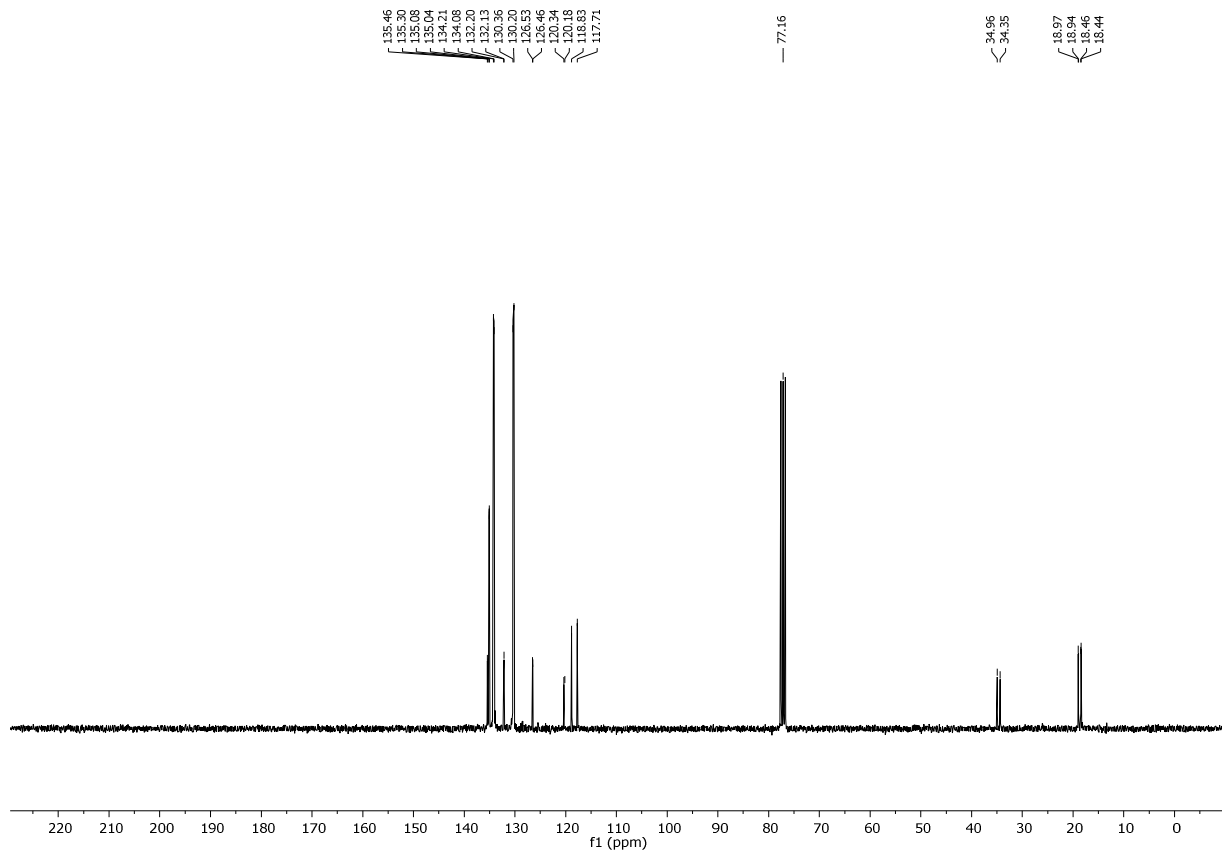
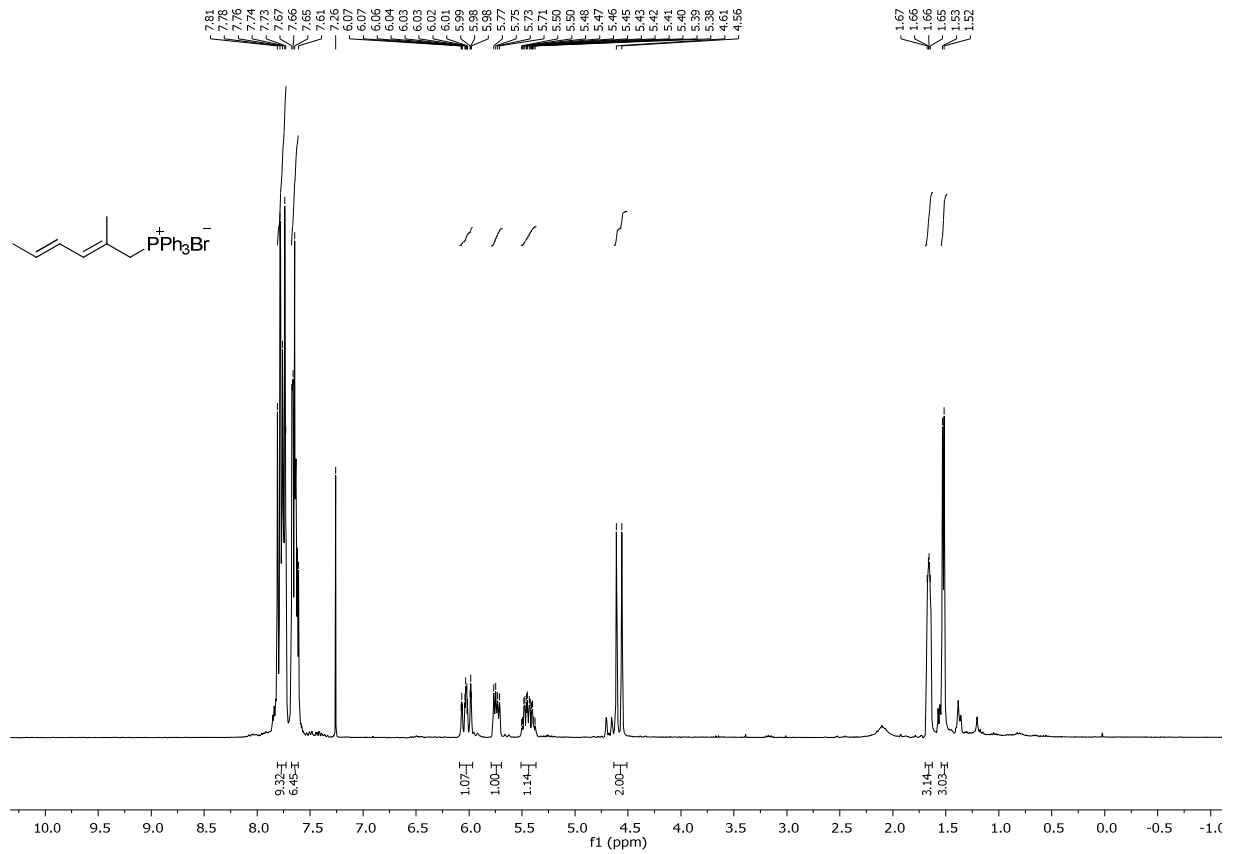
Naturstoff SJE 99318-1	Verbindung 136	Verbindung 137	Zuordnung
$\delta^{13}C$	$\delta^{13}C$	$\delta^{13}C$	
(204.9)	(205.0)		(C-3-CO)
200.3	200.4	200.5	C-3-CO
(198.0)	(198.0)	(197.0)	(C-4)
191.2	191.0	191.4	C-4
179.5	179.5	179.6	C-2
(170.4)	(170.1)		(C-2)
132.1	132.1	132.1	C-3''
(132.0)			(C-3'')
(130.9)	(130.9)	(130.9)	(C-1''')
130.7	130.7	130.6	C-1'''
(128.2)	(128.1)		(C-2''')
127.9	127.9	127.9	C-2'''
125.7	125.7	125.7	C-3''
(106.7)	(106.8)		(C-3)
100.5	100.5	100.8	C-3
67.9	67.9	67.7	C-1'
(67.5)	(67.6)		(C-1')
65.8	65.6	64.9	C-5
(62.8)	(62.6)	(63.03)	(C-5)
(50.9)	(50.9)		(C-1'')
(49.8)			(C-2'')
49.6	49.6	49.7	C-1''
49.5	49.5	49.6	C-2''
42.7	42.7	42.7	C-5''
(40.0)			(C-8a'')
39.8	39.8	39.9	C-8a''
39.2	39.2	39.1	C-4a''
(39.1)			(C-4a'')
35.9	35.9	35.9	C-7''
33.7	33.7	33.7	C-6''
28.4	28.4	28.4	C-8''
(28.1)	(28.2)		(C-8'')
22.7	22.7	22.7	C-6'-Me
22.3	22.3	22.3	C-3''-Me
(20.0)	(19.9)		(C-2')
19.7	19.7	19.6	C-2'
18.1	18.0	17.9	C-3'''
(17.9)	(17.9)		(C-3''')
(14.2)	(14.2)		(C-1'-Me)
13.7	13.7	13.8	C-1'-Me

Anhang:  $^{13}C$ -NMR-Verschiebungen des Naturstoffs SJE 99318-1 sowie der synthetischen Verbindungen **136** und **137**. Die Verbindungen existieren als Mischung verschiedener Enol-Tautomere. Die chemischen Verschiebungen des (*E*)-konfigurierten Enols sind in Klammern angegeben.

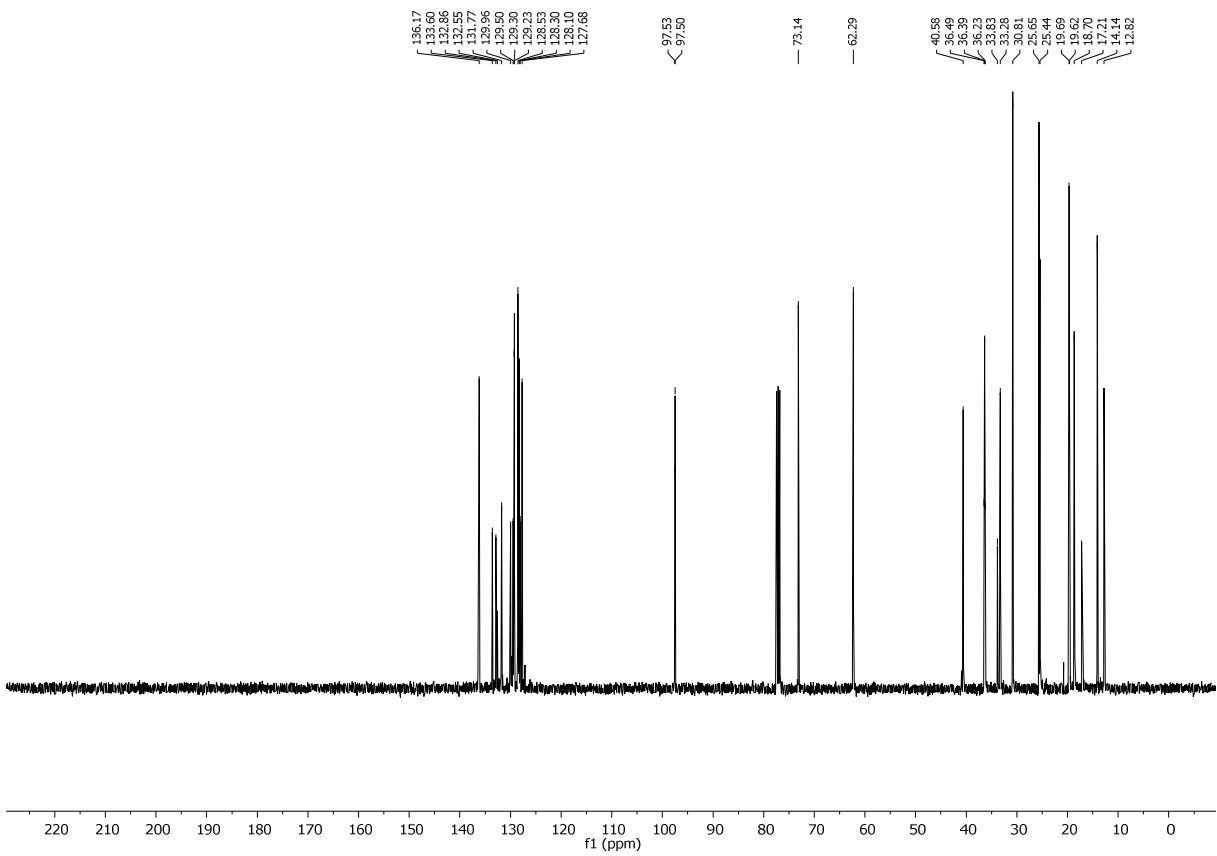
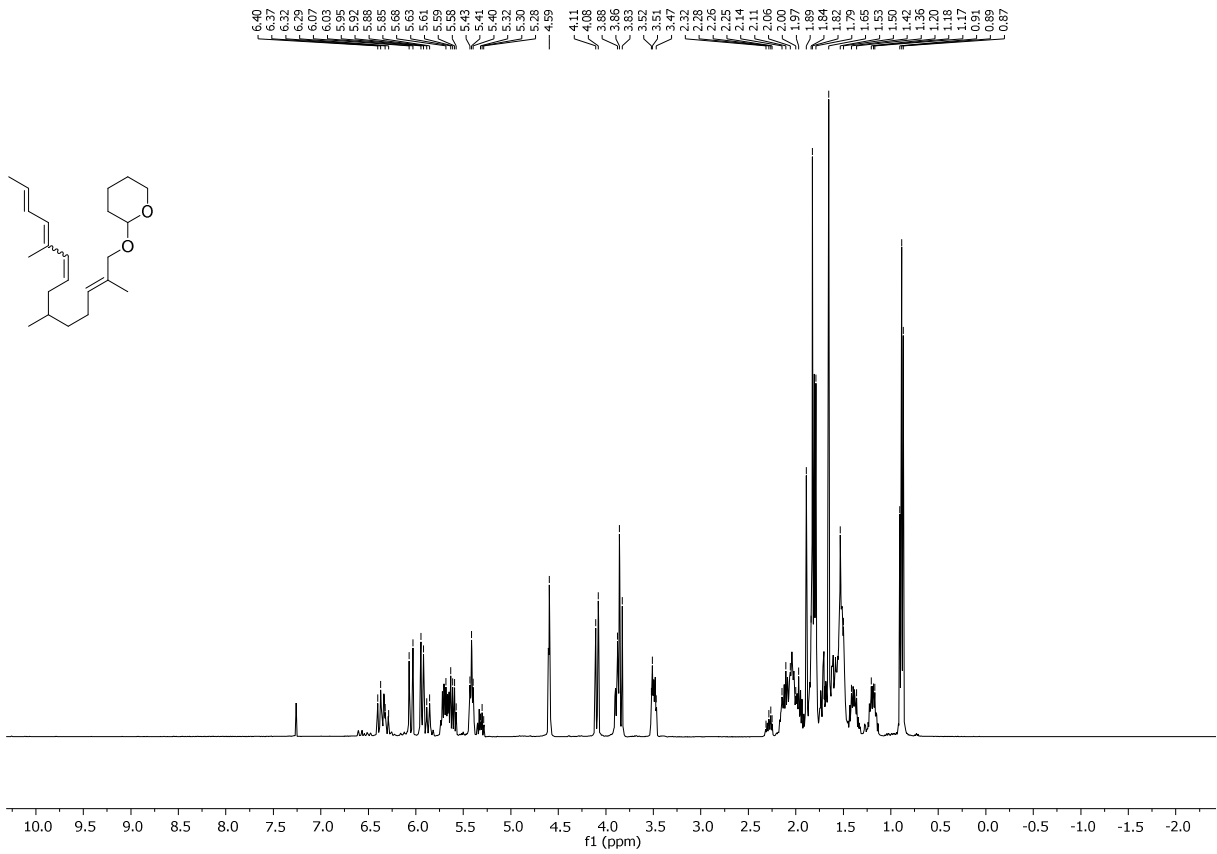
NMR-Spektren der Syntheseprodukte



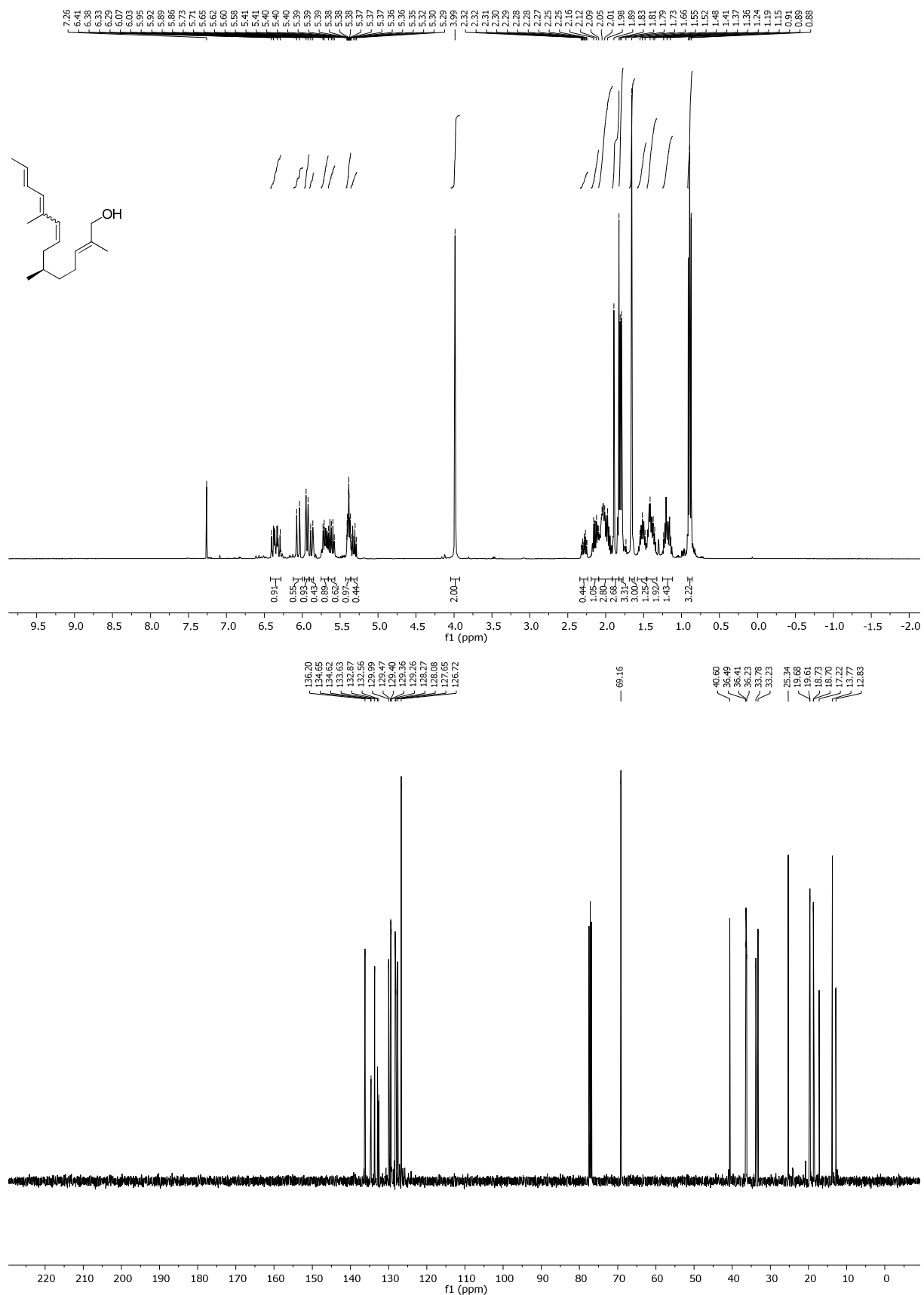
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 142.



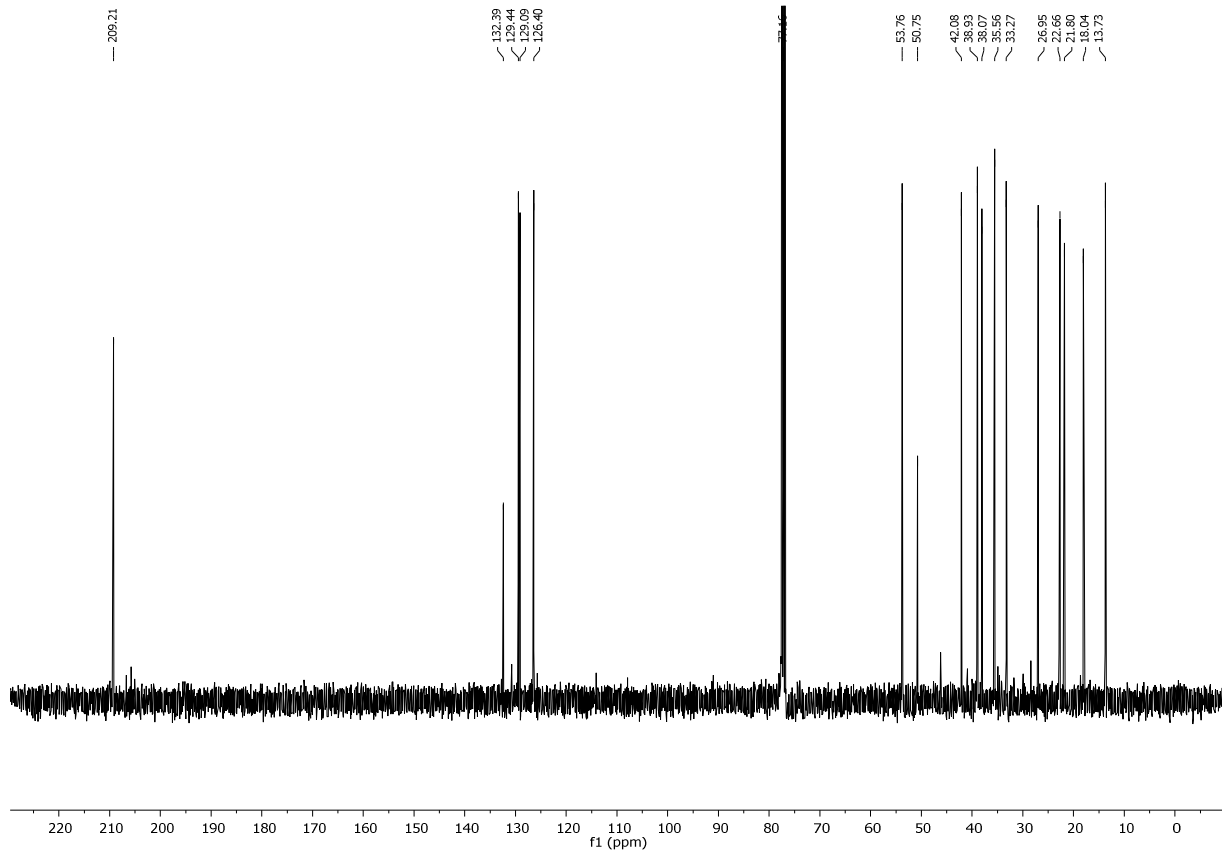
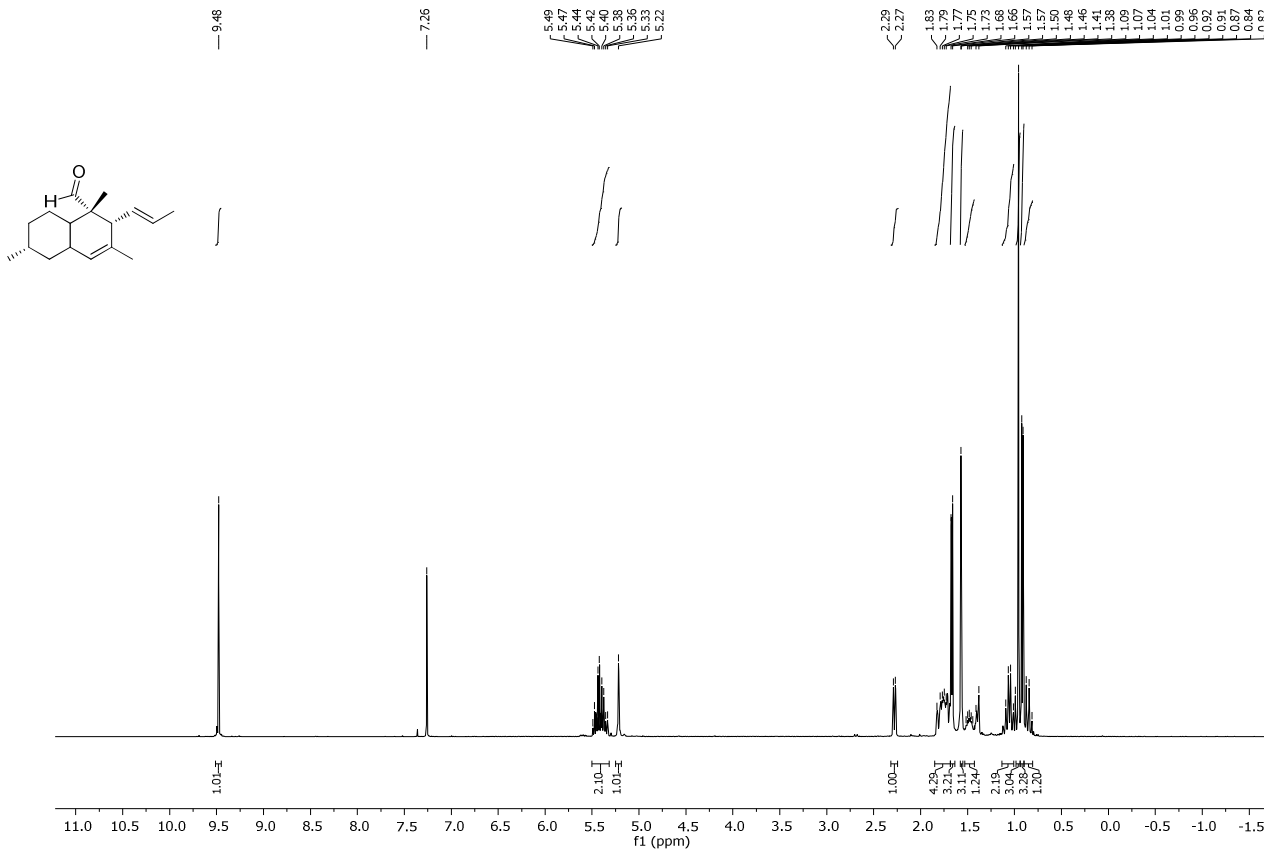
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (300 bzw. 75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 140.



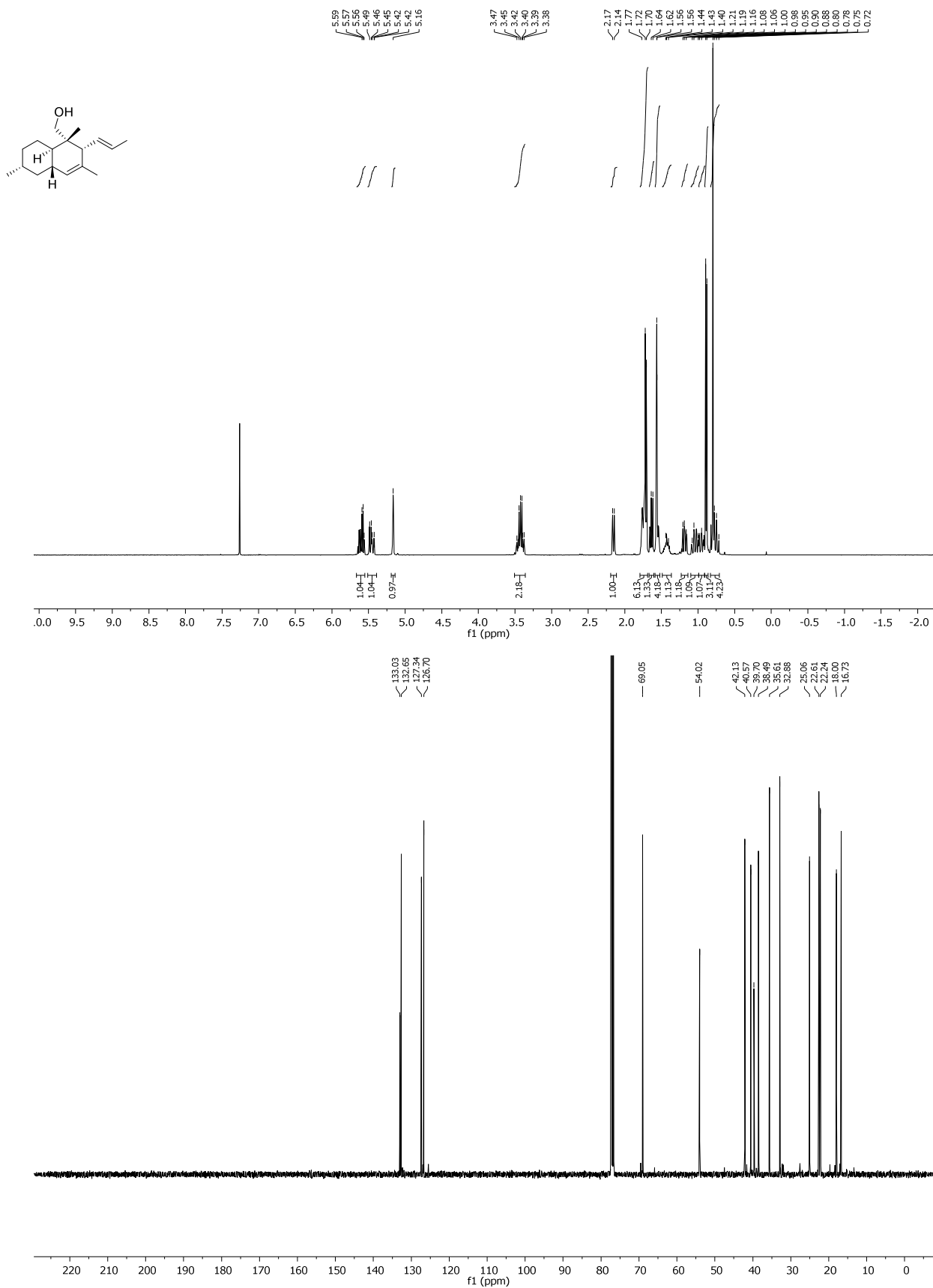
$^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR (400 bzw. 100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **151**.



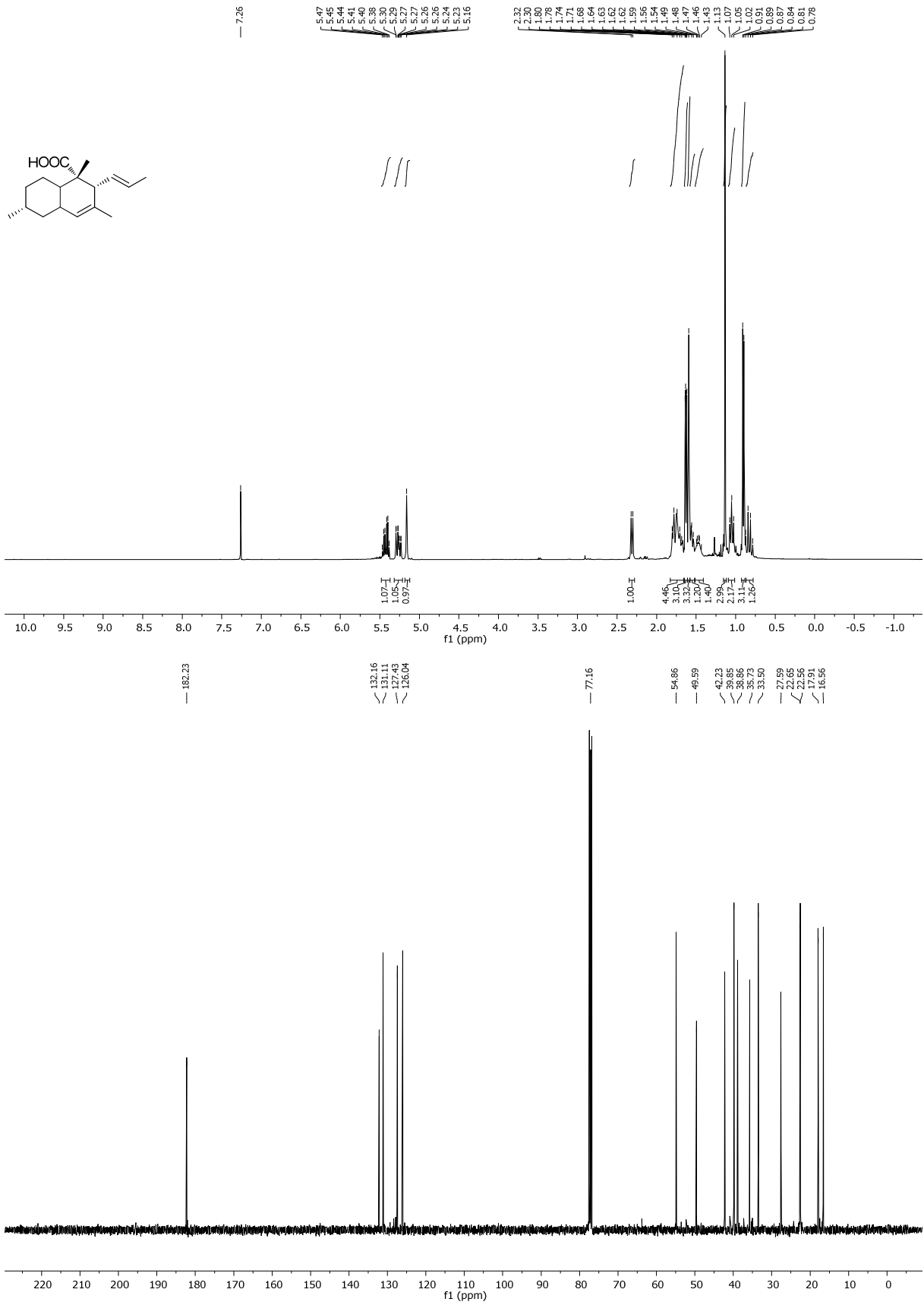
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 152.



<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **153**.

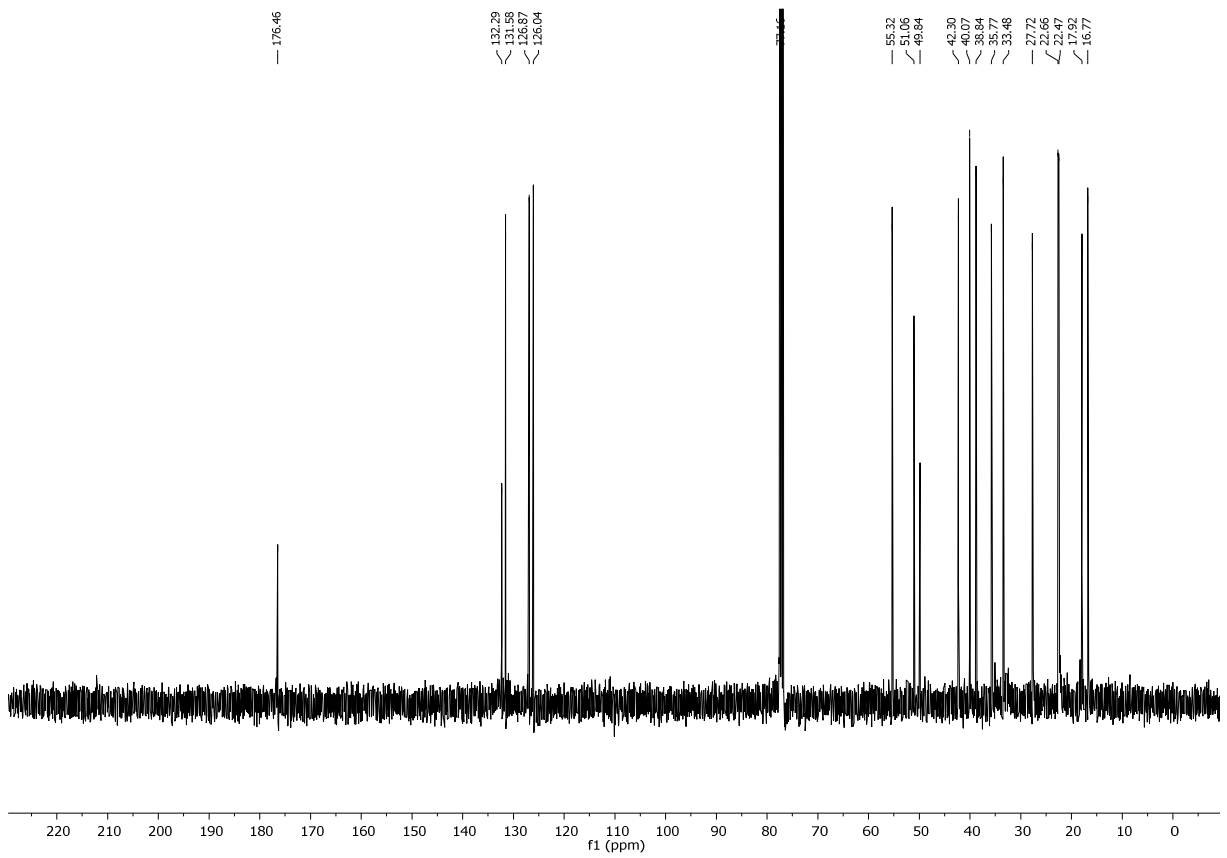
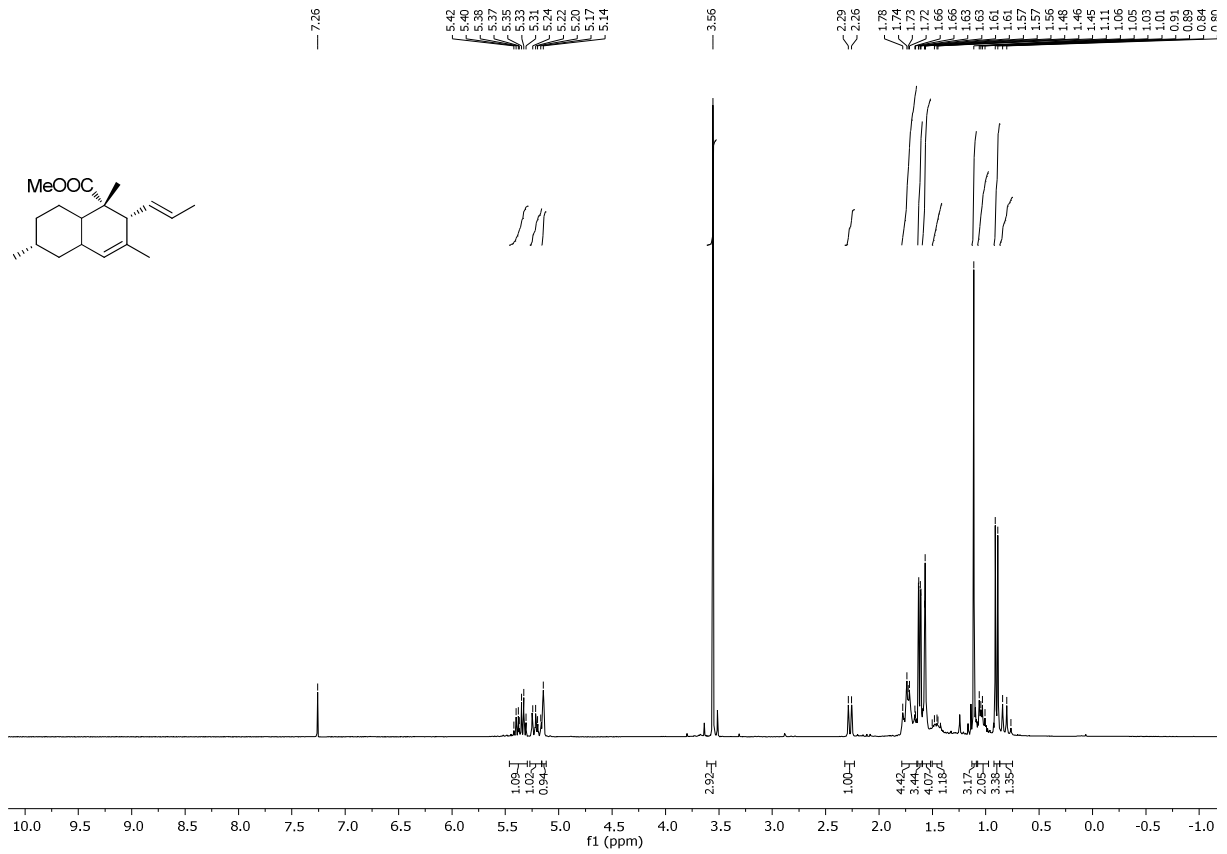


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **154**.

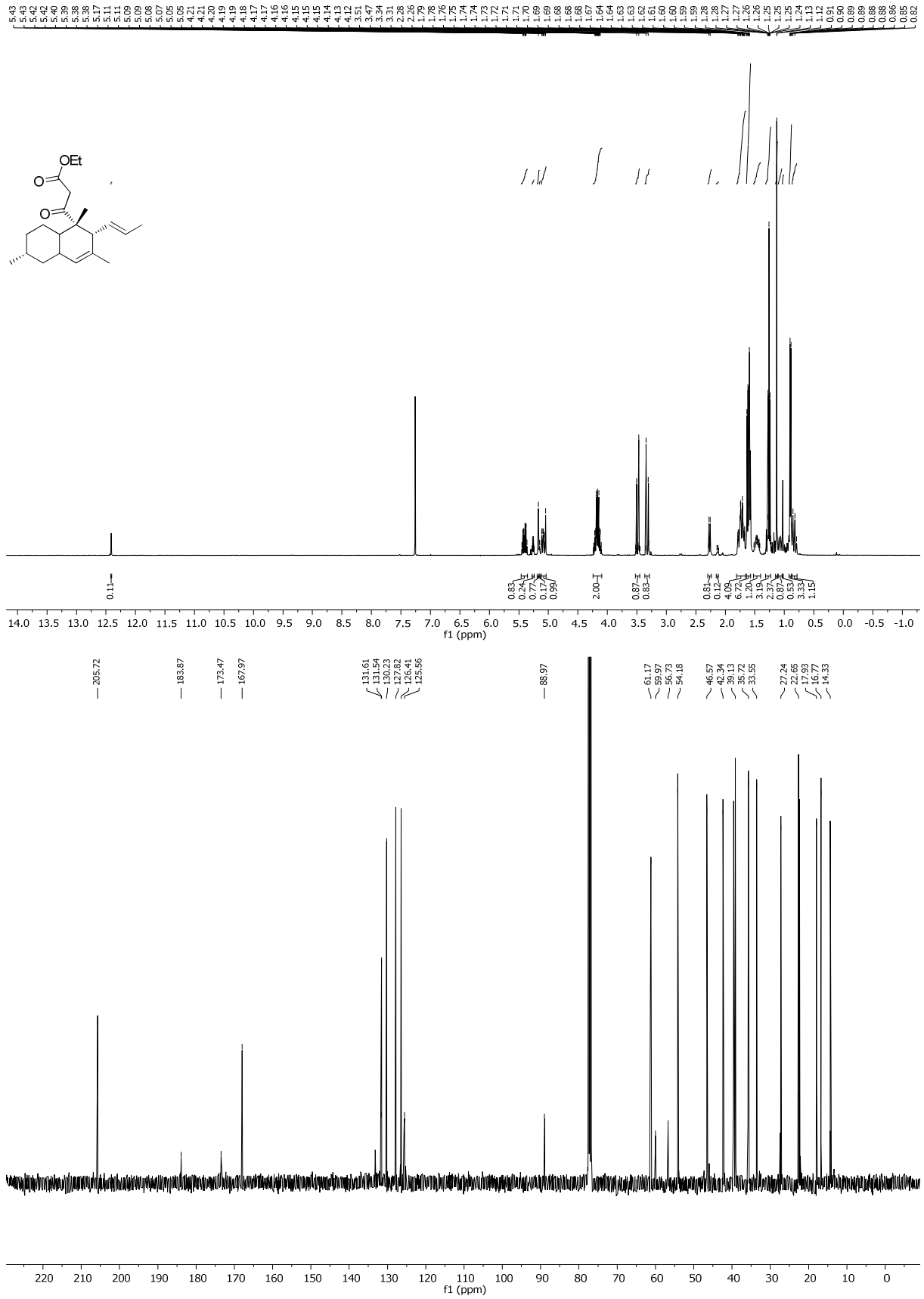


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **134**.

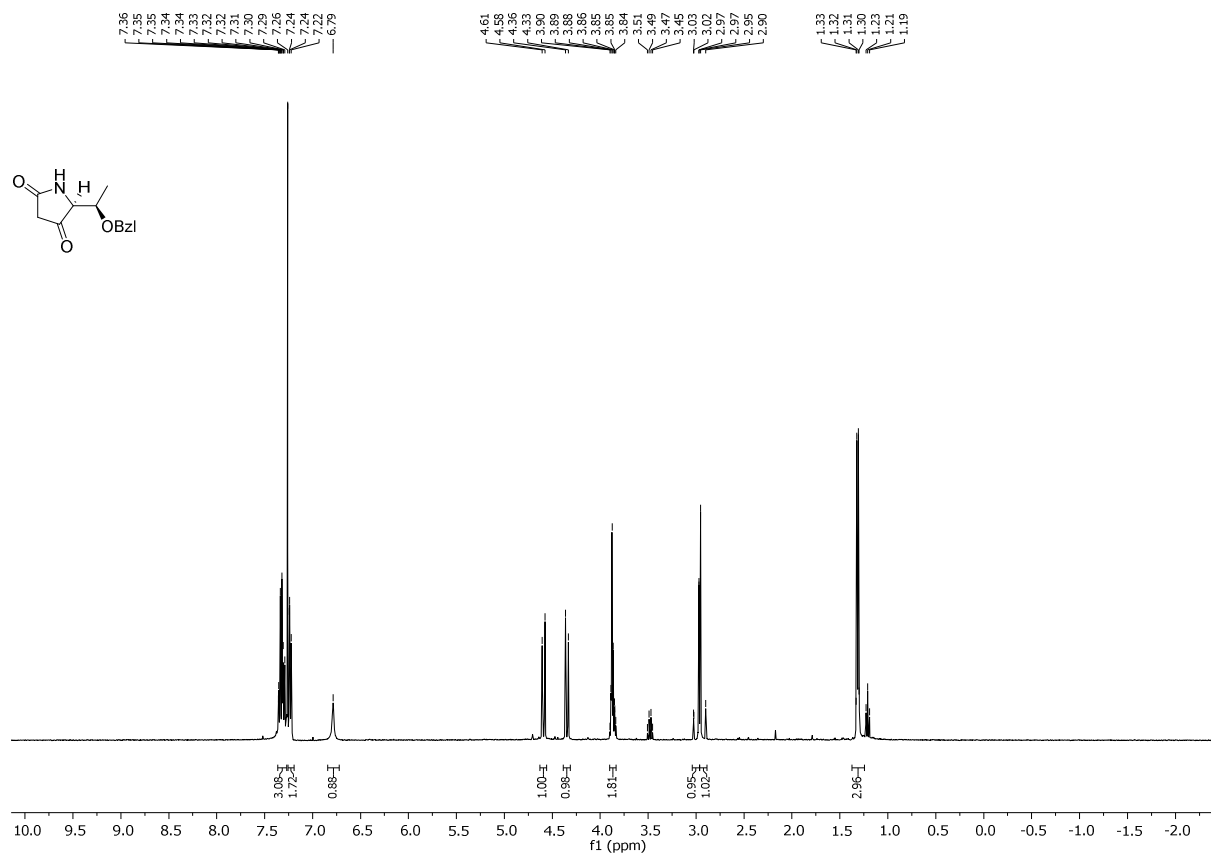
SPEKTRENANHANG



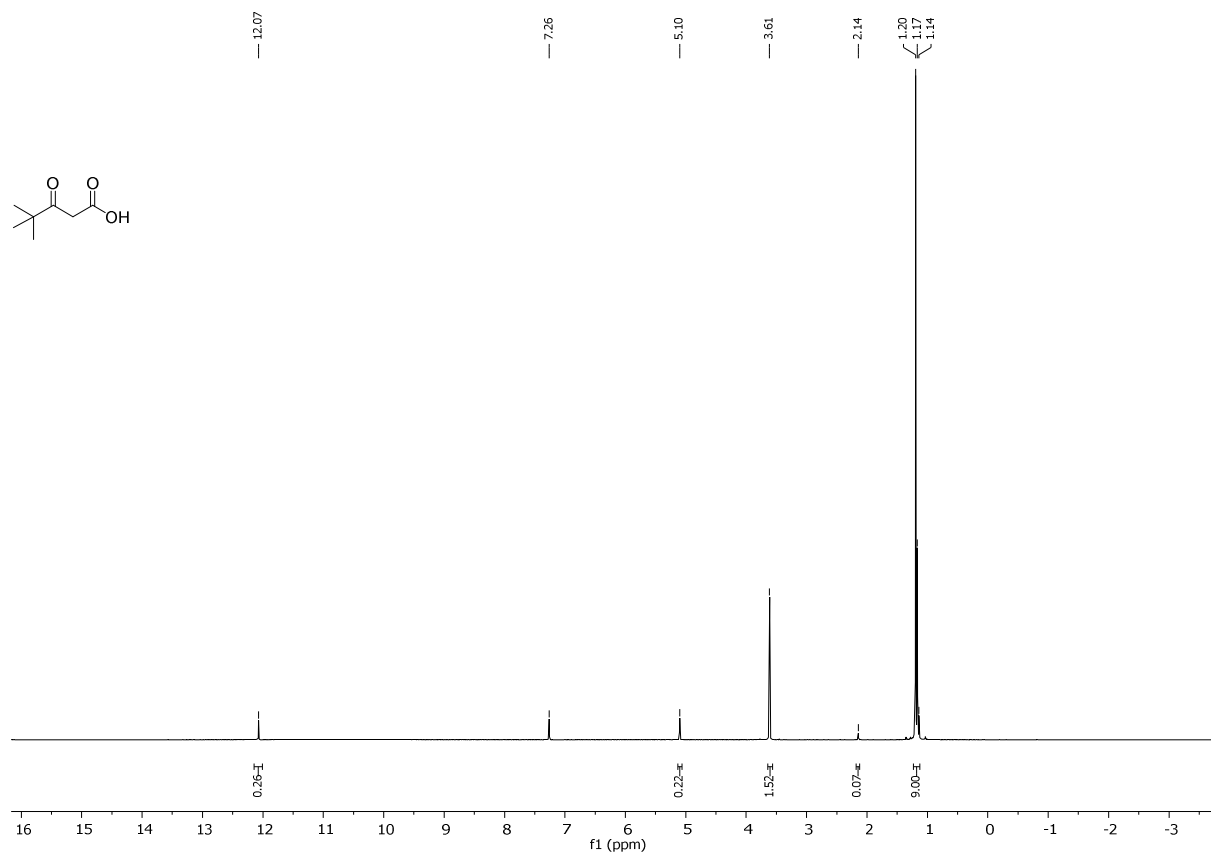
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 135.



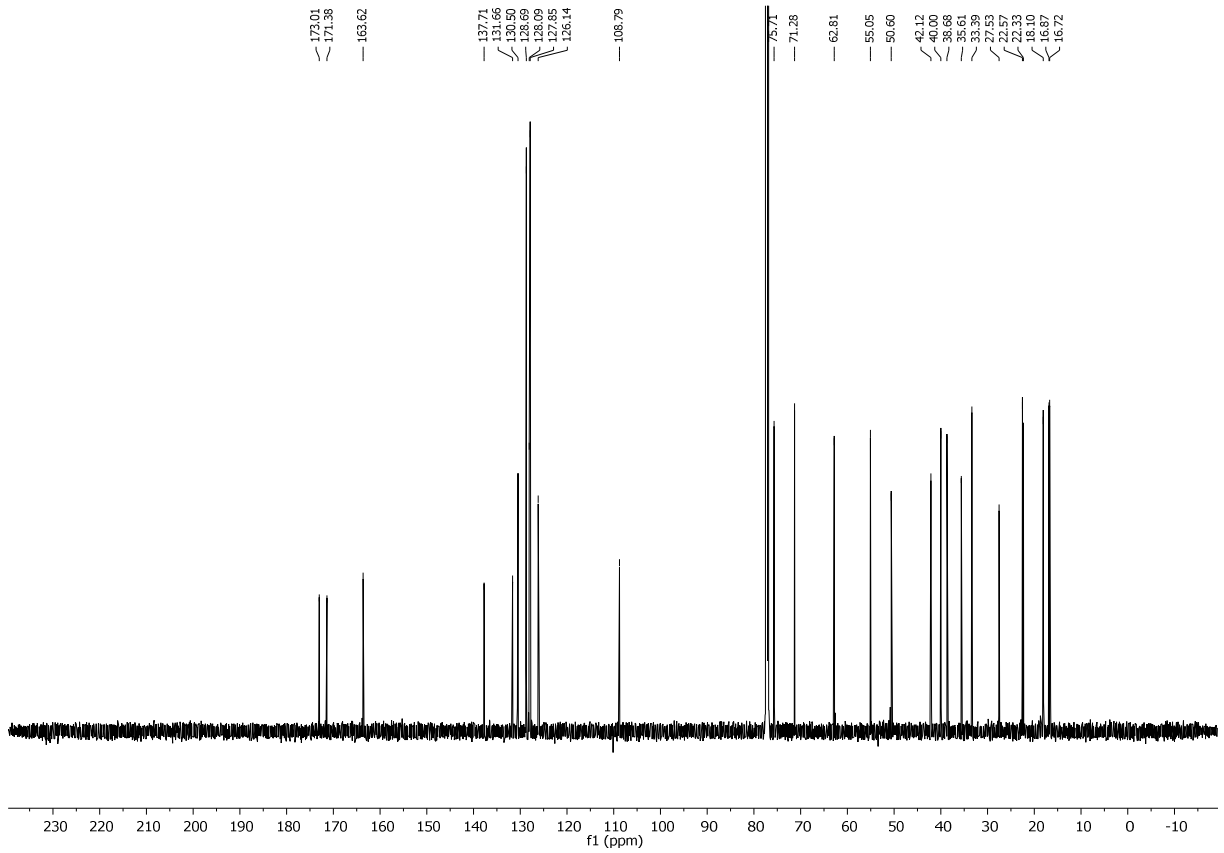
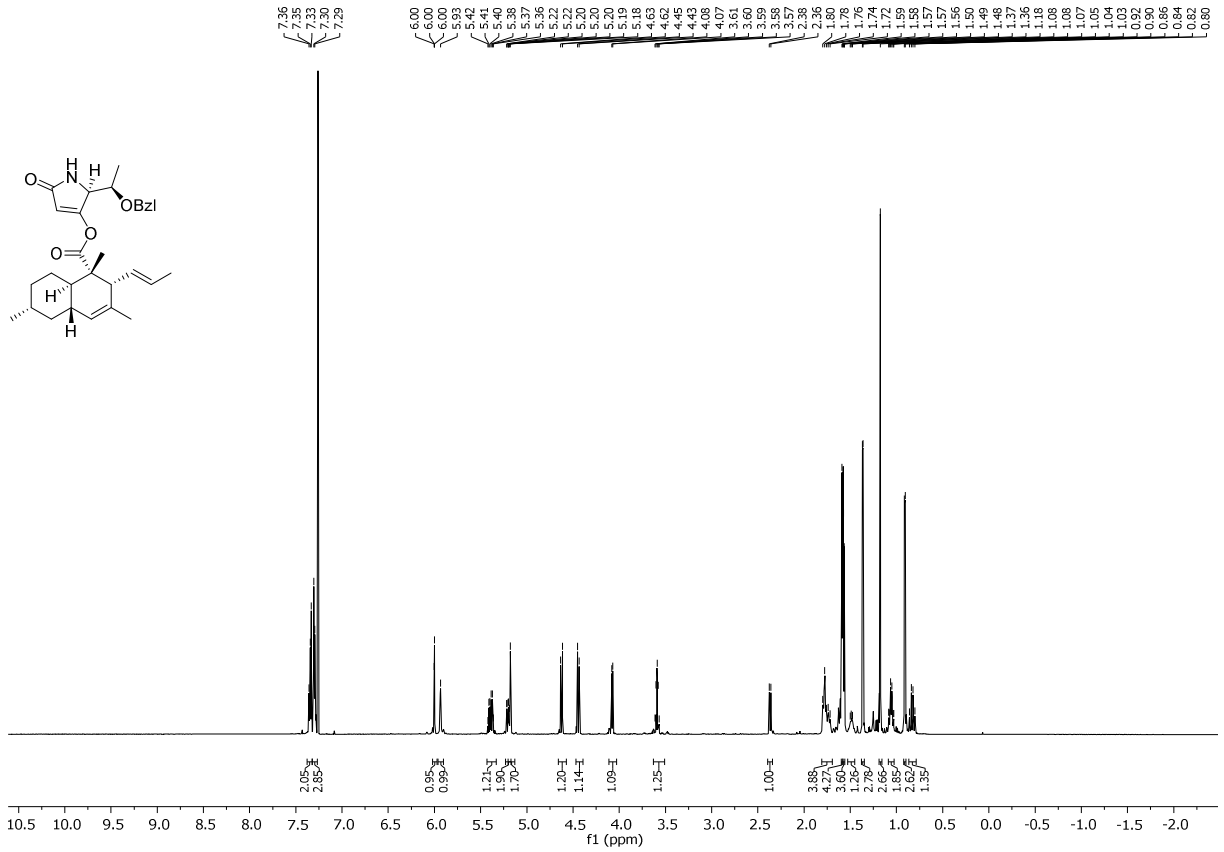
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 161.



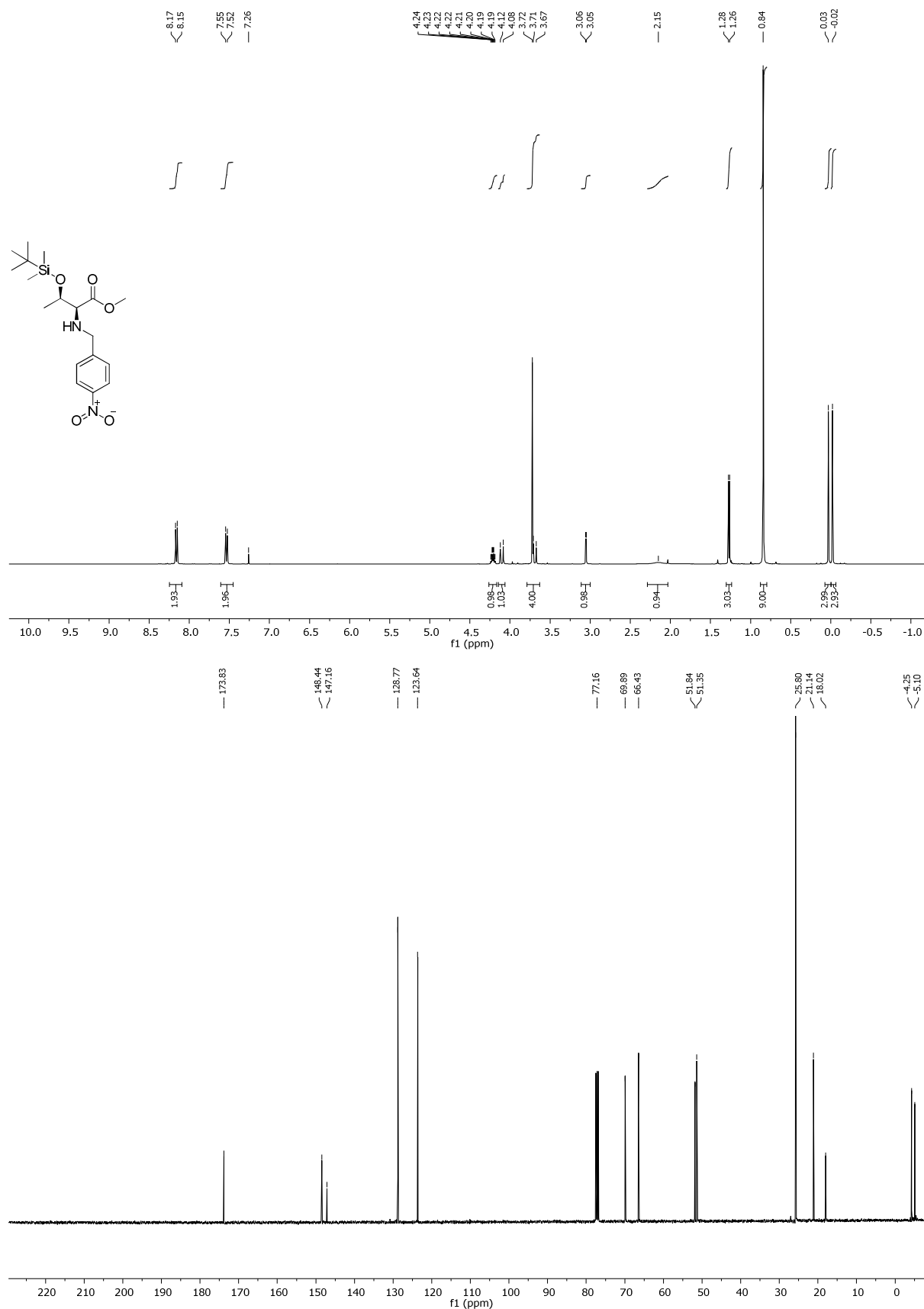
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 155.



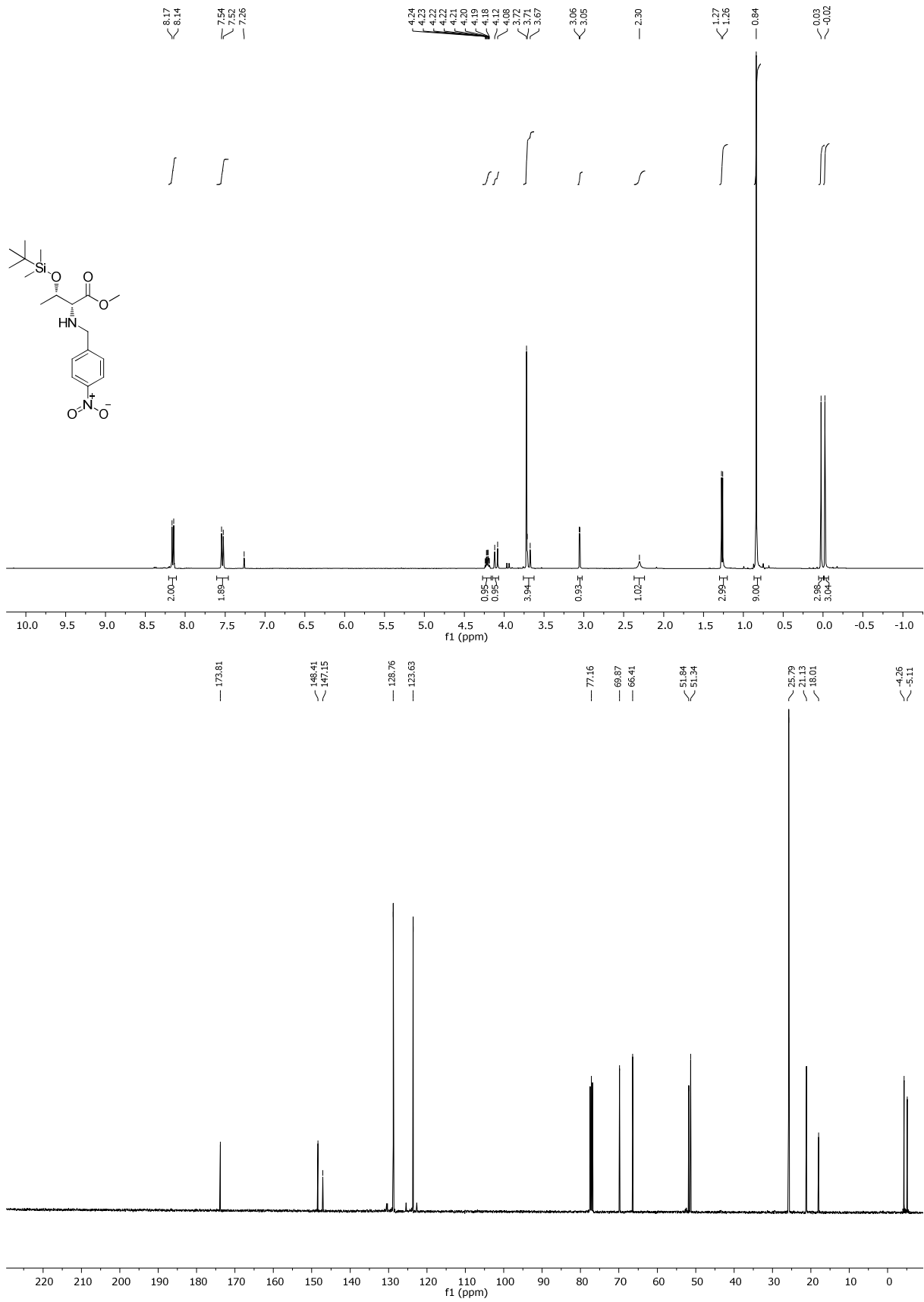
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 179.



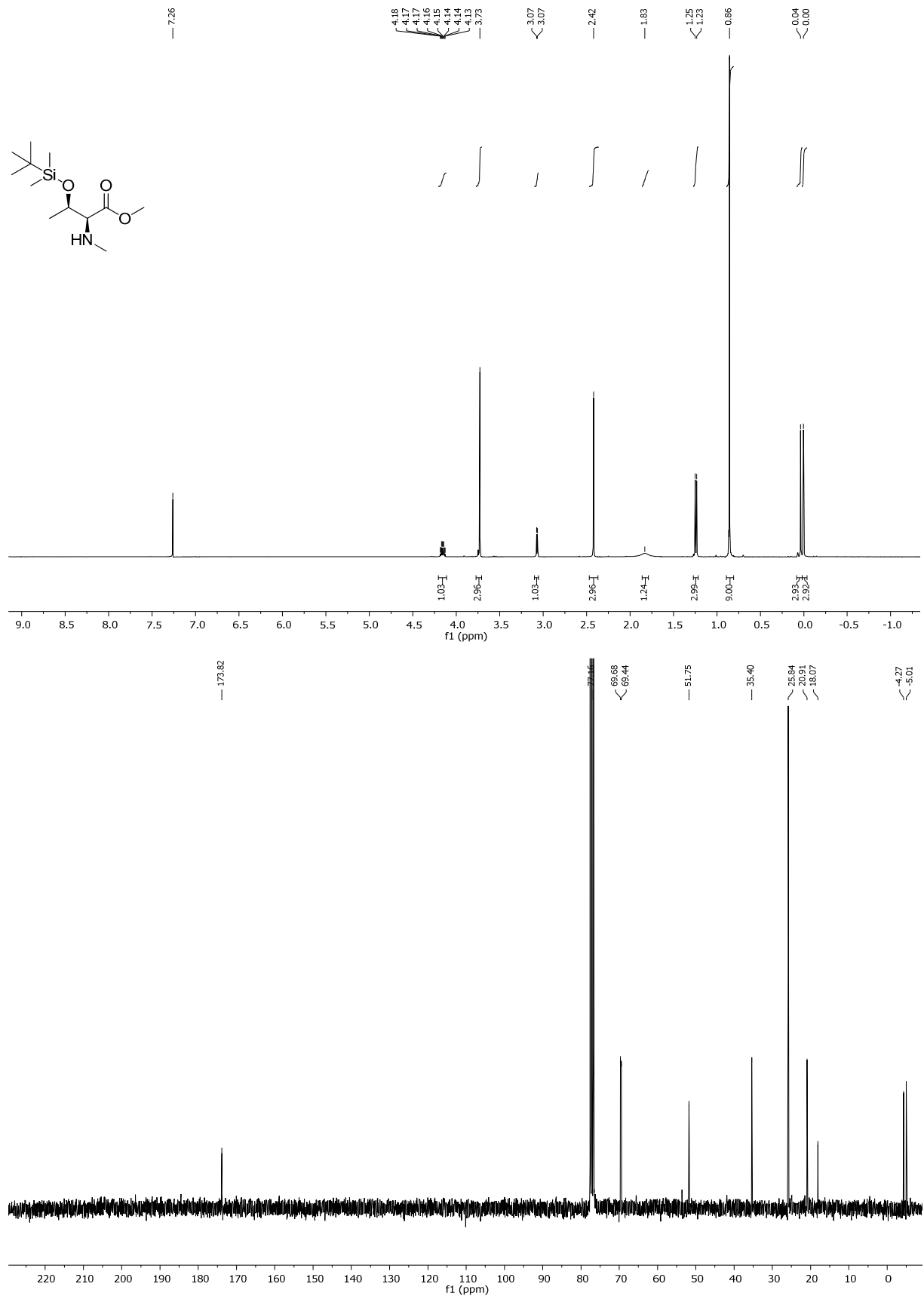
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 160.



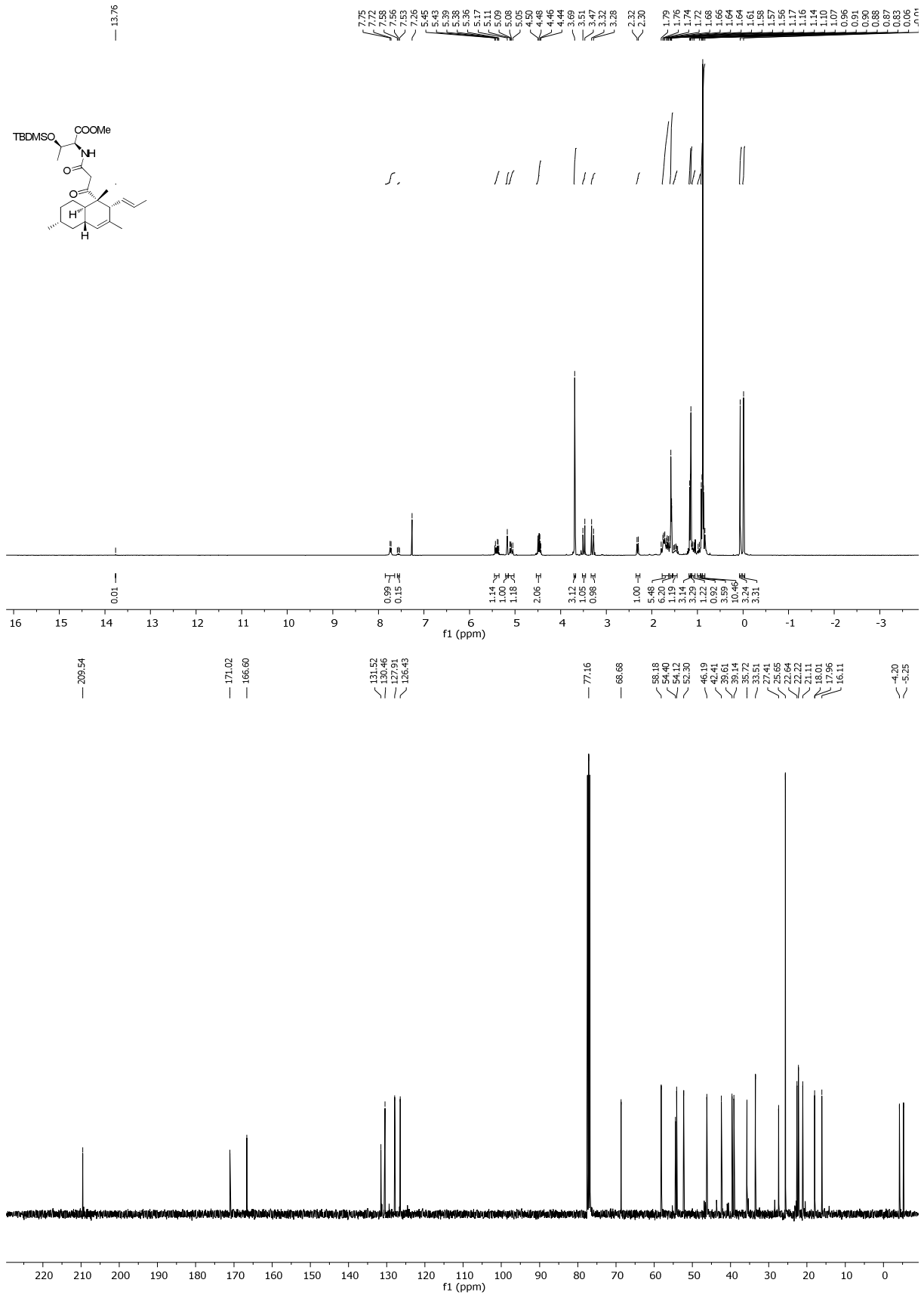
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **184**.



<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *ent*-184.

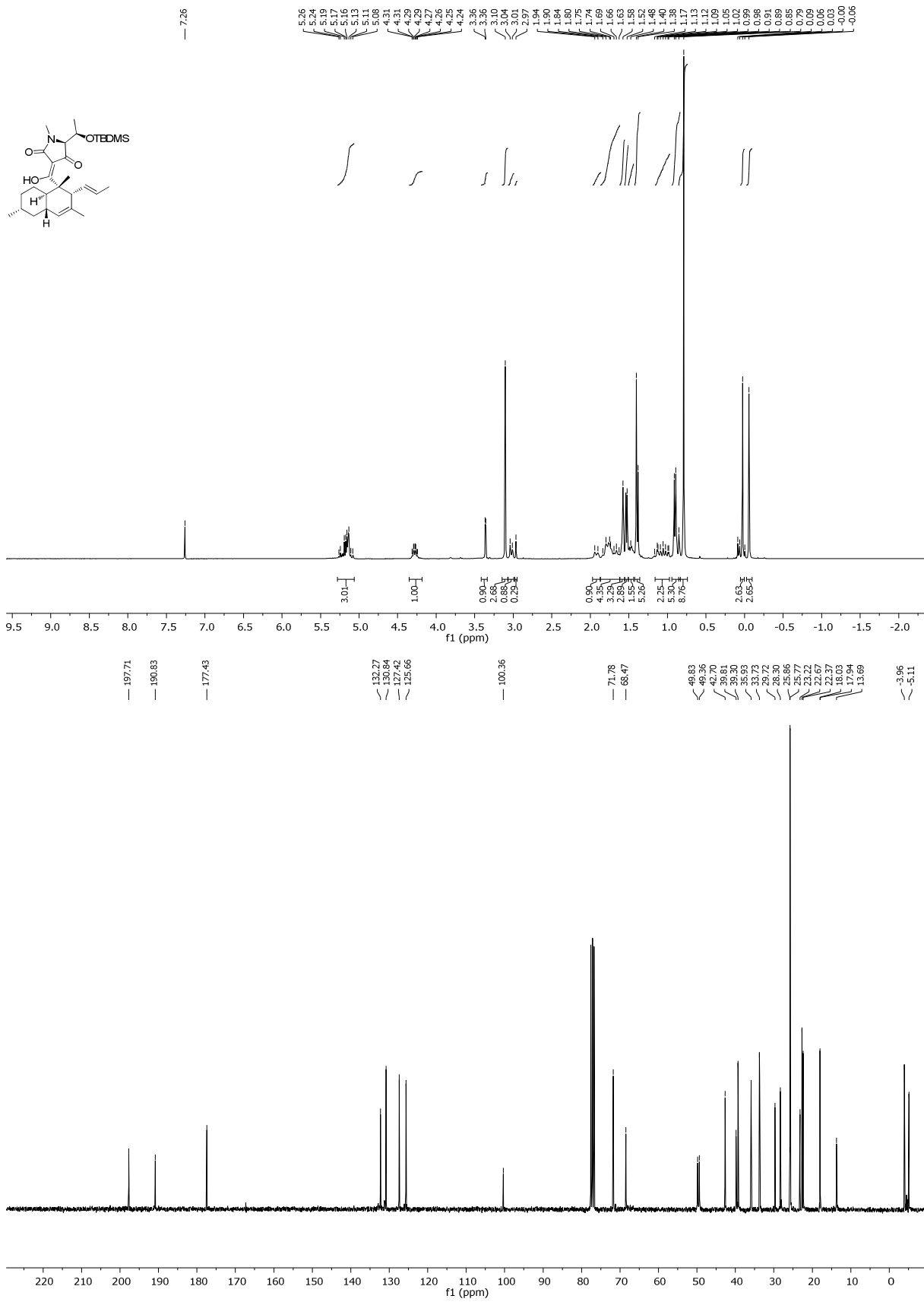


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 169.

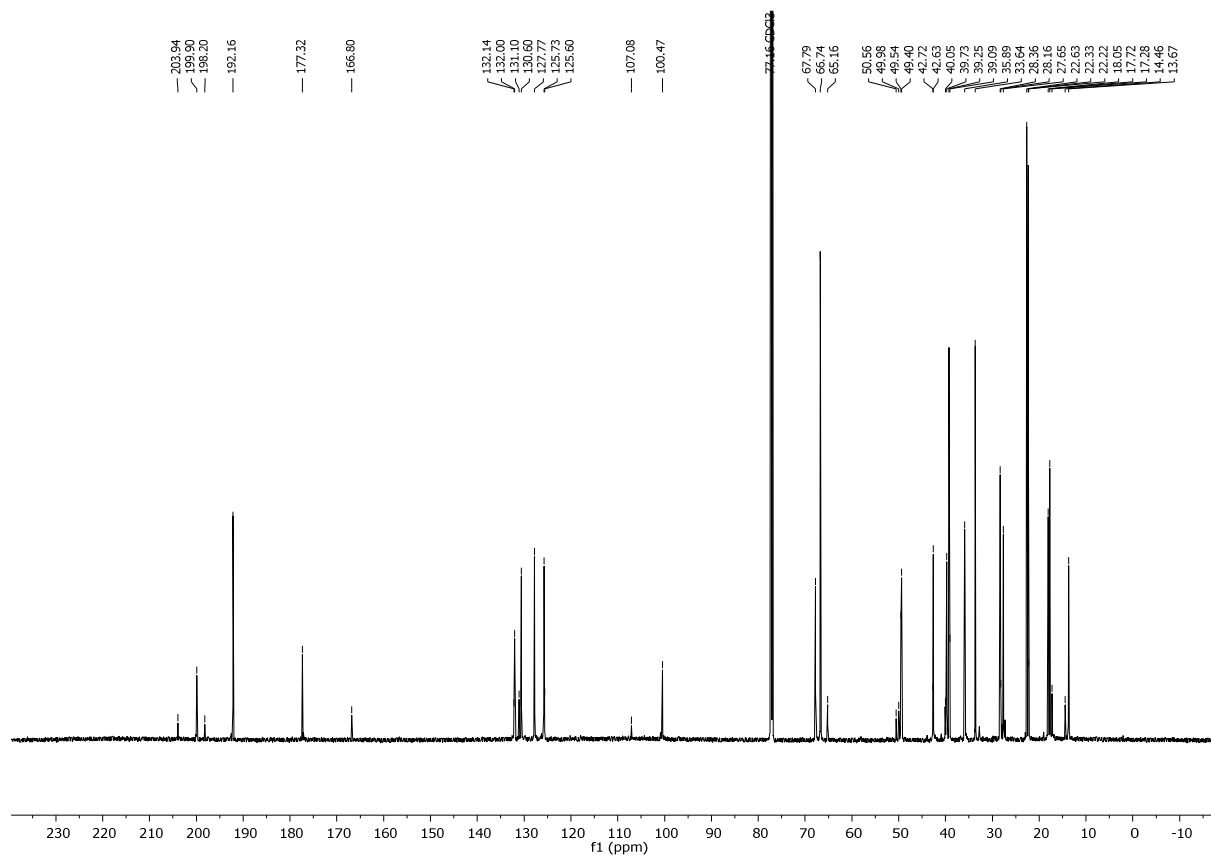
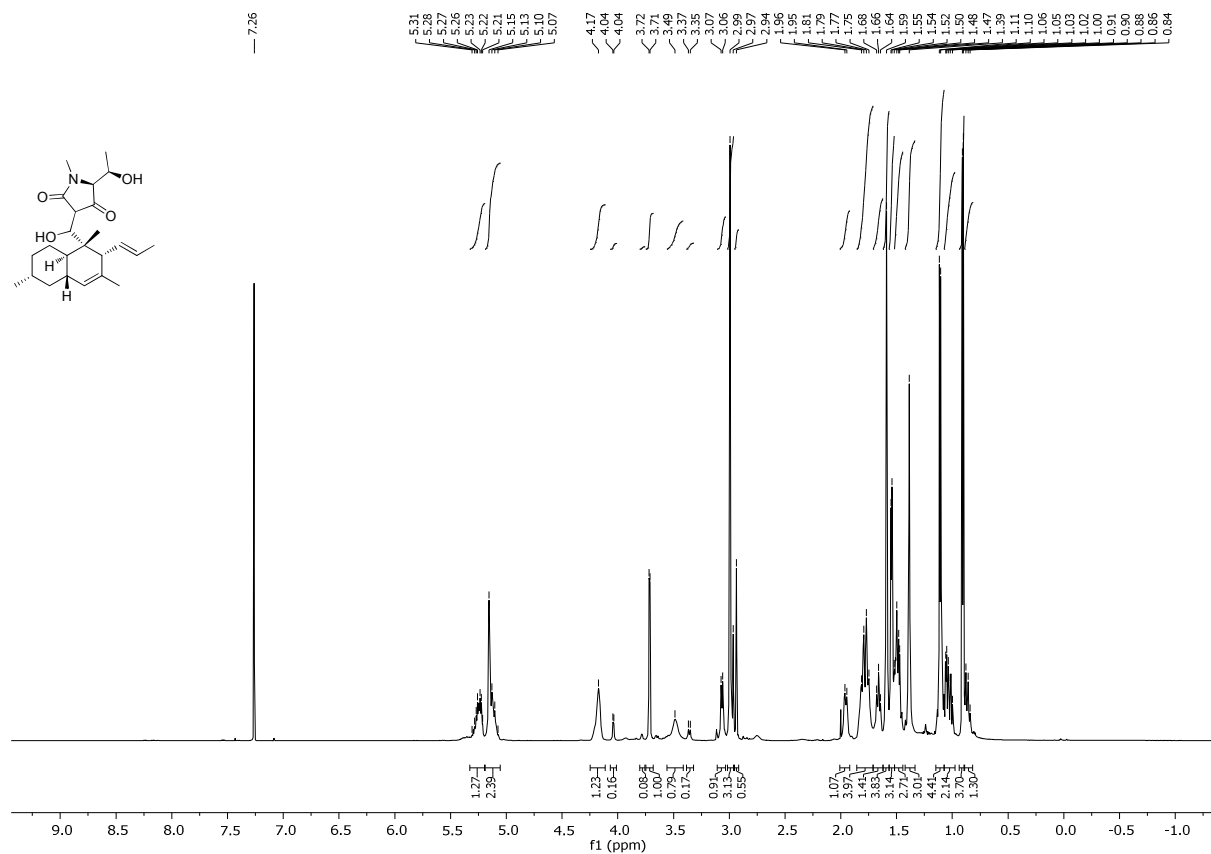


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 165.

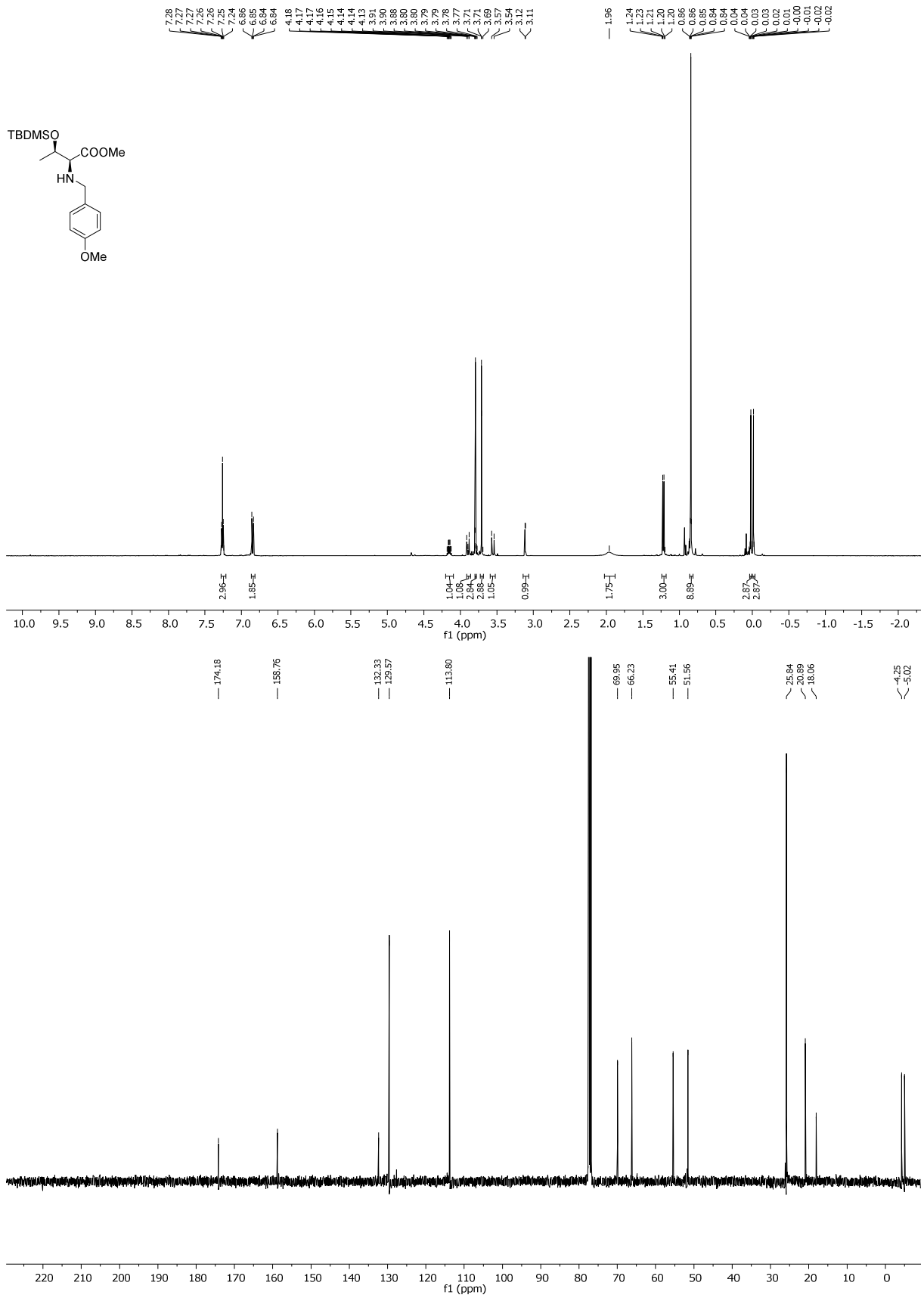




<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (300 bzw. 75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 171.



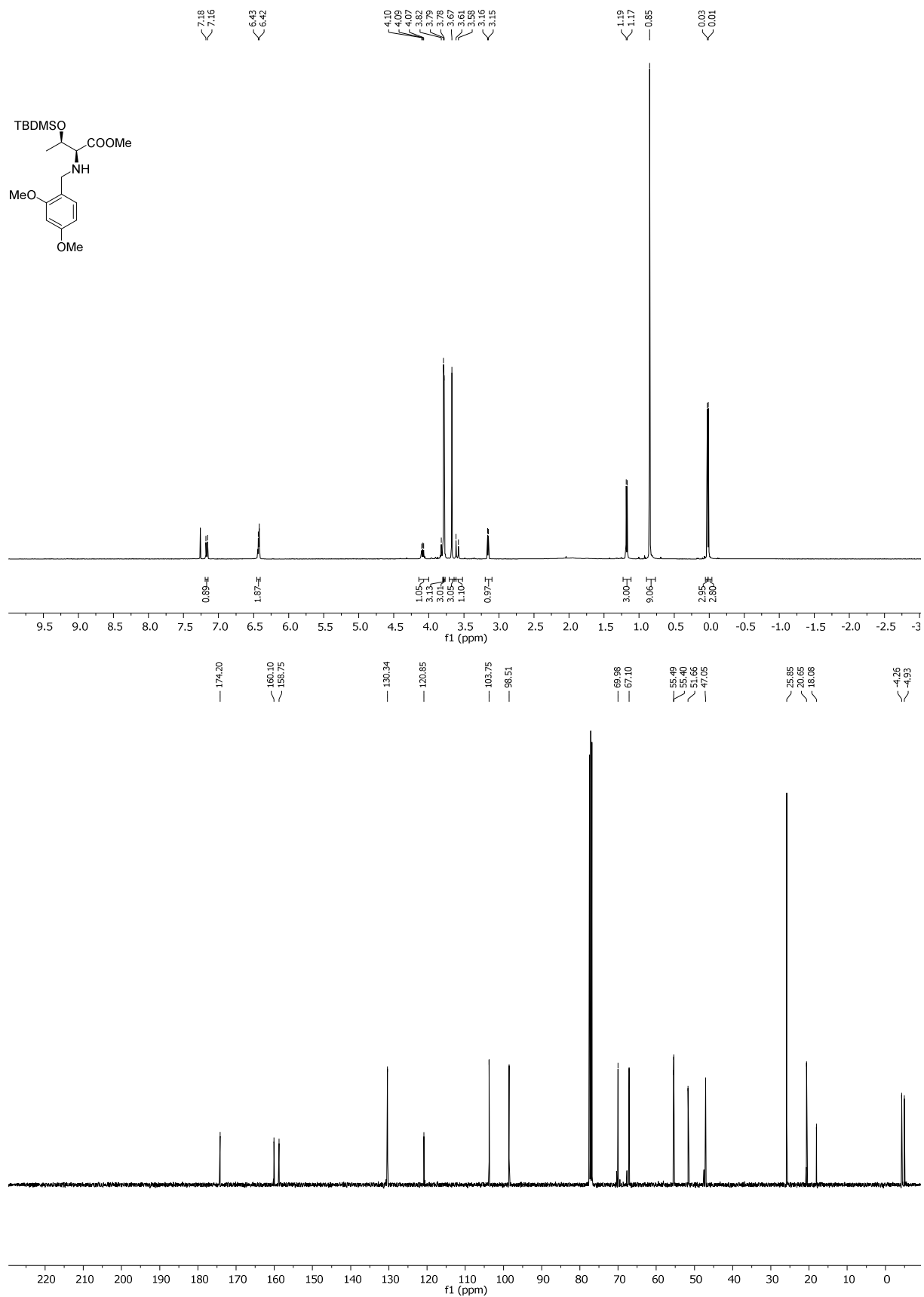
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 172.



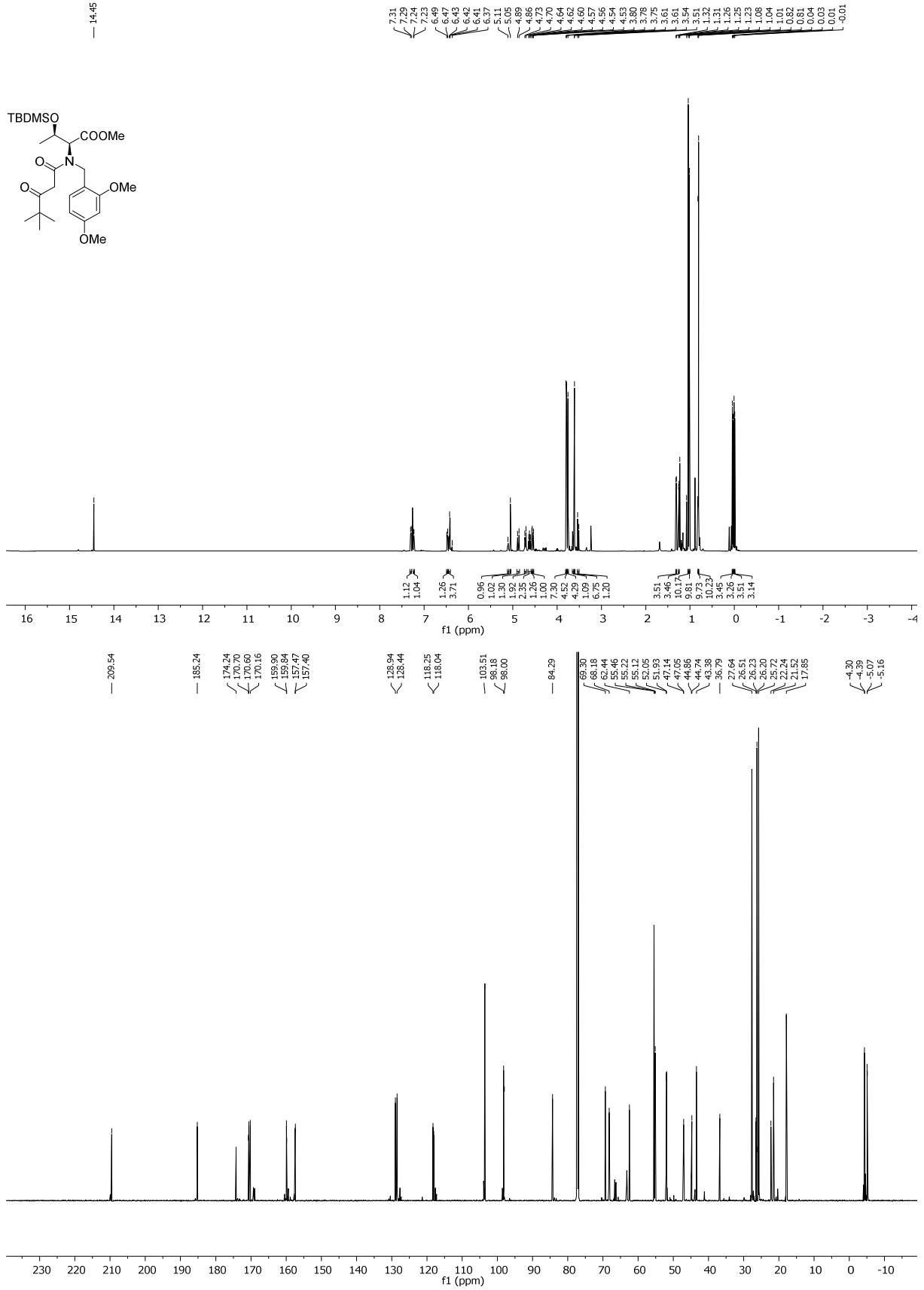
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 175.



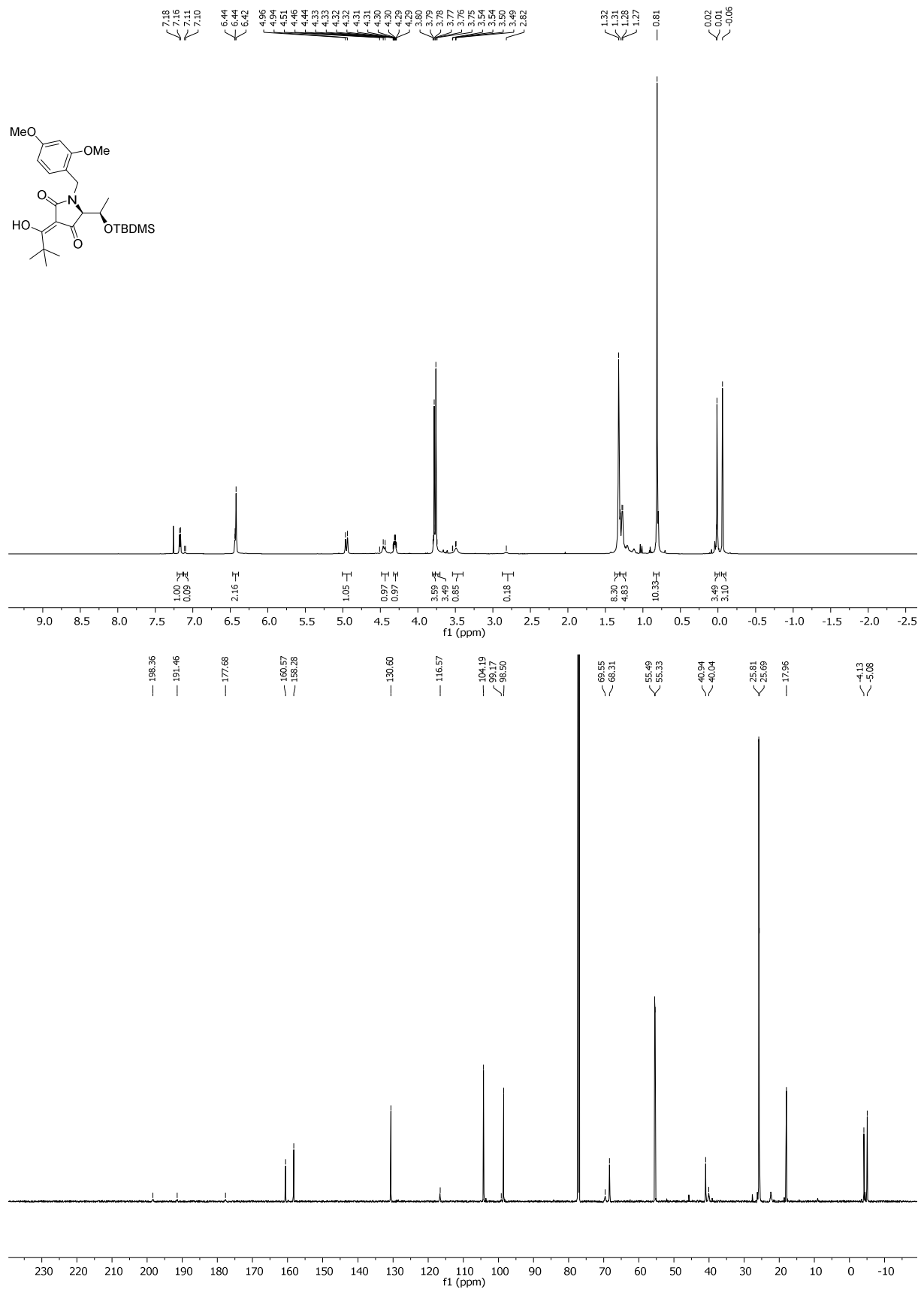




<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **181**.

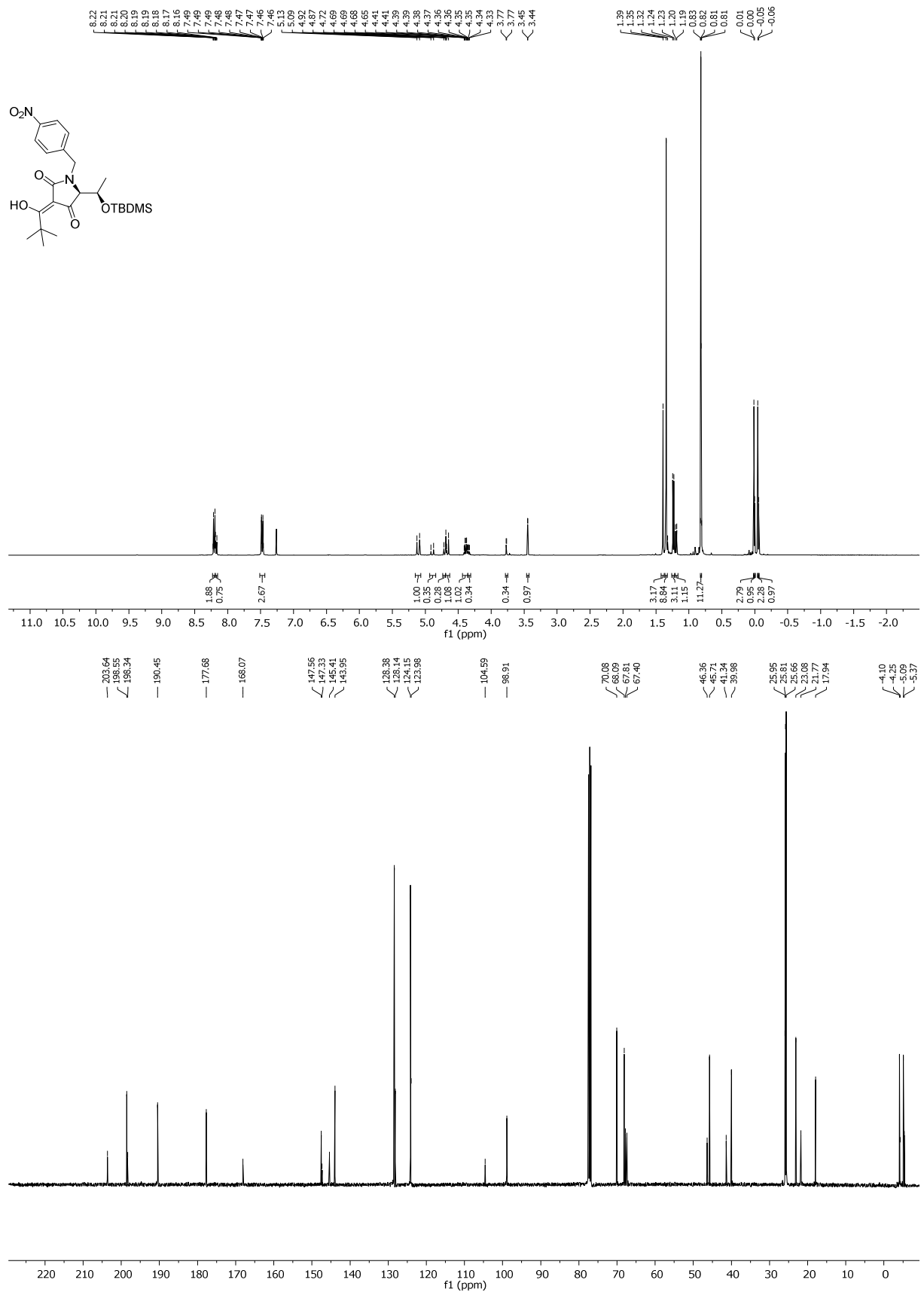


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **182**.



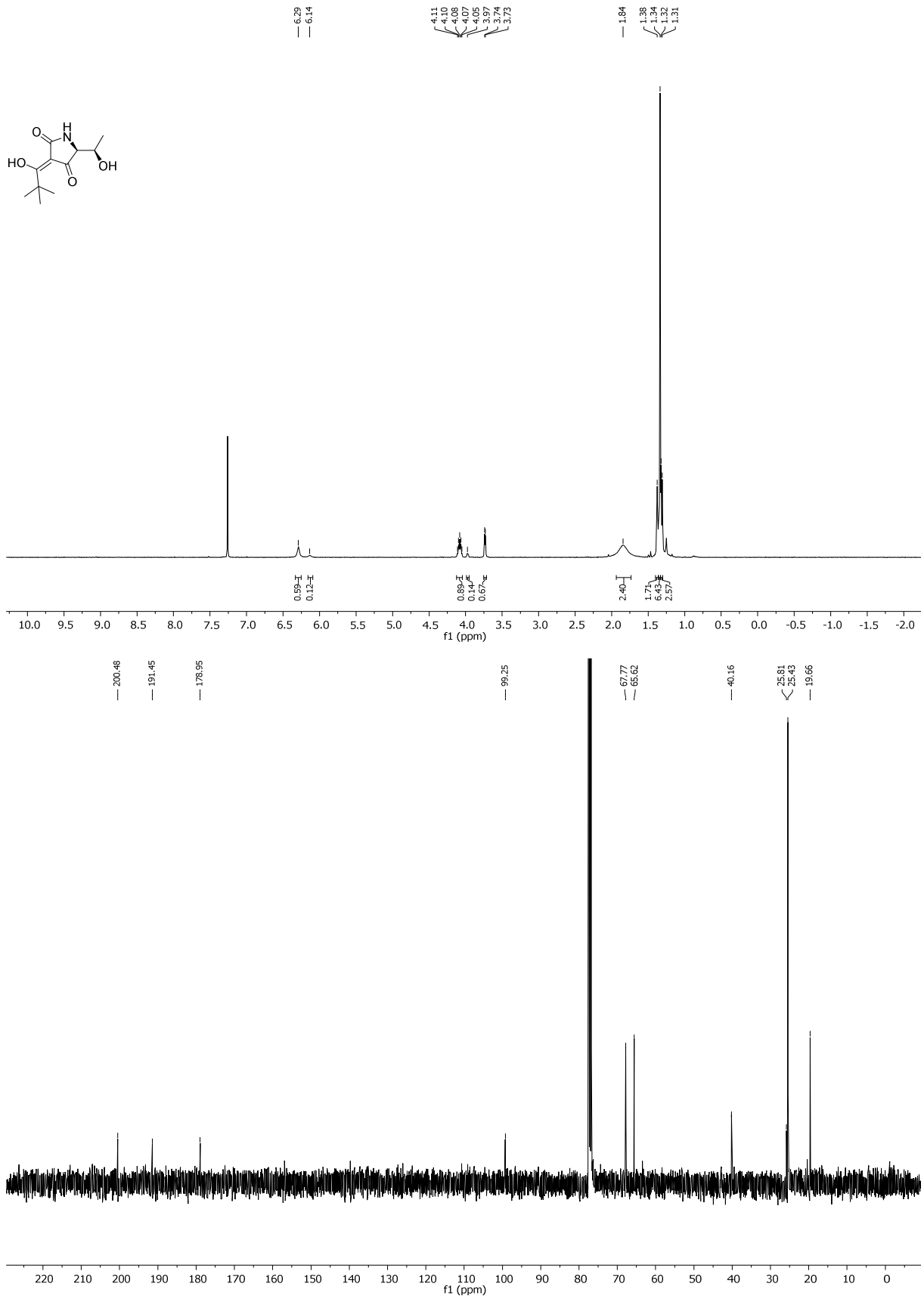
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **183**.



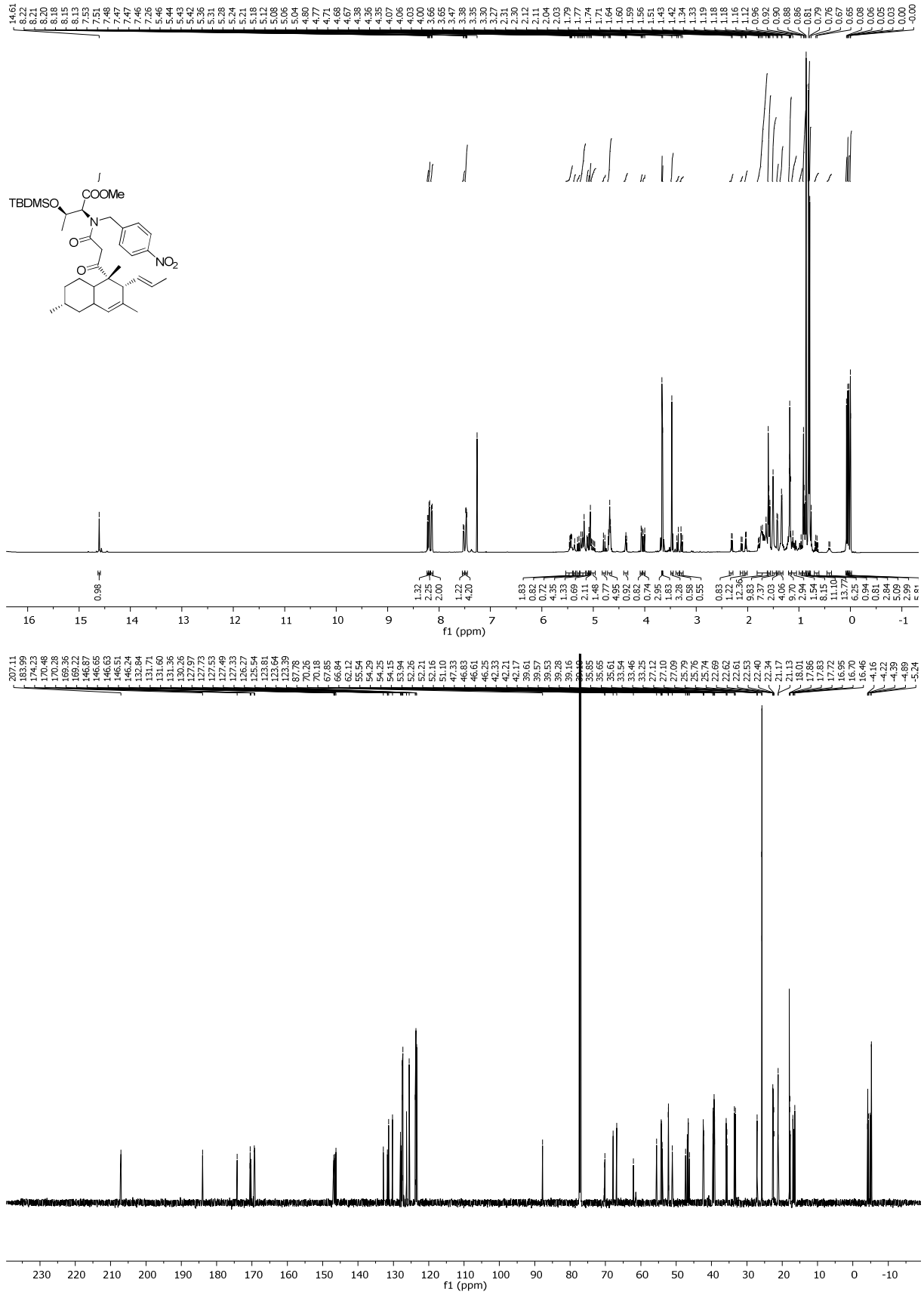


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **186**.

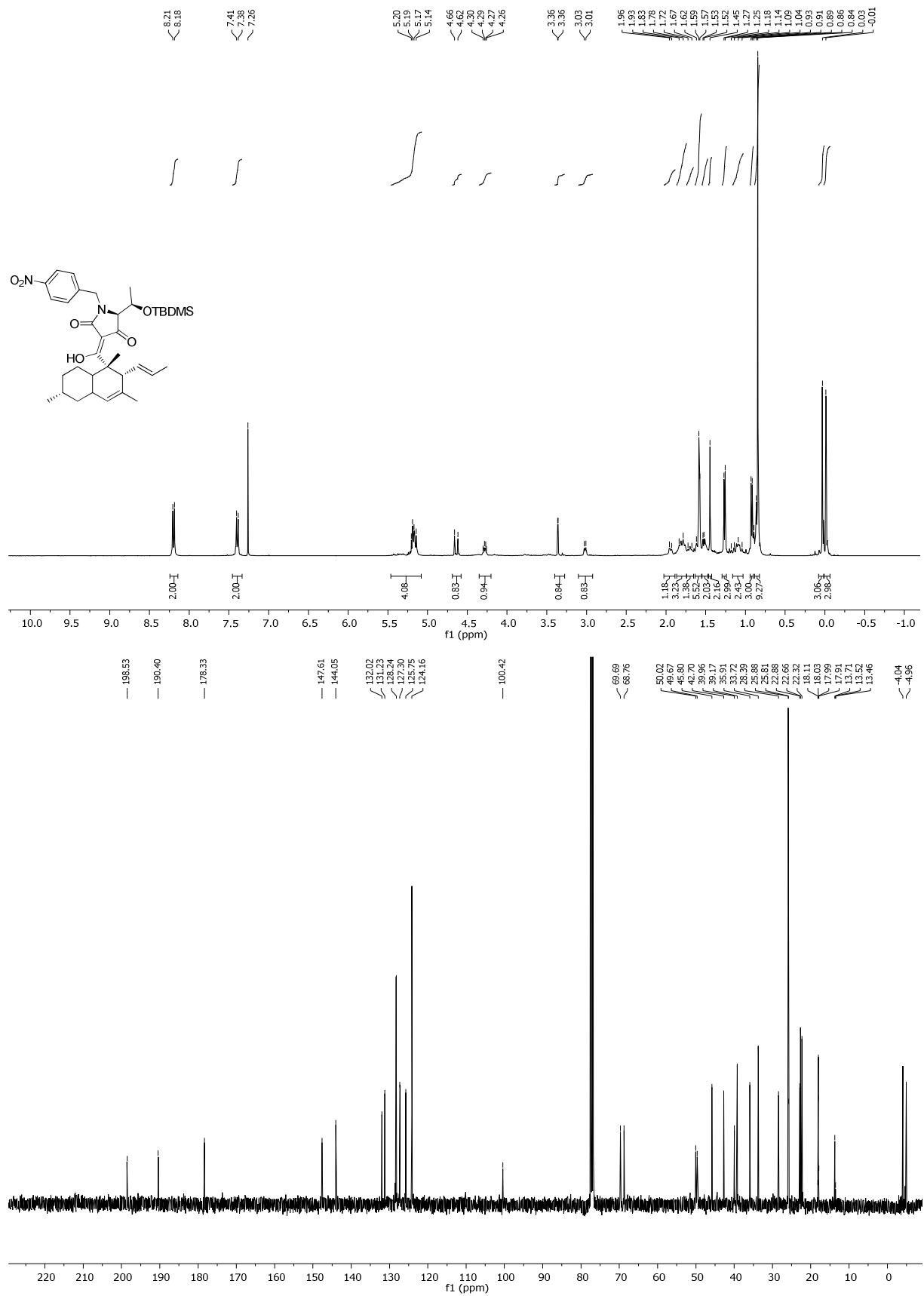




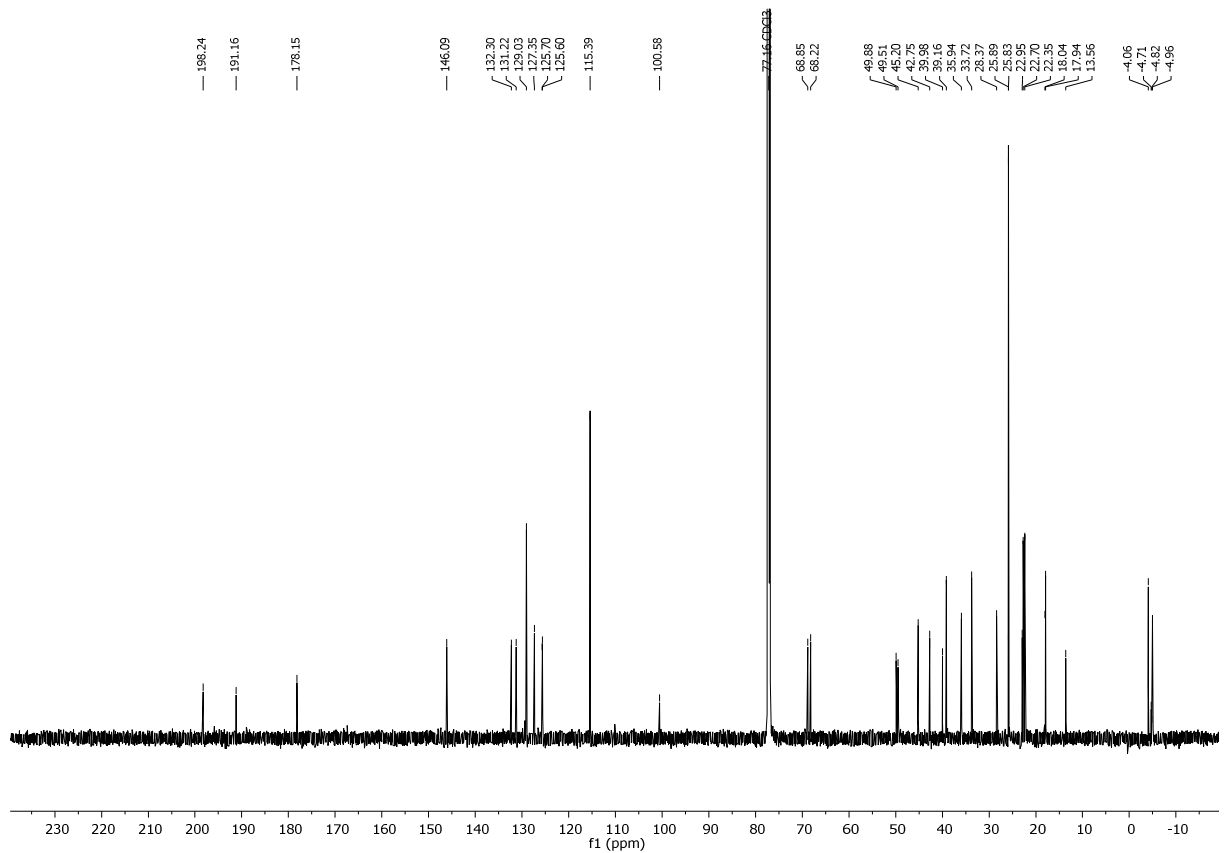
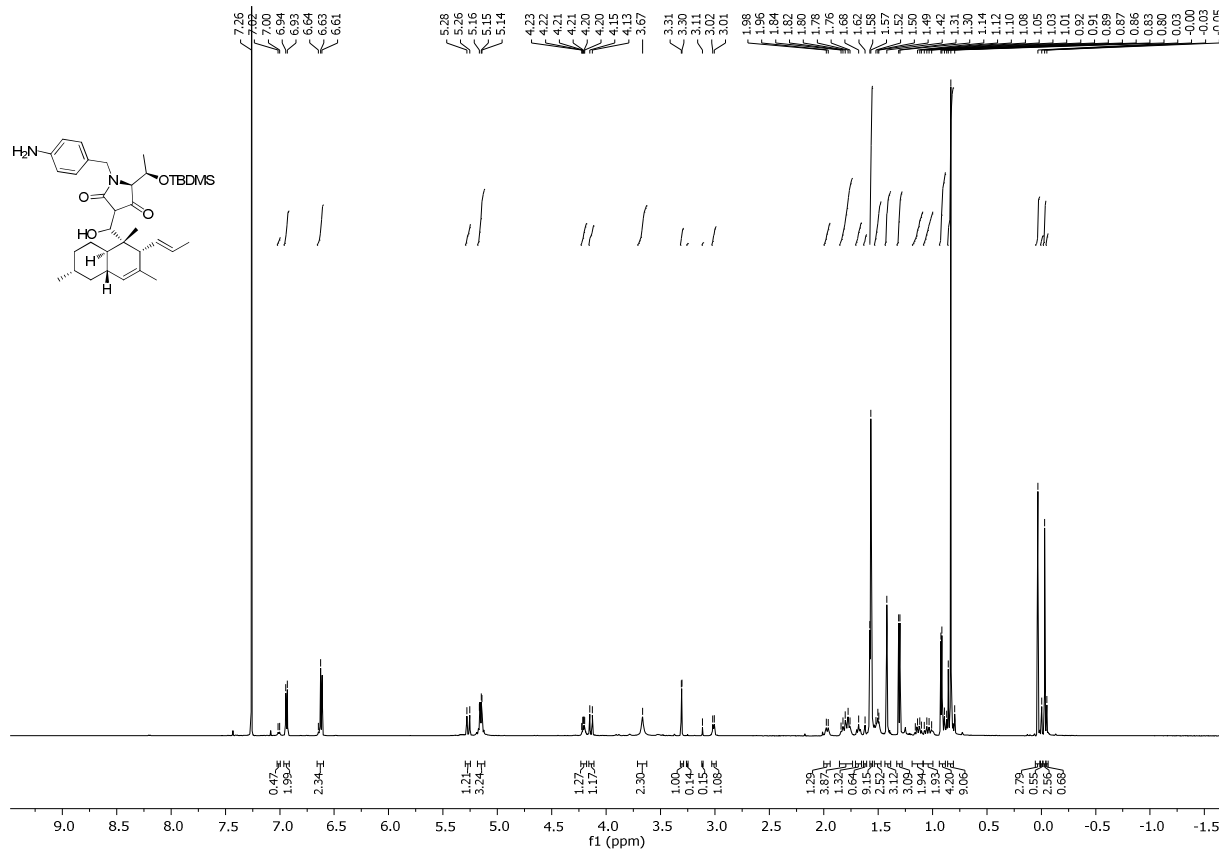
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **188**.



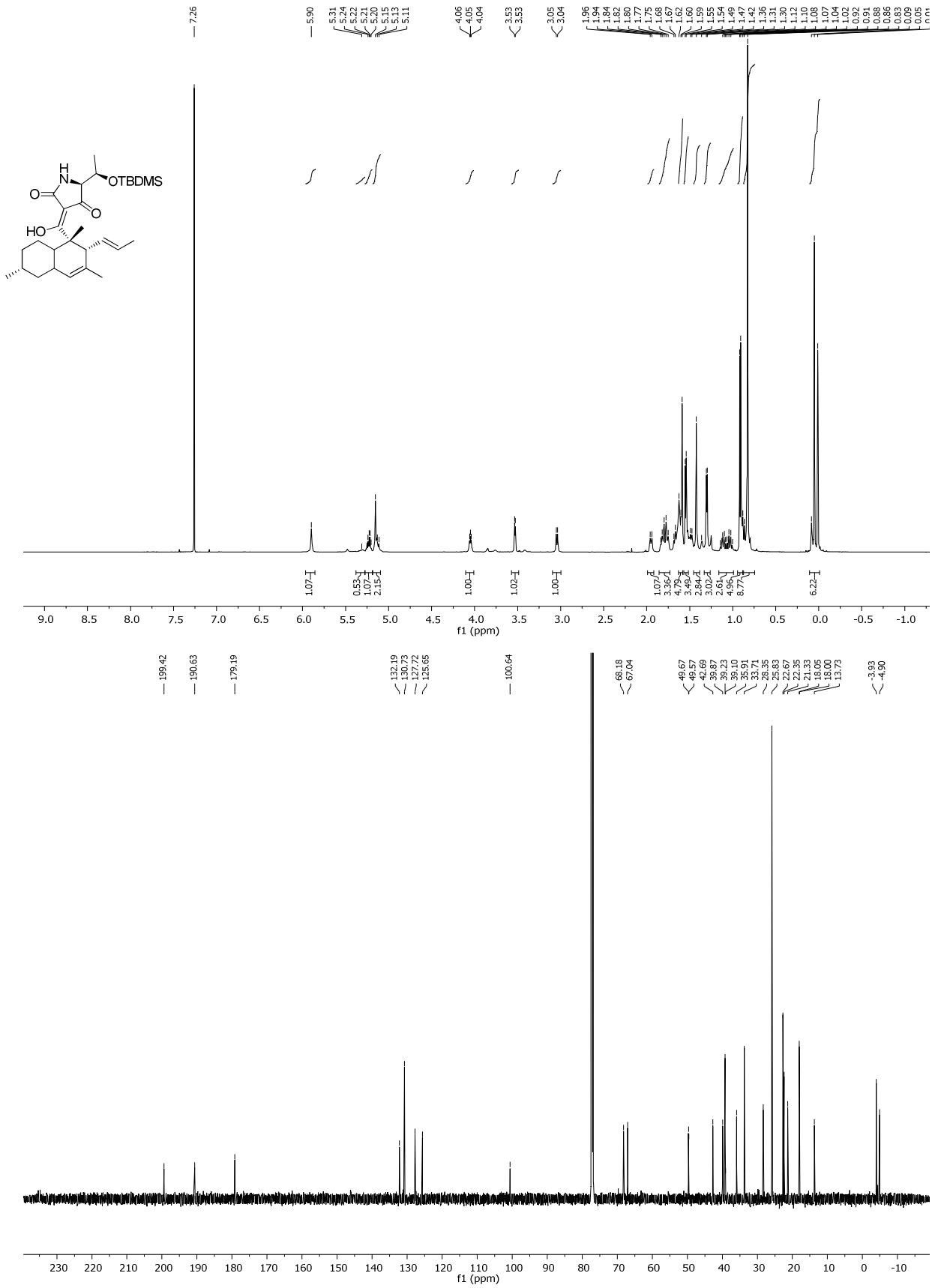
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 190.



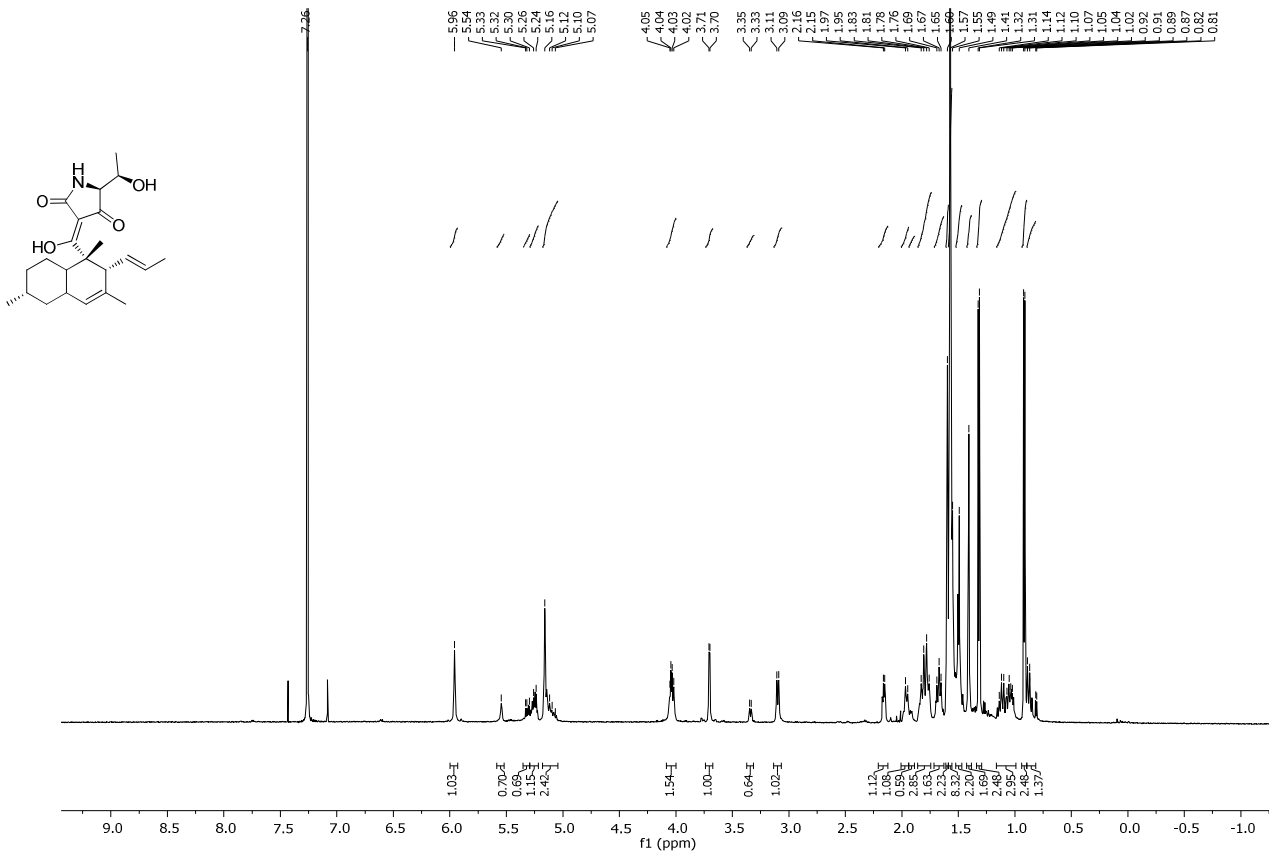
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 191.



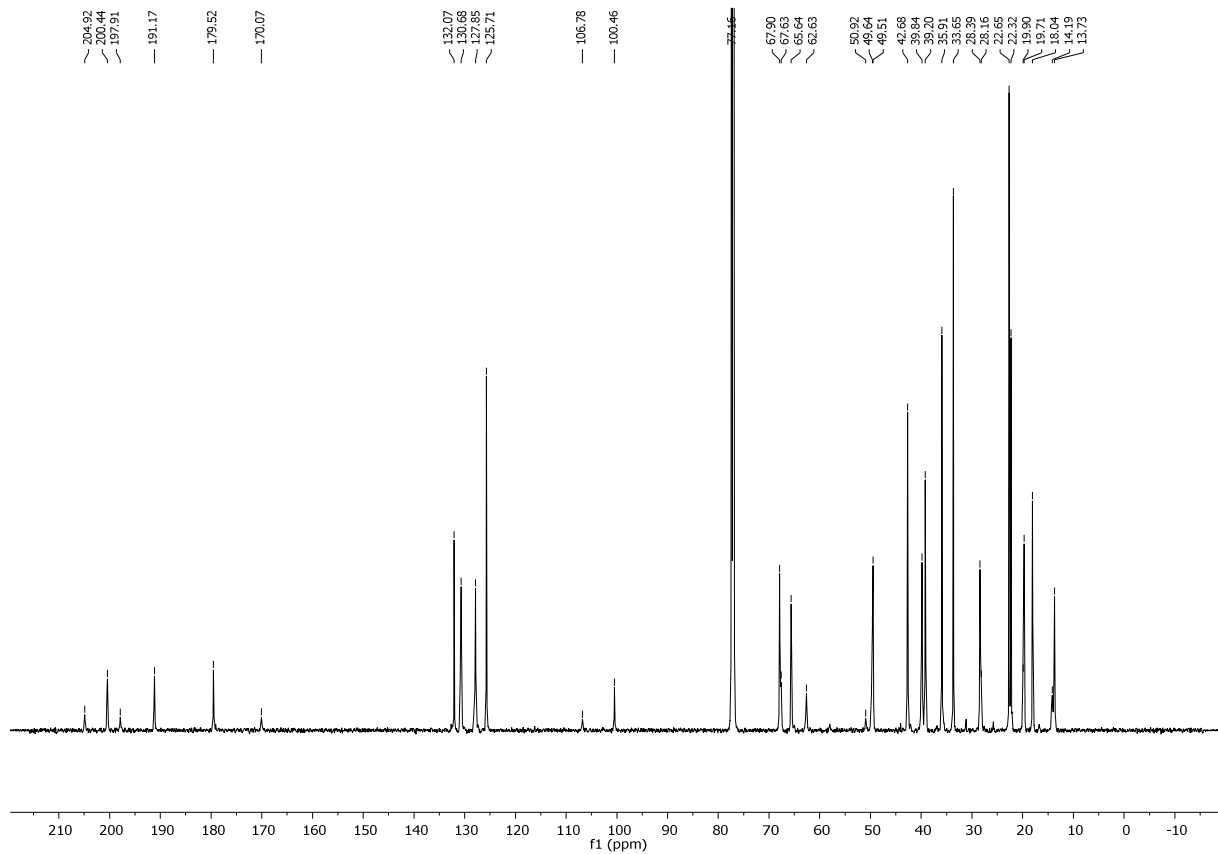
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 192.



<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 194.

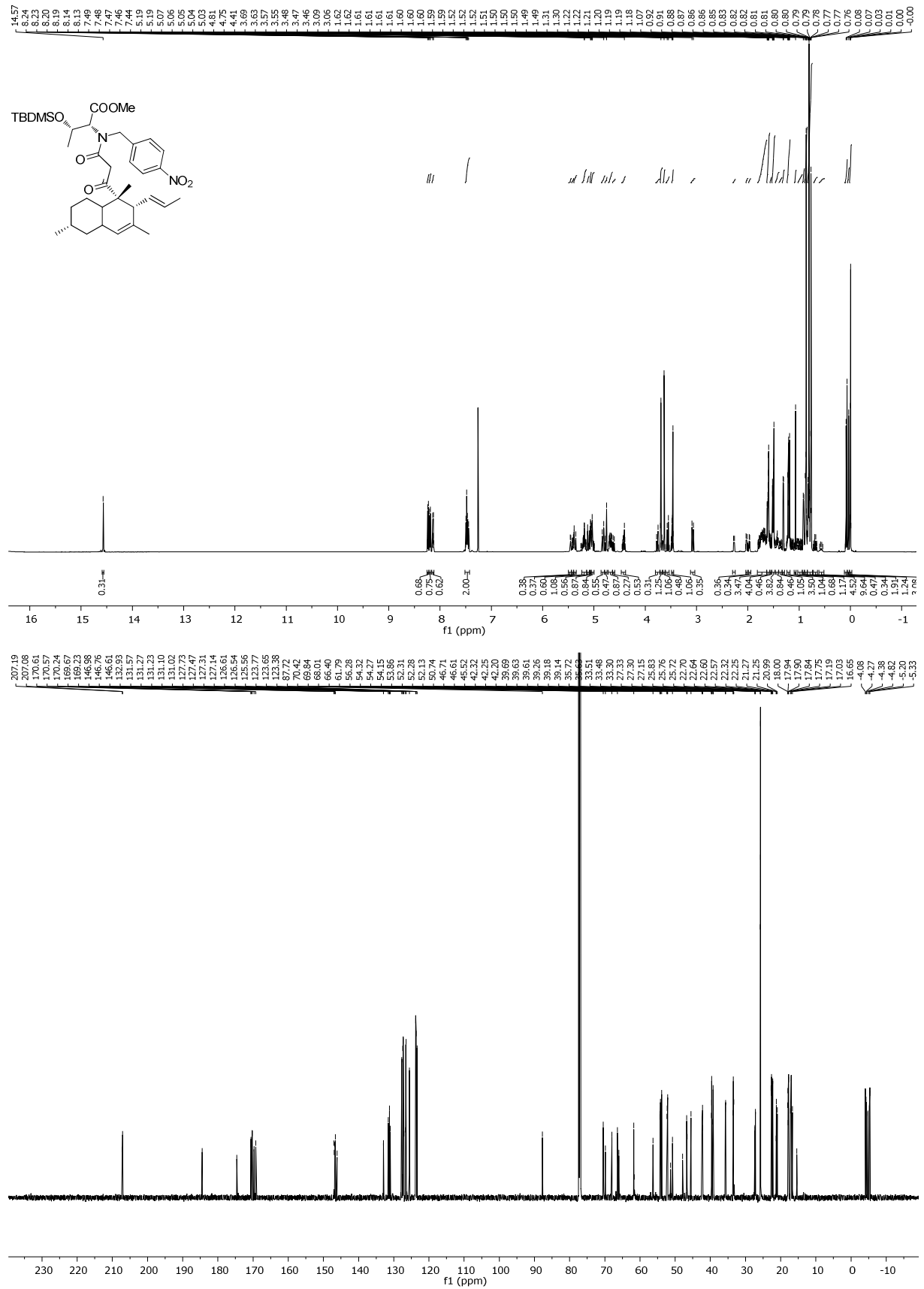


<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), (-)-Hymenosetin (136)



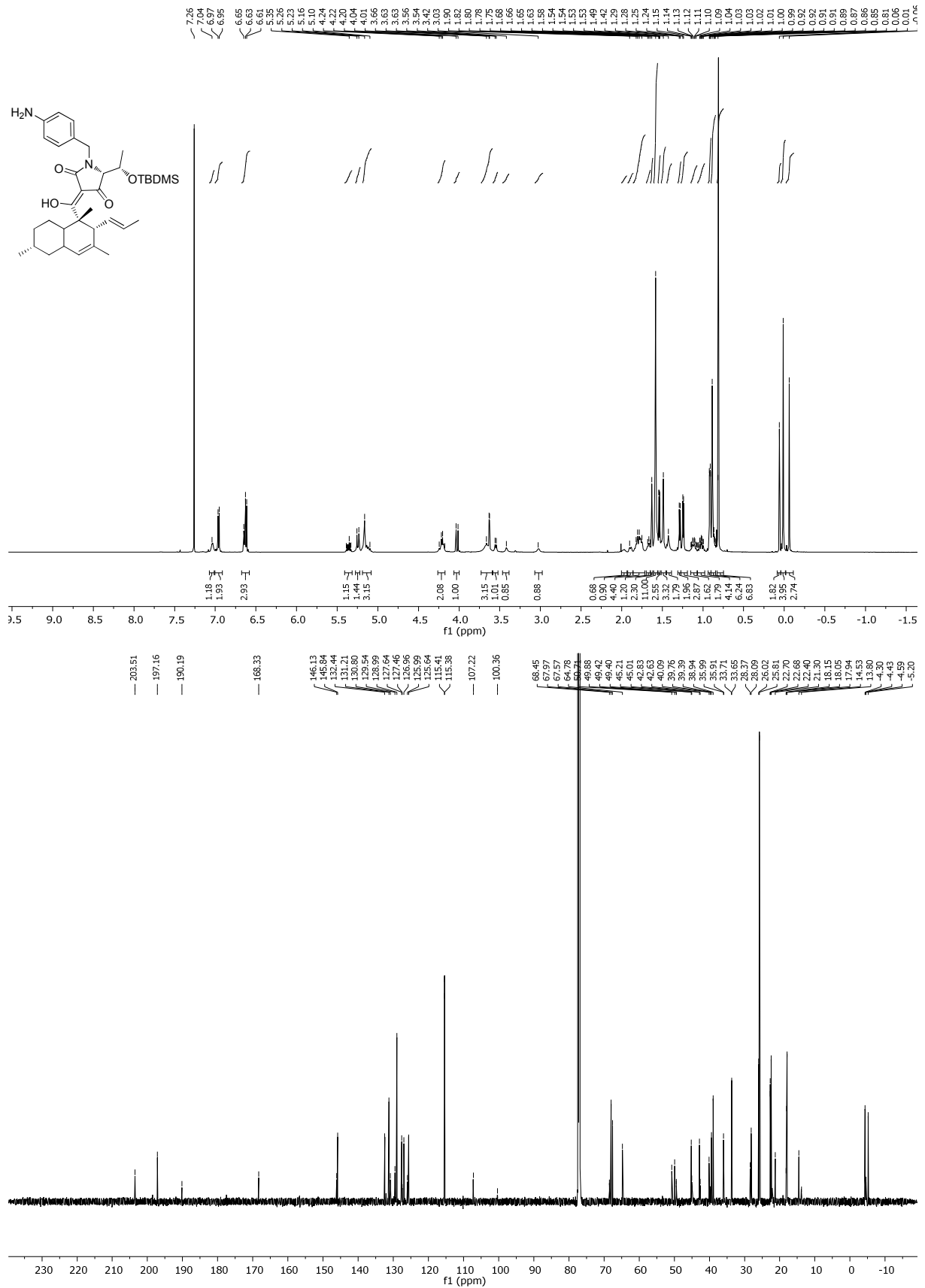
<sup>13</sup>C UDEFT NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, LB = 5 Hz), (-)-Hymenosetin

SPEKTRENANHANG

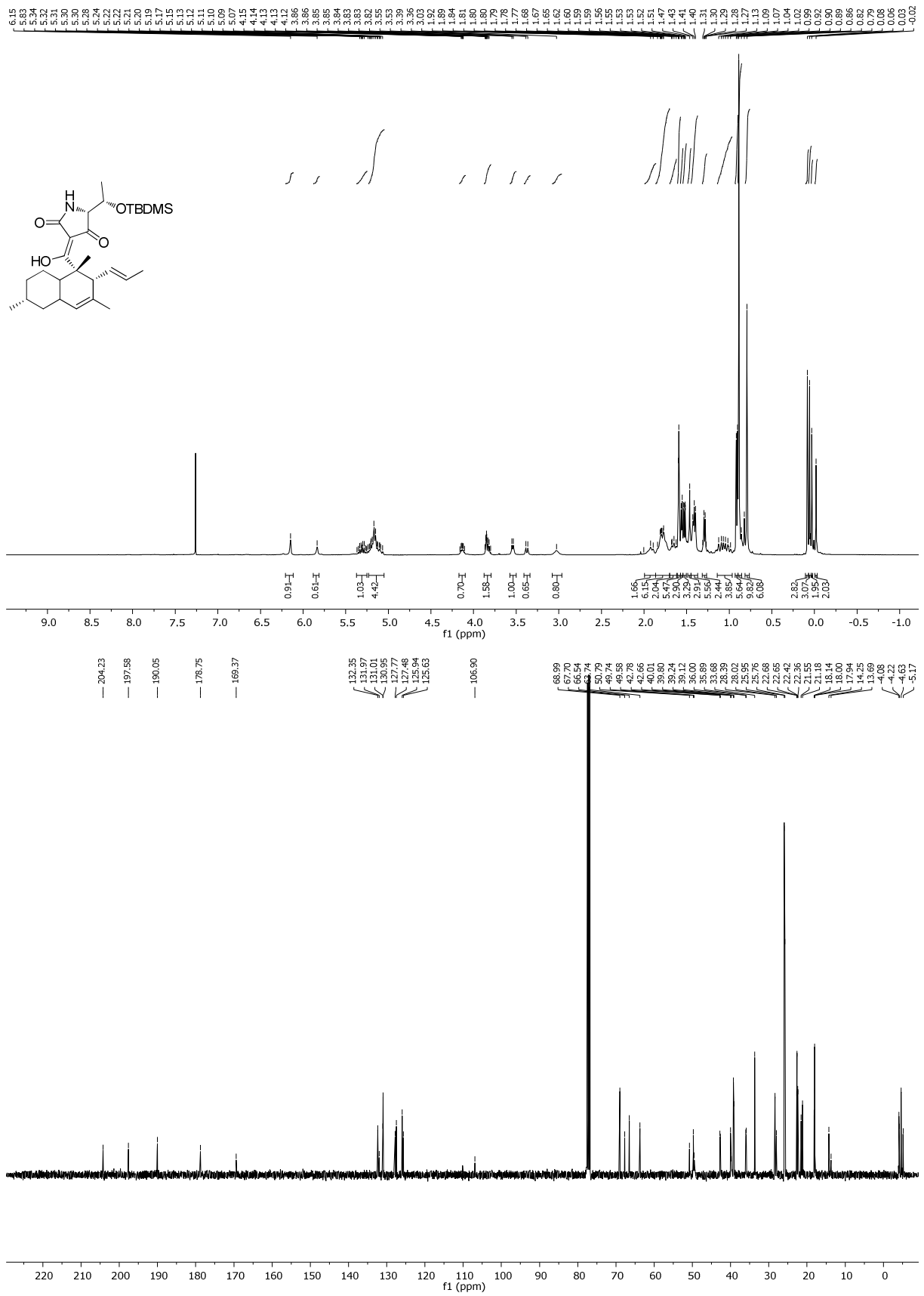


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 195.

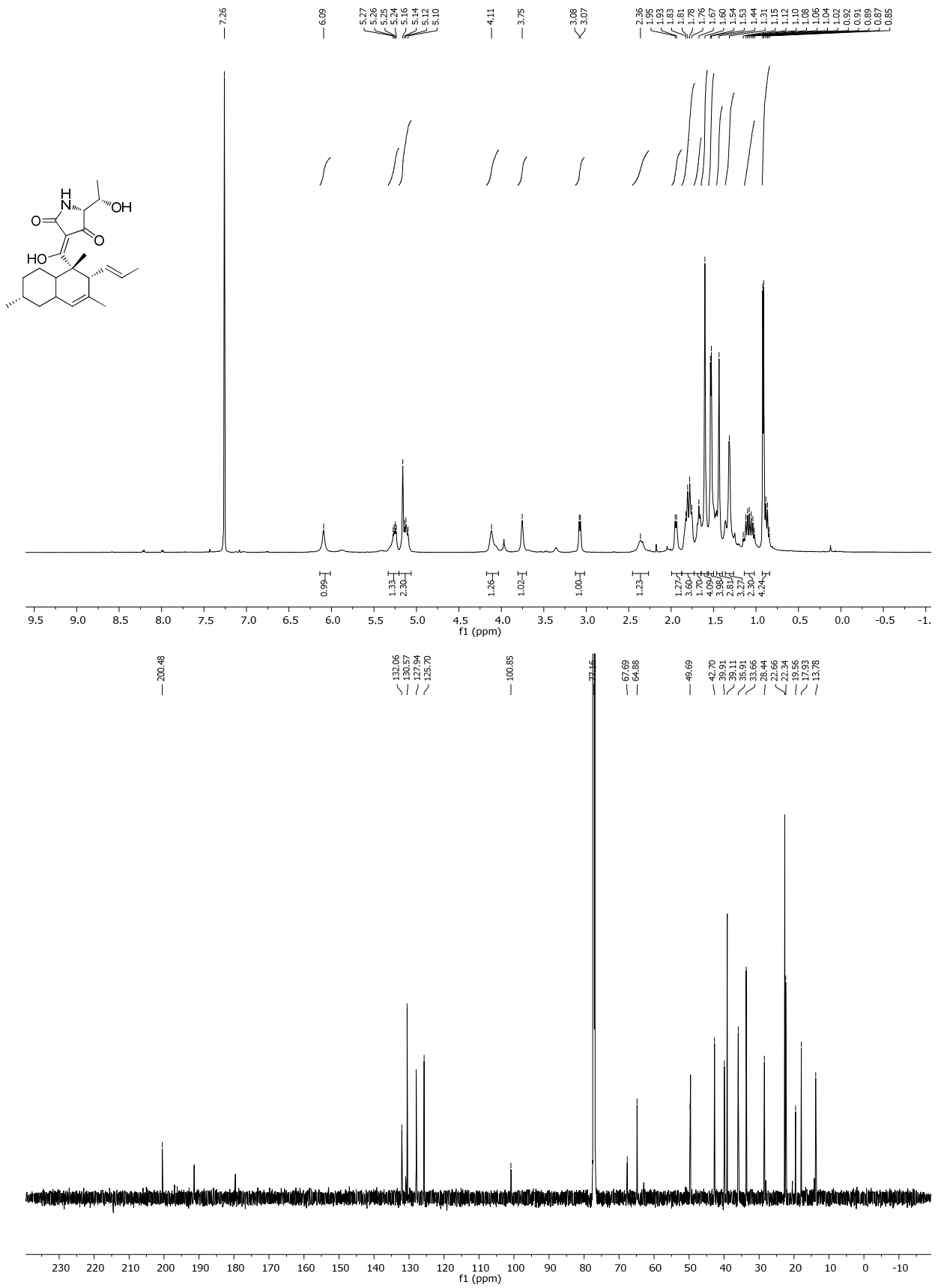




<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 197.

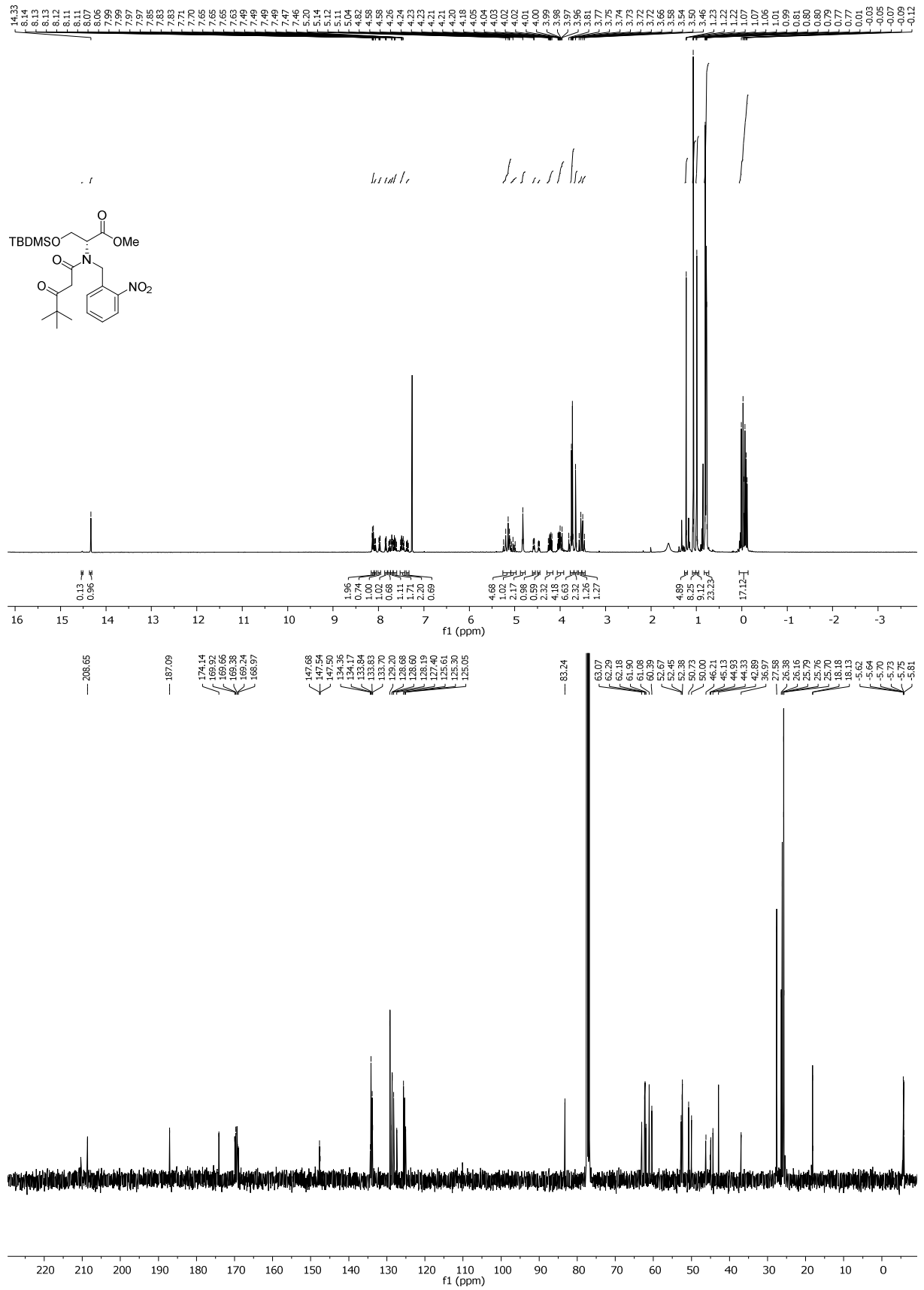


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 198.

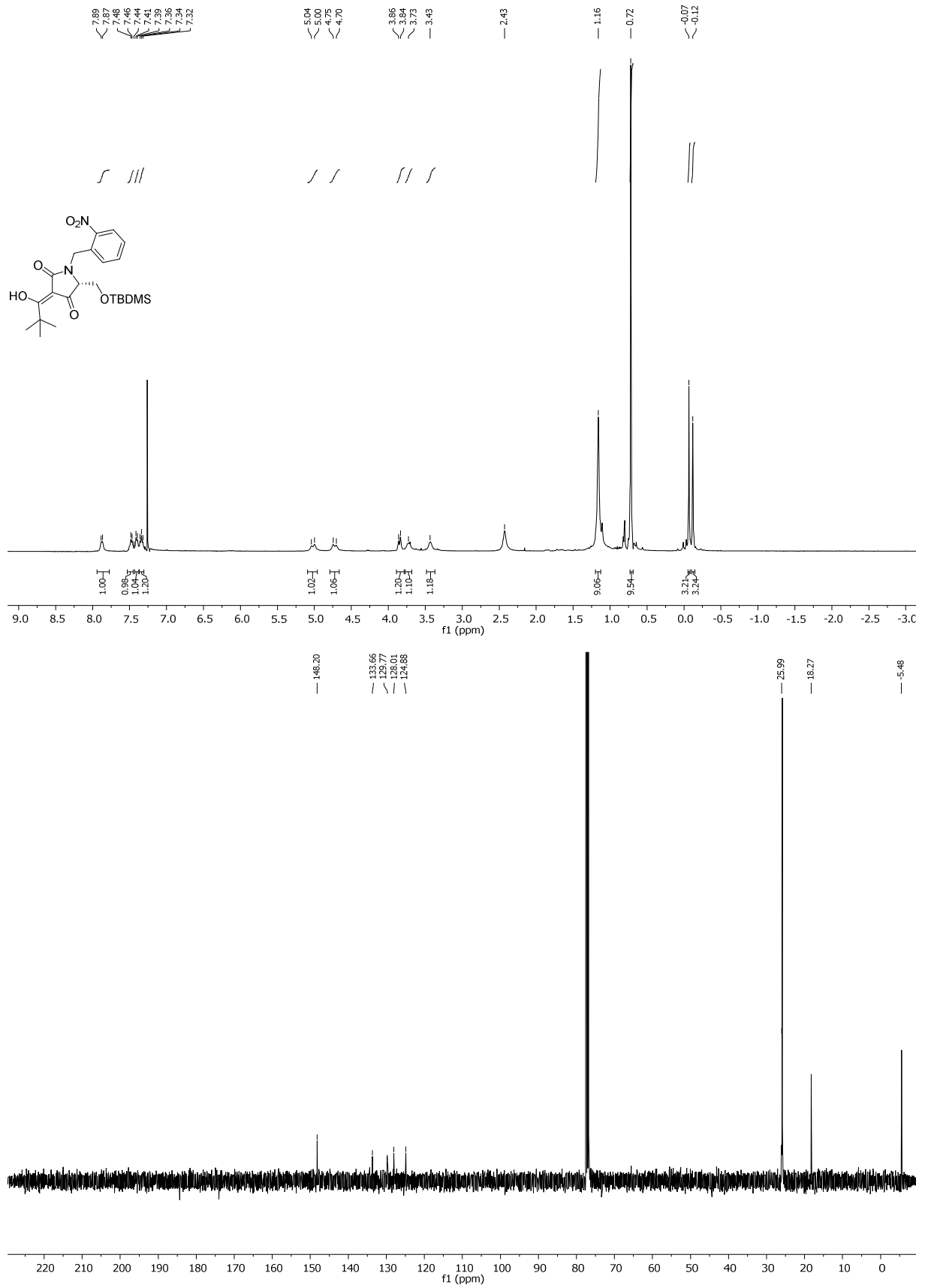


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 137.

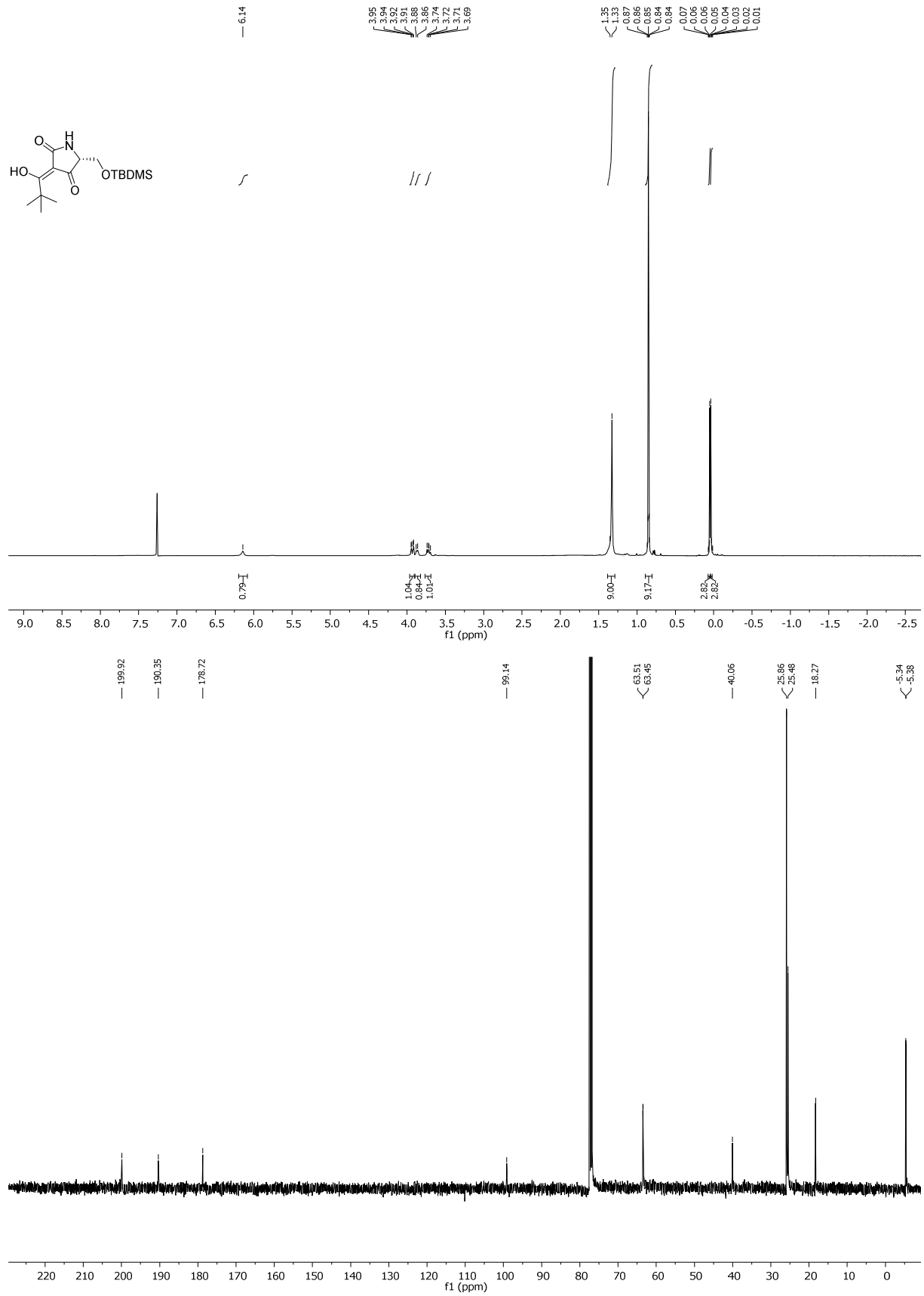




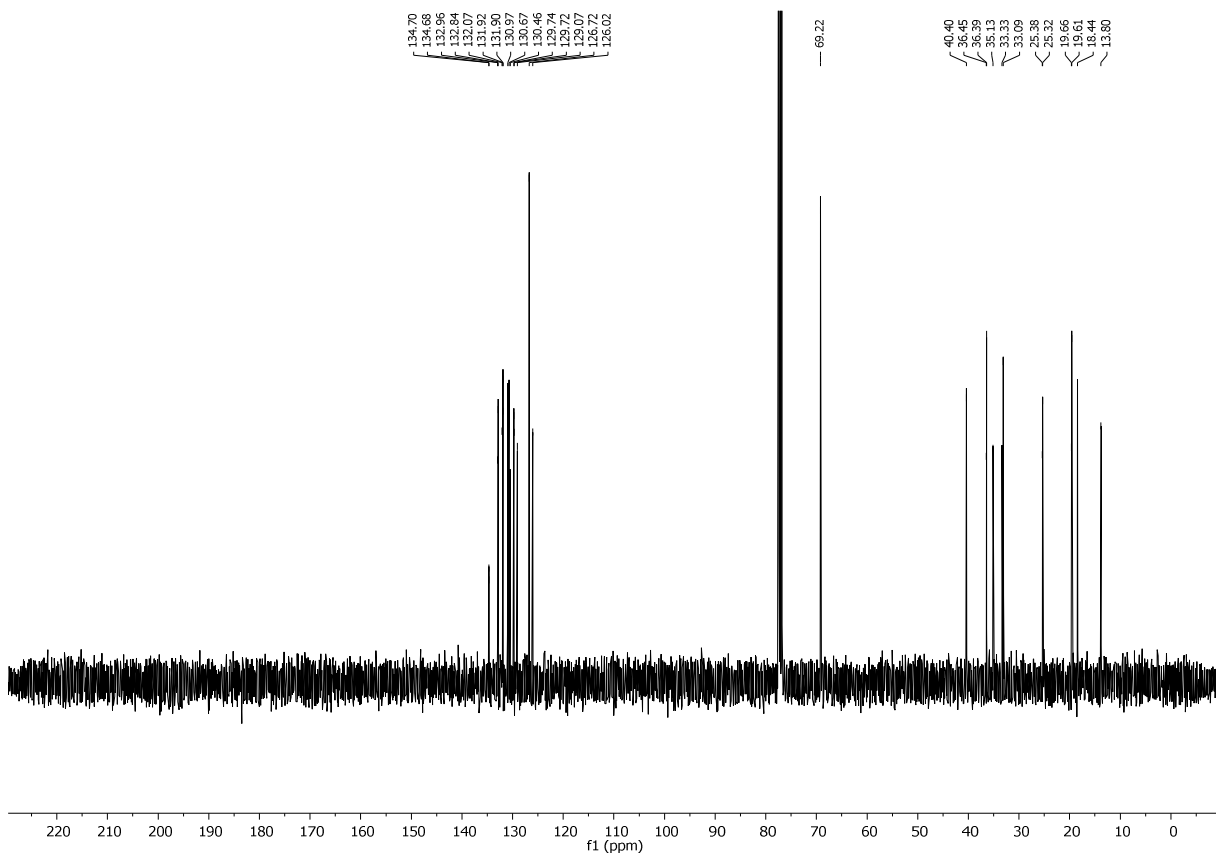
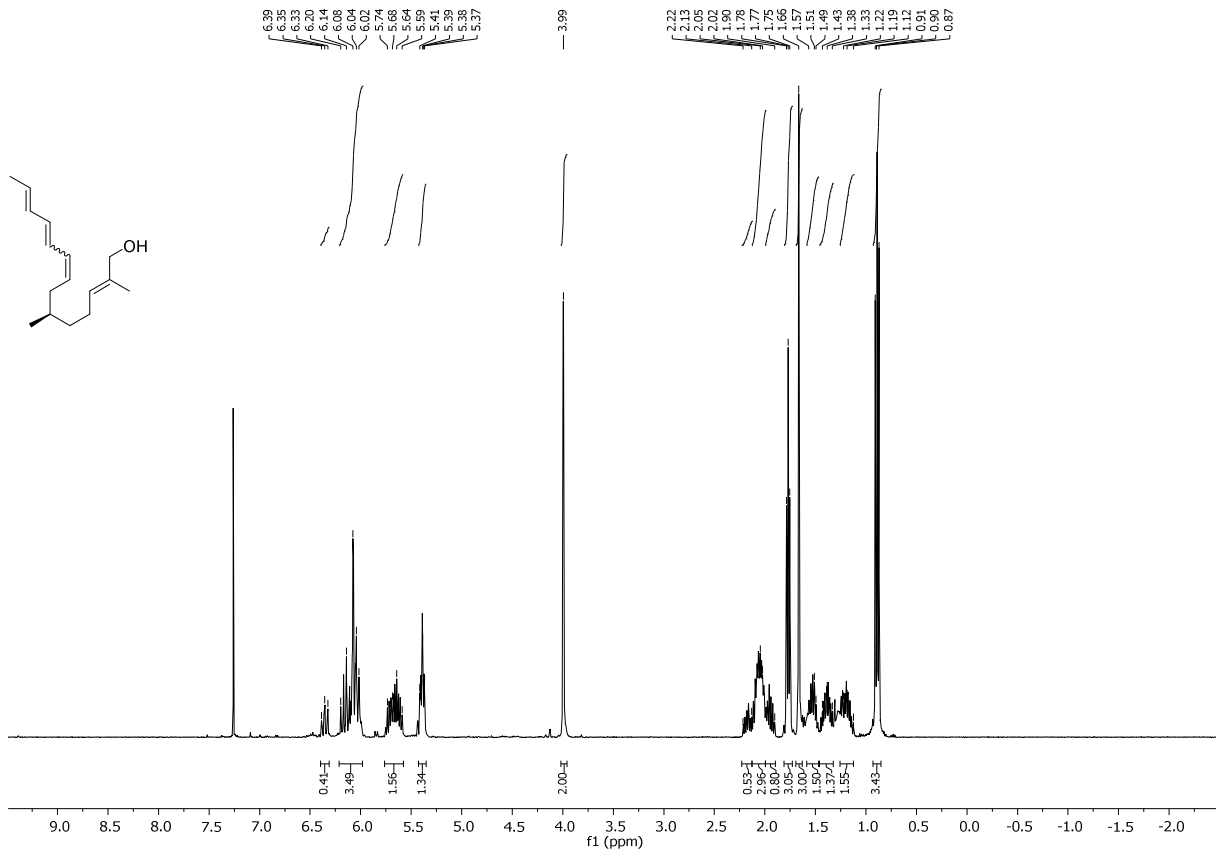
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 203.



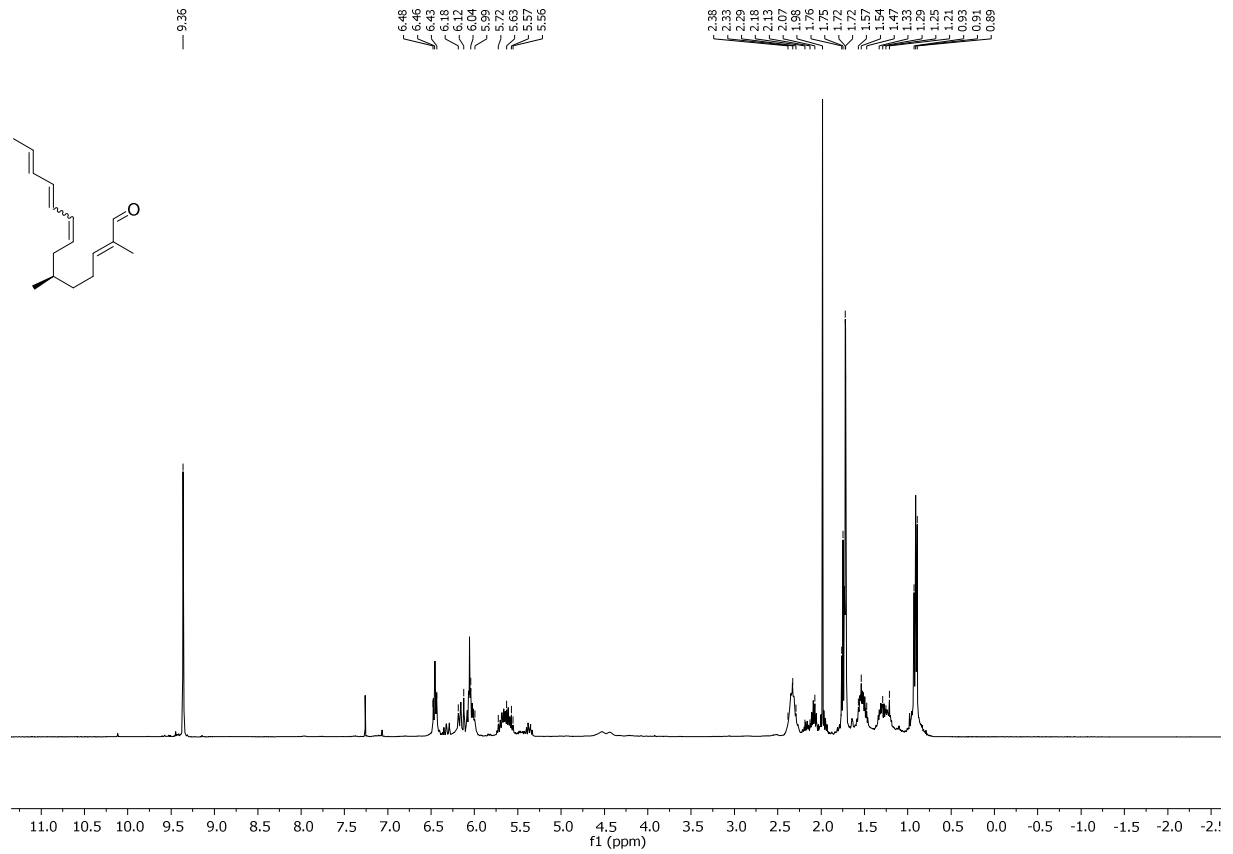
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 204.



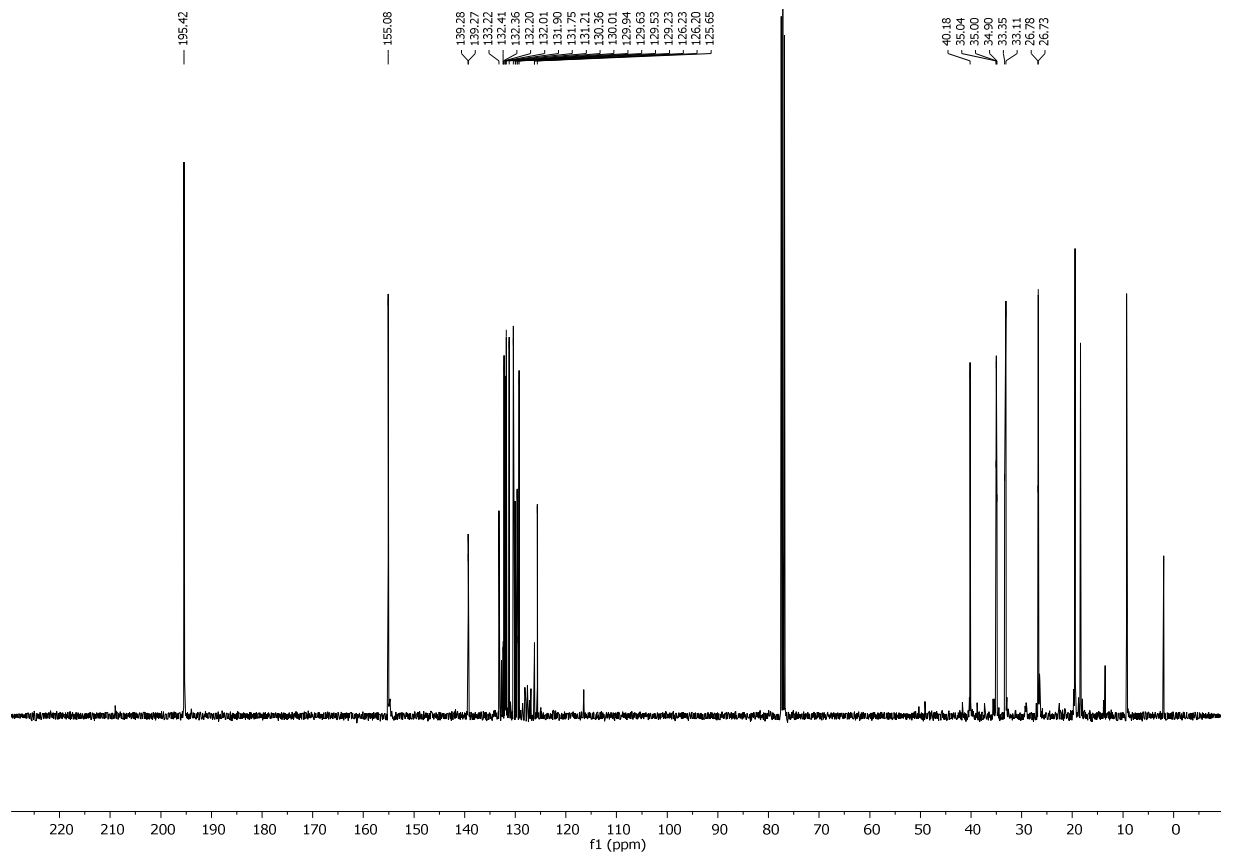
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 205.



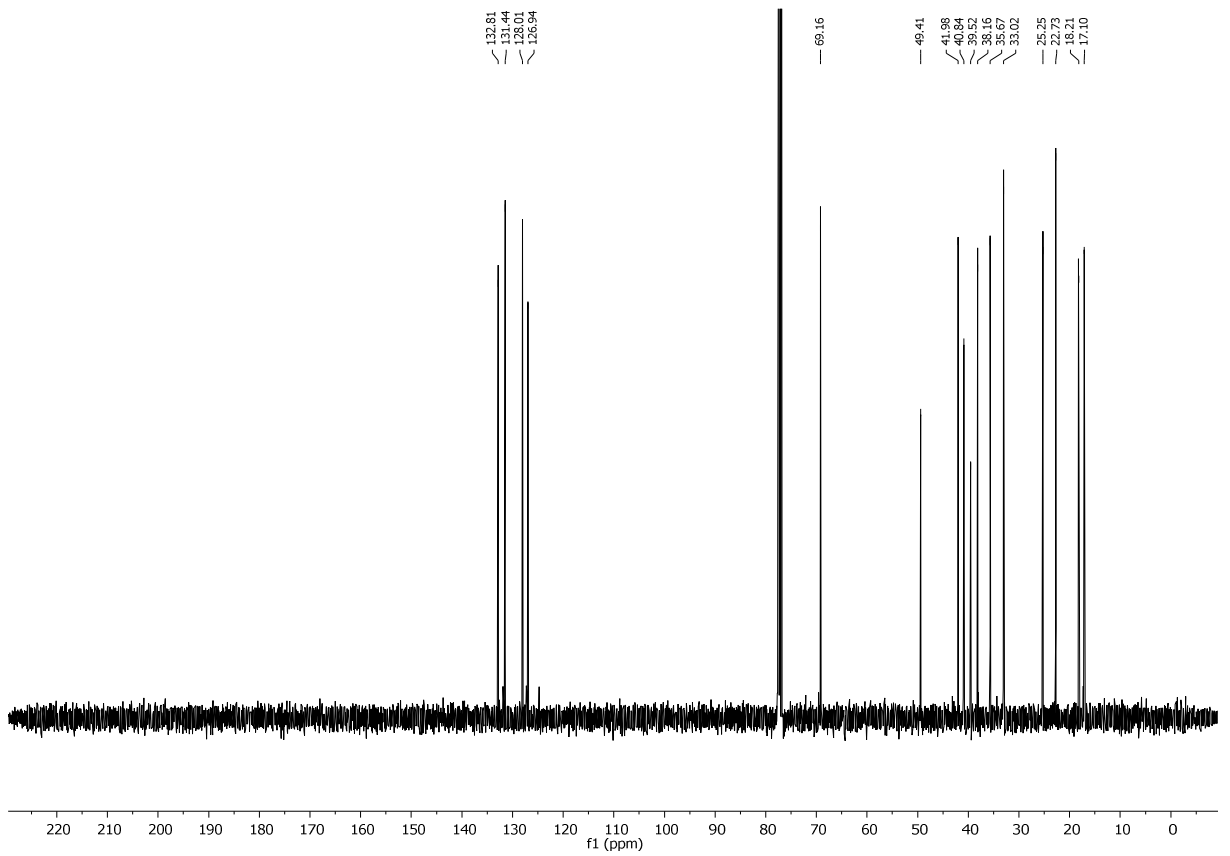
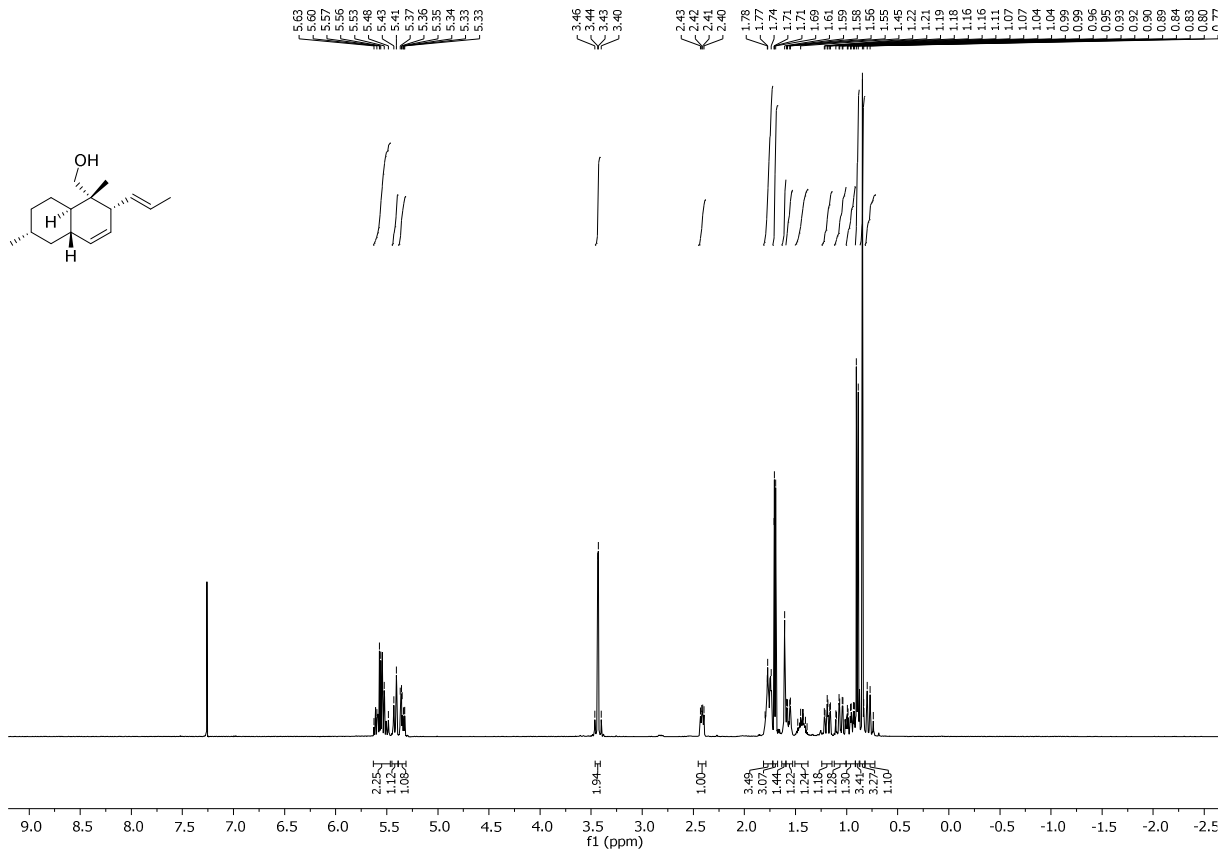
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 113.



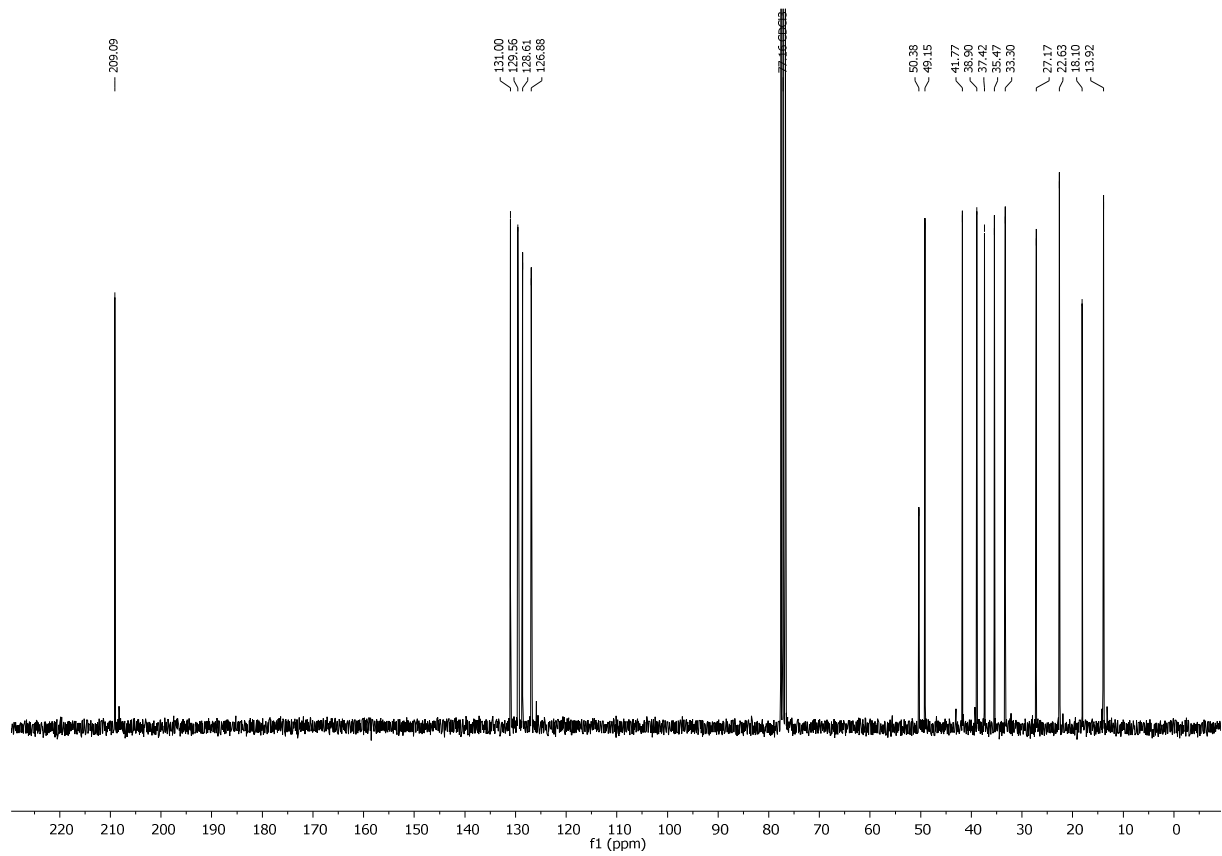
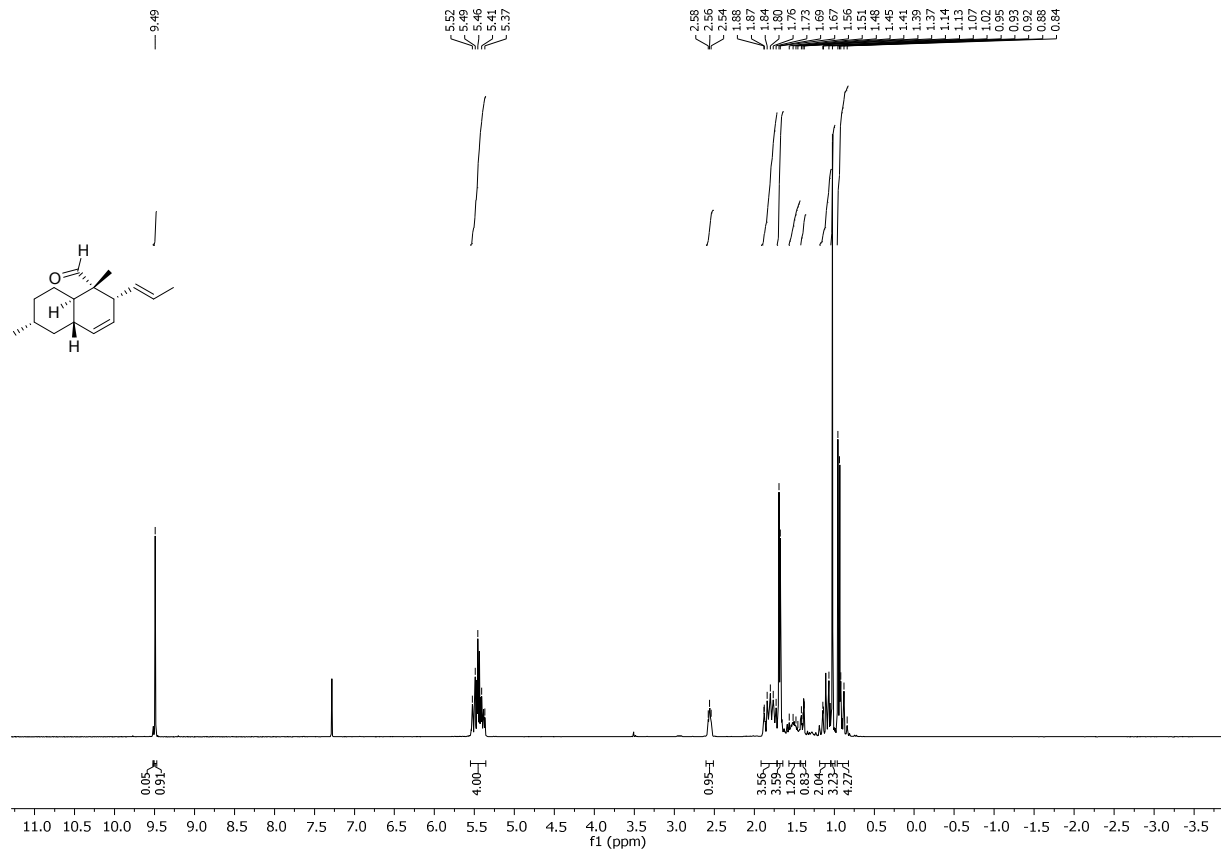
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



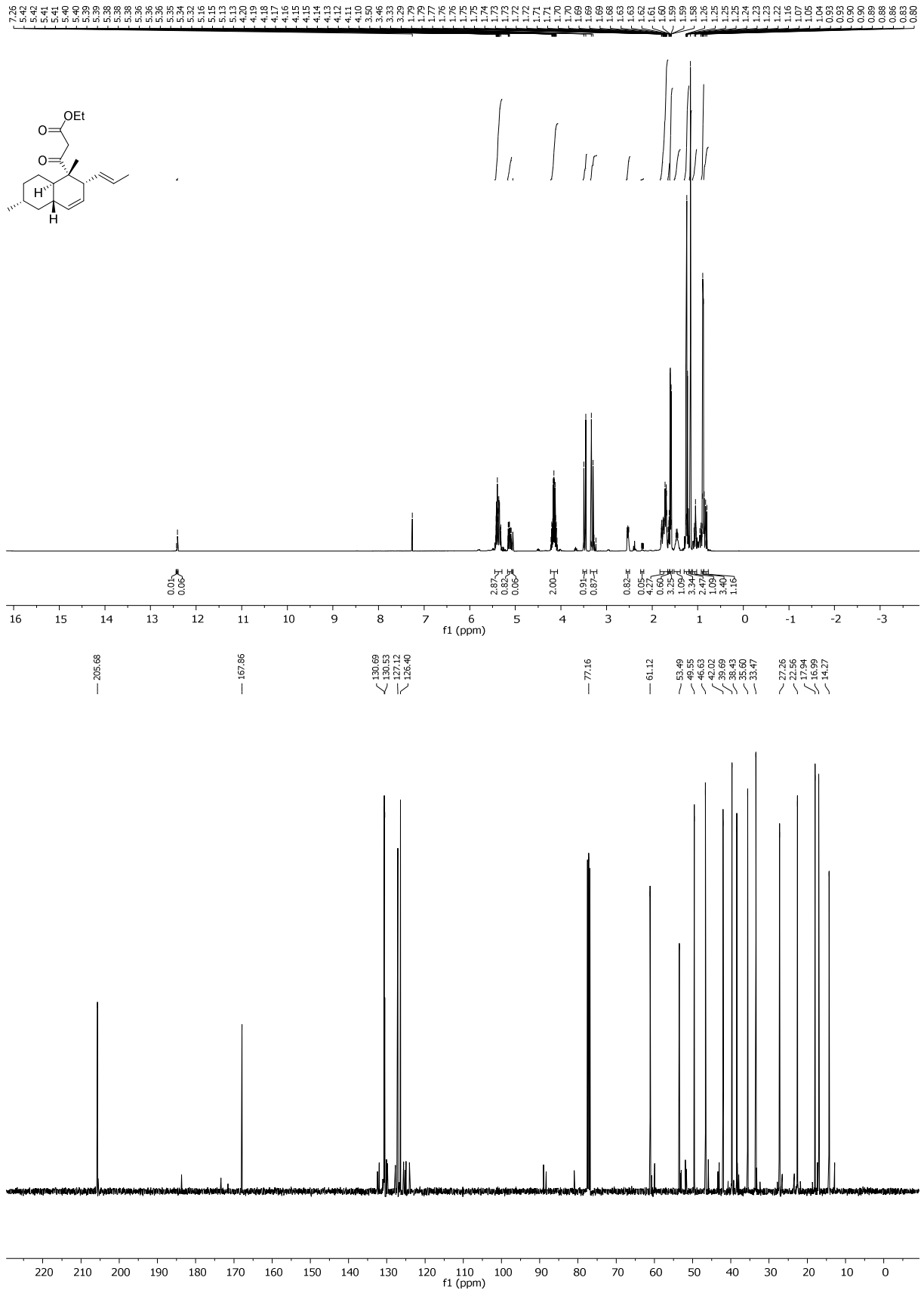
<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



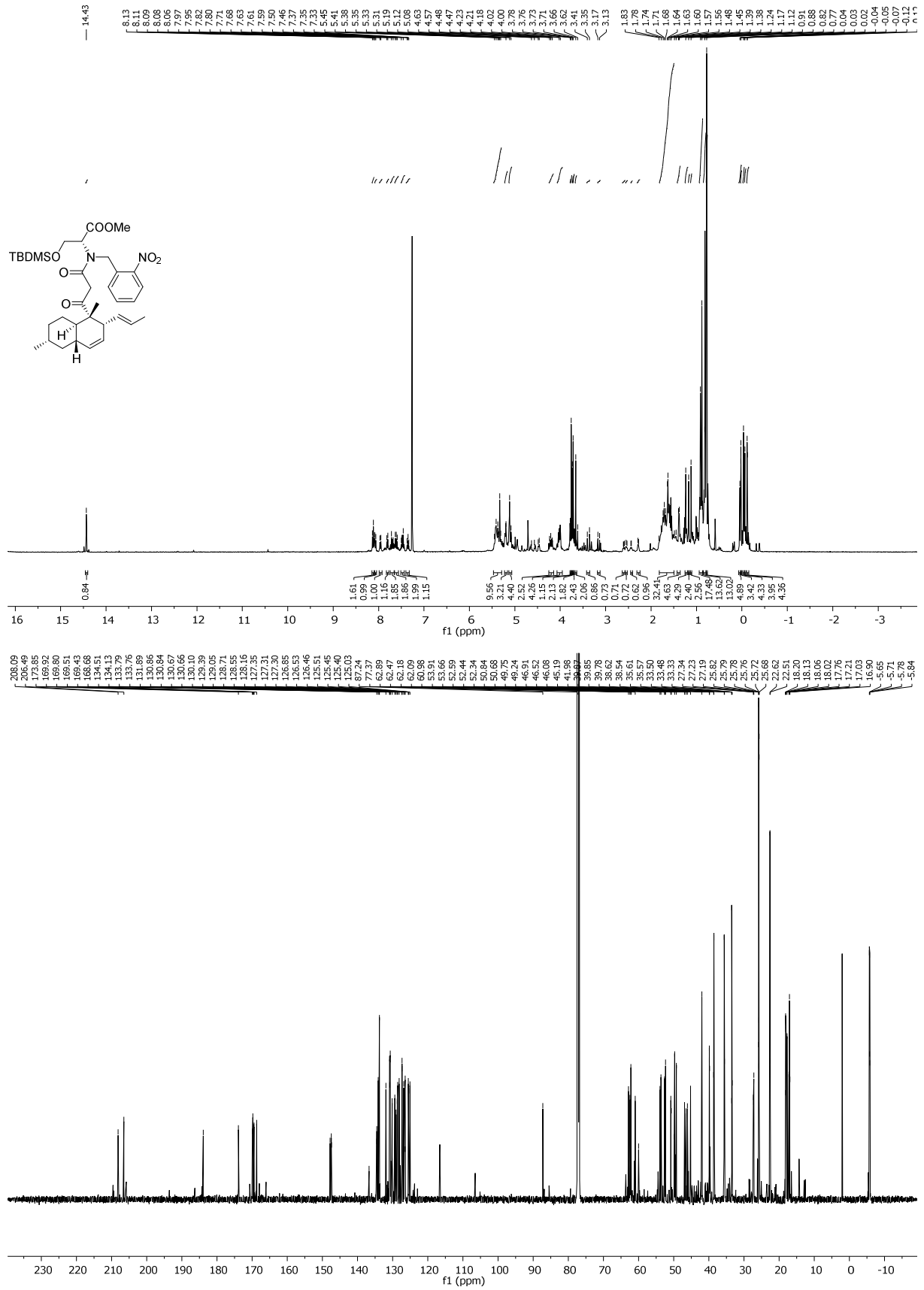
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 211.



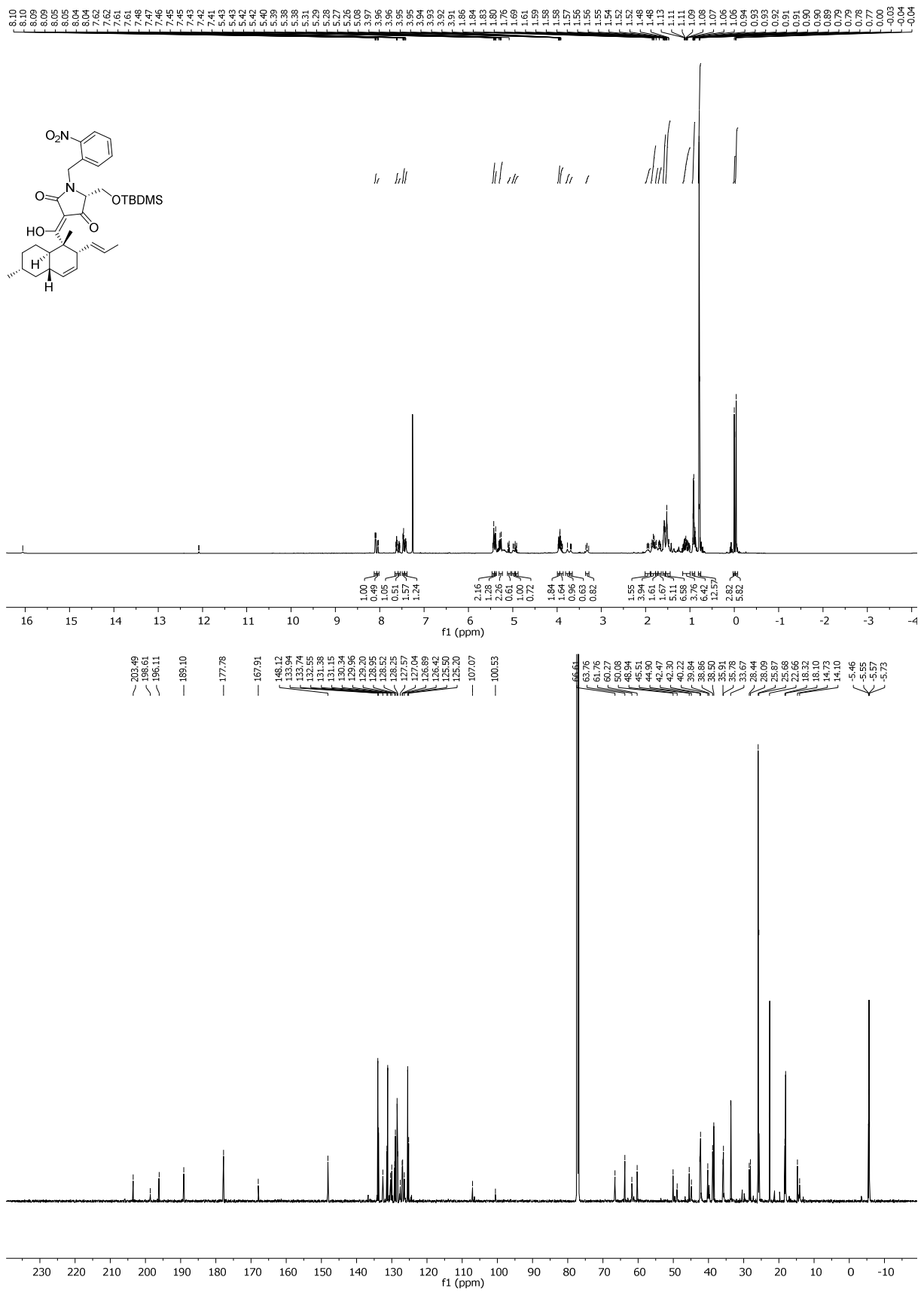
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 105.



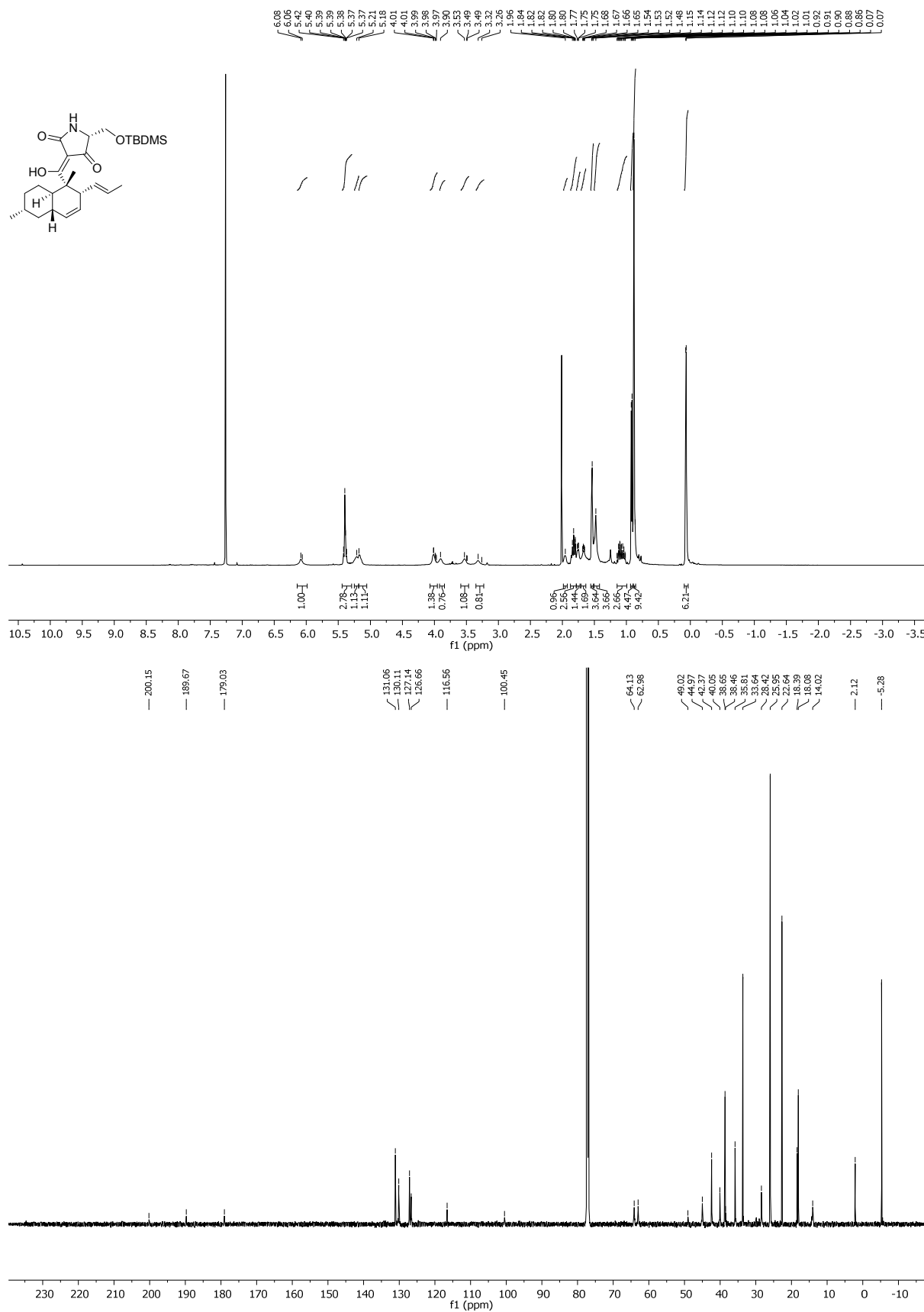
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 106.



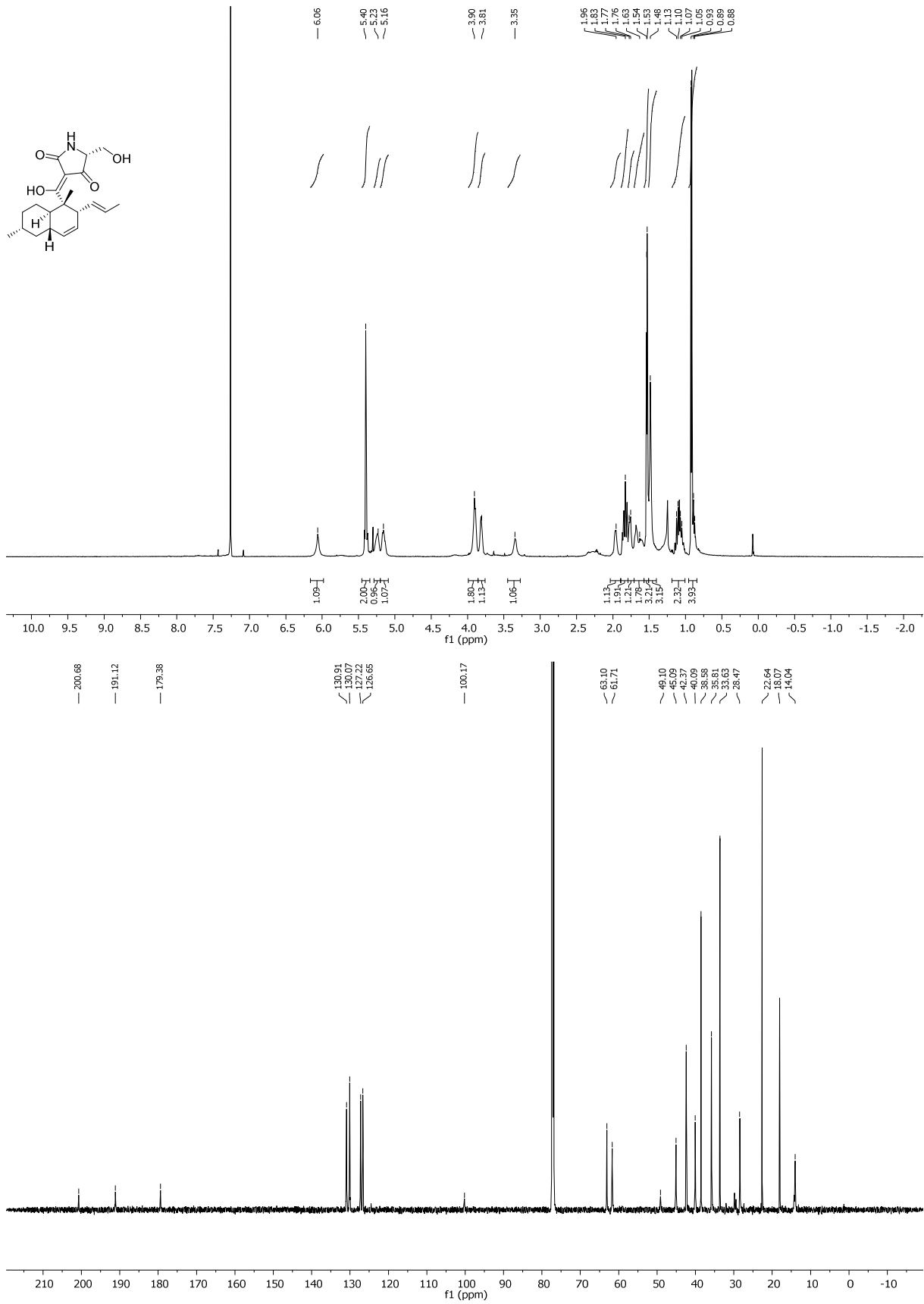
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 208.



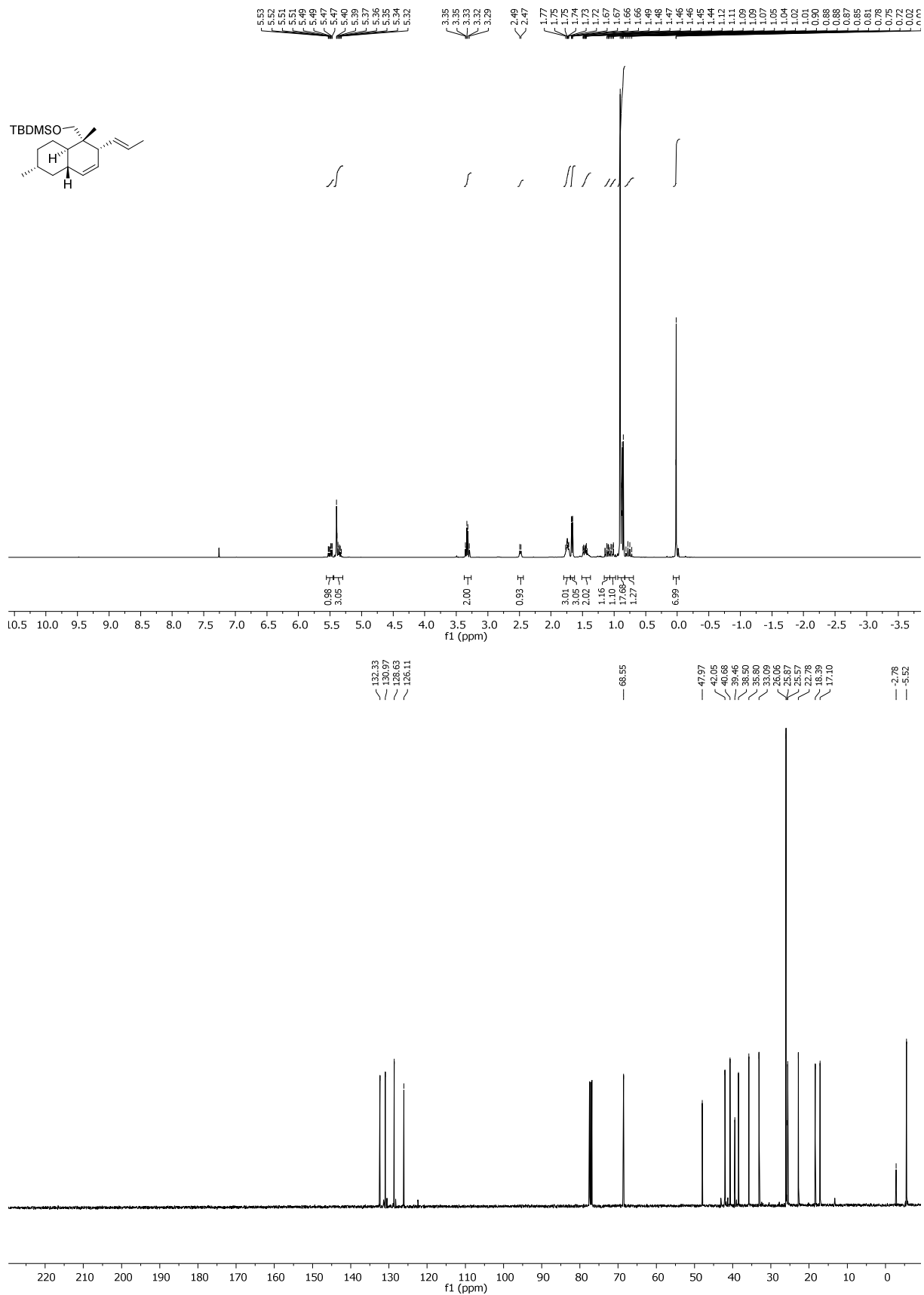
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 209.



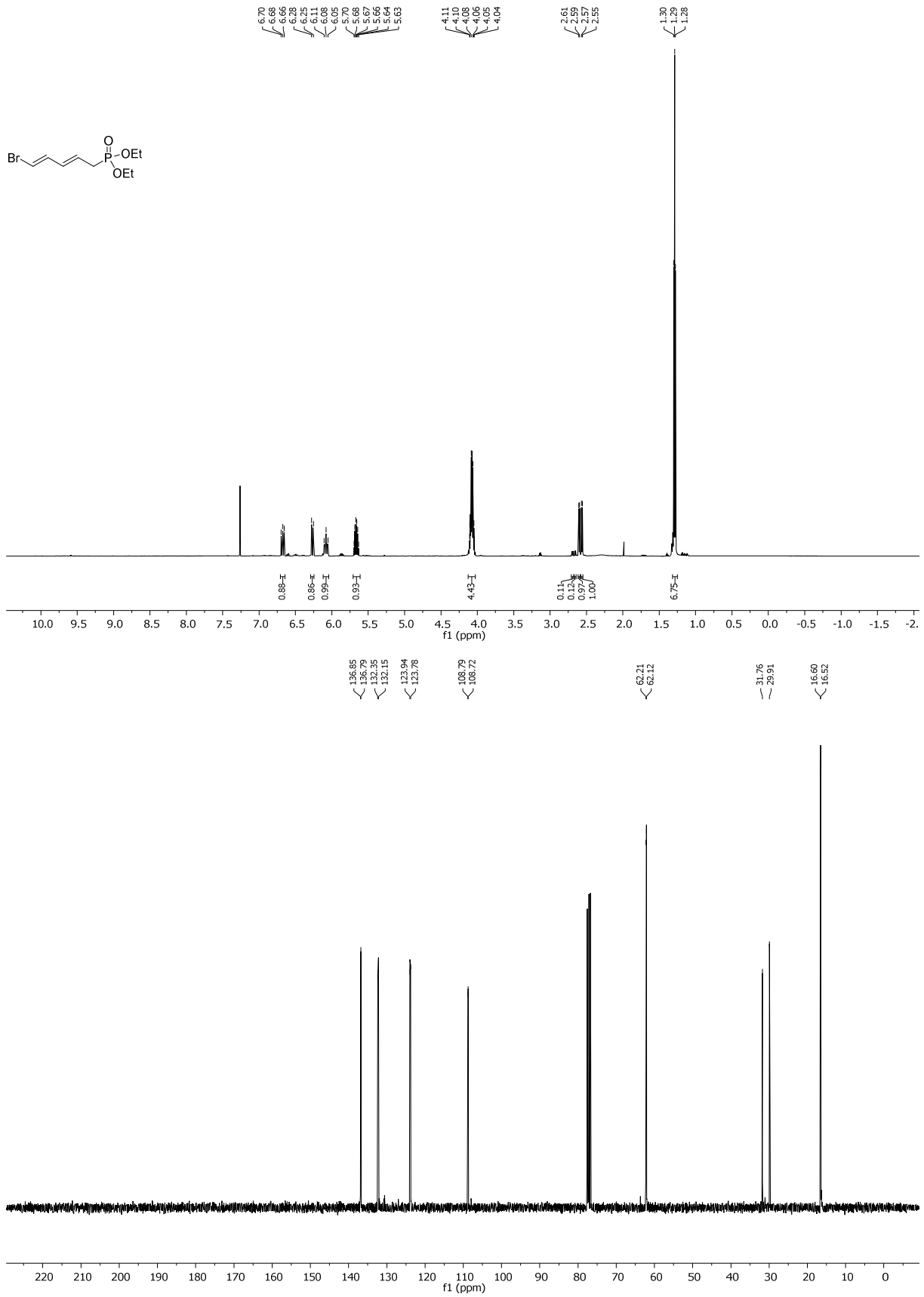
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **210**.



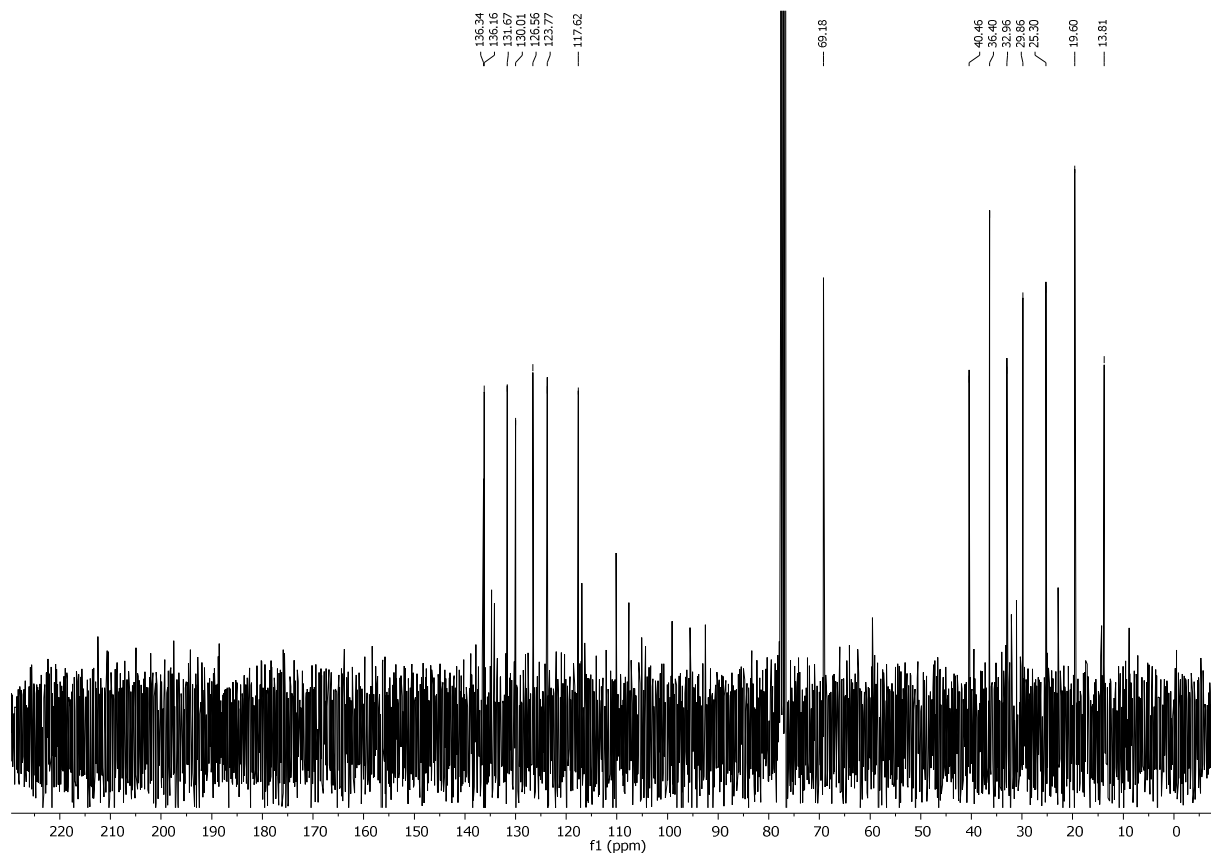
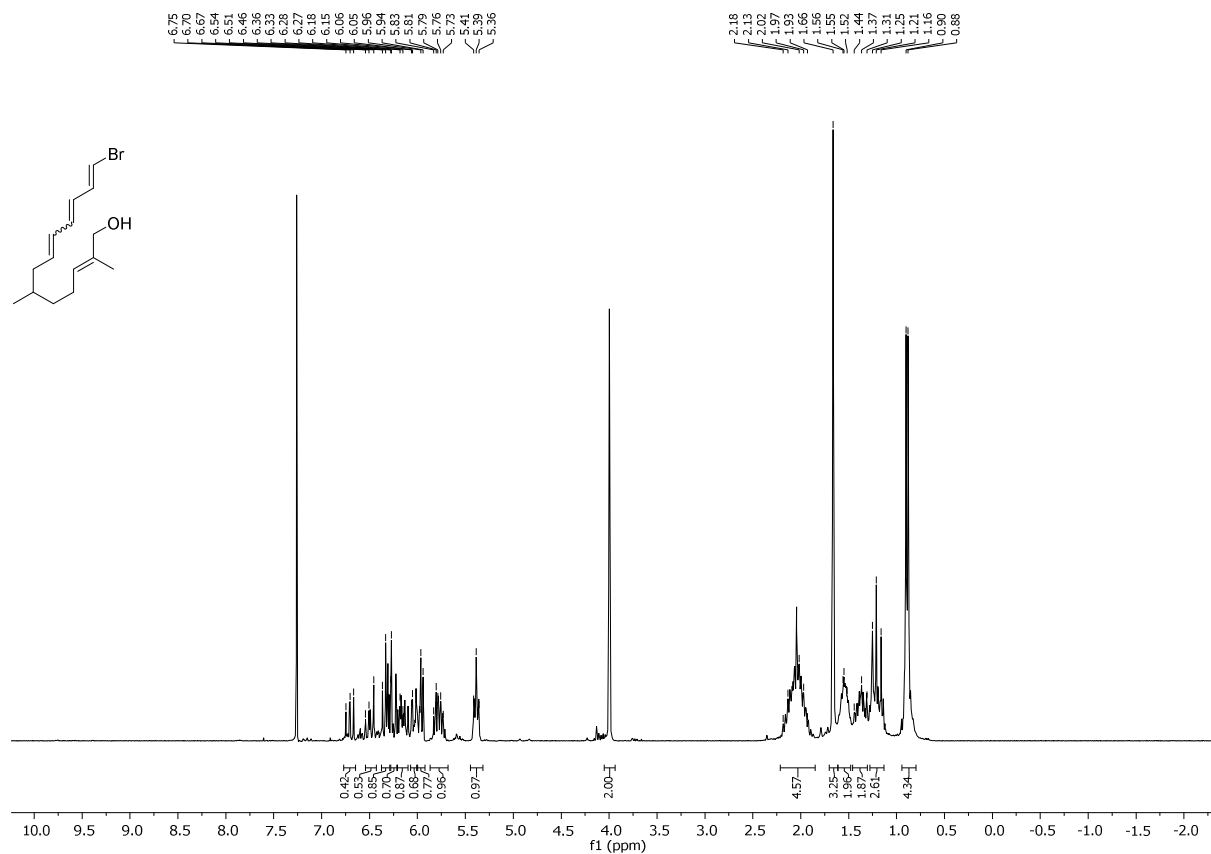
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), *epi*-Trichosetin (16).



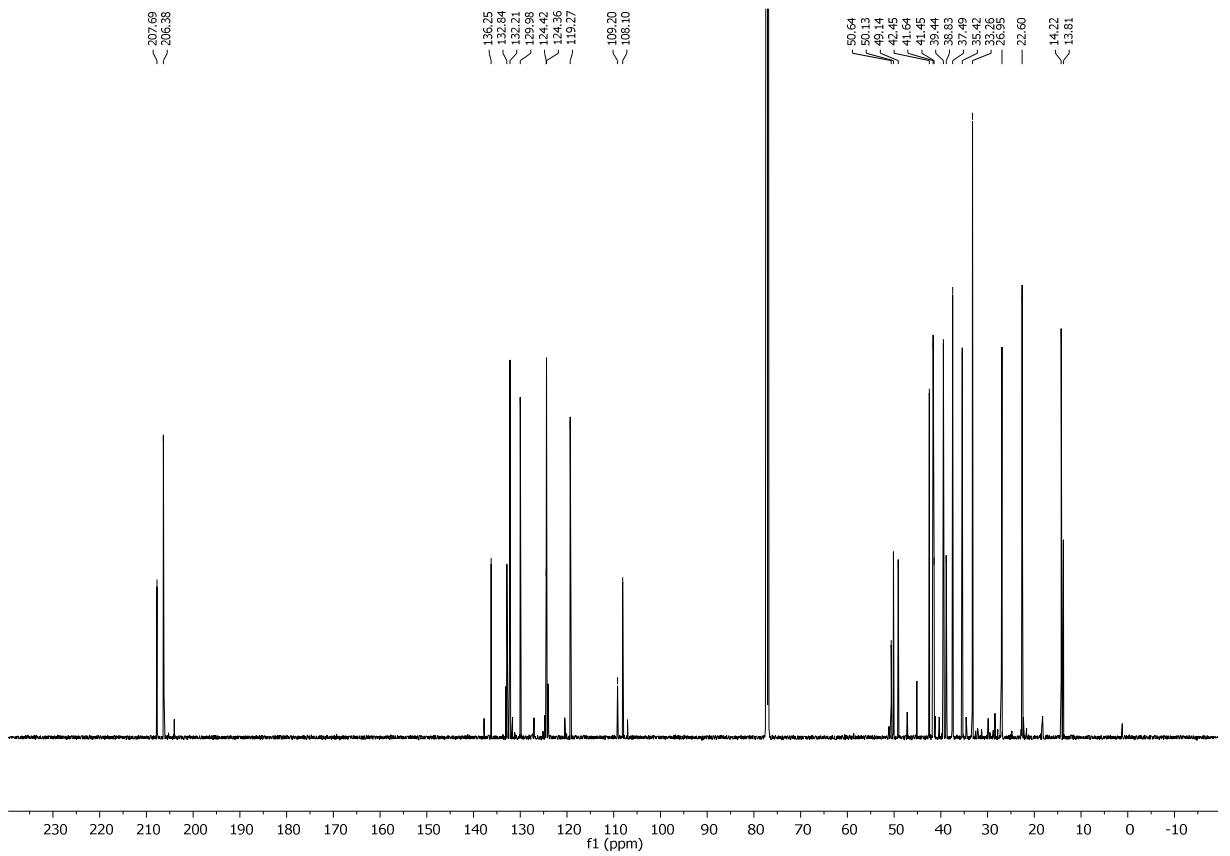
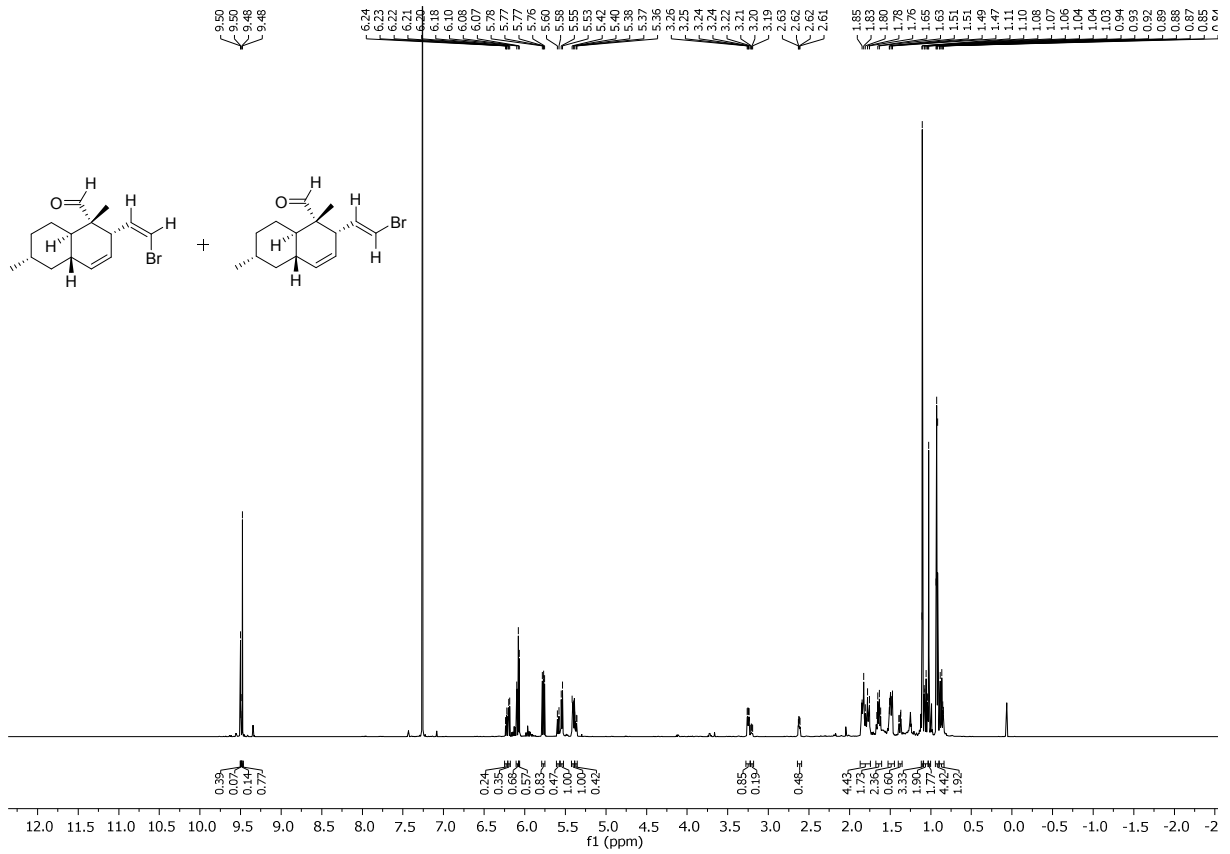
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 214.



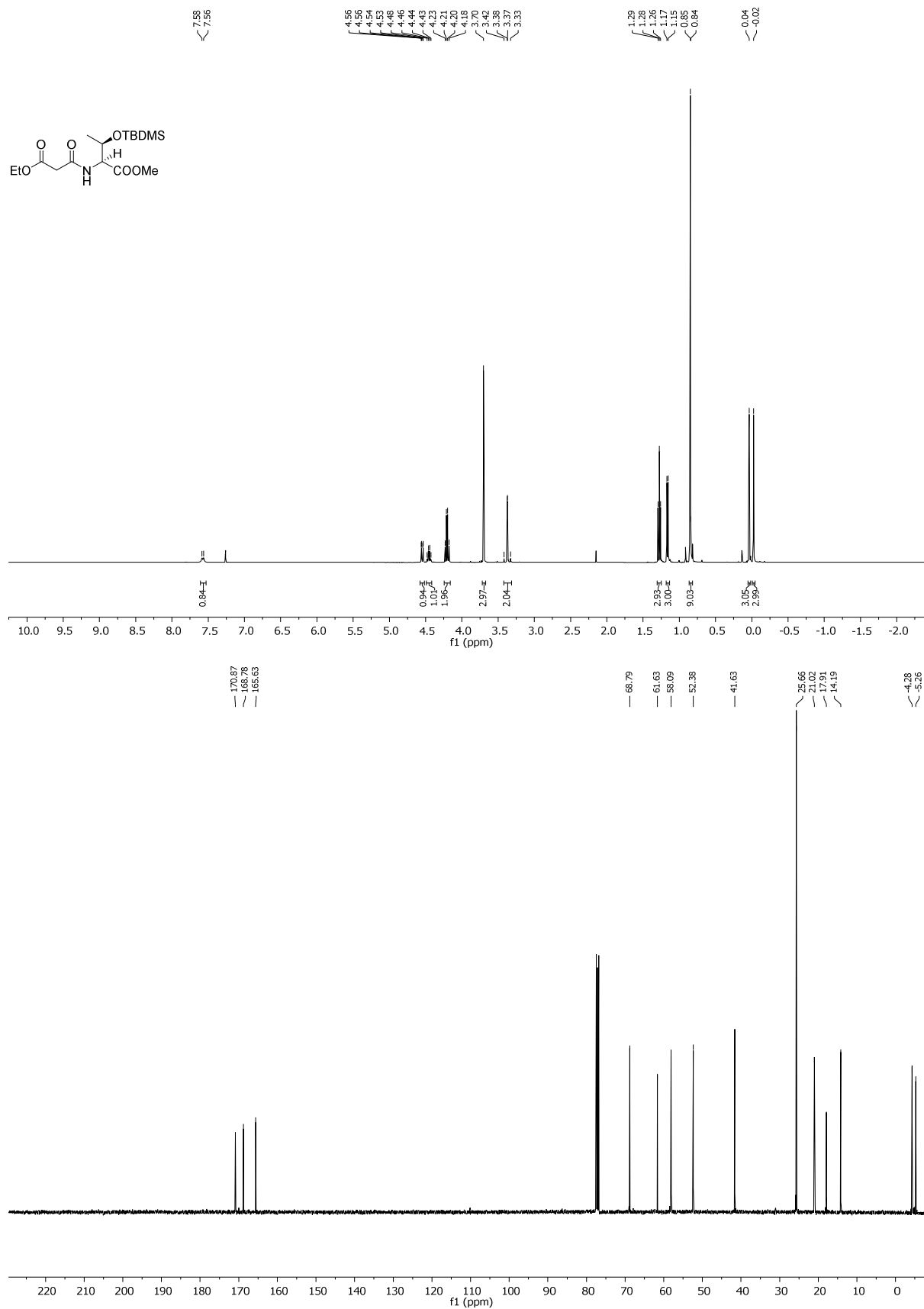
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (300 bzw. 75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 220.



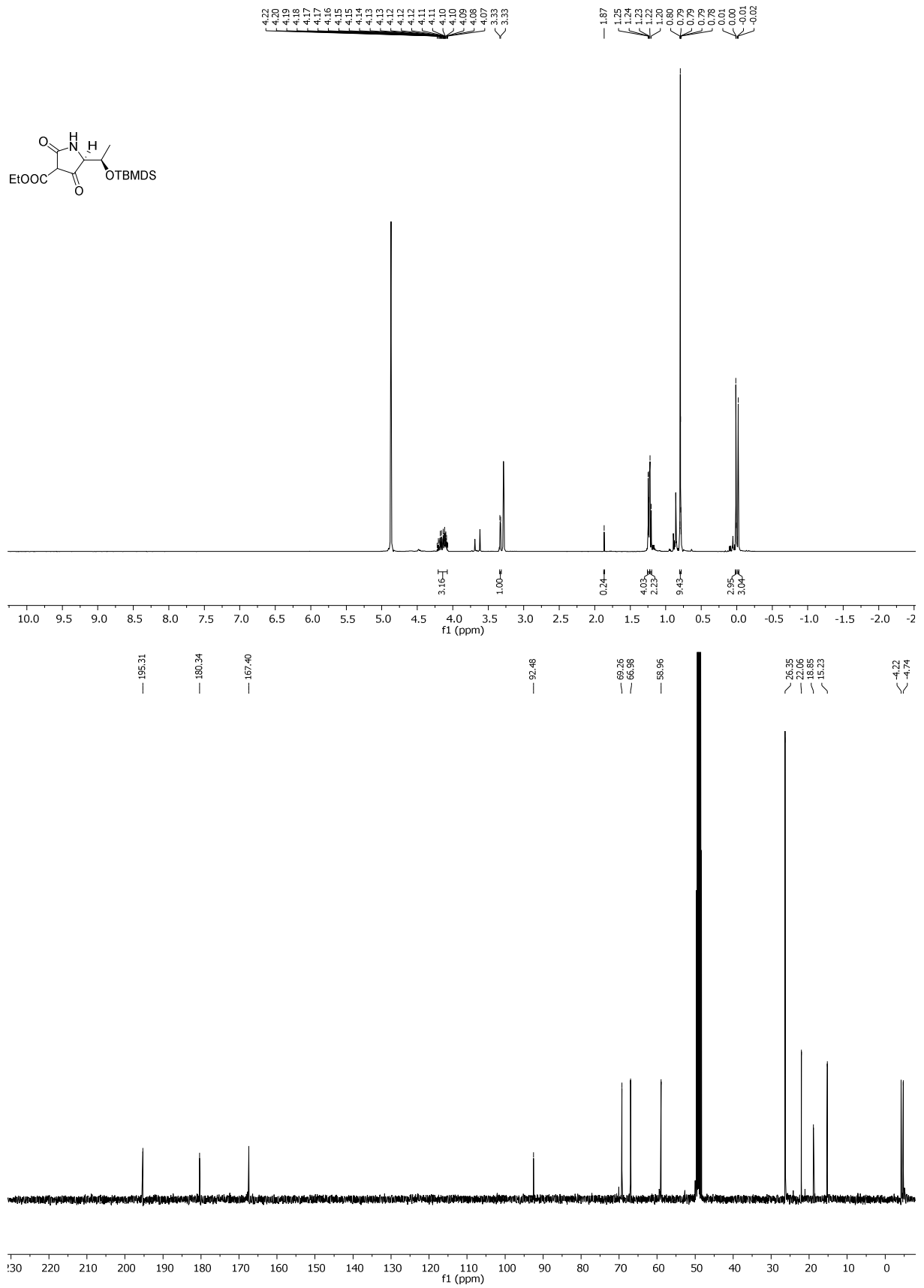
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (300 bzw. 75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 229.



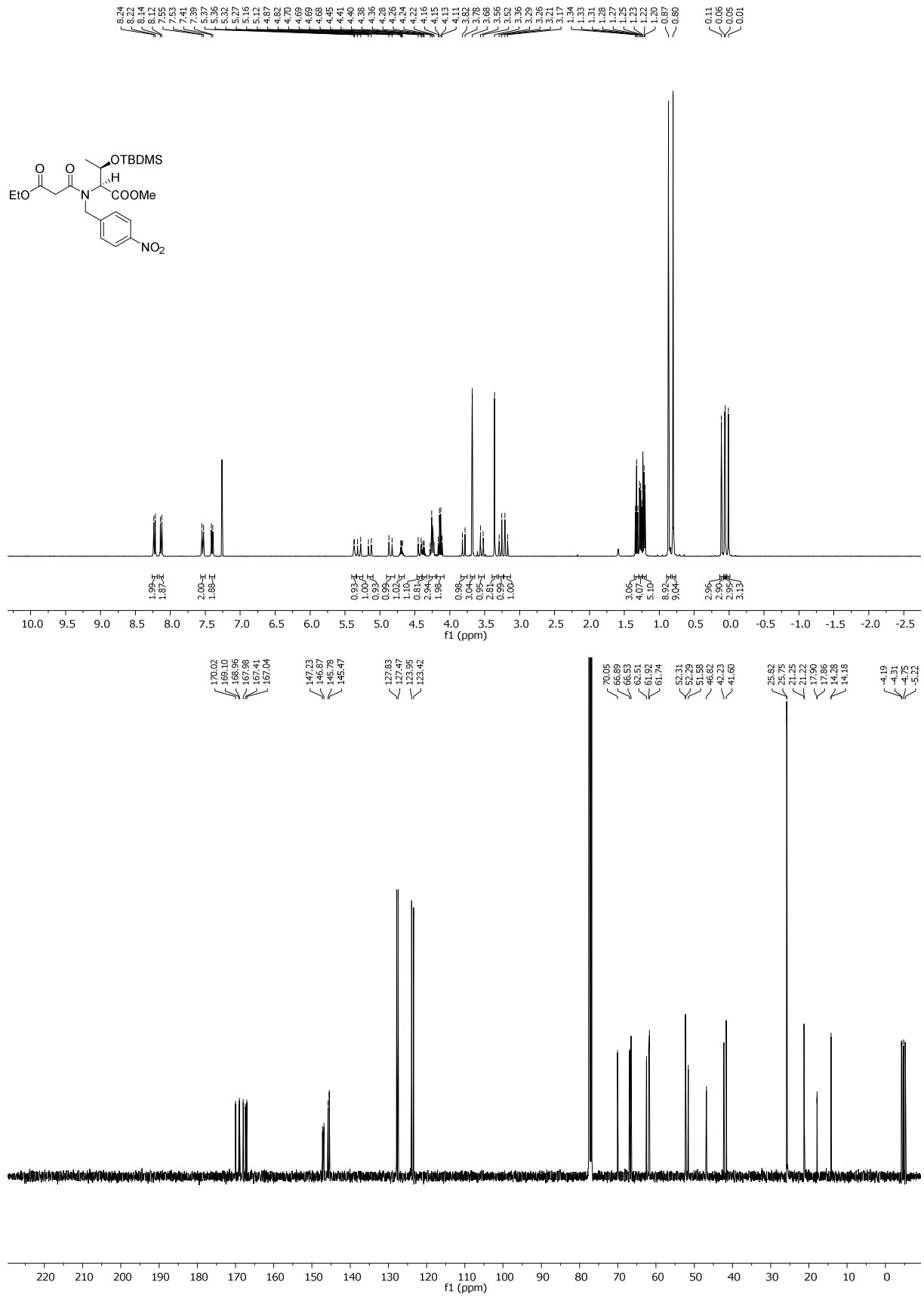
$^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR (600 bzw. 150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 218.



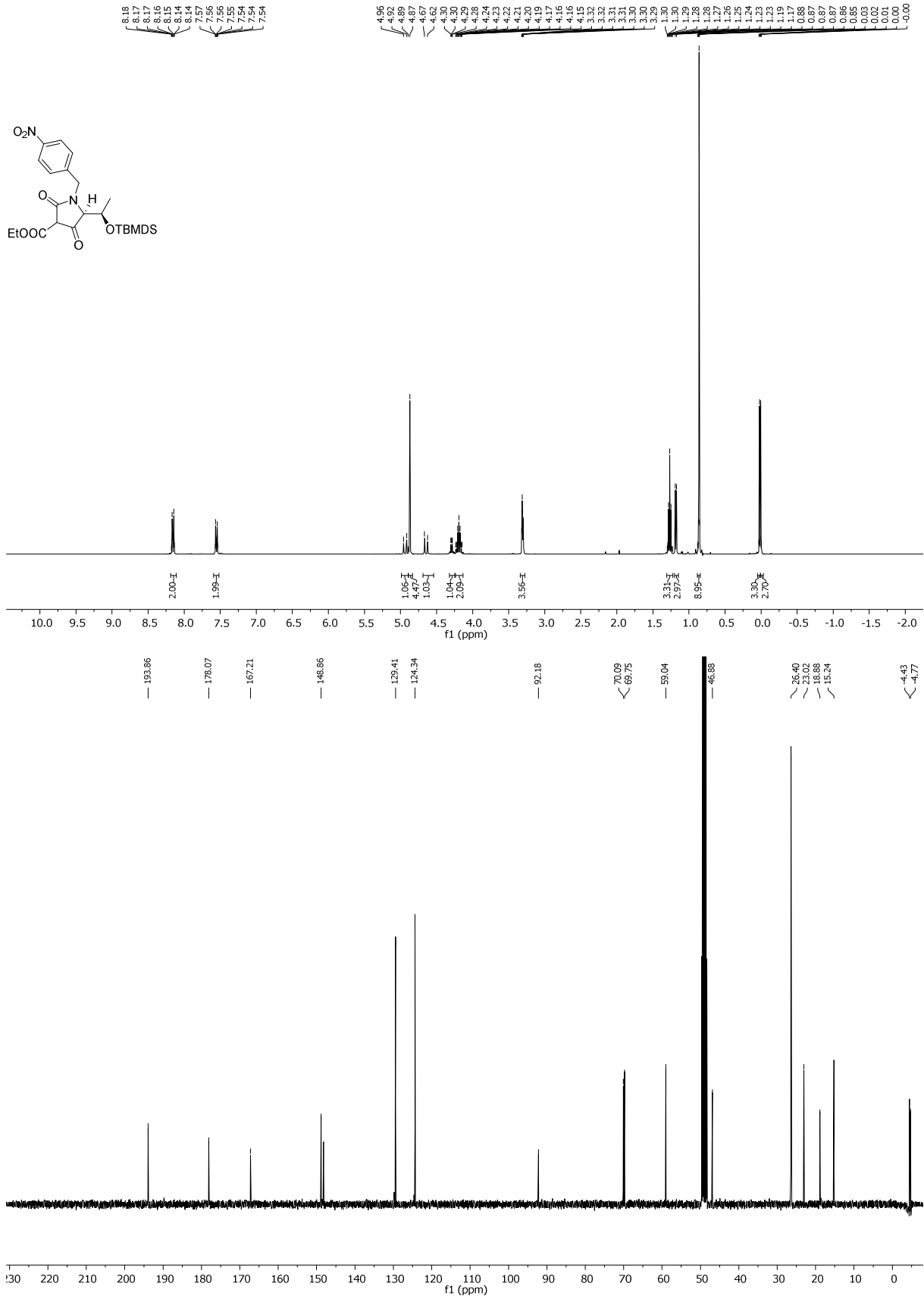
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 239.



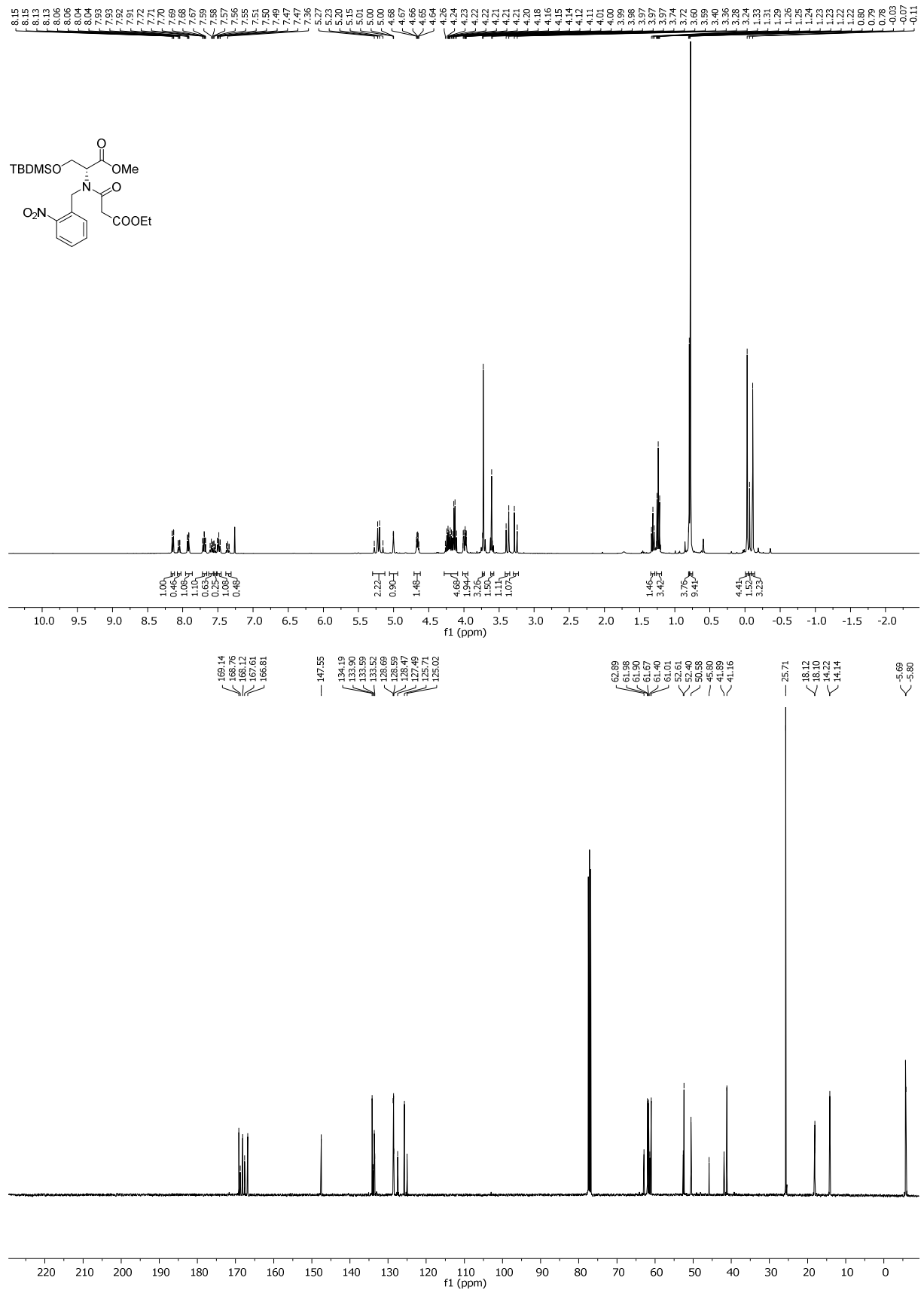
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, *d*<sub>4</sub>-Methanol), Verbindung 240.



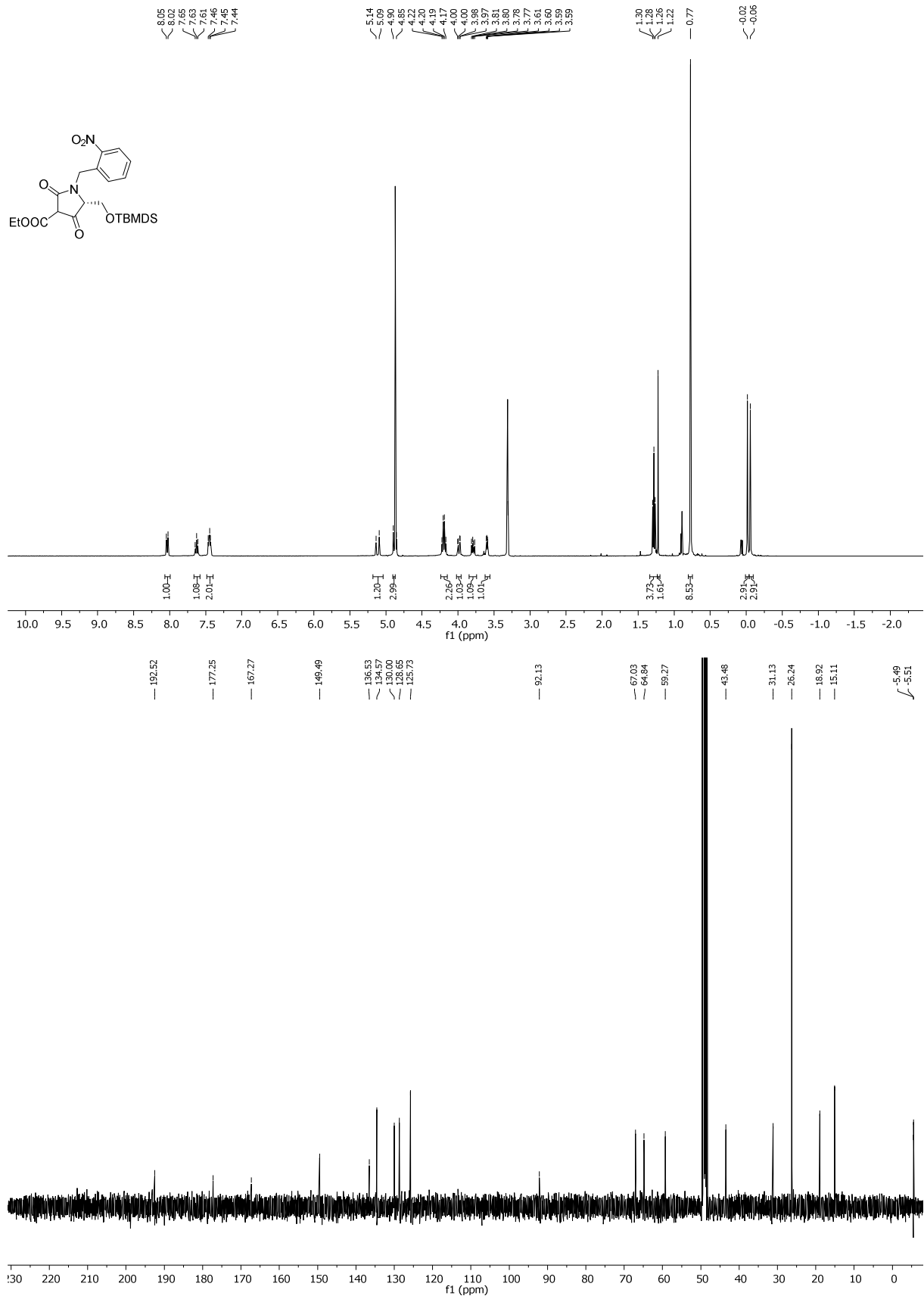
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 241.



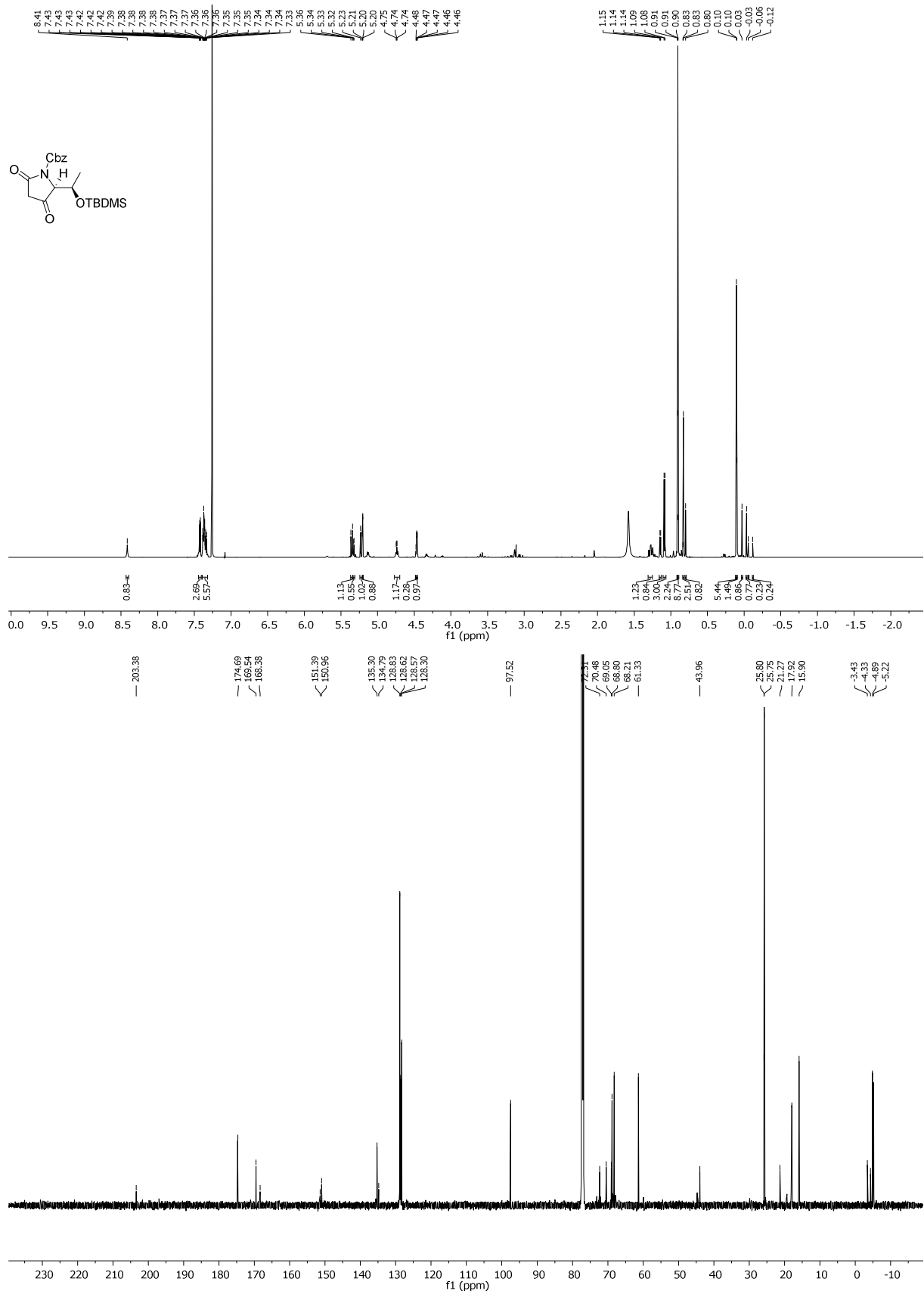
<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, *d*<sub>4</sub>-Methanol), Verbindung 242.



<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 245.

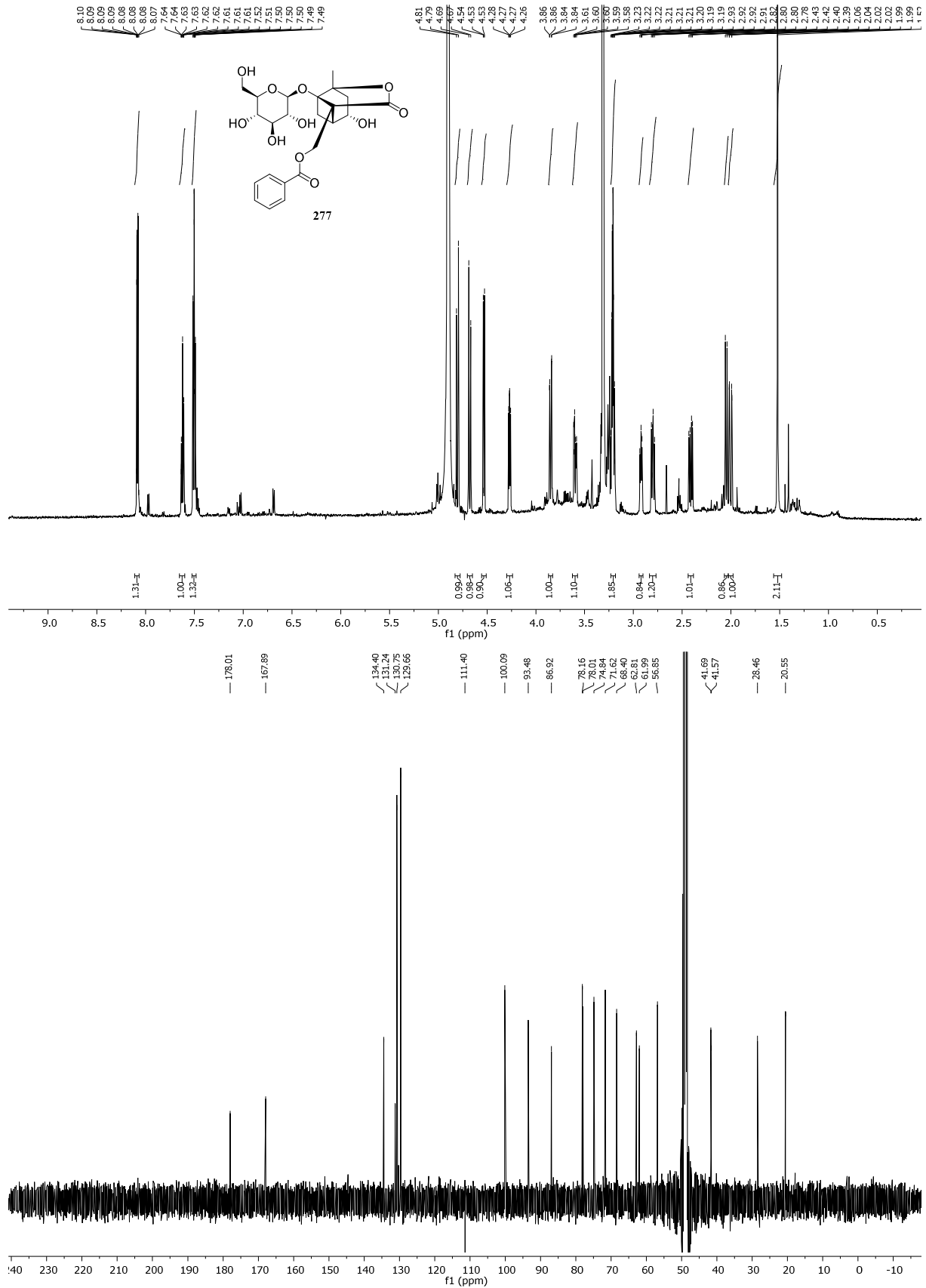


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (400 bzw. 100.6 MHz, d<sub>4</sub>-Methanol), Verbindung 246.

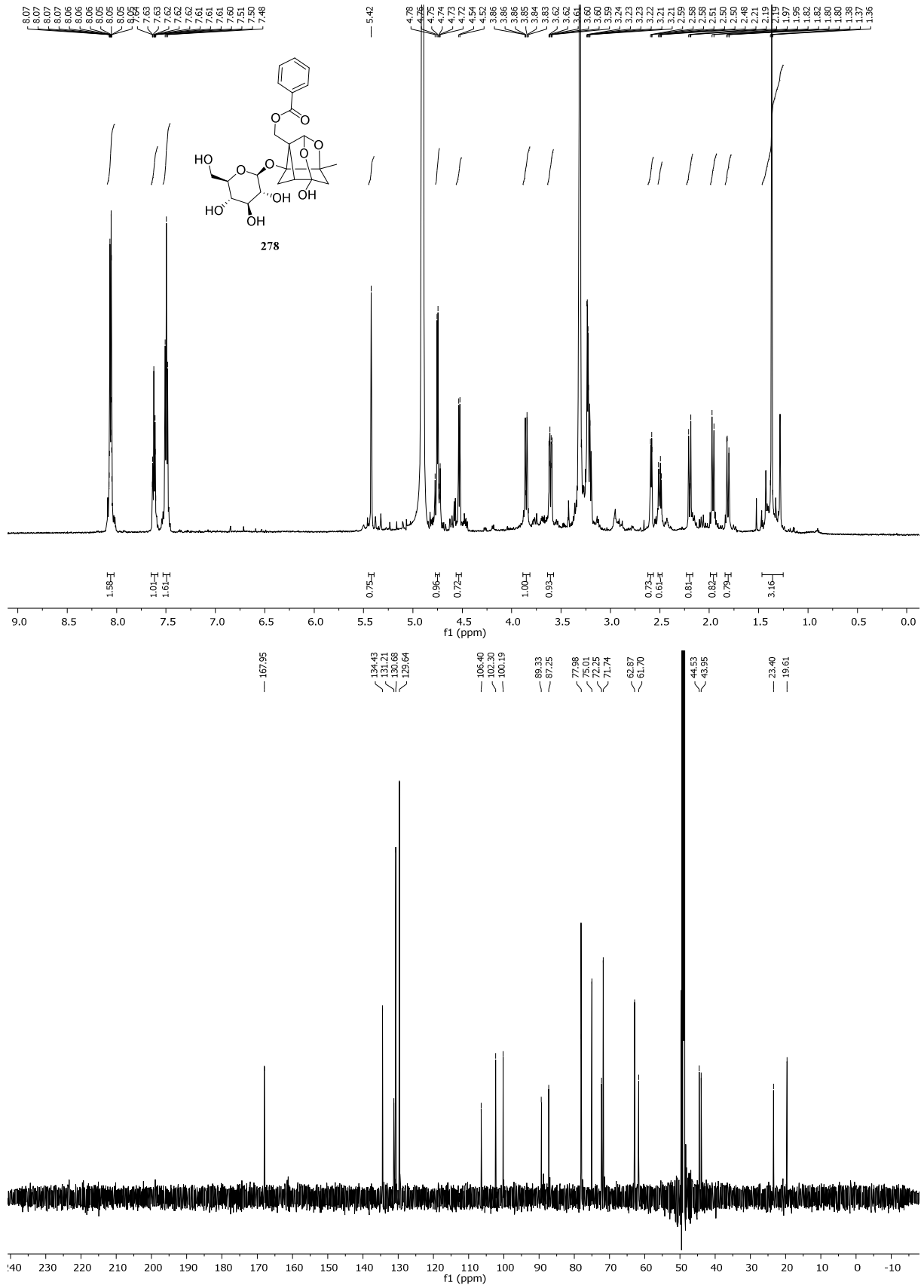


<sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR (600 bzw. 150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 264.

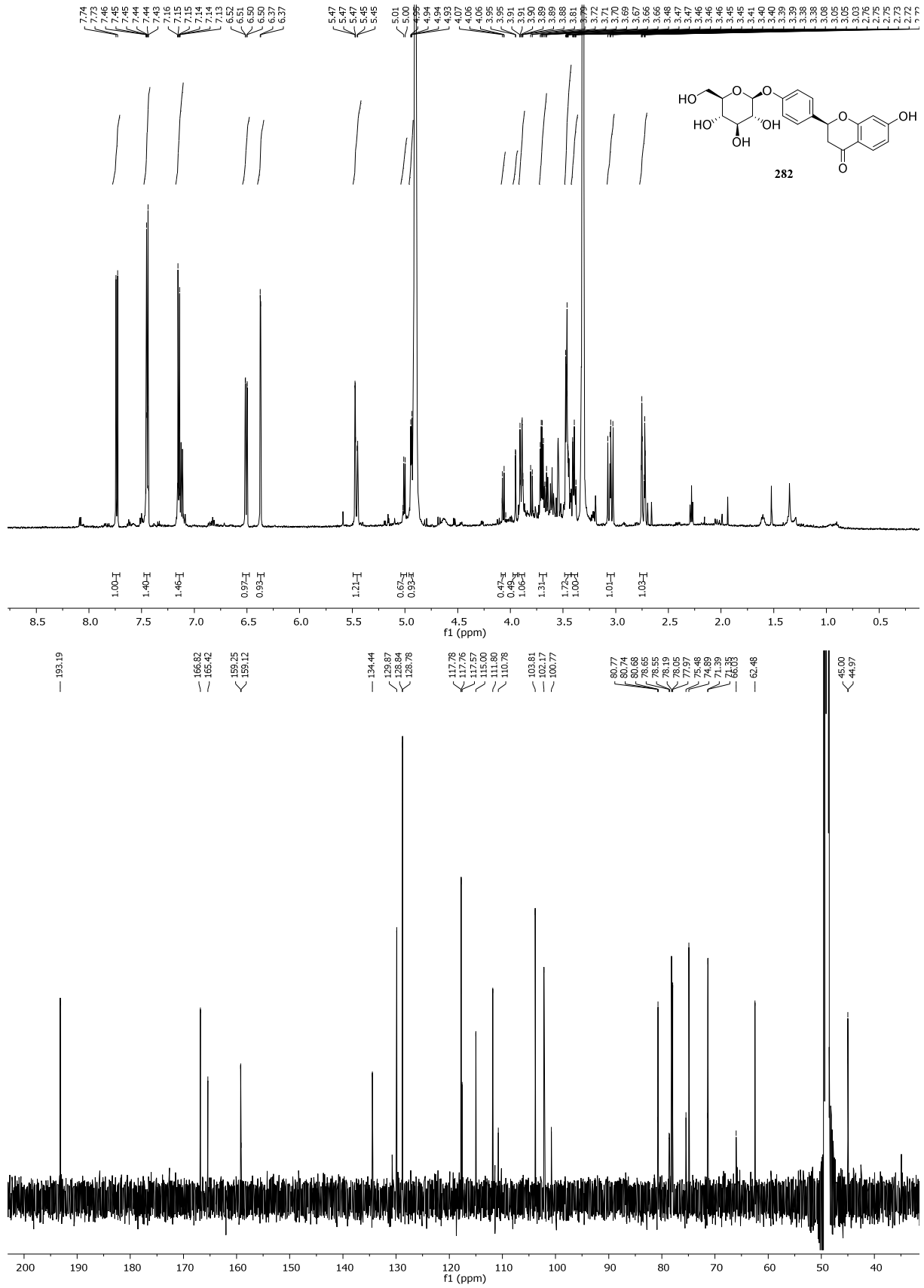
NMR-Spektren der Strukturaufklärung



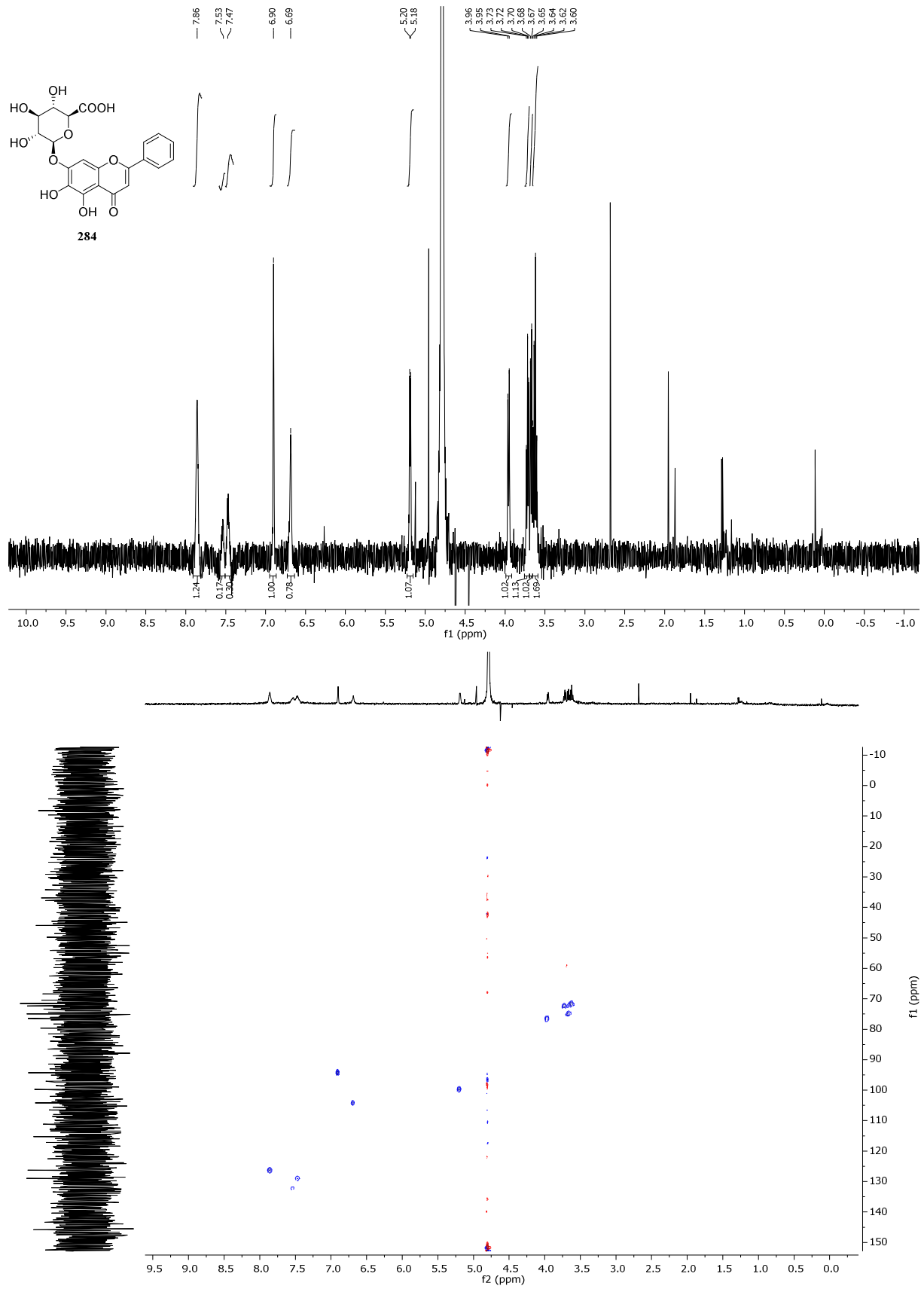
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Albiflorins in CD<sub>3</sub>OD.



<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Paeniflorins in CD<sub>3</sub>OD.

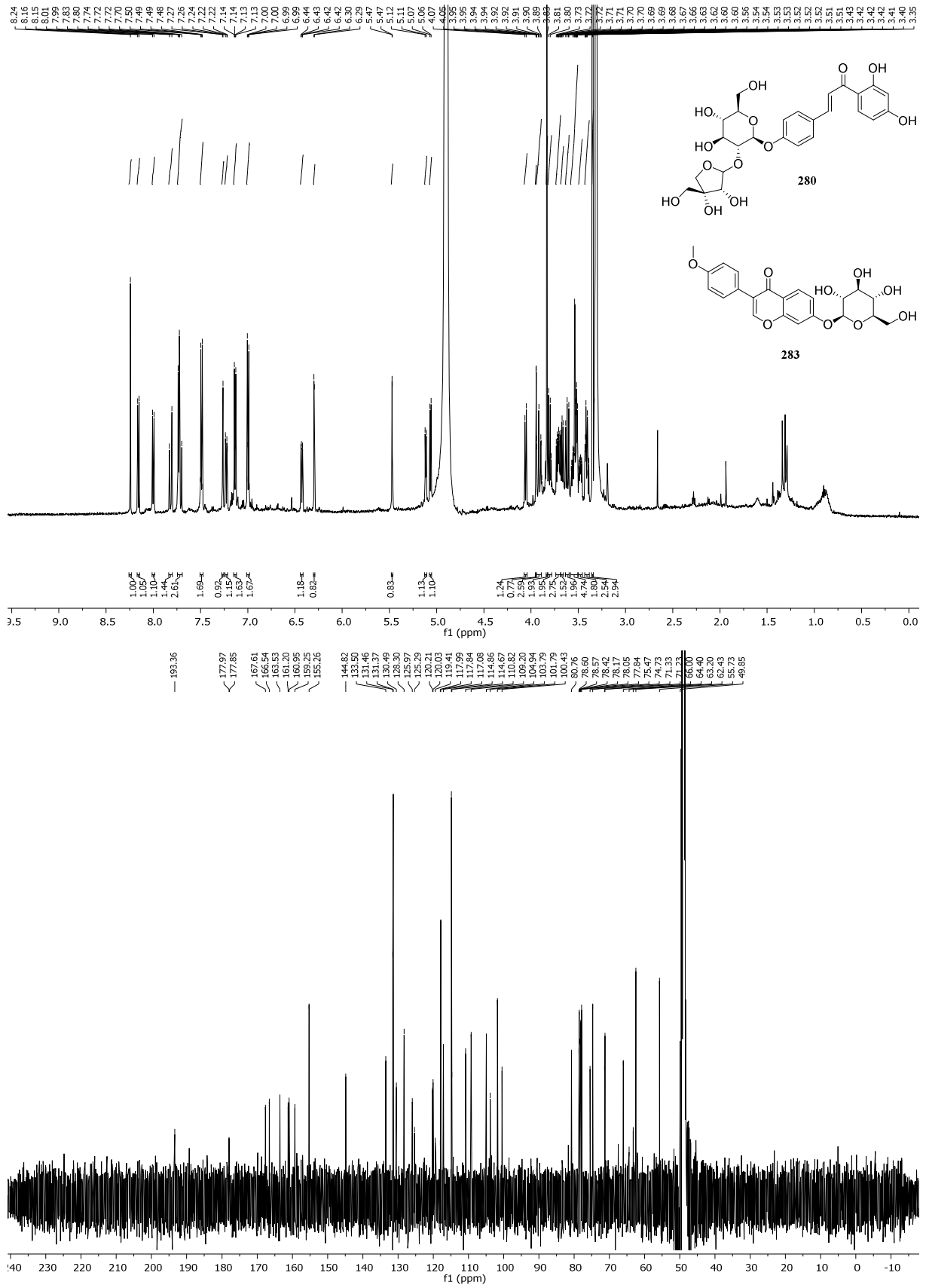


<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Liquiritins in CD<sub>3</sub>OD.

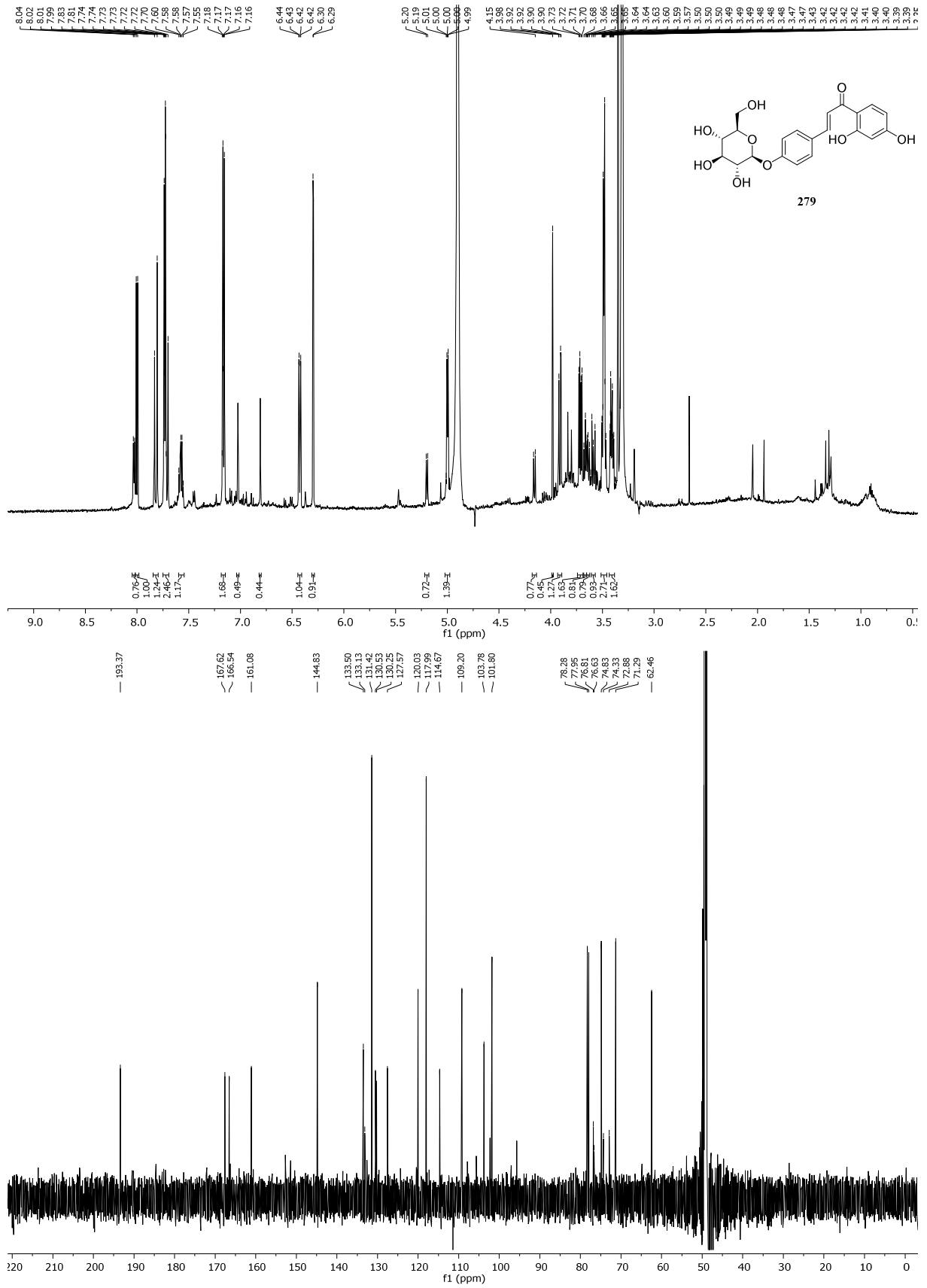


<sup>1</sup>H- und HSQC-NMR-Spektren des Baicalins in D<sub>2</sub>O.

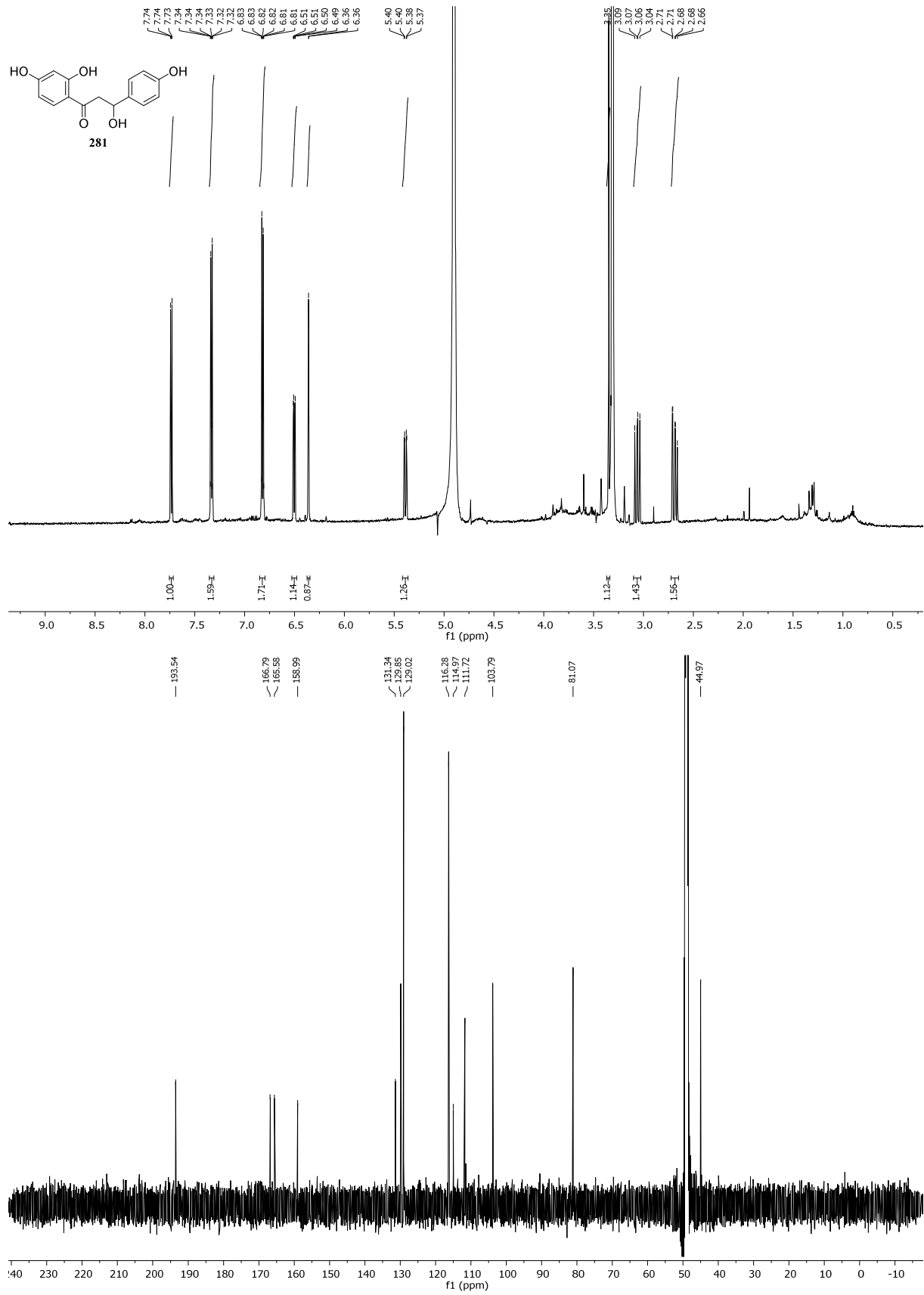




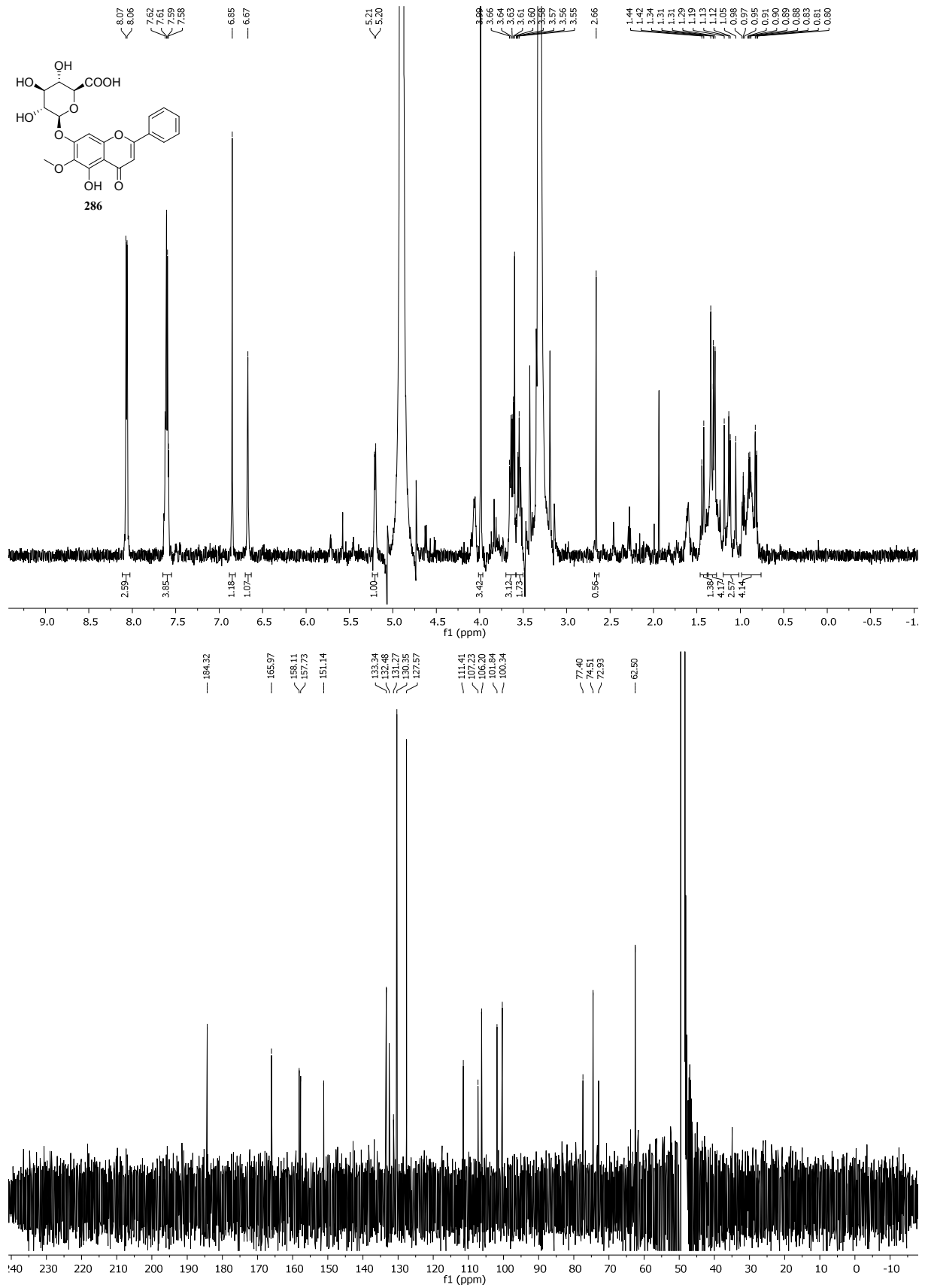
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren einer Mischung des Isoliquiritinapiosids und Ononins in CD<sub>3</sub>OD.



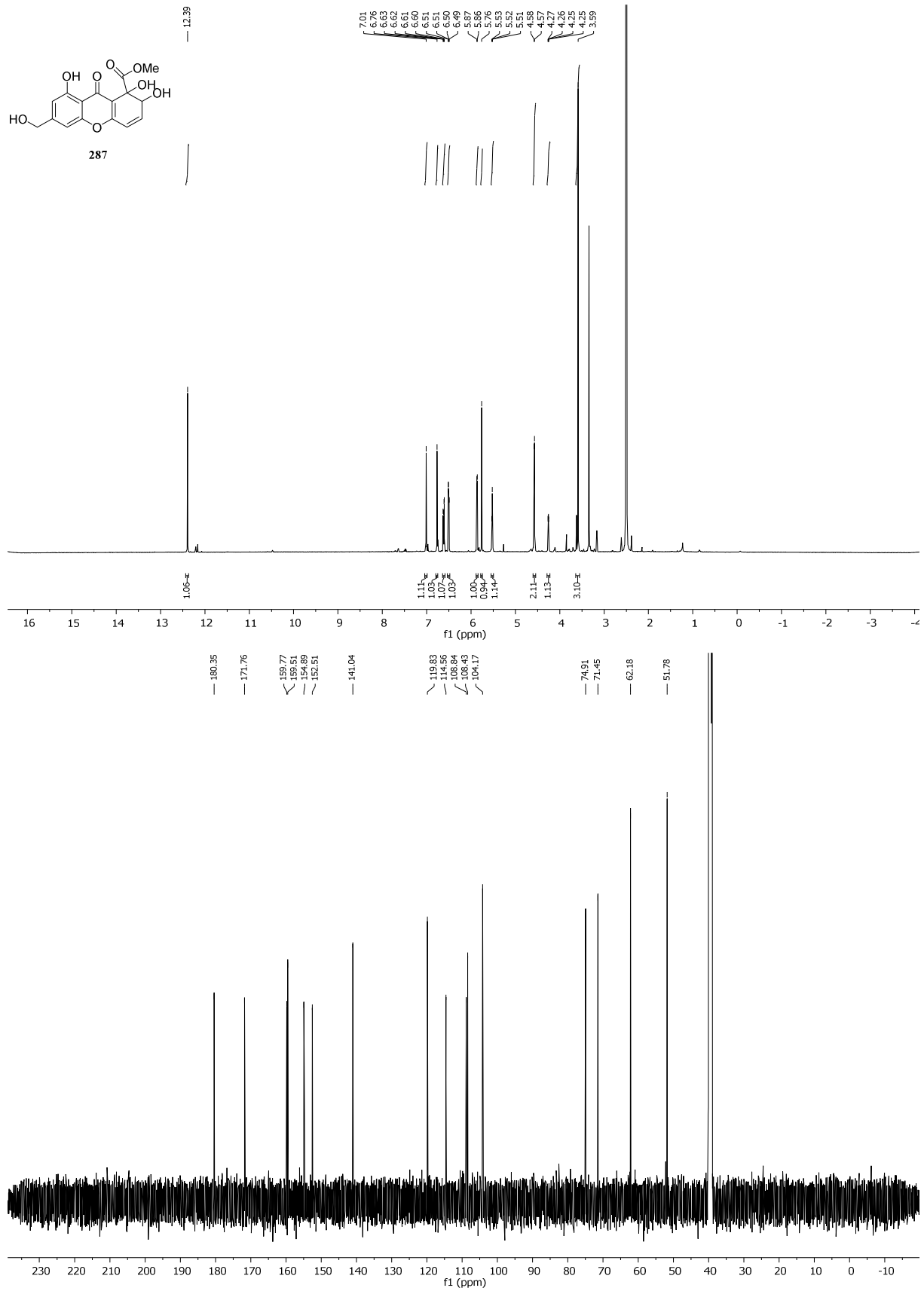
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Isoliquiritins in CD<sub>3</sub>OD.



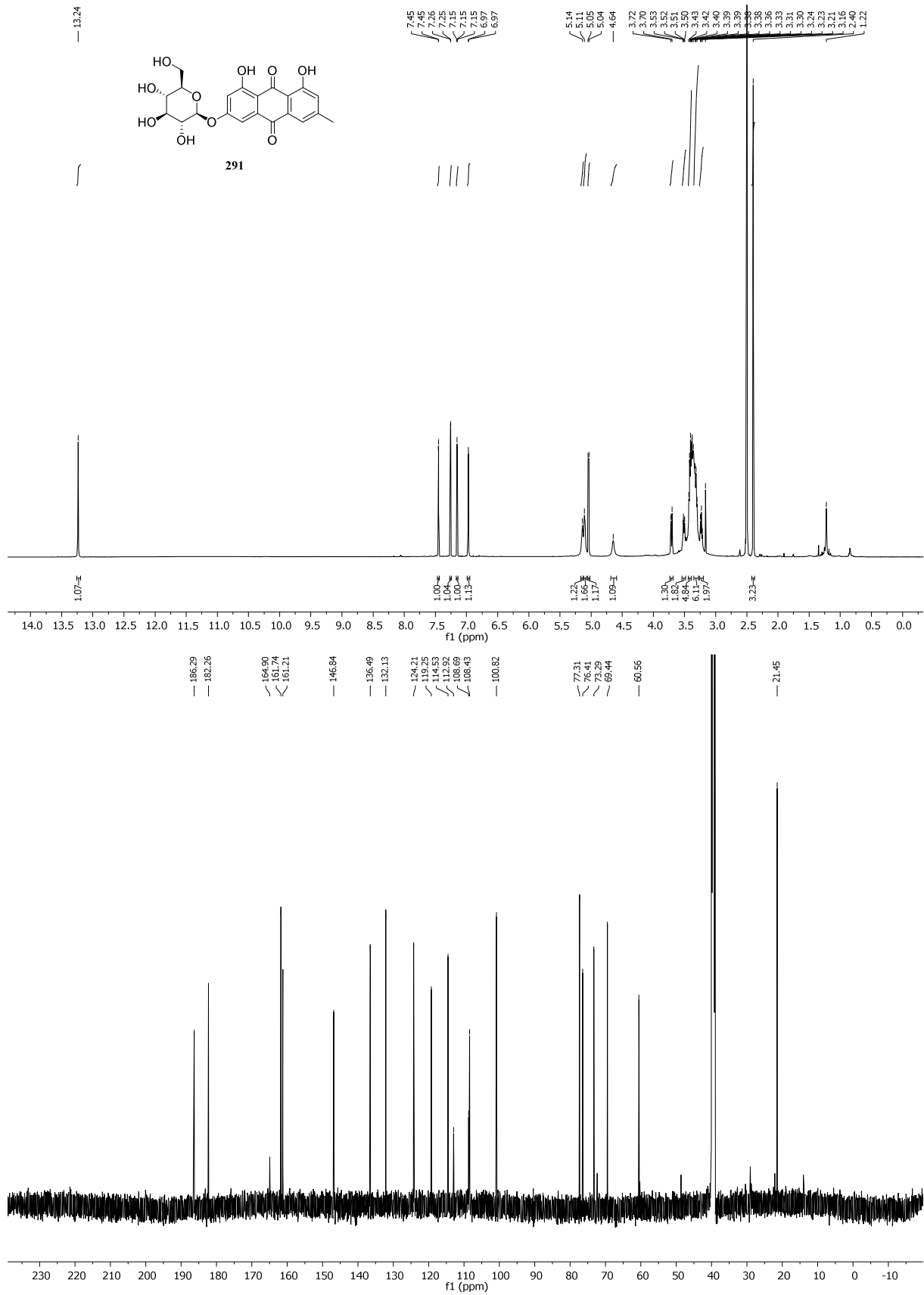
$^1\text{H-}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des  $\beta$ -Hydroxy-DHPs in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



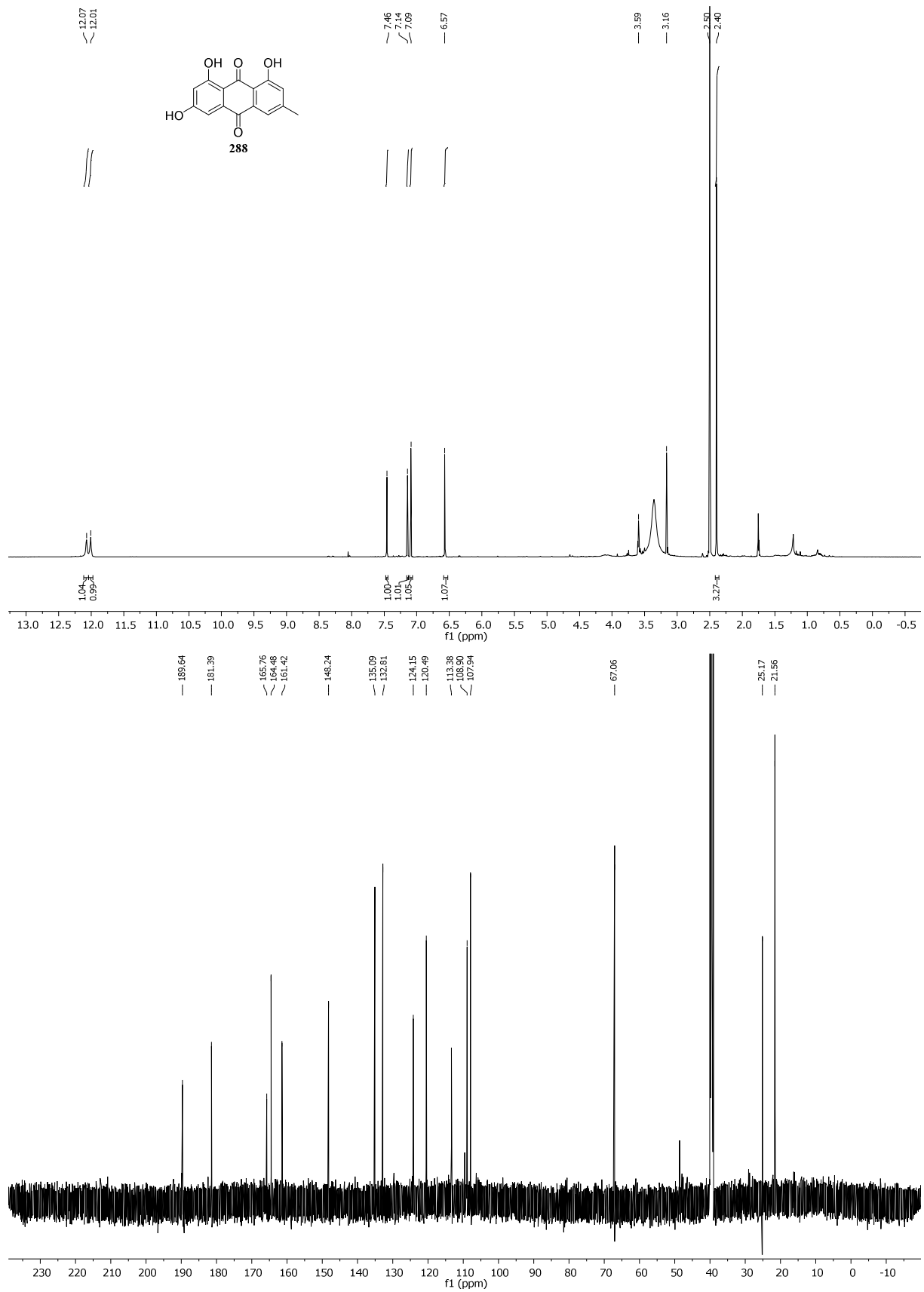
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Oroxylosids in CD<sub>3</sub>OD.



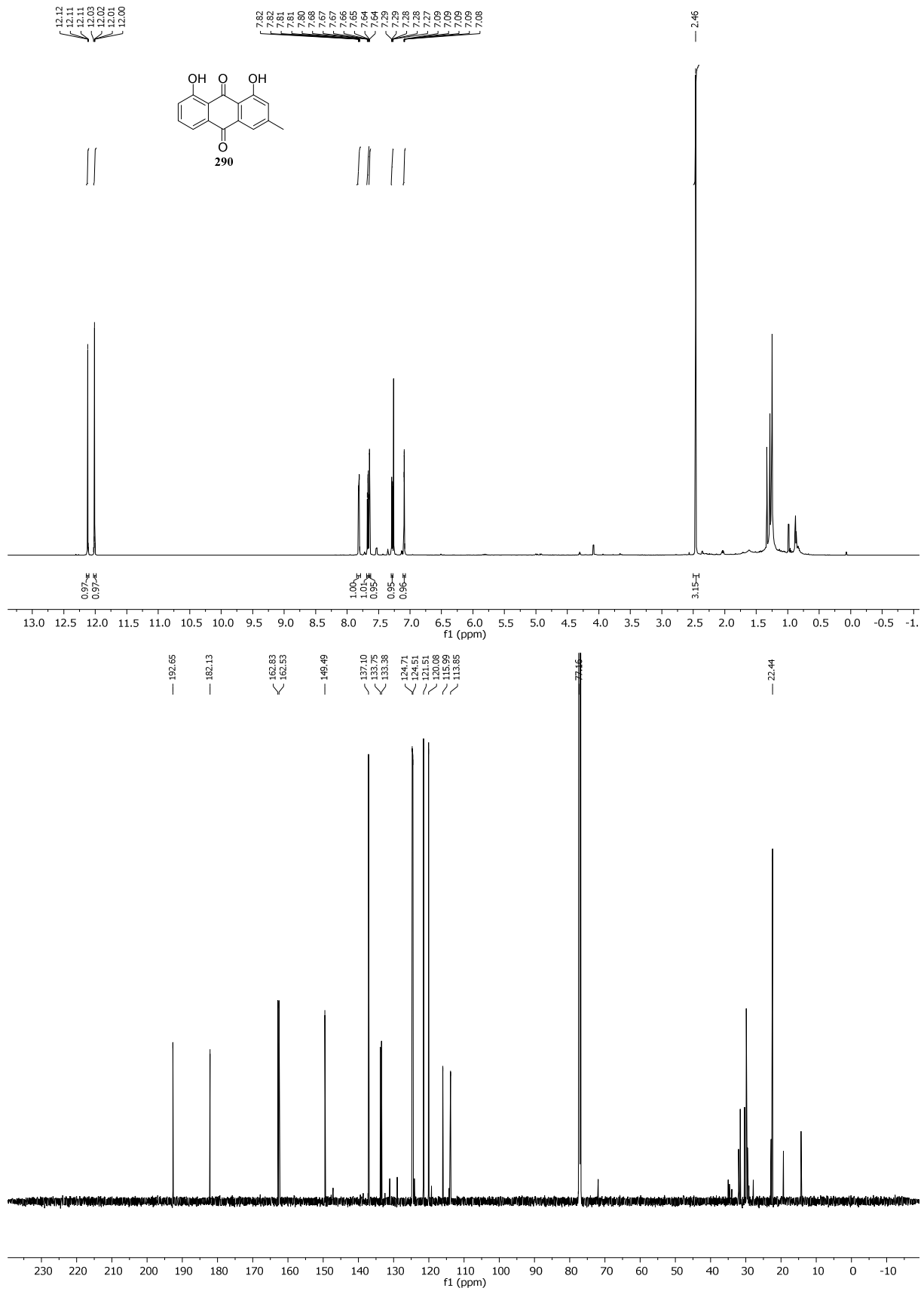
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) der e99390 genannten Verbindung in *d*<sub>6</sub>-DMSO.



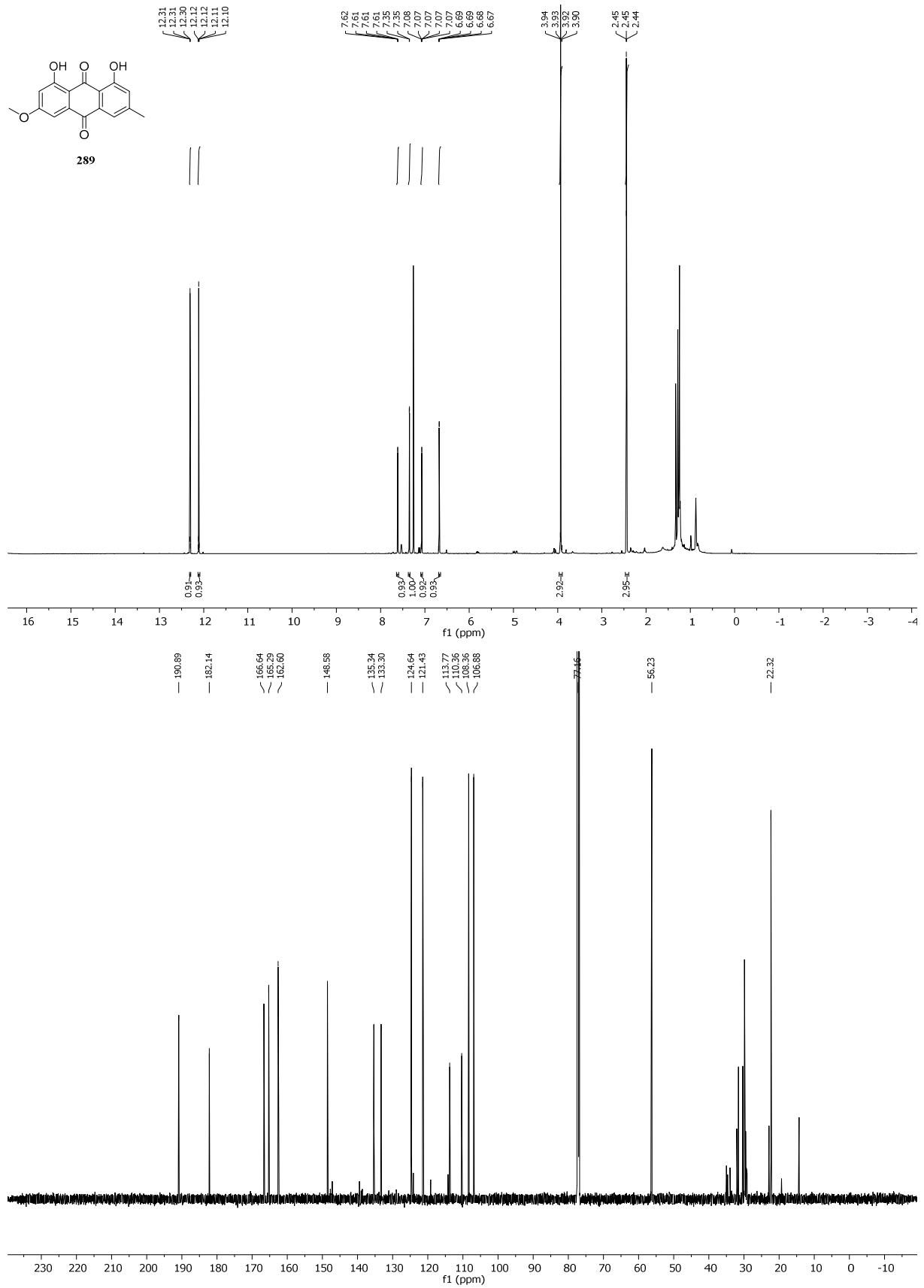
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Emodin-6-O-β-glucosids in d<sub>6</sub>-DMSO.



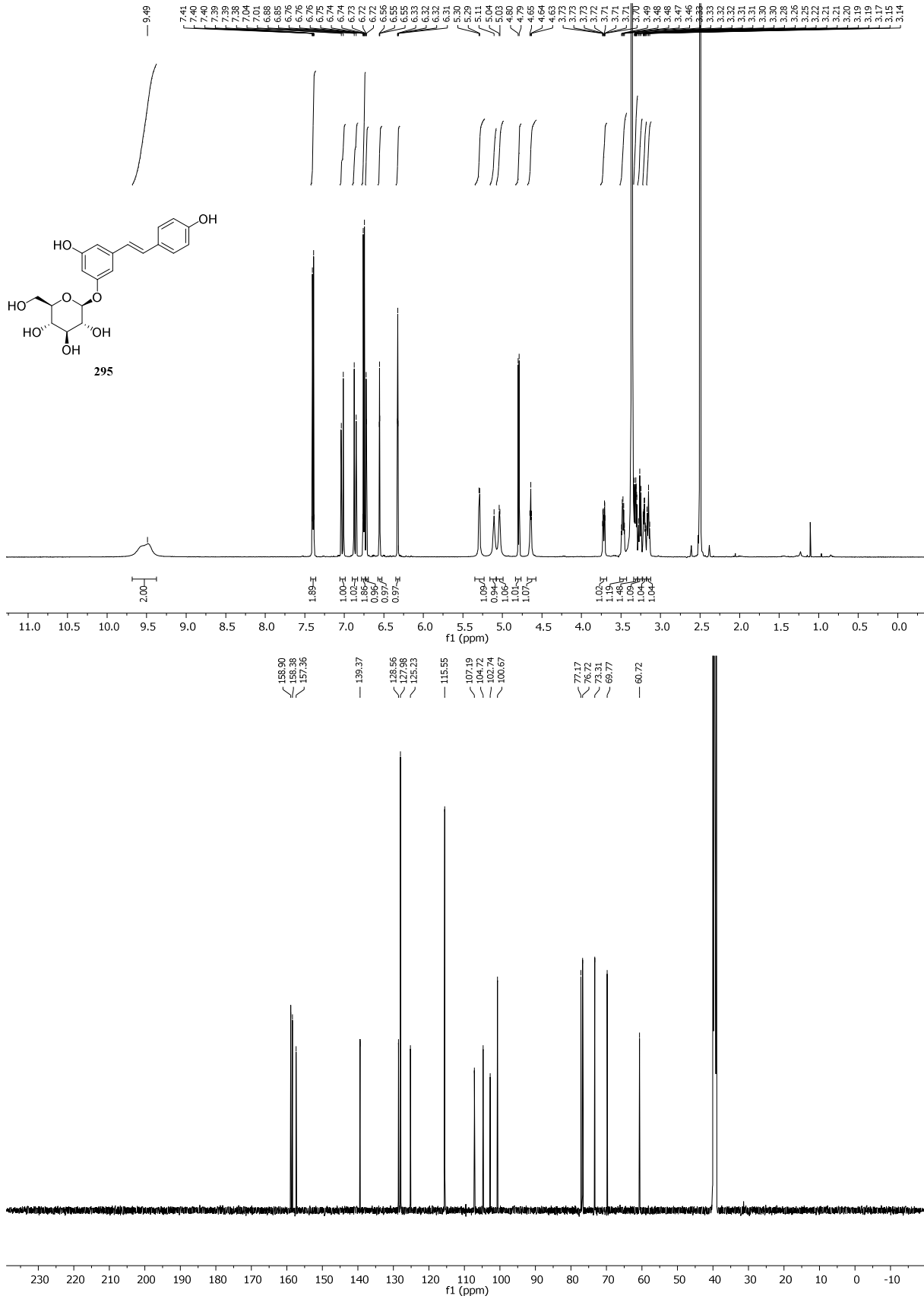
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Emodins in *d*<sub>6</sub>-DMSO.



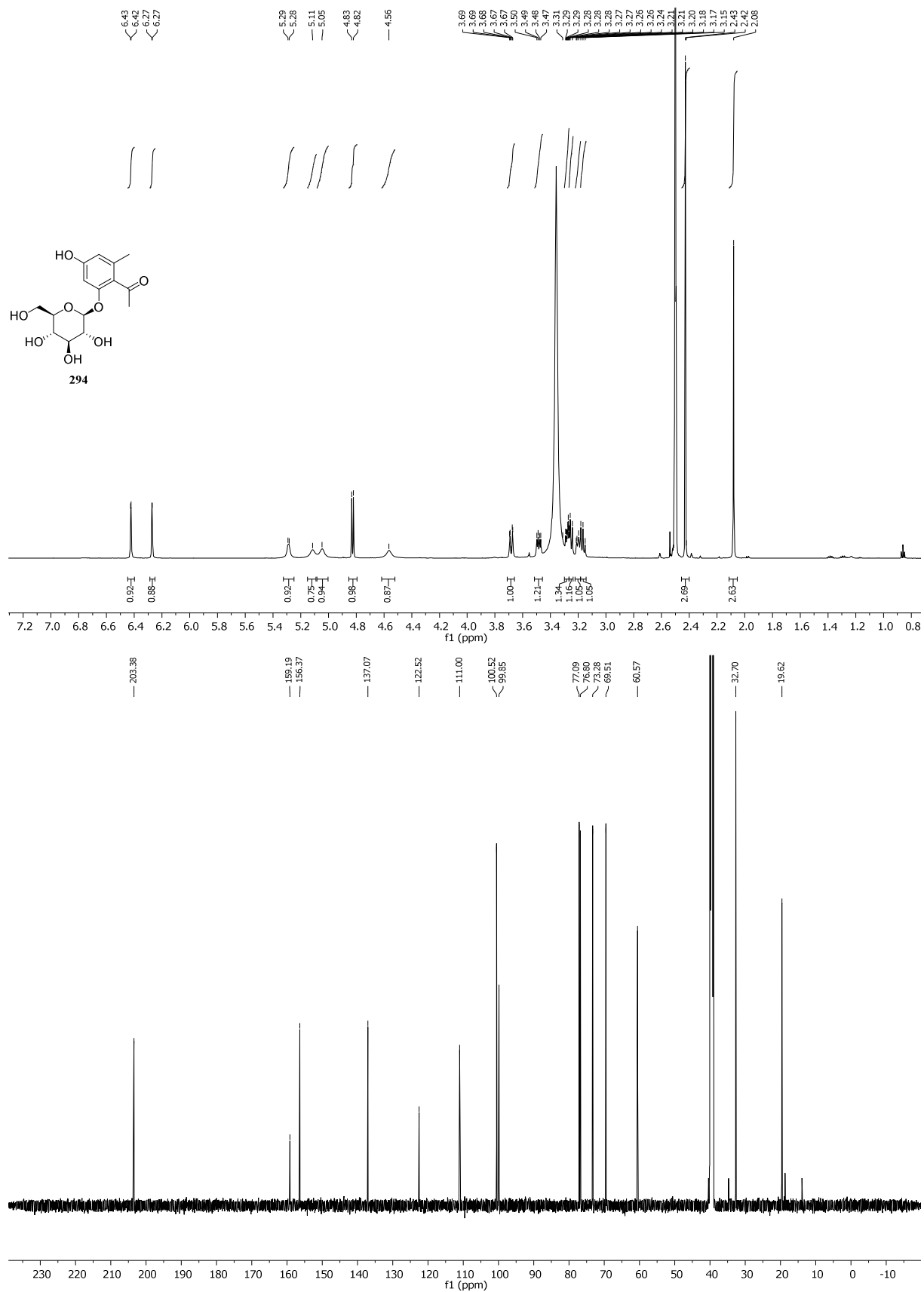
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Chrysophanols in CDCl<sub>3</sub>.



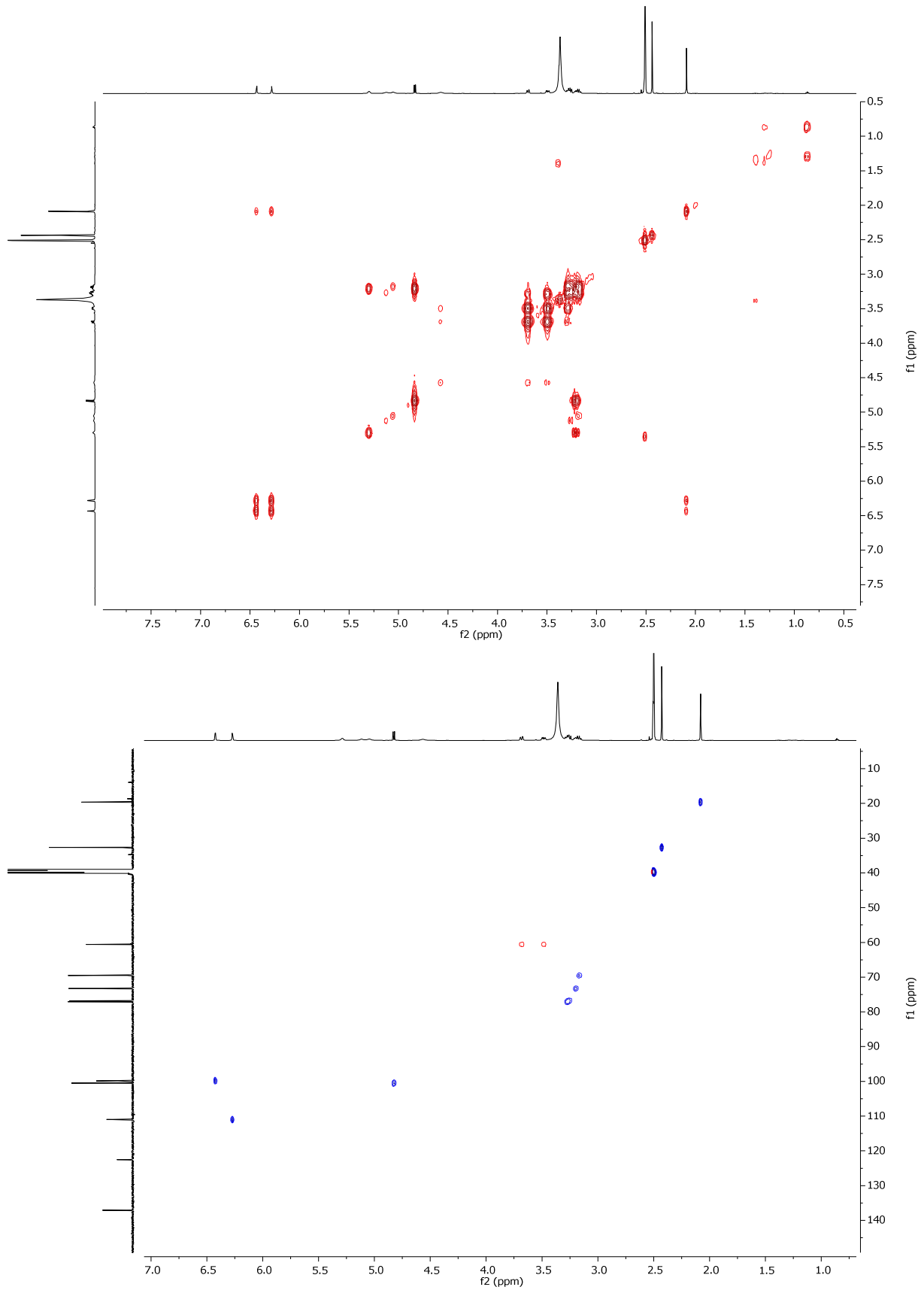
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Parietins in CDCl<sub>3</sub>.



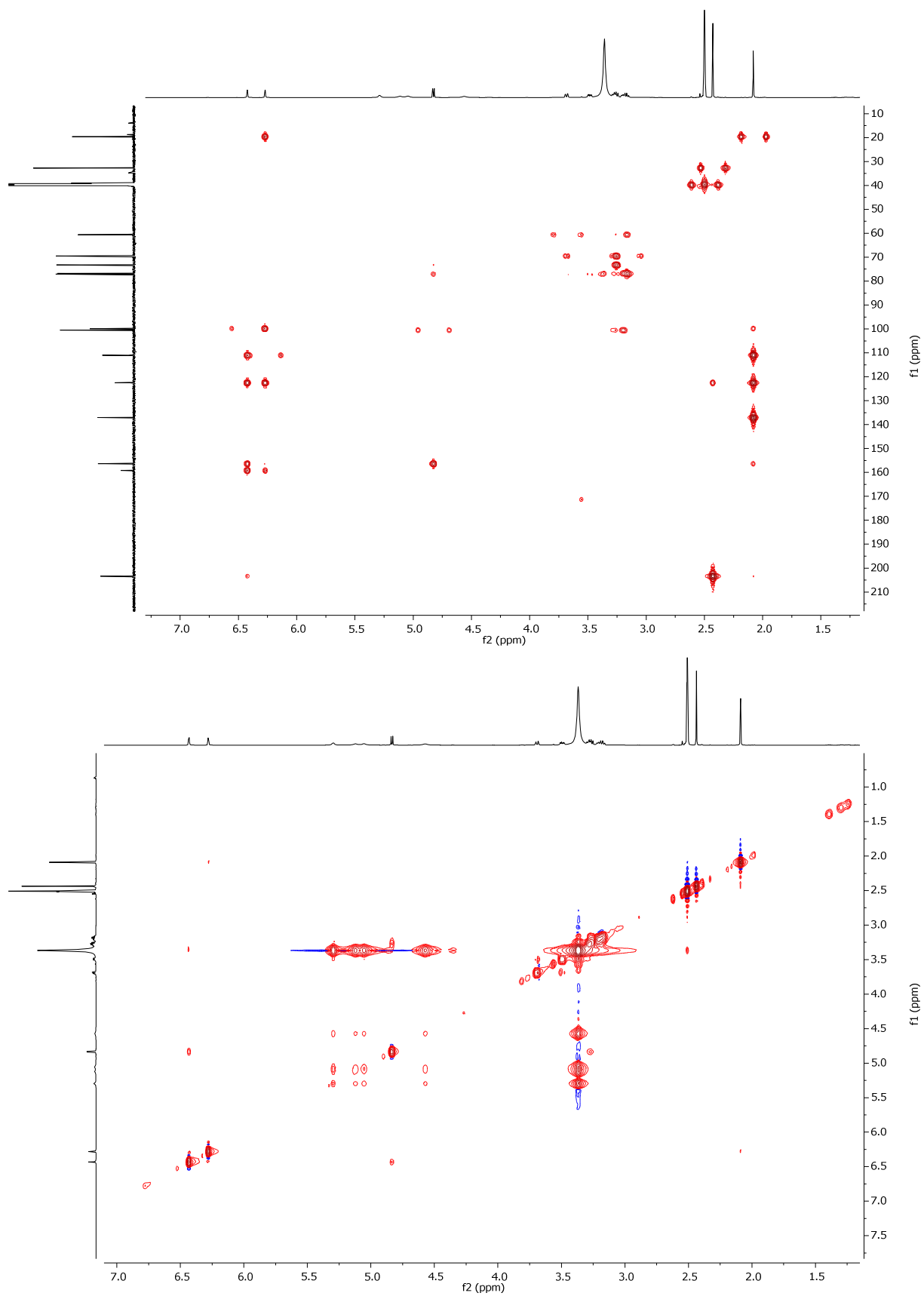
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des (*E*)-Piceid in d<sub>6</sub>-DMSO.



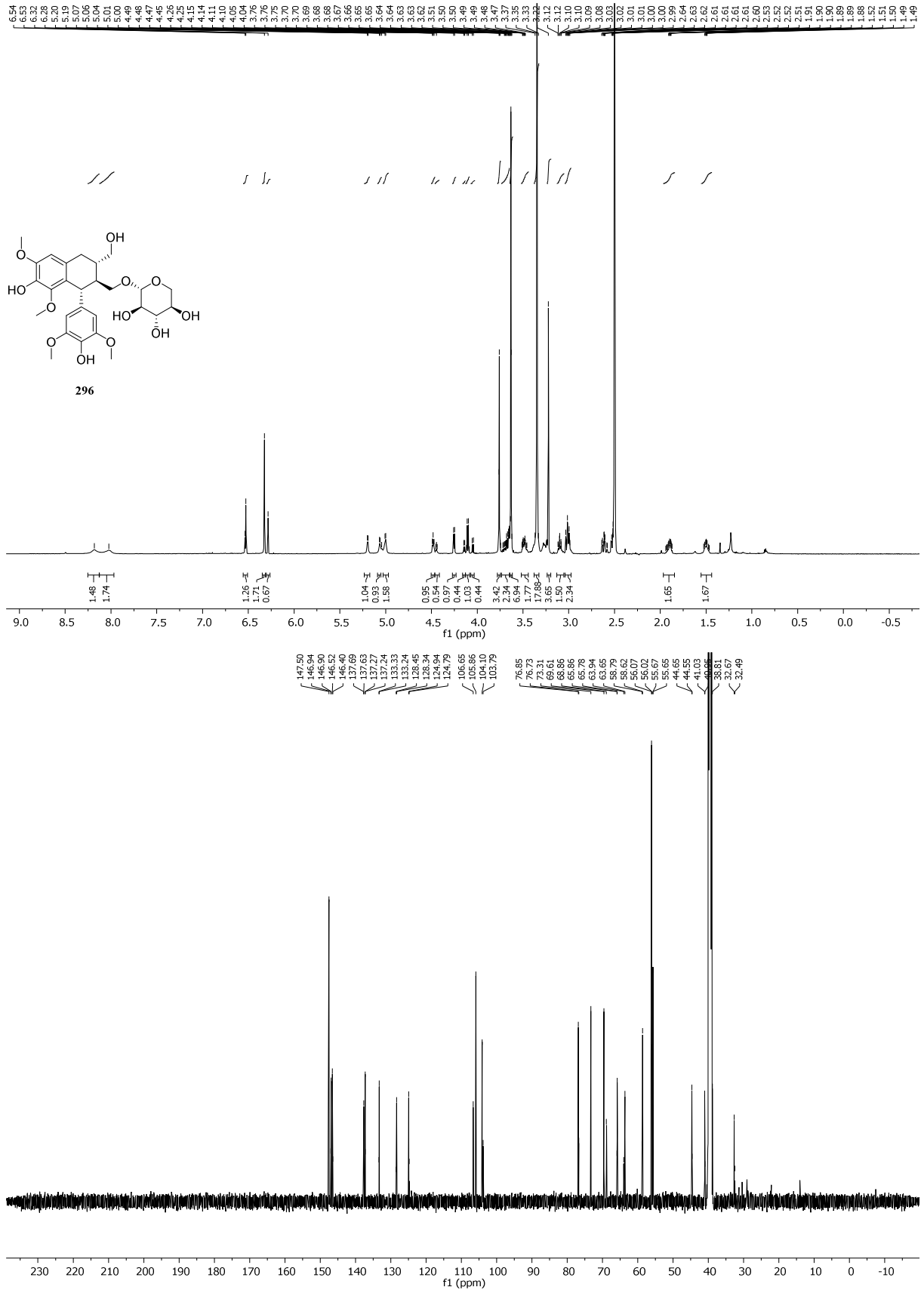
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der in der Literatur unbekanntenen Verbindung RAN-3 in *d*<sub>6</sub>-DMSO.



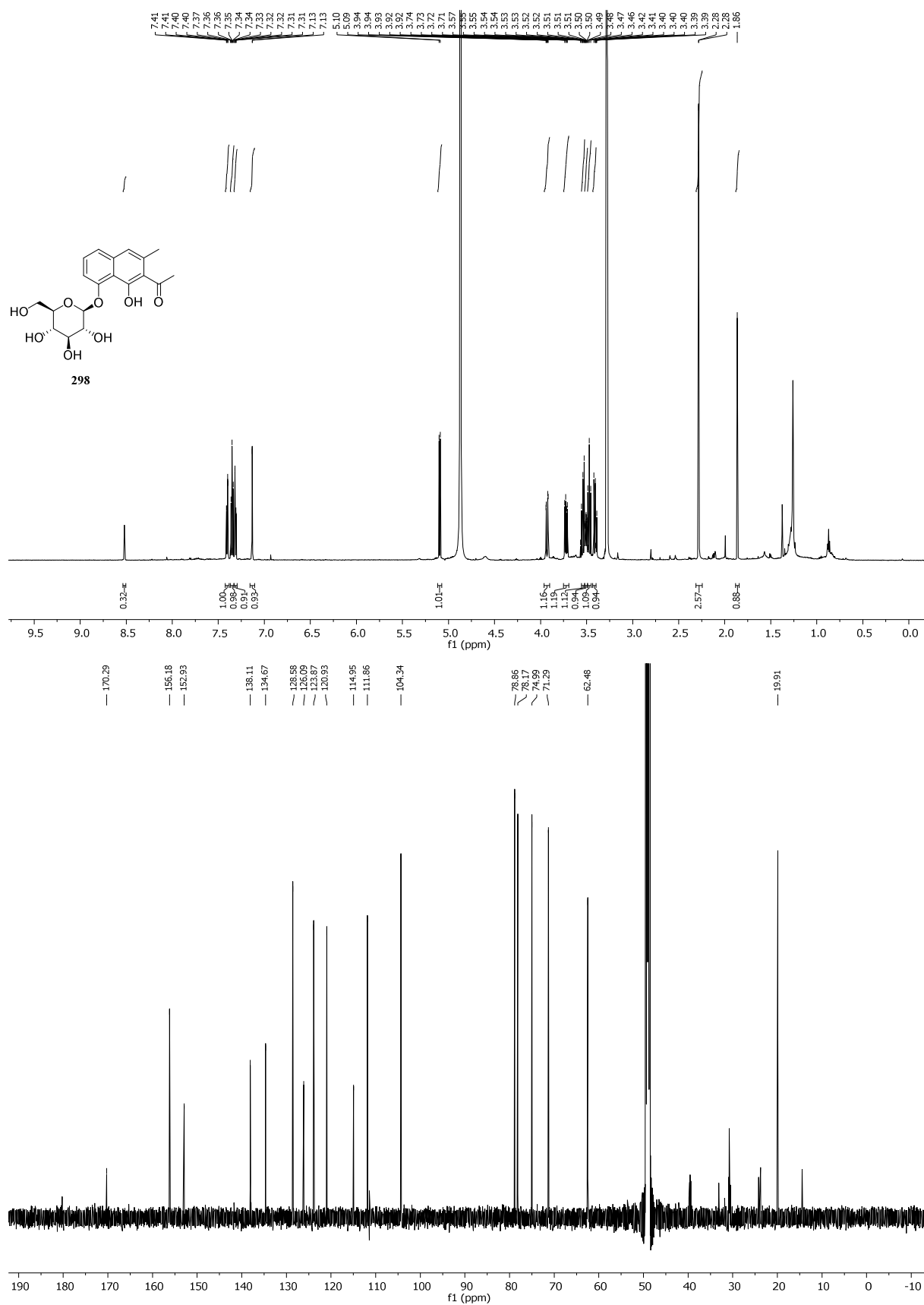
COSY- und HSQC-Spektren der in der Literatur unbekanntes Verbindung RAN-3 in  $d_6$ -DMSO.



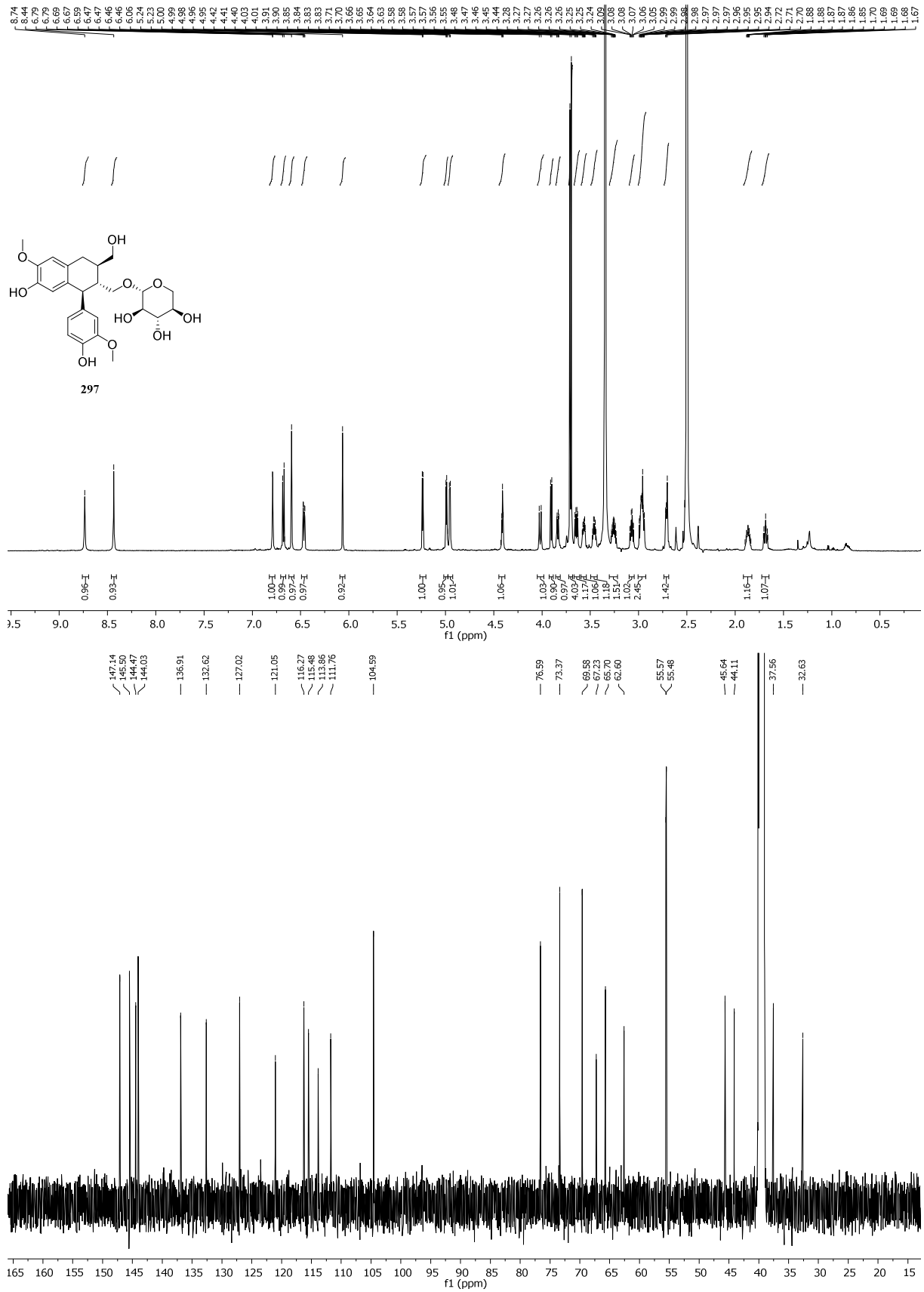
HMBC- und NOESY-Spektren der in der Literatur unbekanntes Verbindung RAN-3 in  $d_6$ -DMSO.



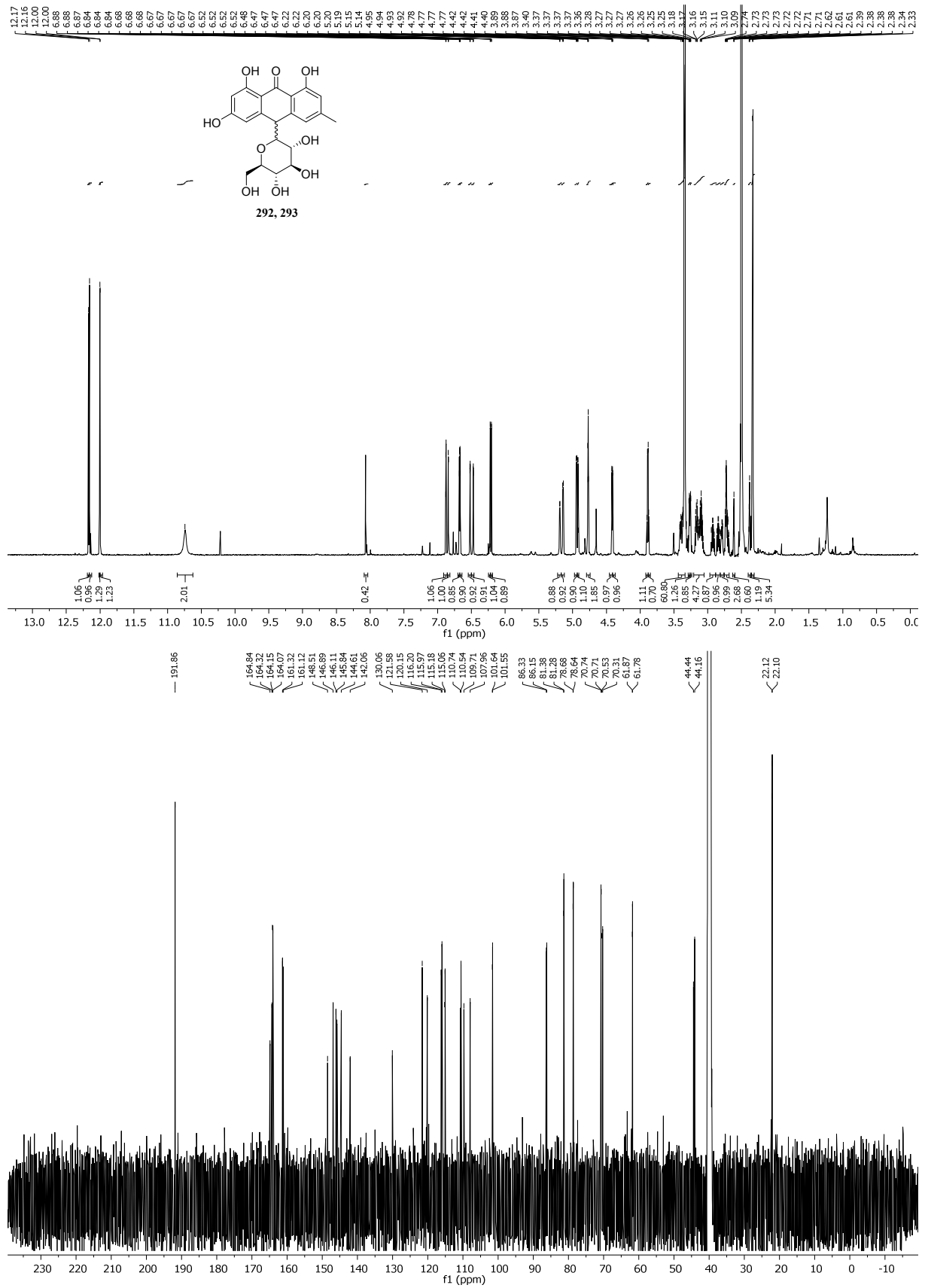
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Lyonioids in d<sub>6</sub>-DMSO.



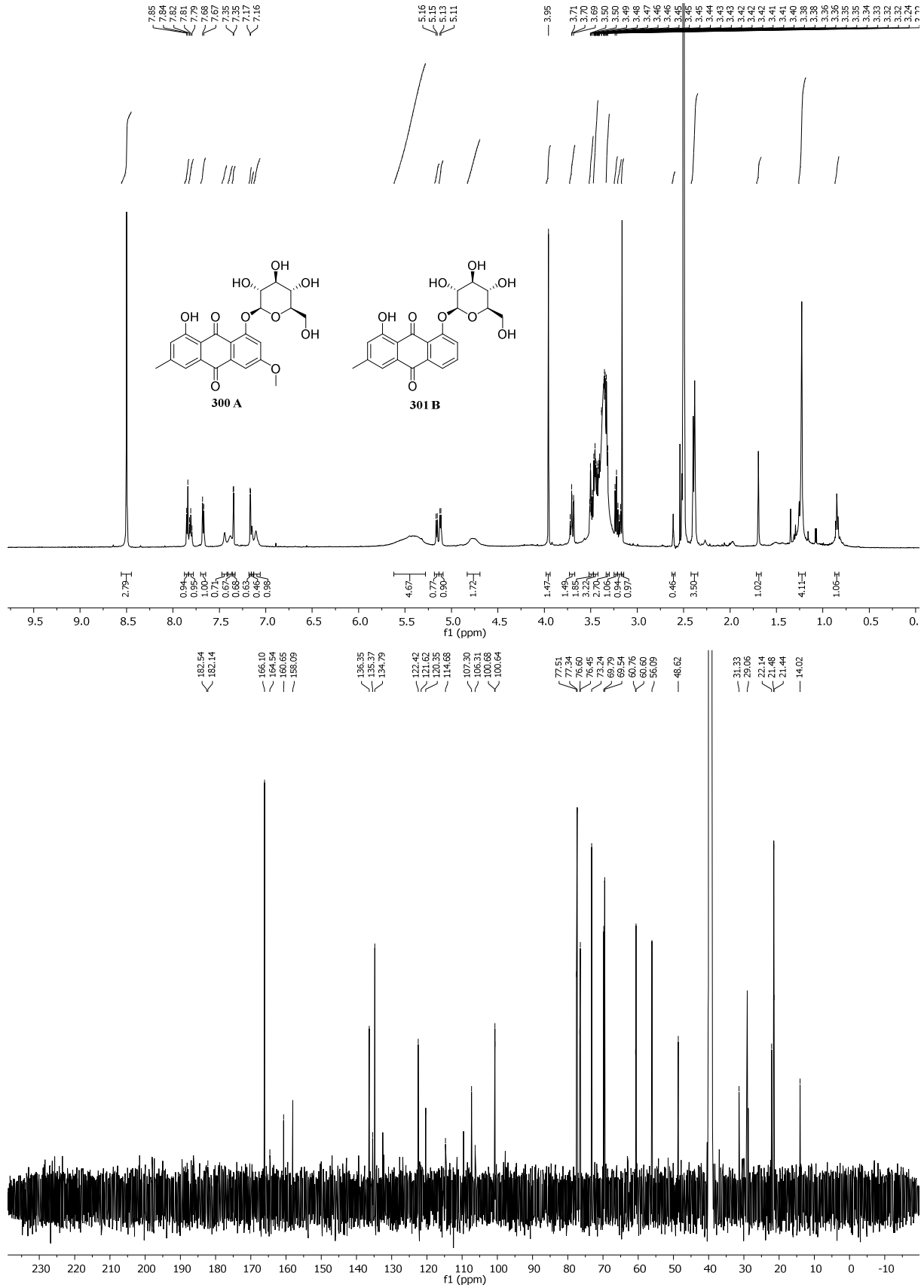
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Nepodin-8-O-β-glucopyranosids in d<sub>6</sub>-DMSO.



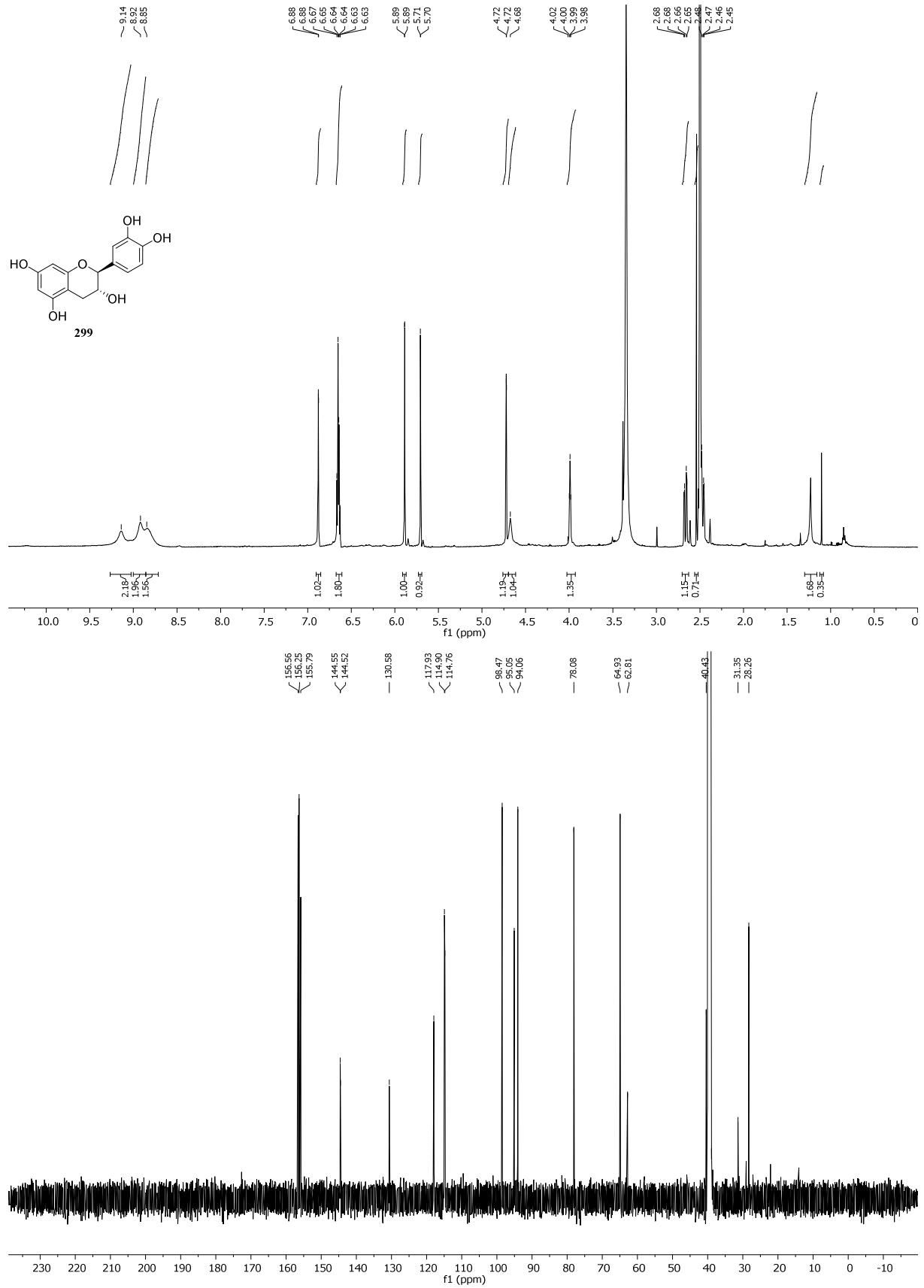
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Isolariciresinol-9-O-β-D-xylopyranosids in d<sub>6</sub>-DMSO.



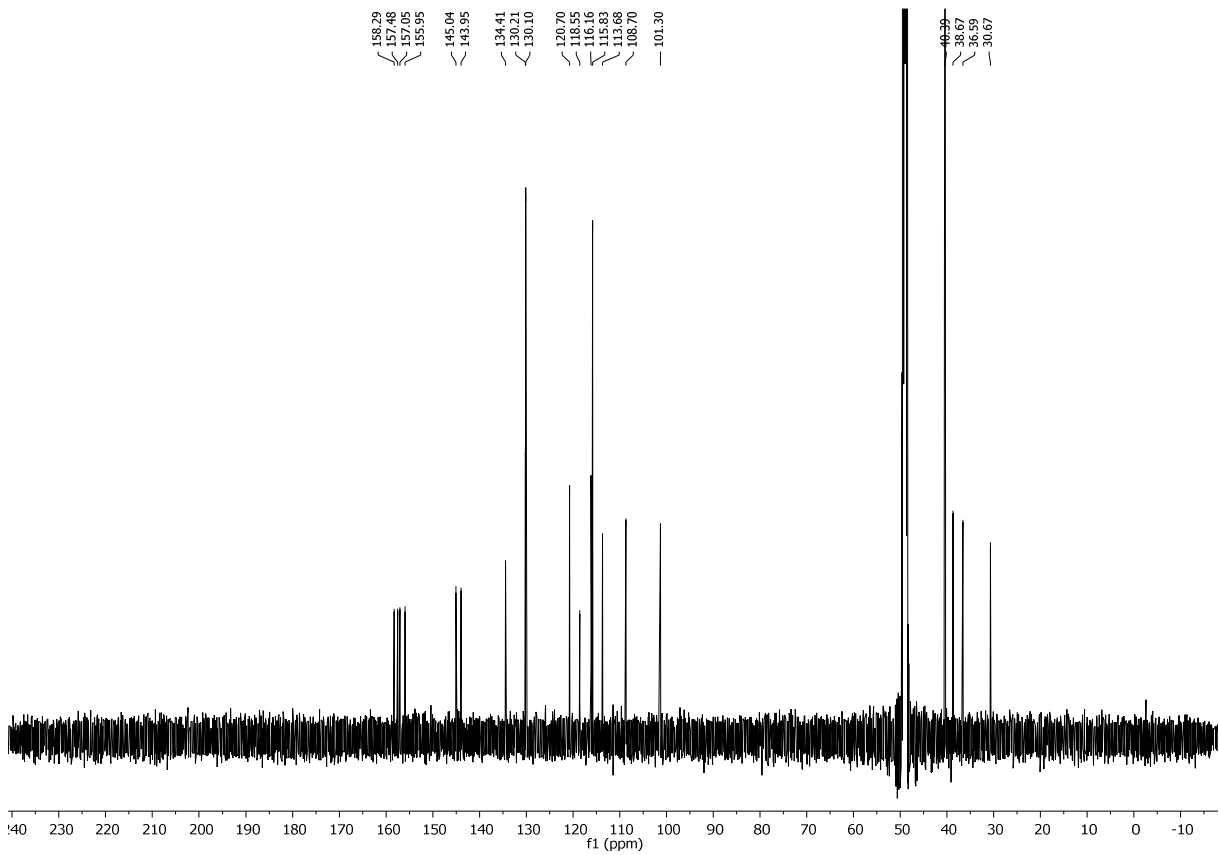
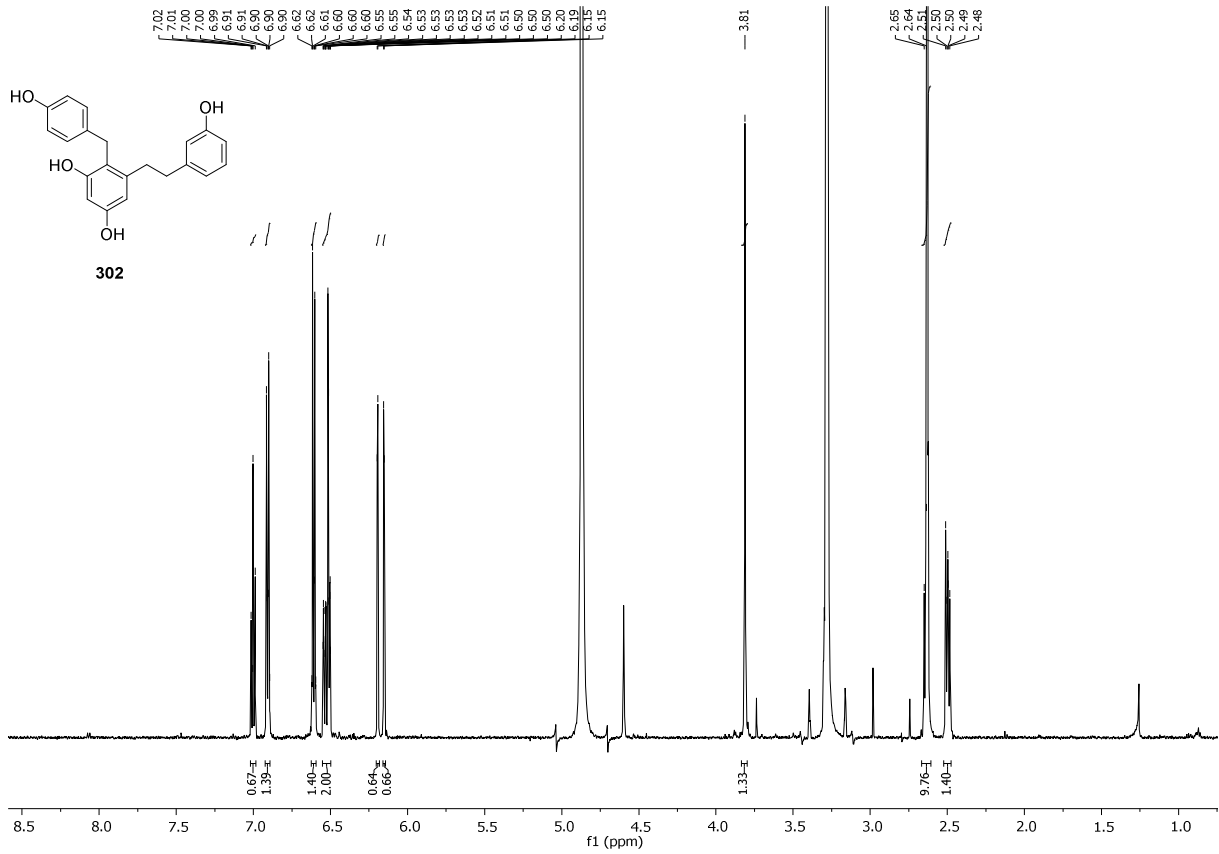
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) der Rumejaposid G/H-Mischung in *d*<sub>6</sub>-DMSO.



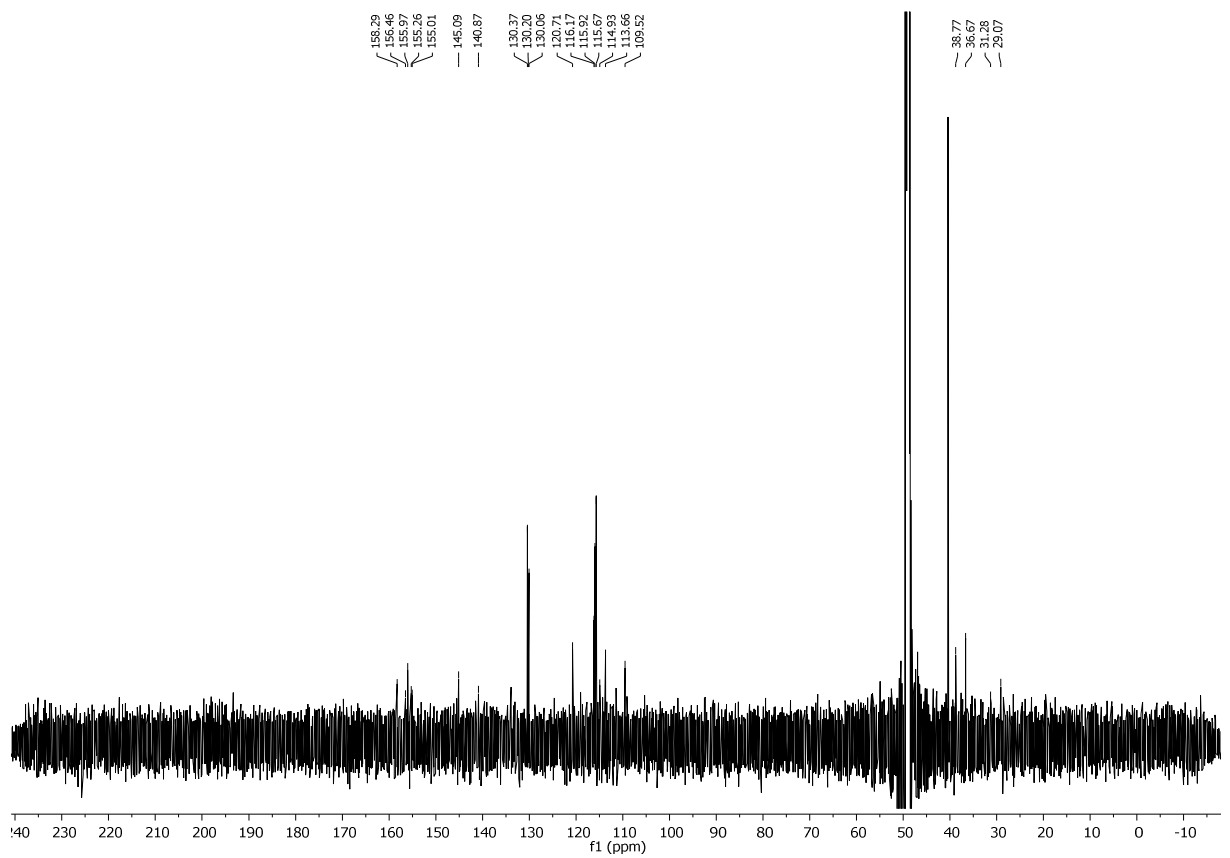
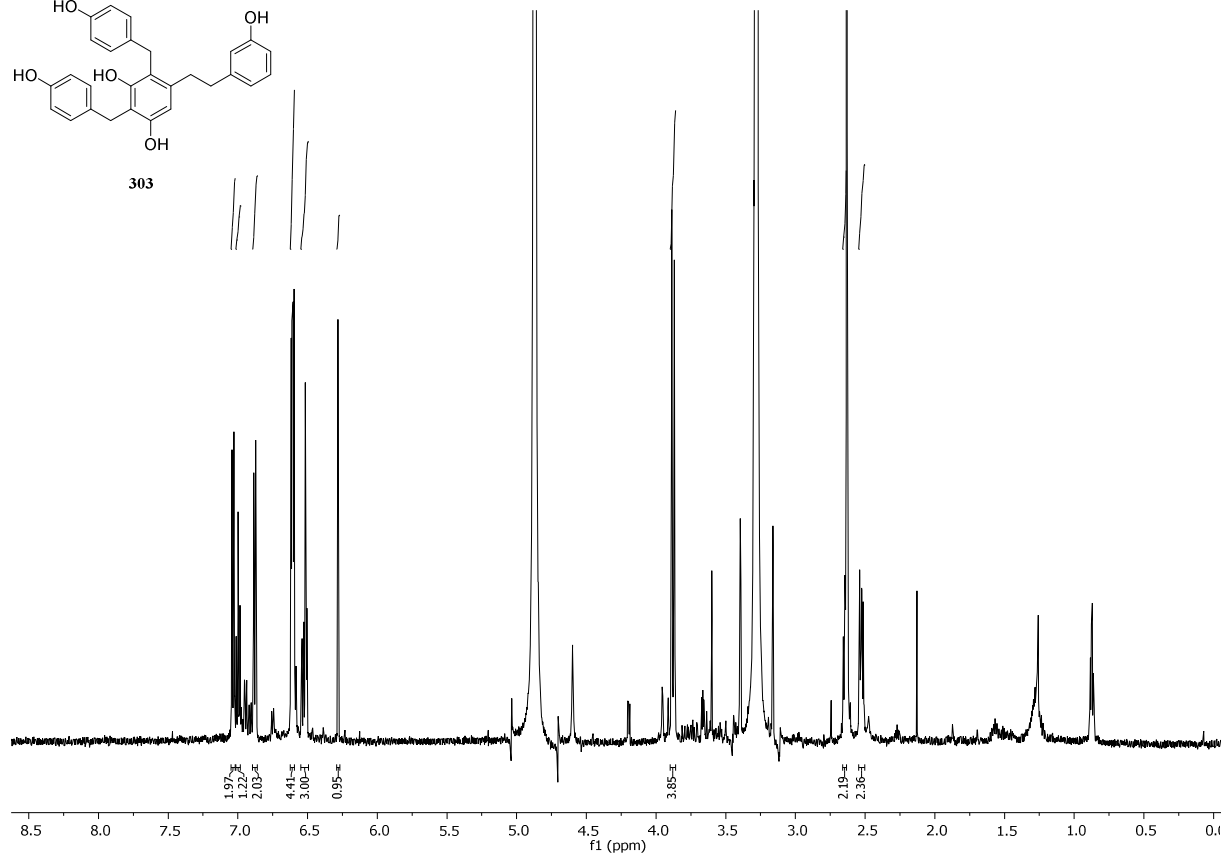
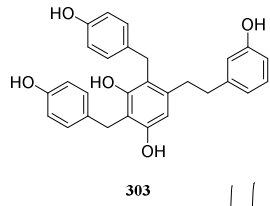
<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Mischfraktion in *d*<sub>6</sub>-DMSO, vermutlich bestehend aus den Parietin- und Chrysophanol-8-*O*-β-glucopyranosiden.



<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des (-)-Catechins in *d*<sub>6</sub>-DMSO.

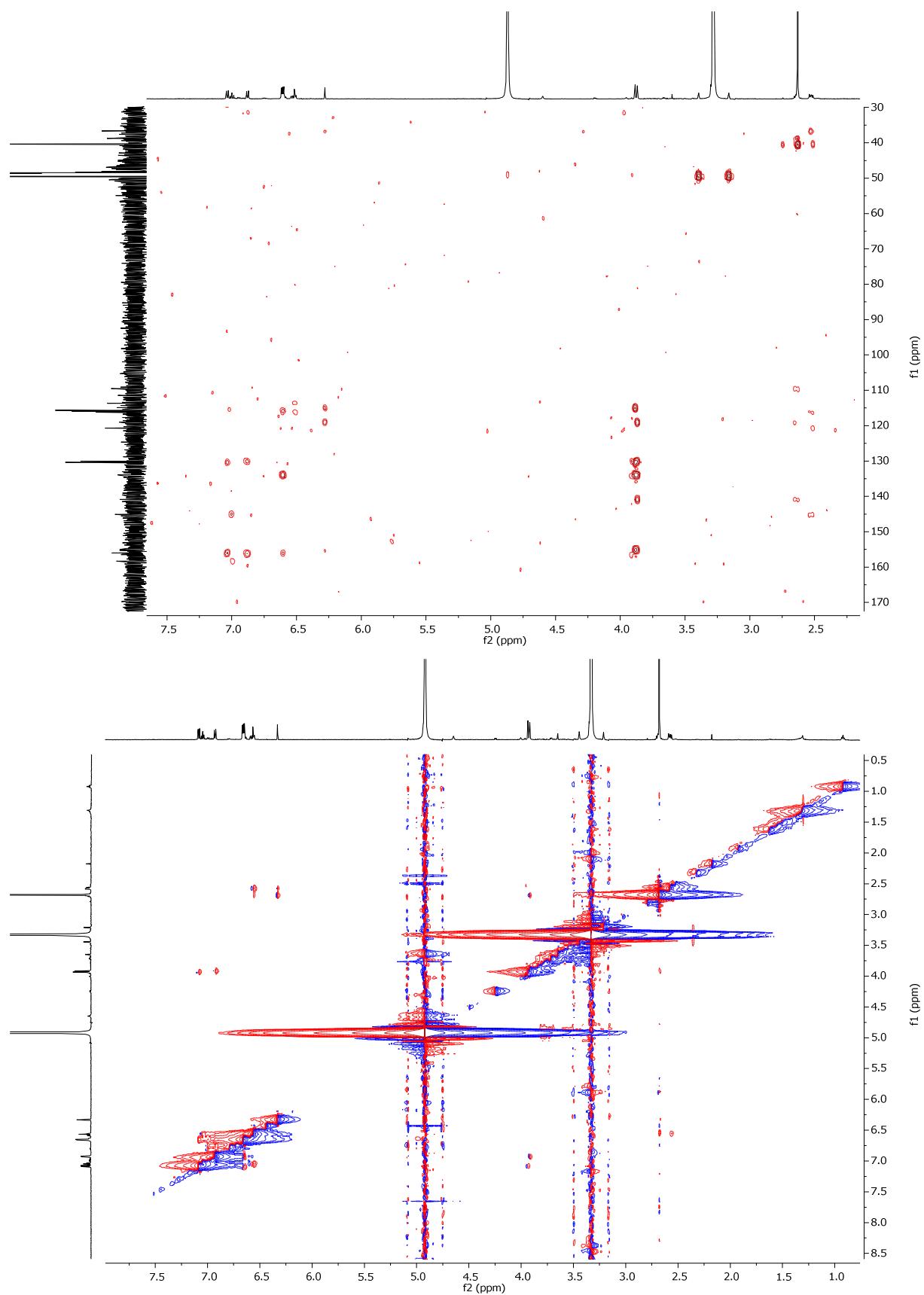


<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Shancigusins C in *d*<sub>4</sub>-Methanol.

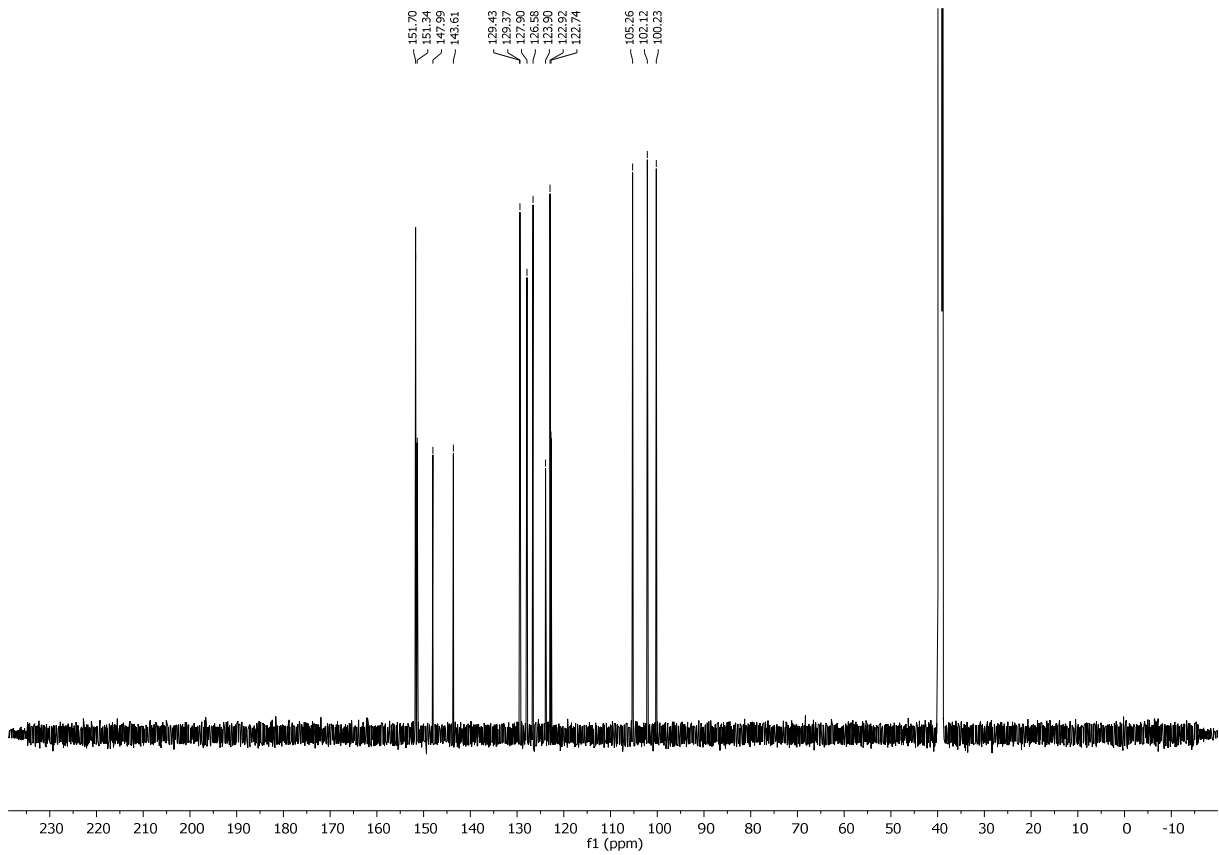
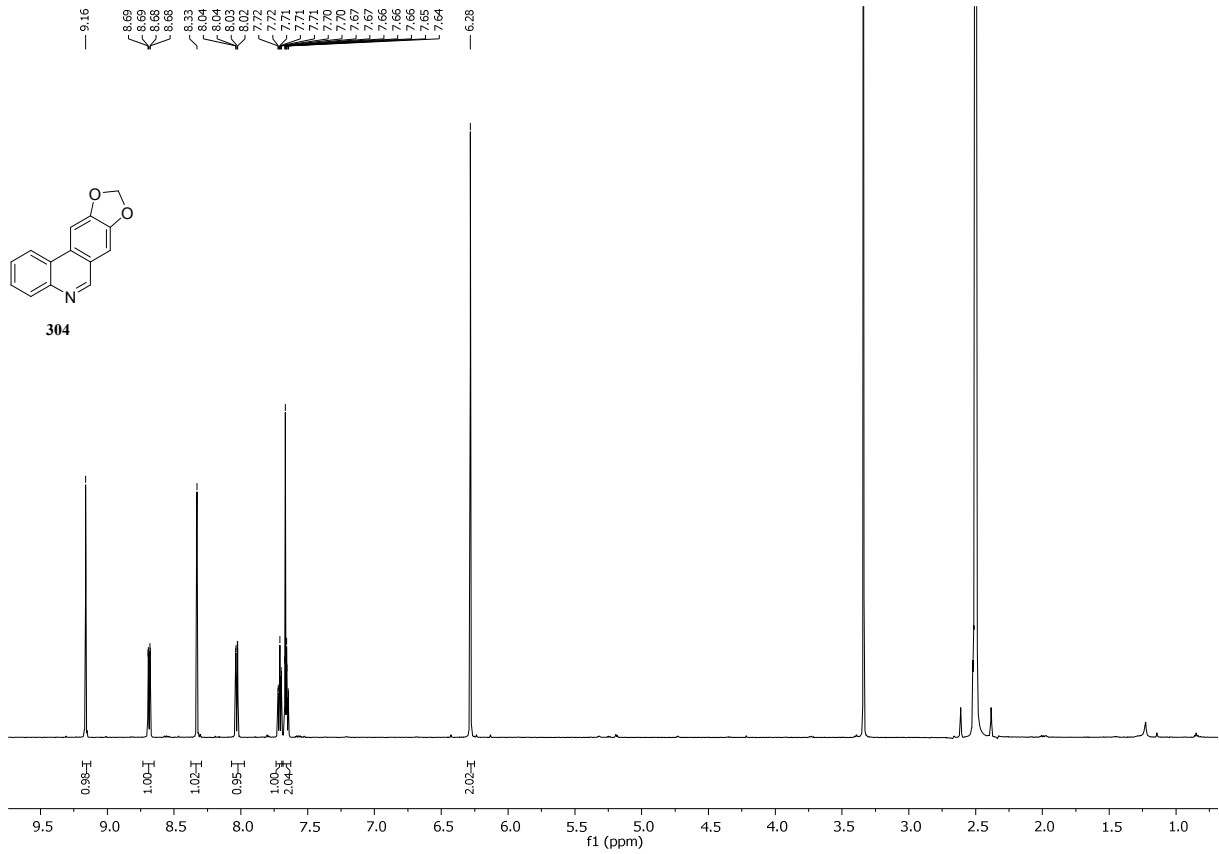


$^1\text{H-}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren des in der Literatur unbekanntes Bulbocodins (**303**) in  $d_4$ -Methanol.

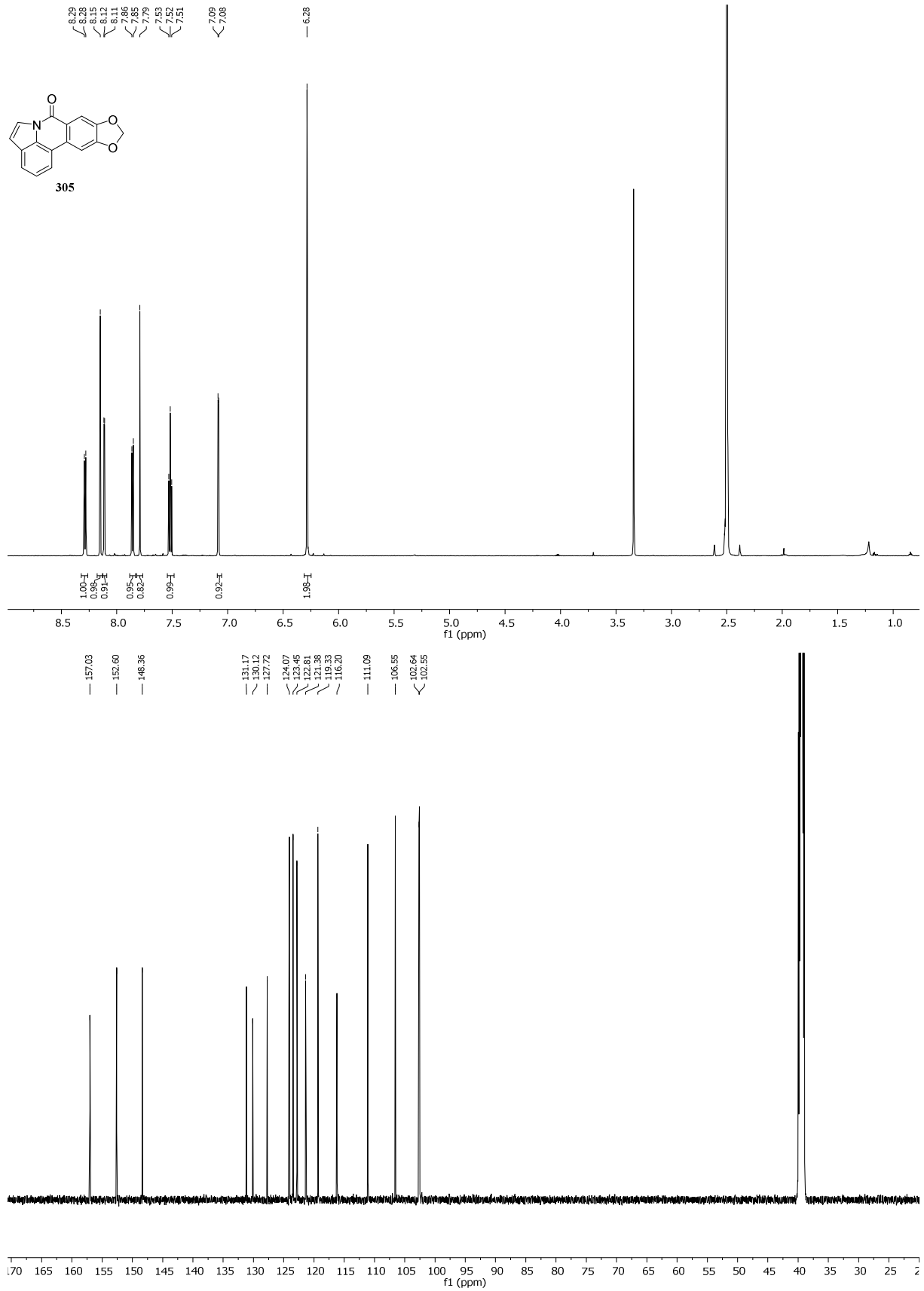




HMBC- und NOESY-Spektren des in der Literatur unbekanntes Bulbocodins (**303**) in  $d_4$ -Methanol.



<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Trisphaeridins in *d*<sub>6</sub>-DMSO.



<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren (600 bzw. 150.9 MHz) des Hippadins in d<sub>6</sub>-DMSO.

## **9. Danksagung**

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## 10. Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

### PUBLIKATIONEN

---

1. „Cytotoxicity of Secondary Metabolites from *Dracaena viridiflora* Engl & Krause and their Semisynthetic Analogues”, R. B. Teponno, J. P. Dzoyem, R. N. Nono, U. Kahl, L. P. Sandjo, L. A. Taponjow, U. Bakowsky, T. Opatz, *Rec. Nat. Prod.* **2017**, *11*, 421–430.
2. „Identification of NF- $\kappa$ B as Determinant of Posttraumatic Stress Disorder and Its Inhibition by the Chinese Herbal Remedy *Free and Easy Wanderer*”, C. Hong, A. Schüffler, U. Kahl, J. Cao, C.-F. Wu, T. Opatz, E. Thines, T. Efferth, *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 181.
3. „The Chinese herbal formula *Free and Easy Wanderer* ameliorates oxidative stress through the KEAP1-NRF2/HO-1 pathway”, C. Hong, J. Cao, C.-F. Wu, O. Kadioglu, A. Schüffler, U. Kahl, S. M. Klauk, T. Opatz, E. Thines, T. Efferth, *Sci. Rep.* **2017**, *im Druck*.
4. „Total Synthesis of (–)-Hymenoseetin“, U. Kahl, L. Andernach, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 215–228.  
Highlighted in: *Synfacts* 2016; 12(3): 0224.
5. „Marine Isonitriles and their Related Compounds“, J. Emsermann, U. Kahl, T. Opatz, *Mar. Drugs* **2016**, *14*(1), 16.