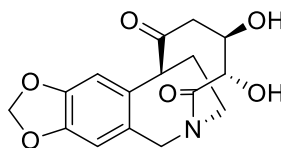


# Untersuchungen zur enantioselektiven Synthese von Cripowellin (Aglycon)



## Dissertation

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

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

**Marie Sophia Raasch**

geb. am 22.01.1999 in Frankfurt am Main

Mainz, <2025>

Hinweis zur Nachnutzunglizenz: Urheberrechtsschutz (InC-1.0).

Dekanin: Prof. Dr. Eva Rentschler

1. Berichterstatter: Prof.

2. Berichterstatter: Prof.

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Januar 2022 bis Juli 2025

unter der Betreuung von Prof.

im Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.



## Kurzzusammenfassung

Cripowelline gehören zur Gruppe der Amaryllidaceae-Alkaloide und sind wegen ihrer vielfältigen Bioaktivität für die Entwicklung neuer Anwendungen in der Humanmedizin und in der Landwirtschaft von wissenschaftlichem und kommerziellem Interesse. Eine enantioselektive Synthese des Cripowellin-Aglycons stellt aufgrund der komplexen polyzyklischen Struktur eine erhebliche Herausforderung dar.

In dieser Arbeit wurden neue Syntheserouten wie die *Eschenmoser*-Umlagerung als Schlüsselreaktion zum Aufbau des stereogenen Zentrums an der C-1-Position erprobt und auf ihre Selektivität hin kontrolliert. Darüber hinaus wurden geeignete Methoden zur Einführung eines Stickstoffatoms untersucht. Sowohl bei der *Luche*-Reduktion als auch bei der folgenden *Eschenmoser*-Umlagerung wurde das (*S*)-Diastereomer stereoselektiv an der C-1-Position gebildet. Mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse konnte die absolute Konfiguration der Stereozentren bestimmt werden. Der Azepinring konnte als Lactambildungs-Epoxid-Kaskade der Iodlactone zu den Oxiranyl- $\epsilon$ -Lactamen als auch aus dem *syn*-Lacton zum Caprolactam aufgebaut werden. Der Einbau eines Stickstoffatoms gelang in Form eines Azid und Phthalimids.

## Abstract

Cripowellins belong to the group of Amaryllidaceae alkaloids and are of scientific and commercial interest for the development of new applications in human medicine and agriculture due to their diverse bioactivity. However, the complex polycyclic structure of the cripowellin aglycone poses a major challenge for enantioselective synthesis.

In this work, new synthesis routes as well as the *Eschenmoser* rearrangement were tested as a key reaction for building up the stereogenic center at the C-1-position and checked for their selectivity. Furthermore, suitable methods for introducing a nitrogen atom were investigated. In both, the *Luche*-reduction and the subsequent *Eschenmoser* rearrangement, the (*S*)-diastereomer was formed stereospecifically at the C-1-position. X-ray structure analysis was used to determine the absolute configuration of the stereocenters. The azepine ring could be constructed as a lactam-forming epoxide cascade of the iodo-lactones to the oxiranyl- $\epsilon$ -lactams, as well as from the *syn*-lactone to the caprolactam. Incorporation of nitrogen was achieved via an azide and a phthalimide unit.







---

## Inhaltverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Allgemeine Grundlagen .....</b>	<b>3</b>
2.1. Amaryllidaceae-Alkaloide .....	5
2.2. Cripowellin .....	12
2.2.1. Isolierung von Cripowellin .....	13
2.2.2. Bedeutung und Nutzen von Cripowellin .....	16
2.3. Pericyclische Umlagerungen .....	21
2.3.1. Sigmatrope-Umlagerungen .....	22
2.3.2. [3,3]-sigmatrope-Umlagerungen .....	23
2.3.3. Claisen-Umlagerung .....	24
2.3.4. Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung .....	28
2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons .....	32
2.4.1. Struktur des Cripowellin-Aglycons .....	33
2.4.2. Enders et al. ....	33
2.4.3. Moon-Gruppe .....	43
2.4.4. Arbeitsgruppe Nubbemeyer .....	45
<b>3. Spezieller Teil .....</b>	<b>61</b>
3.1. Aufgabenstellung und Zielsetzung .....	61
3.2. Retrosynthese .....	62
3.3. Syntheseplan .....	65
3.3.1. Schlüsselintermediat .....	65
3.3.2. Darstellung der Synthesepläne .....	67
3.4. Synthese des Aromatensegments .....	73
3.4.1. Horner-Olefinierung-Baustein 1 .....	73
3.4.2. Horner-Olefinierung-Baustein 2 .....	73
3.4.3. Metallorganischer-Kupplungs-Baustein .....	74
3.5. Darstellung der Dioxolan- und Dioxan-Bausteine .....	76
3.5.1. Dioxolan-Baustein .....	76

3.5.2. Dioxan-Baustein .....	78
3.6. Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung .....	79
3.6.1. Dioxolan .....	82
3.6.2. Dioxan .....	86
3.7. Kupplung der Bausteine via metallorganischer Kupplung.....	87
3.7.1. Alkin.....	87
3.8. Reduktionen zum Allylalkohol .....	89
3.8.1. Luche-Reduktion mit Dioxolan.....	89
3.8.2. Luche-Reduktion mit Dioxan.....	91
3.8.3. Reduktion des Propinylketons .....	93
3.9. Aufbau der (Iod)lactone als Schlüsselbausteine .....	95
3.9.1. Dioxolan .....	95
3.9.2. Dioxan .....	102
3.10. N-Einbau ausgehend vom Lacton .....	105
3.10.1. Etherspaltung.....	105
3.10.2. Basische Spaltung.....	107
3.10.3. Caprolactam .....	108
3.10.4. Ammoniak anstelle von Allylamin.....	111
3.10.5. Einbau eines Azids.....	112
3.11. N-Einbau ausgehend vom Iodlacton .....	117
3.11.1. Etherspaltung.....	117
3.11.2. Caprolactam .....	119
3.11.3. Reduktion des Lactams .....	121
3.11.4. Abbau der Allylgruppe .....	127
3.11.5. Einbau eines Azids.....	128
3.11.6. Einbau eines Phthalimids .....	129
3.12. Reduktionsweg vor N-Einbau.....	131
3.12.1. Reduktion des Lactons .....	131
3.12.2. Reduktion des (Iod)Lactons .....	135
3.12.3. Schutzgruppenoperation .....	136

---

3.13. Olefinierung (Knoevenagel).....	137
3.14. Zusammenfassung.....	140
3.15. Ausblick.....	150
<b>4. Experimenteller Teil .....</b>	<b>157</b>
4.1. Material und Methoden .....	157
4.1.1. Reaktionen.....	157
4.1.2. Chemikalien und Lösungsmittel .....	157
4.2. Methoden und Messgeräte.....	158
4.2.1. Chromatographie.....	158
4.2.2. Spektroskopie .....	160
4.2.3. Massenspektrometrie (MS).....	161
4.2.4. Polarimetrie .....	162
4.2.5. Kristallstrukturanalyse.....	162
4.2.6. Schmelzpunktbestimmung.....	162
4.3. Synthesen .....	163
4.3.1. Aromatenbaustein.....	163
4.3.2. Dioxolan-/Dioxan-Baustein.....	177
4.3.3. Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung.....	190
4.3.4. Kupplung der Bausteine via metallorganischer Kupplung .....	196
4.3.5. Aufbau der Iod(lactone) .....	199
4.3.6. N-Einbau ausgehend vom Lacton.....	227
4.3.7. N-Einbau ausgehend vom Iodlacton .....	244
4.3.8. Reduktionsweg vor N-Einbau .....	261
4.3.9. Olefinierung (Knoevenagel).....	271
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>277</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>287</b>
NMR-Spektren.....	288
Kristallstrukturen .....	343

---

**Abkürzungen**

acac	Acetylaceton
AG	Aktiengesellschaft
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
ATR	<i>engl.</i> : attenuated total reflection (ATR-Infrarotspektroskopie)
BEA	Boran- <i>N,N</i> -Diethylanilin-Komplex
ber.	berechnet
brsm.	<i>engl.</i> : based on recovered starting material
Bn	Benzylgruppe
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bspw.	beispielsweise
Bz	Benzoylgruppe
bzw.	beziehungsweise
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
COSY	<i>engl.</i> : correlated spectroscopy
COX	Cyclooxygenase
C-NMR	<i>engl.</i> : carbon - nuclear magnetic resonance spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DHP	Dihydropyran
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMMP	Dimethylmethylphosphonat

## Abkürzungen

---

DMP	Dess-Martin Periodinan
2,2-DMP	2,2-Dimethylpropan
D-NMR	<i>engl.</i> : dimensional - nuclear magnetic resonance spectroscopy
EDC	<i>N</i> -Dimethylaminopropyl- <i>N</i> -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
de, ee	<i>engl.</i> : diastereomeric excess, enantiomeric excess
EE	Ethyllactat
Äq.	Äquivalente
ESI	Elektrospray-Ionisation
EtOH	Ethanol
FEP	Fluorethylenpropylen
GDP	<i>engl.</i> : guanosine diphosphate
GTP	<i>engl.</i> : guanosine triphosphate
Hex	<i>n</i> -Hexan
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HMBC	<i>engl.</i> : heteronuclear multiple bond correlation
H-NMR	<i>engl.</i> : hydrogen - nuclear magnetic resonance spectroscopy
HPLC	<i>engl.</i> : high pressure liquid chromatography
HRMS	<i>engl.</i> : high resolution mass spectrometry
HSQC	<i>engl.</i> : heteronuclear single quantum coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
<i>i</i> PrOH	<i>i</i> -Propanol
IR	Infrarot
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
L	Ligand
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid

---

LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid
MeOH	Methanol
MeCN	Acetonitril
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MOM	Methoxymethyl
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
MPLC	<i>engl.</i> : medium pressure liquid chromatography
MS	Molsieb
Ms	Mesyl
msr	<i>engl.</i> : magnetically shielded room (Kristallstrukturanalysen)
NaHMDS	Natrium-bis(trimethylsilyl)-amid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid, Norbelladin-Synthase
<sup><i>n</i></sup> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	<i>engl.</i> : nuclear magnetic resonance
NOESY	<i>engl.</i> : nuclear overhauser enhancement spectroscopy
OMBS	Octadecyltrimethoxysilan
OTBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
PE	Petrolether (40 - 70 °C)
PG	Protection Group
PIFA	(Bis(trifluoracetoxyl)iod)benzol
Piv	Pivaloylgruppe
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
rac	racemisch
RAMP	( <i>R</i> )-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
Red-Al <sup>®</sup>	Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid

## Abkürzungen

---

RT	Raumtemperatur
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
R <sub>t</sub>	Retentionszeit
RI	<i>engl.</i> : refractive index
SAMP	(S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
SEM	(2-Trimethylsilyl-ethoxy)-methoxy
SG	Schutzgruppe
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSCI	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMA	Trimethylamin, Trimethylaluminium
TMEDA	Tetramethylethylenediamin
TMG	Tetramethylguanidin
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Morphin ( <b>1</b> ).....	3
Abbildung 2:	Einteilung der Alkaloide nach Biogenese (mod. nach Richter <sup>[12]</sup> ).....	5
Abbildung 3:	Verbreitung Amaryllidoideae (Quelle: © Angiosperm Phylogeny Group). <sup>[13]</sup> .....	5
Abbildung 4:	Amaryllidoideae in Deutschland (Quelle: © www.pixabay.com).....	6
Abbildung 5:	Auswahl pharmakologisch aktiver Amaryllidaceae-Alkaloide. <sup>[30]</sup> .....	8
Abbildung 6:	Klassifikation ausgewählter Isochinolinalkaloide (vgl. Habermehl <sup>[10]</sup> , Breitmeier <sup>[8]</sup> ).....	10
Abbildung 7:	Cripowelline A - D und das zugehörige Aglycon. ....	12
Abbildung 8:	Crinum x powellii - links die Blüte mit hakenförmigen Staubblättern. ....	13
Abbildung 9:	Röntgenstruktur des Diacetats von Cripowellin A. <sup>[41]</sup> .....	14
Abbildung 10:	Crinum erubescens und ihre Cripowelline. ....	15
Abbildung 11:	Crinum latifolium und die vier neuen Cripowelline ( <b>50 - 53</b> ) (vgl. Chen et al. <sup>[43]</sup> ).....	16
Abbildung 12:	Mitose (Quelle: Mitosis_cells_sequence.svg, Public Domain - verändert). ....	19
Abbildung 13:	Wirkung von Mitosehemmern - Vinca-Alkaloide und Taxane. <sup>[47]</sup> .....	19
Abbildung 14:	Mögliche Retrosynthesen des Bicyclus über den jeweiligen Ring.....	33
Abbildung 15:	Vergleich von Cripowellin-Aglycon <b>38</b> und 1-epi-Aglycon <b>38</b> .....	42
Abbildung 16:	Cripowellin-Aglycon <b>38</b> und 14,15-Dideoxycripowellin <b>148</b> .....	44
Abbildung 17:	Kristallstruktur des Iodlactons anti- <b>223</b> . ....	98
Abbildung 18:	Kristallstruktur des Iodlactons anti- <b>275</b> . ....	103
Abbildung 19:	Mögliches Nebenprodukt <b>277</b> , welches massenspektrometrisch nachgewiesen wurde. ....	105
Abbildung 20:	Nebenprodukt <b>278</b> bei der Etherspaltung mit Bortribromid. ....	106
Abbildung 21:	Vermutete Produkte <b>287</b> und <b>288</b> .....	112
Abbildung 22:	Mögliches Nebenprodukt <b>296</b> , welches massenspektrometrisch nachgewiesen wurde. ....	117

Abbildung 23:	Nebenprodukt <b>278</b> bei der Etherspaltung mit Bortribromid.....	118
Abbildung 24:	Kristallstrukturen des Benzylbromids syn- <b>295</b> .....	118
Abbildung 25:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Alkin ( <b>210</b> ).....	288
Abbildung 26:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Alkin ( <b>210</b> ).....	288
Abbildung 27:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Dioxolan ( <b>214a</b> ).....	289
Abbildung 28:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Dioxolan ( <b>214a</b> ).....	289
Abbildung 29:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Dioxolan ( <b>215a</b> ).....	290
Abbildung 30:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Dioxolan ( <b>215a</b> ).....	290
Abbildung 31:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Dioxan ( <b>218</b> ).....	291
Abbildung 32:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Dioxan ( <b>218</b> ).....	291
Abbildung 33:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Dioxan ( <b>219</b> ).....	292
Abbildung 34:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Dioxan ( <b>219</b> ).....	292
Abbildung 35:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Horner-Produkt Dioxolan ( <b>220</b> ).....	293
Abbildung 36:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Horner-Produkt Dioxolan ( <b>220</b> ).....	293
Abbildung 37:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Horner-Produkt (4S,5S)-Cyano- Dioxolan ( <b>255</b> ).....	294
Abbildung 38:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Horner-Produkt (4S,5S)-Cyano- Dioxolan ( <b>255</b> ).....	294
Abbildung 39:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Horner-Produkt Dioxan ( <b>256</b> ).....	295
Abbildung 40:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Horner-Produkt Dioxan ( <b>256</b> ).....	295
Abbildung 41:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Kupplungs-Produkt - Dioxolan ( <b>235</b> ).....	296
Abbildung 42:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Kupplungs-Produkt - Dioxolan ( <b>235</b> ).....	296
Abbildung 43:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Reduktionsprodukt Alkin ( <b>262</b> ).....	297
Abbildung 44:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Reduktionsprodukt Alkin ( <b>262</b> ).....	297
Abbildung 45:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Luche-Produkt Dioxolan ( <b>221</b> ).....	298
Abbildung 46:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Luche-Produkt Dioxolan ( <b>221</b> ).....	298
Abbildung 47:	$^1\text{H-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Luche-Produkt (4S,5R)-Cyano- Dioxolan ( <b>259</b> ).....	299
Abbildung 48:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Luche-Produkt (4S,5R)-Cyano- Dioxolan ( <b>259</b> ).....	299

---

Abbildung 49:	$^1\text{H}$ -NMR 600 MHz, DMSO, Luche-Produkt (4S,5R)-Cyano-Dioxolan ( <b>259</b> ).....	300
Abbildung 50:	$^{13}\text{C}$ -NMR 151 MHz, DMSO, Luche-Produkt (4S,5R)-Cyano-Dioxolan ( <b>259</b> ).....	300
Abbildung 51:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Luche-Produkt Dioxan ( <b>260</b> ).....	301
Abbildung 52:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Luche-Produkt Dioxan ( <b>260</b> ).....	301
Abbildung 53:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Eschenmoser-Produkt Dioxolan ( <b>222</b> ).....	302
Abbildung 54:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Eschenmoser-Produkt Dioxolan ( <b>222</b> ).....	302
Abbildung 55:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Eschenmoser-Produkt (4S,5R)-Cyano-Dioxolan ( <b>266</b> ).....	303
Abbildung 56:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Eschenmoser-Produkt (4S,5R)-Cyano-Dioxolan ( <b>266</b> ).....	303
Abbildung 57:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Eschenmoser-Produkt Dioxan ( <b>272</b> ).....	304
Abbildung 58:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Eschenmoser-Produkt Dioxan ( <b>272</b> ).....	304
Abbildung 59:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton Dioxolan ( <b>223</b> ). .....	305
Abbildung 60:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton Dioxolan ( <b>223</b> ). .....	305
Abbildung 61:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Dioxolan ( <b>223</b> ).....	306
Abbildung 62:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Dioxolan ( <b>223</b> ).....	306
Abbildung 63:	$^1\text{H}$ -NMR 400 Hz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Dioxan ( <b>274</b> ).....	307
Abbildung 64:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Dioxan ( <b>274</b> ).....	307
Abbildung 65:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton Dioxan ( <b>274</b> ). .....	308
Abbildung 66:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton Dioxan ( <b>274</b> ). .....	308
Abbildung 67:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Dioxolan ( <b>275</b> ).....	309
Abbildung 68:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Dioxan ( <b>275</b> ).....	309
Abbildung 69:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lacton Dioxolan ( <b>224</b> ).....	310
Abbildung 70:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lacton Dioxolan ( <b>224</b> ).....	310
Abbildung 71:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Dioxolan ( <b>224</b> ).....	311
Abbildung 72:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Dioxolan ( <b>224</b> ). .....	311
Abbildung 73:	$^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Aldehyd Dioxolan ( <b>271</b> ).....	312
Abbildung 74:	$^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Aldehyd Dioxolan ( <b>271</b> ).....	312

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 75:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Dioxan ( <b>276</b> ).....	313
Abbildung 76:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Dioxan ( <b>276</b> ).....	313
Abbildung 77:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Methylester syn-Lacton Dioxolan ( <b>284</b> )....	314
Abbildung 78:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Methylester syn-Lacton Dioxolan ( <b>284</b> )....	314
Abbildung 79:	$^1\text{H-NMR}$ 600 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lacton Etherspaltung Dioxolan ( <b>225</b> )..	315
Abbildung 80:	$^{13}\text{C-NMR}$ 151 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lacton Etherspaltung Dioxolan ( <b>225</b> ). .....	315
Abbildung 81:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Etherspaltung Dioxolan ( <b>225</b> ). .....	316
Abbildung 82:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Etherspaltung Dioxolan ( <b>225</b> ). .....	316
Abbildung 83:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Azepin Dioxolan ( <b>226</b> ).....	317
Abbildung 84:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Azepin Dioxolan ( <b>226</b> ).....	317
Abbildung 85:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lacton Azid Dioxolan ( <b>289</b> ).....	318
Abbildung 86:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lacton Azid Dioxolan ( <b>289</b> ).....	318
Abbildung 87:	$^1\text{H-NMR}$ 600 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Azid Dioxolan ( <b>289</b> ).....	319
Abbildung 88:	$^{13}\text{C-NMR}$ 151 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Azid Dioxolan ( <b>289</b> ).....	319
Abbildung 89:	$^1\text{H-NMR}$ 600 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Azid Dioxolan ( <b>290</b> ).....	320
Abbildung 90:	$^{13}\text{C-NMR}$ 151 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Azid Dioxolan ( <b>290</b> ).....	320
Abbildung 91:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Azid TBS-Schutz ( <b>291</b> ).....	321
Abbildung 92:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Azid TBS-Schutz ( <b>291</b> ). .....	321
Abbildung 93:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, DMSO, anti-Lacton Azid TBS-Schutz ( <b>291</b> ).....	322
Abbildung 94:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, DMSO, anti-Lacton Azid TBS-Schutz ( <b>291</b> ).....	322
Abbildung 95:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Azid TBS-Schutz ( <b>292</b> ).....	323
Abbildung 96:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Azid TBS-Schutz ( <b>292</b> ). .....	323
Abbildung 97:	$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton Etherspaltung Dioxolan ( <b>295</b> ). .....	324
Abbildung 98:	$^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton Etherspaltung Dioxolan ( <b>295</b> ). .....	324

Abbildung 99: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Etherspaltung Dioxolan ( <b>295</b> ).....	325
Abbildung 100: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Etherspaltung Dioxolan ( <b>295</b> ).....	325
Abbildung 101: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Azepin Dioxolan ( <b>297</b> ).....	326
Abbildung 102: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Azepin Dioxolan ( <b>297</b> ).....	326
Abbildung 103: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Azepin Dioxolan ( <b>297</b> ).....	327
Abbildung 104: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , anti-Azepin Dioxolan ( <b>297</b> ).....	327
Abbildung 105: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Azepin Dioxolan ( <b>300</b> ).....	328
Abbildung 106: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Azepin Dioxolan ( <b>300</b> ).....	328
Abbildung 107: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Azepin Benzylschutz Dioxolan ( <b>301</b> )...	329
Abbildung 108: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Azepin Benzylschutz Dioxolan ( <b>301</b> )..	329
Abbildung 109: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Azepin Dioxolan ( <b>312</b> ).....	330
Abbildung 110: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Azepin Dioxolan ( <b>312</b> ).....	330
Abbildung 111: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton Azid Dioxolan ( <b>315</b> ).....	331
Abbildung 112: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton Azid Dioxolan ( <b>315</b> ).....	331
Abbildung 113: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton mit Phthalimid ( <b>316</b> ).....	332
Abbildung 114: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlacton mit Phthalimid ( <b>316</b> ).....	332
Abbildung 115: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lacton mit Phthalimid ( <b>317</b> ). ....	333
Abbildung 116: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lacton mit Phthalimid ( <b>317</b> ). ....	333
Abbildung 117: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlactol Dioxolan ( <b>319</b> ).....	334
Abbildung 118: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Iodlactol Dioxolan ( <b>319</b> ).....	334
Abbildung 119: $^1\text{H-NMR}$ 600 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lactol Dioxolan ( <b>322</b> ). ....	335
Abbildung 120: $^{13}\text{C-NMR}$ 151 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lactol Dioxolan ( <b>322</b> ). ....	335
Abbildung 121: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lactol Pivaloylschutz Dioxolan ( <b>327</b> )..	336
Abbildung 122: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Lactol Pivaloylschutz Dioxolan ( <b>327</b> ).	336
Abbildung 123: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Triol Dioxolan ( <b>325</b> ). ....	337
Abbildung 124: $^{13}\text{C-NMR}$ 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Triol Dioxolan ( <b>325</b> ). ....	337
Abbildung 125: $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Triol Pivaloylschutz Dioxolan ( <b>326</b> ).....	338

Abbildung 126: $^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Triol Pivaloylschutz Dioxolan ( <b>326</b> ). ...	338
Abbildung 127: $^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Epoxid ( <b>321</b> ). .....	339
Abbildung 128: $^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Epoxid ( <b>321</b> ). .....	339
Abbildung 129: $^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Methylenlacton Dioxolan ( <b>330</b> ). .....	340
Abbildung 130: $^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , syn-Methylenlacton Dioxolan ( <b>330</b> ). .....	340
Abbildung 131: $^1\text{H}$ -NMR 600 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Nebenprodukt syn-Lacton Dioxolan ( <b>331</b> ). .....	341
Abbildung 132: $^{13}\text{C}$ -NMR 151 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Nebenprodukt syn-Lacton Dioxolan ( <b>331</b> ). .....	341
Abbildung 133: $^1\text{H}$ -NMR 400 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Phthalimid syn-Lacton Dioxolan ( <b>336</b> ). .....	342
Abbildung 134: $^{13}\text{C}$ -NMR 101 MHz, $\text{CDCl}_3$ , Phthalimid syn-Lacton Dioxolan ( <b>336</b> ). .....	342
Abbildung 135: Kristallstruktur von Iodlacton anti- <b>223</b> . .....	343
Abbildung 136: Elementarzelle von Iodlacton anti- <b>223</b> (I/III). .....	343
Abbildung 137: Elementarzelle von Iodlacton anti- <b>223</b> (II/III). .....	344
Abbildung 138: Elementarzelle von Iodlacton anti- <b>223</b> (III/III). .....	344
Abbildung 139: Kristallstruktur von Iodlacton syn- <b>295</b> (I/II). .....	346
Abbildung 140: Kristallstruktur von Iodlacton syn- <b>295</b> (II/II). .....	346
Abbildung 141: Elementarzelle von Iodlacton syn- <b>295</b> (I/III). .....	347
Abbildung 142: Elementarzelle von Iodlacton syn- <b>295</b> (II/III). .....	347
Abbildung 143: Elementarzelle von Iodlacton syn- <b>295</b> (III/III). .....	347
Abbildung 144: Kristallstruktur von Iodlacton anti- <b>275</b> . .....	349
Abbildung 145: Wasserstoffbrücken von Iodlacton anti- <b>275</b> . .....	349
Abbildung 146: Elementarzelle von Iodlacton anti- <b>275</b> (I/III). .....	350
Abbildung 147: Elementarzelle von Iodlacton anti- <b>275</b> (II/III). .....	350
Abbildung 148: Elementarzelle von Iodlacton anti- <b>275</b> (III/III). .....	350

## Schemata Verzeichnis

Schema 1:	Der Amaryllidaceae-Alkaloid Biosyntheseweg (vgl. Reis et al. <sup>[26]</sup> ). ....	7
Schema 2:	Galanthamin – Syntheseweg. ....	8
Schema 3:	Vermuteter Aufbau von 6 Strukturtypen der Amaryllidaceae-Alkaloide aus Norbelladin ( <b>21</b> ) (siehe Jin et al. <sup>[35]</sup> , Kilgore et al. <sup>[36]</sup> , Takos et al. <sup>[37]</sup> ) [grau gekennzeichnete Bindungen wurden im Syntheseschritt neugeknüpft] nach Schlaegel. <sup>[38]</sup> .....	10
Schema 4:	Vermuteter Aufbau weiterer Strukturtypen der Amaryllidaceae-Alkaloide (siehe Jin et al. <sup>[35]</sup> , Kilgore et al. <sup>[36]</sup> , Takos et al. <sup>[37]</sup> ) (Schlaegel). <sup>[38]</sup> .....	11
Schema 5:	Aufbau des Cripowellin-Typs <b>38</b> aus Crinin <b>33</b> (vgl. Jin et al. <sup>[35]</sup> , Kilgore et al. <sup>[36]</sup> ).....	11
Schema 6:	[1,5]- und [3,3]-sigmatrope Umlagerung (relevante Fragmente farbig).....	23
Schema 7:	[3,3]-sigmatrope Umlagerung – (Verlauf bevorzugt über sesselförmige Übergangszustände) (X = C, O, N, S).....	23
Schema 8:	Aliphatische und aromatische Claisen-Umlagerung.....	24
Schema 9:	Cope-Umlagerung (links) – Claisen-Umlagerung (rechts). ....	25
Schema 10:	Mögliche Übergangszustände bei der Claisen-Umlagerung nach Ziegler. <sup>[56]</sup> .....	25
Schema 11:	Simple Diastereoselektivität bei sesselförmigen Übergangszuständen. <sup>[58]</sup> .....	26
Schema 12:	Simple Diastereoselektivität bei wannenförmigen Übergangszuständen. <sup>[58]</sup> .....	26
Schema 13:	Chiralitätstransfer der Claisen-Umlagerung. <sup>[58]</sup> .....	26
Schema 14:	Von Meerwein beobachtete Umlagerungsreaktion. <sup>[58]</sup> .....	28
Schema 15:	Mechanismus der Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung. <sup>[72]</sup> .....	29
Schema 16:	Cyclische Übergangszustände des Allylalkohols <b>105</b> zum Amid <b>106</b> bzw. <b>107</b> . <sup>[38]</sup> .....	30

Schema 17:	6-gliedriger Übergangszustand bei der Eschenmoser-Umlagerung mit dargestelltem Chiralitätstransfer unter der Annahme, dass R <sup>E</sup> bzw. R <sup>Z</sup> entweder die höchste oder dritte Priorität besitzen. <sup>[38]</sup> .....	31
Schema 18:	Retrosynthese via metallierter Aminonitrile nach Catlin. <sup>[39]</sup> .....	34
Schema 19:	Michael-Addition nach Catlin. <sup>[39]</sup> .....	34
Schema 20:	Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons nach Catlin und Janeck. <sup>[76]</sup> ...	35
Schema 21:	Synthese der chiralen Dithiane (S)- <b>123</b> nach Janeck. <sup>[39]</sup> .....	36
Schema 22:	Aldoladdition zur Synthese des Cripowellin-Aglycons ( <b>I</b> <sub>1</sub> ) nach Janeck. <sup>[76]</sup> .....	37
Schema 23:	Versuche zur Aldolreaktion nach Janeck. <sup>[39]</sup> .....	38
Schema 24:	Cyclisierung von Cyaniden nach Janeck. <sup>[76]</sup> .....	39
Schema 25:	Cyclisierungsvorläufer <b>133</b> - Synthese nach Janeck. <sup>[39]</sup> .....	40
Schema 26:	Retrosynthesen des Cripowellin-Aglycons nach Backes. <sup>[78]</sup> .....	40
Schema 27:	Synthesen des Cripowellin-Aglycons nach Backes. <sup>[39]</sup> .....	41
Schema 28:	Retrosynthese der Enders-Gruppe: 9-Ring-Lactam-Strategie. <sup>[79]</sup> .....	42
Schema 29:	Synthese des 1-epi-Aglycons nach Enders. <sup>[79]</sup> .....	43
Schema 30:	Retrosynthese des (±)-14,15-Dideoxycripowellins nach Moon. <sup>[75]</sup> .....	44
Schema 31:	Synthese des Spirobenzoazepins. <sup>[80]</sup> .....	44
Schema 32:	Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons <b>I</b> <sub>3</sub> nach Klöppel. <sup>[79,81]</sup> .....	45
Schema 33:	Von Klöppel durchgeführte Synthesen. <sup>[79,81]</sup> .....	46
Schema 34:	Modifizierte Synthese des Allylamins <b>159</b> nach Vanecek. <sup>[79,80]</sup> .....	47
Schema 35:	Von Vanecek durchgeführte Synthesen ab ε-Lactam <b>164</b> . <sup>[79,80]</sup> .....	48
Schema 36:	Retrosynthese des ε-Lactams als Vorstufe für Cripowellin nach Meuser. <sup>[78,79]</sup> .....	49
Schema 37:	Von Meuser durchgeführte Synthesen. <sup>[78,79]</sup> .....	49
Schema 38:	Retrosynthese nach Judt. <sup>[79,83]</sup> .....	50
Schema 39:	Allylaminsynthesen via Stille-Kupplung, durchgeführt von Judt. <sup>[79,83]</sup> .....	51
Schema 40:	Von Judt durchgeführte Umlagerungsreaktionen. <sup>[79,83]</sup> .....	52
Schema 41:	Umlagerungsreaktionen nach Trippe. <sup>[79,85]</sup> .....	52

---

Schema 42:	Mögliche Diastereomere <b>189</b> der Aza-Claisen-Umlagerung (Reste a - f siehe Tabelle 5). <sup>[38]</sup> .....	54
Schema 43:	Mechanismus der von-Braun-Fragmentierung. ....	55
Schema 44:	Umsetzung der Umlagerungsprodukte über Iodlactone <b>198</b> und <b>201</b> zu Oxiranyl- $\epsilon$ -Lactamen <b>199</b> nach Sperner. <sup>[38,79]</sup> .....	56
Schema 45:	Eschenmoser-Umlagerung zur Synthese des 4-Hexensäureamids nach Schlaegel. <sup>[38]</sup> .....	57
Schema 46:	Retrosynthese nach Schlaegel. <sup>[38]</sup> .....	58
Schema 47:	Syntheseausbeuten der Umlagerung zum Produkt <b>204</b> nach Schlaegel. <sup>[38]</sup> .....	59
Schema 48:	Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons.....	62
Schema 49:	Retrosyntheseweg mit alternativer Kupplung zum Cripowellin-Aglycon.....	63
Schema 50:	Retrosyntheseweg mit dem Dioxan-Baustein zum Cripowellin-Aglycon.....	64
Schema 51:	Syntheseplan: Aufbau des Aldehyds <b>205</b> und Alkins <b>210</b> .....	65
Schema 52:	Syntheseplan: Aufbau des Monoketophosphonats <b>215</b> als Dioxolan. ....	66
Schema 53:	Syntheseplan: Aufbau des Monoketophosphonats <b>219</b> als Dioxan. ....	66
Schema 54:	Syntheseplan zum Schlüsselintermediat <b>224</b> . ....	67
Schema 55:	Syntheseplan 1 zum Cripowellin-Aglycon ( <b>38</b> ). ....	68
Schema 56:	Syntheseplan 2 ausgehend vom Lacton <b>224</b> . ....	69
Schema 57:	Syntheseplan 3 ausgehend vom Lacton <b>224</b> . ....	70
Schema 58:	Modifizierter Syntheseplan zum Cripowellin-Aglycon ( <b>38</b> ). ....	71
Schema 59:	Syntheseplan zum Cripowellin-Aglycon ( <b>38</b> ) über das Dioxan. ....	72
Schema 60:	Synthese von Aldehyd <b>205</b> über drei Stufen ausgehend von Piperonylalkohol ( <b>153</b> ). ....	73
Schema 61:	Synthese des 2-Cyanopiperonals ( <b>239</b> ). ....	74
Schema 62:	Synthese des Bestmann-Ohira-Reagenz nach einer Synthesevorschrift Pietruszka & Witt. <sup>[38,89]</sup> .....	74

Schema 63:	Synthese des Alkins <b>210</b> nach einer Synthesevorschrift von Kümmerer. <sup>[90]</sup> .....	75
Schema 64:	Synthese des Alkins <b>244</b> in einer Sonogashira-Kupplung nach einer Synthesevorschrift von Tsuji. <sup>[92]</sup> .....	75
Schema 65:	Synthese des Dioxolans <b>215</b> über drei Schritte.....	76
Schema 66:	Synthese des Dioxolans <b>215a</b> über drei Schritte.....	77
Schema 67:	Synthese des Dioxan-Bausteins <b>219</b> .....	78
Schema 68:	Vermuteter Mechanismus der Horner-Olefinierung. ....	80
Schema 69:	Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons ausgehend von dem Dioxolan <b>215</b> nach einer Synthesevorschrift von Trippe. <sup>[98,99]</sup> .....	82
Schema 70:	Vermuteter Mechanismus der Horner-Olefinierung ohne Metallion. ....	84
Schema 71:	Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons ausgehend vom Dioxolan <b>215a</b> nach einer Synthesevorschrift von Trippe. <sup>[98,99]</sup> .....	85
Schema 72:	Synthese der Bausteine <b>239</b> und <b>215</b> in einer HWE-Reaktion zum Kupplungsprodukt <b>255</b> . ....	85
Schema 73:	Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons ausgehend vom Dioxan <b>219</b> . ....	86
Schema 74:	Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons ausgehend vom Alkin <b>210</b> nach Bali und Prasad. <sup>[102]</sup> .....	87
Schema 75:	Luche-Reduktion der C-1-Position des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons <b>220</b> . <sup>[89]</sup> .....	89
Schema 76:	Offenkettiger Übergangszustand nach Felkin-Anh mit Addition eines Hydrid-Ions an C-16. <sup>[107]</sup> .....	90
Schema 77:	Luche-Reduktion der C-1-Position am Nitril <b>255</b> . <sup>[89]</sup> .....	90
Schema 78:	Luche-Reduktion der C-16-Position des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons des Dioxans <b>256</b> . <sup>[89]</sup> .....	91
Schema 79:	Luche-Reduktion der C-16-Position des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons des Dioxans <b>256</b> . <sup>[89]</sup> .....	92

Schema 80:	Geometrische Darstellung der Reduktion der Weinreabamidgruppe bei äquatorialer Position der Substituenten des Dioxans <b>260a</b> im Vergleich zum Dioxolan <b>221a</b> . <sup>[89]</sup> .....	92
Schema 81:	Reduktion des Propinylketons <b>235</b> zum Allylalkohol <b>262</b> .....	93
Schema 82:	Versuch mittels Wittig-Reaktion, den Aldehyd <b>262</b> in einer Vinylgruppe <b>263</b> zu schützen.....	94
Schema 83:	Theoretische Betrachtung der Übergangszustände zum Produkt 1-(S)- <b>222</b> .....	95
Schema 84:	Theoretische Betrachtung der Übergangszustände zum Produkt 1-(R)- <b>222</b> . ....	96
Schema 85:	Eschenmoser-Umlagerung zum Amid <b>222</b> ausgehend vom Dioxolan <b>221</b> . ....	96
Schema 86:	Eschenmoser-Umlagerung zum Amid <b>266</b> ausgehend vom Nitril <b>259</b> . <sup>[89]</sup> .....	97
Schema 87:	Iodlactonisierung zu den beiden Diastereomeren anti- <b>223</b> und syn- <b>223</b> .....	97
Schema 88:	Mechanismus der Iodlactonisierung ausgehend vom Eschenmoser-Produkt <b>222</b> .....	98
Schema 89:	Iodlactonisierung zum Iodlacton <b>270</b> und Edukt <b>266</b> .....	99
Schema 90:	Dehalogenierung des Iodlactons unter Hitze zum Produkt <b>224</b> , Edukt <b>223</b> und Aldehyd <b>271</b> .....	100
Schema 91:	Dehalogenierung des Iodlactons unter Bestrahlung zum gewünschten Produkt <b>224</b> .....	101
Schema 92:	Eschenmoser-Umlagerung zum Amid <b>272</b> und Amid <b>273</b> .....	102
Schema 93:	Iodlactonisierung der Dioxanderivate <b>272</b> und <b>273</b> zum Iodlacton anti- und syn- <b>274</b> und Iodlacton anti- <b>275</b> .....	103
Schema 94:	Dehalogenierung des Iodlactons unter Bestrahlung zum Produkt anti- <b>276</b> . ....	104
Schema 95:	Etherspaltung der MOM-Gruppe bei den Lactonen <b>224</b> .....	105
Schema 96:	Mechanismus zur Bildung des Nebenprodukts <b>278</b> bei der Etherspaltung mit Bortribromid anhand des syn-Lactons <b>224</b> .....	107

Schema 97:	Öffnen des Lactons unter basischen Bedingungen bildet Methylester syn- <b>284</b> . <sup>[109]</sup> .....	107
Schema 98:	Gewünschte Reaktionskaskade zur Bildung des Azepinrings <b>226</b> . ....	108
Schema 99:	Mögliche Reaktionswege zur Bildung des Azepinrings <b>226</b> ausgehend vom Lacton <b>225</b> . ....	110
Schema 100:	Versuchte Reaktion zum Aufbau des Amins syn- <b>286</b> ausgehend von dem Lacton syn- <b>225</b> . ....	111
Schema 101:	Synthese des 2-Benzylazids syn- <b>289</b> . ....	112
Schema 102:	Reaktion zum gewünschten Benzylazid anti- <b>289</b> und Nebenprodukt anti- <b>290</b> . ....	113
Schema 103:	Einfacher und zweifacher TBS-Schutz zum Produkt anti- <b>292</b> . ....	113
Schema 104:	Reduktion des Azids anti- <b>292</b> mit silylgeschützten Hydroxygruppen. ....	114
Schema 105:	Versuch der Staudinger-Reaktion zum Amin syn- <b>289</b> . ....	115
Schema 106:	Etherspaltung der MOM-Gruppe bei Iodlactonen <b>223</b> . ....	117
Schema 107:	Lactambildungs-Epoxid-Kaskade beider Iodlactone <b>295</b> zu den Oxiranyl- $\epsilon$ -Lactamen <b>297</b> . ....	119
Schema 108:	Mögliche Reaktionswege zur Bildung des Azepinrings <b>297</b> ausgehend vom Iodlacton <b>295</b> . ....	120
Schema 109:	Gewünschte Reaktion zum tertiären Amin <b>299</b> und erhaltenes Produkt syn- <b>300</b> .....	121
Schema 110:	Versuch der Reduktion des Lactams syn- <b>300</b> über das Bz-geschützte Derivat syn- <b>301</b> . ....	123
Schema 111:	Versuch der Reduktion des Lactams <b>297</b> mittels Lawesson-Reagenz. ....	123
Schema 112:	Reduktion des Lactams <b>304</b> in der Dissertation von Freund. <sup>[119,120]</sup> ...	124
Schema 113:	Vermutetes Nebenprodukt <b>307</b> nach der Reduktion des Lactams. ....	125
Schema 114:	Mechanismus zum vermuteten Nebenprodukt <b>307</b> ausgehend von Lactam <b>297</b> . ....	126
Schema 115:	Abbau der Allylgruppe syn- <b>297</b> und folgende Reduktionen des Caprolactams <b>312</b> . ....	127

---

Schema 116:	Synthese des 2-Benzylazids syn- <b>289</b> und Iod-2-Benzylazids syn- <b>315</b> .....	128
Schema 117:	Versuch der Reaktion zum Benzylamin syn- <b>289</b> über Phthalimidreduktion. ....	129
Schema 118:	Versuch der Reduktion des Lactons syn- <b>224</b> .....	131
Schema 119:	Reduktion des Iodlactons syn- <b>223</b> zum Iodlactol syn- <b>319</b> unter Reduktion der Weinrebamidgruppe nach Wang et al. <sup>[123]</sup> .....	131
Schema 120:	Versuch des Schutzes der Aldehydgruppe mit Hilfe des Petasis-Reagenzes. ....	132
Schema 121:	Versuch der Differenzierung des Aldehyds durch Reduktion mit Natriumborhydrid.....	133
Schema 122:	Dehalogenierung des Iodlactols syn- <b>319</b> .....	133
Schema 123:	Reduktionsversuch der Benzylbromide syn- <b>225</b> und syn- <b>295</b> zum Lacton syn- <b>229</b> bzw. syn- <b>323</b> . ....	134
Schema 124:	Versuch der Etherspaltung des Lactols syn- <b>322</b> . ....	134
Schema 125:	Reduktionssequenz des Iodlactons zum Triol syn- <b>325</b> .....	135
Schema 126:	Versuche zum Schutz des primären Alkohols des Triols syn- <b>325</b> mit PivCl. ....	136
Schema 127:	Versuche zum Schutz des primären Alkohols des Hemiketals syn- <b>327</b> mit PivCl.....	136
Schema 128:	Mögliche Synthese zum Aufbau des Caprolactams <b>329</b> ausgehend von Lactol <b>327</b> .....	136
Schema 129:	Darstellung des $\alpha$ -Methylenlactons führt bei Raumtemperatur zur keiner Reaktion nach der Vorschrift von Touge et al. ....	137
Schema 130:	Darstellung des $\alpha$ -Methylenlactons syn- <b>330</b> mit Nebenprodukt syn- <b>331</b> und Edukt syn- <b>224</b> .....	137
Schema 131:	Darstellung des $\alpha$ -Methylenlactons syn- <b>330</b> mit Nebenprodukt syn- <b>331</b> .....	138
Schema 132:	Mechanismus zur Darstellung des $\alpha$ -Methylenlactons syn- <b>330</b> . ....	138
Schema 133:	Aza-Michael-Reaktion aus dem $\alpha$ -Methylenlacton syn- <b>330</b> zum Additionsprodukt syn- <b>336</b> . ....	139

Schema 134:	Synthese zum Kupplungsprodukt <b>220</b> ausgehend von den Bausteinen <b>205</b> und <b>215</b> . .....	140
Schema 135:	Synthese der Iodlactone <b>223</b> mit allen im Cripowellin relevanten stereogenen Zentren und der Lactone <b>224</b> als Schlüsselbaustein. ....	141
Schema 136:	Synthese zum Kupplungsprodukt <b>256</b> ausgehend von den Bausteinen <b>205</b> und <b>219</b> . ....	142
Schema 137:	Synthese zum Iodlacton <b>274</b> und Lacton <b>276</b> . ....	143
Schema 138:	Synthese zum Kupplungsprodukt <b>235</b> ausgehend von den Bausteinen <b>210</b> und <b>214</b> . ....	143
Schema 139:	Synthese zum Kupplungsprodukt ausgehend von den beiden Bausteinen <b>153</b> und <b>211</b> . ....	144
Schema 140:	Synthese des Azepinrings ausgehend vom syn-Lacton <b>224</b> . ....	145
Schema 141:	Darstellung der Azide und Schutz der freien Alkohole. ....	146
Schema 142:	Synthese des Azepinrings <b>297</b> ausgehend vom Iodlacton <b>223</b> . ....	146
Schema 143:	Versuche zur Reduktion des Lactams <b>297</b> . ....	147
Schema 144:	Reduktion des Iodlactons zum Lactol <b>322</b> unter Reduktion der Weinrebamidgruppe nach Wang et al. <sup>[123]</sup> .....	148
Schema 145:	Reduktion des Lactols <b>322</b> und Schutz der Alkohole mit Pivaloylchlorid. ....	148
Schema 146:	Darstellung des $\alpha$ -Methylenlactons <b>330</b> und Phthalimids <b>336</b> . ....	149
Schema 147:	Verbesserung der Abgangsgruppen zur Darstellung des Amins <b>286</b> . ..	151
Schema 148:	Alternative Reaktionen zum Erhalt der Säurefunktion. ....	152
Schema 149:	Darstellung des 7-Rings <b>348</b> über reduktive Aminierung ausgehend vom Lacton <b>340</b> . ....	153
Schema 150:	Darstellung des 7-Rings über eine Ireland-Umlagerung ausgehend vom Allylalkohol <b>349</b> . ....	154
Schema 151:	Mögliche Reaktionswege zur Darstellung des 7-Rings <b>348</b> . ....	154
Schema 152:	Möglicher Reaktionsweg zur Darstellung des Cripowellin-Aglycons <b>38</b> . ....	155

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Die wichtigsten Alkaloidgruppen (vgl. Pschyrembel <sup>[11]</sup> ).....	4
Tabelle 2:	Typen pericyclischer Reaktionen (modifiziert) <sup>[48]</sup> .....	21
Tabelle 3:	Varianten der Claisen-Umlagerung .....	27
Tabelle 4:	Stereochemie - Eschenmoser-Umlagerung .....	31
Tabelle 5:	Aza-Claisen-Umlagerung - Vergleich einiger Auxiliare .....	53
Tabelle 6:	Getestete Reaktionsbedingungen der HWE-Olefinierung ausgehend von dem Dioxolan <b>215</b> zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons .....	83
Tabelle 7:	Getestete Reaktionsbedingungen der HWE-Olefinierung ausgehend von dem Dioxan <b>219</b> zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons .....	86
Tabelle 8:	Mögliche Kupplungskombinationen .....	88
Tabelle 9:	Getestete Reaktionsbedingungen der Luche-Reduktion in MeOH am $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton <b>255</b> .....	91
Tabelle 10:	Getestete Reaktionsbedingungen zur Synthese des Allylalkohols <b>262</b> .....	93
Tabelle 11:	Chemische Verschiebung in ppm ausgewählter Protonen der Iodlactone <b>223</b> , <b>274</b> und <b>275</b> .....	104
Tabelle 12:	Getestete Bedingungen der Etherspaltung der Lactone <b>224</b> .....	106
Tabelle 13:	Getestete Reaktionsbedingungen zur Öffnung des Lactons <b>224</b> .....	108
Tabelle 14:	Getestete Reaktionsbedingungen für die 7-Ringschließung ausgehend vom Lacton <b>225</b> .....	109
Tabelle 15:	Getestete Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Benzylazids <b>289</b> .....	116
Tabelle 16:	Getestete Bedingungen der Etherspaltung der Iodlactone <b>223</b> .....	118
Tabelle 17:	Getestete Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Caprolactams <b>297</b> .....	121
Tabelle 18:	Chemische Verschiebung in ppm ausgewählter Protonen des anti- Iodlactons <b>223</b> , anti-Lactons <b>224</b> und beiden Nebenprodukten.....	125

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 19:	Getestete Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Iodlactons syn- <b>223</b> .....	132
Tabelle 20:	Dünnschichtchromatographie - verwendete Färbereagenzien .....	158
Tabelle 21:	Analytische und präperative Trennungen .....	159
Tabelle 22:	Daten für die NMR-Spektroskopie .....	160
Tabelle 23:	Kristall- und Verfeinerungsdaten für Iodlacton anti- <b>223</b> .....	345
Tabelle 24:	Kristall- und Verfeinerungsdaten für Iodlacton syn- <b>295</b> .....	348
Tabelle 25:	Kristall- und Verfeinerungsdaten für Iodlacton anti- <b>275</b> .....	351

## 1. Einleitung<sup>1</sup>

Naturstoffe oder auch Biomoleküle sind Moleküle, die als biologisch aktive Verbindungen in lebenden Organismen aufgebaut oder ineinander umgewandelt werden, um bestimmte biologische Funktionen zu erfüllen. Dabei handelt es sich um Reinsubstanzen oder definierte Stoffgemische, die an Stoffwechselprozessen oder am strukturellen Aufbau von Organismen beteiligt sind. Naturstoffe sind organische Verbindungen mit einem hauptsächlich aus Kohlenstoff und Wasserstoff bestehenden Grundgerüst, die mit anderen Atomen wie beispielsweise Sauerstoff, Stickstoff, Phosphor oder Schwefel eine Verbindung eingehen. Als definierte Stoffgemische kommen Naturstoffe in Organismen in vielen ineinander überführbaren Modifikationen vor, welche letztlich für die biologischen Funktionen verantwortlich sind. Naturstoffe können sowohl nach ihren biologischen Erzeugern, ihrer biologischen Funktion als auch nach ihrer chemischen Struktur klassifiziert werden.<sup>[1]</sup>

Die Einteilung nach biologischer Funktion geht auf den Nobelpreisträger *Albrecht Kossel* zurück und unterscheidet zwischen primären und sekundären Naturstoffen. Demnach werden den primären Naturstoffen alle für den Lebenserhalt und das Wachstum notwendigen Verbindungen, wie beispielsweise Fette oder Proteine, zugeordnet. Nicht unbedingt für den Lebenserhalt notwendige Verbindungen werden den sekundären Naturstoffen zugerechnet. Es gibt sie in einer großen Vielfalt von chemischen Strukturen, die aus unterschiedlichen Gründen nur in speziellen Zelltypen gebildet werden und viele, oftmals unbekannte, biologische Funktionen übernehmen.<sup>[2]</sup>

In der Literatur wird die Einteilung in primäre und sekundäre Naturstoffe weiterhin verwendet, obwohl sie nach heutigem Stand der Erkenntnisse als überholt gilt. Ein Naturstoff kann sowohl lebenserhaltende wie auch andere Funktionen haben, was eine klare Abgrenzung verhindert.

Die Einteilung nach chemischer Struktur unterscheidet die Naturstoffe nach ihren chemischen Gruppen. Wichtige Naturstoffgruppen sind Aminosäuren, Kohlenhydrate,

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird im Folgenden nur die männliche Form verwendet. Es sind stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint.

## 1. Einleitung

---

Polyketide, Peptide, Terpene, Steroide und Alkaloide. Darüber hinaus existieren Kombinationen wie beispielsweise Fette, Öle und Wachse (Kombination aus Fettsäuren und Glycerin), Phosphoglyceride (Kombination aus Fettsäuren, Glycerin und Phosphaten), Glycoproteine (Kombination aus Kohlenhydraten und Proteinen) oder Chromoproteine (Kombination aus Farbstoffen und Proteinen).<sup>[1]</sup>

Die Naturstoffchemie, ein Teilgebiet der organischen Chemie, erforscht Fragestellungen zur Strukturaufklärung, Isolierung und Synthese von Naturstoffen. In der Landwirtschaft können so aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse neue Methoden und Wirkstoffe zur Schädlingsbekämpfung entwickelt werden. Das Verständnis über die unterschiedlichen Wirkungsweisen von Naturstoffen ist auch in der Pharmakologie und medizinischen Forschung von großer Bedeutung und ermöglicht die Entwicklung neuer Medikamente und Therapieformen. Daher wurde die Wirkungsweise des in dieser Arbeit untersuchten Naturstoffs Cripowellin und dessen Derivate von der *Bayer AG* sowohl als Pflanzenschutzmittel<sup>[3]</sup> wie auch als hochwirksames chemotherapeutisches Krebsmittel patentrechtlich geschützt.<sup>[4]</sup>

Die Gewinnung von Naturstoffen aus Pflanzen, Tieren oder Mikroorganismen mit Hilfe von Extraktionen und aufwändigen Trennmethode führt bei hohen Kosten häufig nur zu geringen Mengen der gewünschten Verbindung. Daher wird intensiv an Totalsynthesen geforscht, wobei die oftmals hohe Komplexität eines Naturstoffs eine Herausforderung für die rein synthetische Herstellung darstellt.

## 2. Allgemeine Grundlagen

Alkaloide stellen unter den Pflanzeninhaltsstoffen die anzahlmäßig größte Klasse von Naturstoffen dar.<sup>[5]</sup> Sie kommen überwiegend als Abbauprodukte von Aminosäuren vor, weisen ein oder mehrere meist heterozyklisch eingebaute Stickstoff-Atome im Molekül auf, sind oft toxisch und werden chemisch als Basen eingestuft.<sup>[6]</sup> Der Begriff „Alkaloid“ (Wortschöpfung aus: arabisch: *al-qualja* - „die Pflanzenasche“ und griechisch: -ειδος - „ähnlich“) wurde von *C. F. W. Meissner* im Jahr 1819 als Bezeichnung für „alkaliähnliche“ Pflanzenstoffe wie Morphin und Strychnin verwendet.<sup>[7,8]</sup> Das Alkaloid Morphin (Abbildung 1) wurde erstmals 1803 von dem deutschen Apotheker *F. W. Sertürner* isoliert.<sup>[9]</sup>

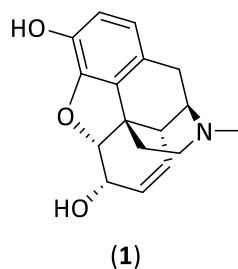


Abbildung 1: Morphin (1).

Die heute weit über 20.000 bekannten Alkaloide weisen eine hohe Diversität auf und werden überwiegend von Pflanzen, aber auch von Tieren und Pilzen als Produkte des Sekundärstoffwechsels produziert. Für den Primärstoffwechsel der Pflanze werden sie nicht benötigt. Dennoch erfüllen sie wichtige Funktionen wie beispielsweise die Abwehr von Fressfeinden. Häufig treten sie als leicht lösliche Salze verschiedener Säuren zusammen mit chemisch verwandten Nebenalkaloiden auf.

Viele Alkaloide schmecken bitter und sind oft sehr giftig. Die Auswirkungen auf den tierischen und auf den menschlichen Organismus sind vielfältig. Einerseits können Alkaloide als intensive Drogen halluzinogen wirken und stark abhängig machen. Andererseits können sie auch den Herzrhythmus verändern, beruhigend oder aufputschend wirken sowie Schmerzen lindern oder betäuben. Aufgrund dieser Eigenschaften spielen Alkaliode als Therapeutika für unterschiedliche Krankheitsbilder vor allem in der Medizin und Pharmakologie eine sehr große Rolle.<sup>[8,10]</sup>

## 2.1. Amaryllidaceae-Alkaloide

Alkaloide können nach verschiedenen Kriterien wie Herkunft, chemischer Struktur, Biogenese oder auch pharmakologischer Wirkung eingeteilt werden. Am häufigsten ist in der Literatur eine Klassifizierung der Alkaloide nach ihrer chemischen Struktur anzutreffen, wobei die Namen der jeweiligen Alkaloide auf den Teil des Moleküls zurückzuführen sind, der das Stickstoffatom enthält. Neben dem Hauptalkaloid existieren oft Nebenalkaloide, die auf derselben Ausgangsverbindung beruhen und dasselbe Grundgerüst wie das Hauptalkaloid besitzen (Tabelle 1).<sup>[11]</sup>

Tabelle 1: Die wichtigsten Alkaloidgruppen (vgl. Pschyrembel<sup>[11]</sup>).

Grundstruktur	biogenetische Präkursoren	Beispiele	gehäuftes Vorkommen
Acridon	Anthranilsäure	Acronycin	Rutaceae
Chinazolin	Anthranilsäure	Febrifugin	Hydrangeaceae (Hydrangea, Dichroa)
Chinolin	Tryptophan	Chinin	Rutaceae, Rubiaceae, Lycopodiaceae
Chinolizidin	Lysin	Sparteïn, Lutinin, Cytisin	Fabaceae, Lythraceae
Indol	Tryptophan	Lysergsäure(derivate), Physostigmin, Psilocybin, Strychnin, Bufotenin	Convolvulaceae, Mycophyta, Loganiaceae, Apocynaceae, Rubiaceae, Bufo
Imidazol	Histidin (?)	Pilocarpin	Rutaceae
(Benzyl-) Isochinolin	Phenylalanin, Tyrosin	Papaverin, Berberin, Magnoflorin, Hydrastin, Ipecacuanha-Alkaloide	Magnoliaceae, Ranunculaceae (Hydrastis, Aquilegia, Thalictrum), Berberidaceae, Papaveraceae, Rubiaceae (Psychotria)
Phenanthren	Tyrosin	Morphin, Codein, Thebain	Papaver
Phenanthridin	Phenylalanin, Tyrosin	Lycorin, Galanthamin	Amaryllidaceae
Phenylalkylamin	Phenylalanin, Tyrosin	Capsaicin, Meskalin, Ephedrin, Cathinon	
Piperidin, Pyridin	Lysin, Acetat	Piperin, Coniin, Nikotin, Lobelin, Arecolin, Pelletierin	Piperaceae, Solanaceae, Apiaceae (Conium), Punicaceae, Crassulaceae (Sedum), Lobeliaceae, Areca
Purin	Glycin, CO <sub>2</sub> , Formiat etc.	Koffein, Theophyllin, Theobromin	Rubiaceae, Aquifoliaceae, Theaceae, Sterculiaceae, Sapindaceae
Pyrrolidin	Ornithin, Acetat	Physostigmin, Nikotin	
Pyrrolizidin	Ornithin	Senecio-Alkaloide, Crotalaria-Alkaloide	Asteraceae (Senecio), Fabaceae, Boraginaceae
Steroid	Mevalonsäure	Solanidin, Tomatin, Jervin, Protoveratrin, Cevadin	Solanaceae, Apocynaceae, Buxaceae, Melianthaceae, Salamander
Terpene	Mevalonsäure	Aconitum-, Valeriana- Alkaloide	Ranunculaceae (Aconitum, Delphinium), Valeriana
Tropan	Ornithin, Acetat	Hyoscyamin, Scopolamin, Kokain	Solanaceae, Erythroxylaceae, Convolvulaceae

Abbildung 2 zeigt eine Einteilung der Alkaloide-Familien nach Biogenese sowie die zugehörigen Aminosäure-Quellen.<sup>[12]</sup>

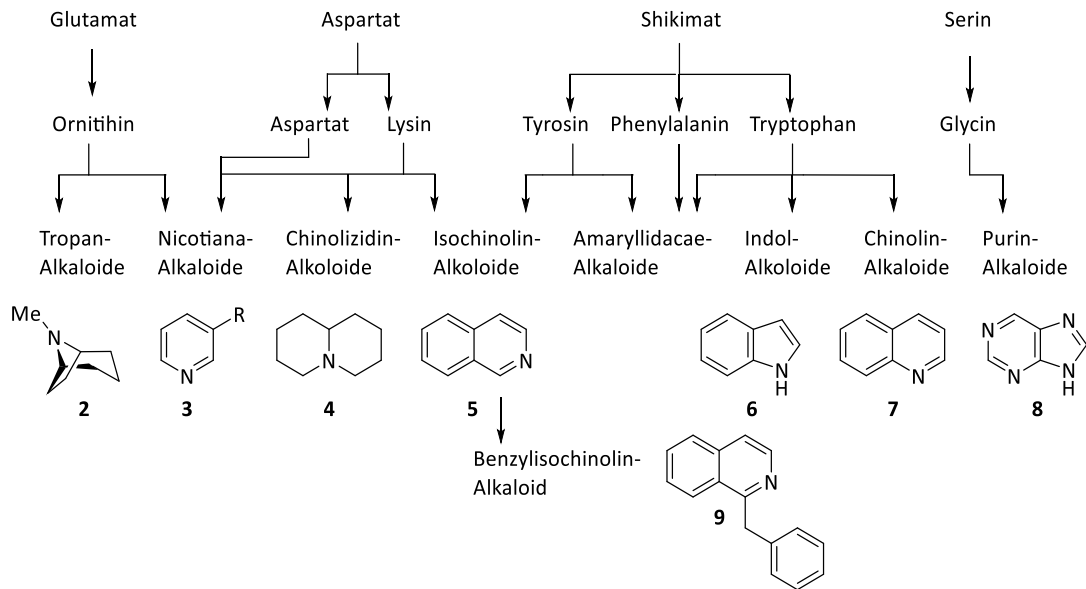


Abbildung 2: Einteilung der Alkaloide nach Biogenese (mod. nach Richter<sup>[12]</sup>).

### 2.1. Amaryllidaceae-Alkaloide

Die Familie der Amaryllisgewächse (Amaryllidaceae), im deutschsprachigen Raum auch Narzissengewächse genannt, gehört zur Ordnung der Spargelartigen (Asparagales) innerhalb der Einkeimblättrigen Pflanzen (Monokotyledonen). Hauptverbreitungsgebiet der Amaryllidaceae sind die überwiegend wärmeren Regionen wie Tropen und Subtropen. Einige Gattungen kommen aber auch in kühleren Gebieten vor (Abbildung 3).<sup>[13]</sup>



Abbildung 3: Verbreitung Amaryllidoideae (Quelle: © Angiosperm Phylogeny Group).<sup>[13]</sup>

In der Literatur befinden sich unterschiedliche Angaben zu der Anzahl von Gattungen und Arten. Laut Webseite des „World Flora Online“ Projekts von 2021 umfasst die Familie der Amaryllidaceae 80 Gattungen und 2.257 Arten. Auf der Angiosperm

## 2.1. Amaryllidaceae-Alkaloide

---

Phylogeny Website wird die Zahl der Gattungen auf 73 und die der Arten auf 1.605 beziffert, untergliedert in drei Unterfamilien.<sup>[14,15,16]</sup>

Die Unterfamilie der *Allioideae Herb* (Lauchgewächse) enthält etwa 13 Gattungen und ca. 800 Arten, die der *Agapanthoideae* (Schmuckliliengewächse) besteht aus nur einer Gattung. Die Unterfamilie der *Amaryllidoideae* (Amarillidgewächse) hat keine deutsche Bezeichnung und enthält etwa 59 bis 67 Gattungen und ca. 800 Arten.

Schneeglöckchen (*Galanthus nivalis*), Osterglocke (*Narcissus pseudonarcissus*) sowie Märzenbecher (*Leucojum vernalis*) zählen zu den in Deutschland bekanntesten Vertretern der Amaryllidoideae (Abbildung 4).<sup>[17,18]</sup>

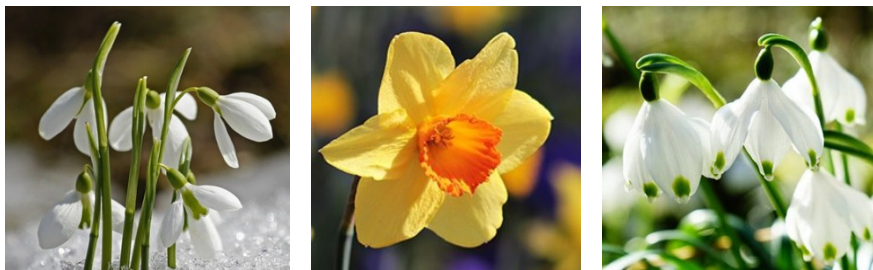
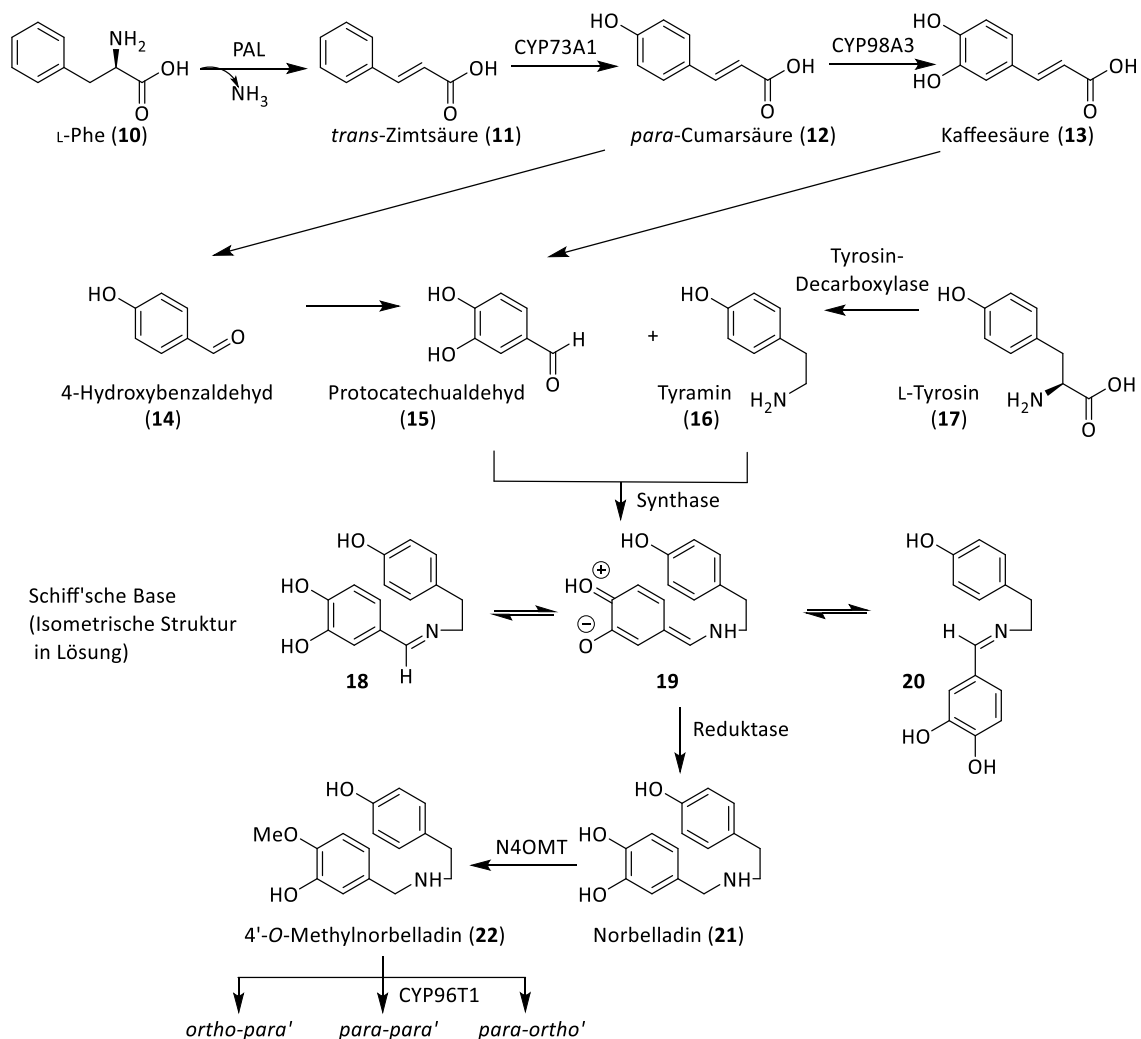


Abbildung 4: Amaryllidoideae in Deutschland (Quelle: © www.pixabay.com).

Diese Pflanzen enthalten Alkaloide und sind daher im Gegensatz zu Lauchgewächsen nicht essbar, sondern giftig. In der traditionellen Volksmedizin ist allerdings auch die heilende Wirkung einiger Alkaloide seit Jahrhunderten bekannt.<sup>[19,20]</sup> So wurde die giftige asiatische Hakenlilie *Crinum asiaticum* in Südostasien als brech- und schweißtreibendes Mittel verwendet. Hingegen wurden in Südafrika die Blüten der nur im Ostkap vorkommenden Busch-Hakenlilie *Crinum moorei* in der Volksmedizin zur Behandlung von Erkrankungen der Harnwege verwendet.<sup>[14]</sup>

Ein charakteristisches chemotaxonomisches Merkmal der Unterfamilie Amaryllidoideae sind die von ihnen produzierten Amaryllidaceae-Alkaloide. Als erstes Alkaloid wurde im Jahr 1877 Lycorin aus *Narcissus pseudonarcissus* isoliert.<sup>[21]</sup> Seitdem wurden mehr als 600 weitere strukturell unterschiedliche Amaryllidaceae-Alkaloide aus ca. 350 Arten der Unterfamilie identifiziert. Dabei handelt sich um pharmakologisch aktive Substanzen, die drei unterschiedlichen Gruppen von C-C-Phenol-Kopplungen (*p-p* - *para-para*, *o-p* - *ortho-para* und *p-o* - *para-ortho*) zugeordnet werden. Die meisten davon kommen ausschließlich bei den Amaryllidoideae vor.<sup>[22,23]</sup>

Frühere Untersuchungen zur Biosynthese in Pflanzen belegen, dass die verschiedenen Strukturen der Amaryllidaceae-Alkaloide alle aus dem gemeinsamen metabolischen Zwischenprodukt Norbelladin und dessen Derivaten hergestellt werden. Norbelladin (**21**) wird vermutlich durch ein Enzym (Norbelladin-Synthase *NBS*) synthetisiert, das eine *Mannich*-Reaktion katalysiert, die die Kondensation von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd, abgeleitet von der Aminosäure L-Phenylalanin (**10**) und Tyramin (**16**), abgeleitet von der Aminosäure L-Tyrosin (**17**), beinhaltet (Schema 1).<sup>[24,25]</sup>



Schema 1: Der Amaryllidaceae-Alkaloid Biosyntheseweg (vgl. Reis et al.<sup>[26]</sup>).

Die strukturellen Hauptgruppen der Amaryllidaceae-Alkaloide, wie auch alle weiteren Untergruppen, können mittels Cyclisierung aus dem Norbelladin-Grundgerüst durch verschiedene oxidative Kupplungen aufgebaut werden.

## 2.1. Amaryllidaceae-Alkaloide

So entsteht durch eine *para-ortho'*-Kupplung der Galanthamin-Typ, durch eine *ortho-para'*-Kupplung der Lycorin-Typ und durch eine *para-para'*-Kupplung der Crinin-Typ, ein Vertreter der Haemanthamine. Bekannte Vertreter von pharmakologisch aktiven Amaryllidaceae-Alkaloiden mit bioaktiven Eigenschaften sind Galanthamin **23** als Acetylcholinesterase-Hemmer, Lycorin **24** mit antitumorale Wirkung und das zytotoxische wirkende Haemanthamin **25** (Abbildung 5).<sup>[27,28,21,29]</sup>

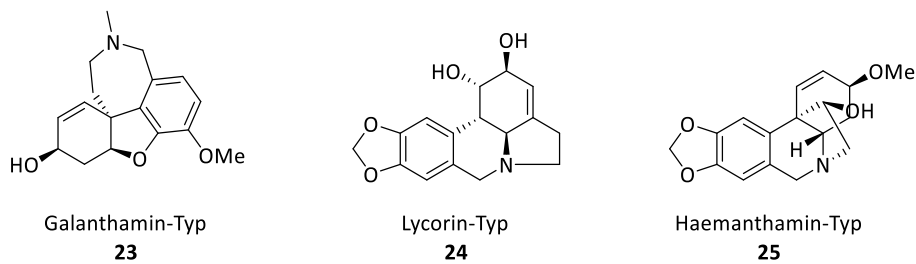
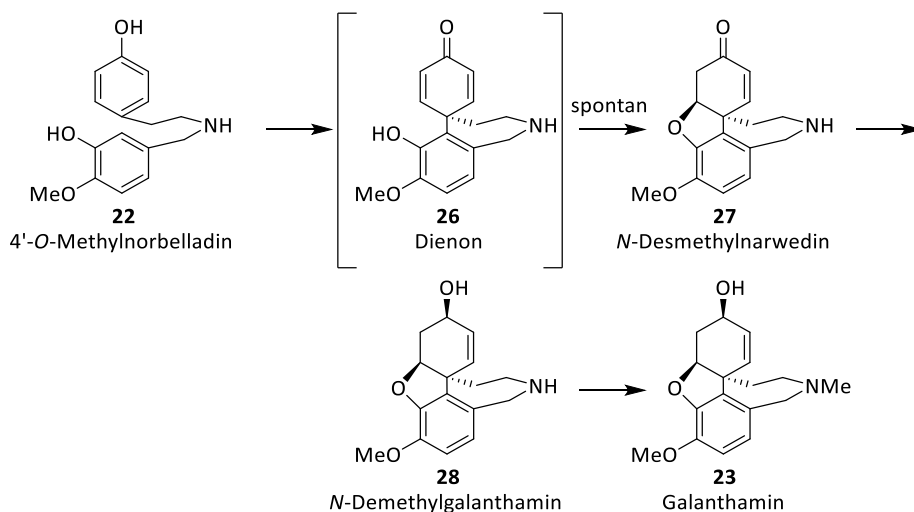


Abbildung 5: Auswahl pharmakologisch aktiver Amaryllidaceae-Alkaloide.<sup>[30]</sup>

In der Humanmedizin ist bisher nur Galanthamin als Medikament für die symptomatische Behandlung von Morbus-Alzheimer zugelassen. Galanthamin leitet sich von einfachen Alkaloiden des Belladin-Typs durch oxidative *p,o*-Kupplung ab und wurde erstmals aus den Zwiebeln des Kaukasischen Schneeglöckchens gewonnen.<sup>[31,32]</sup> Ein Syntheseweg ist in Schema 2 dargestellt.



Schema 2: Galanthamin – Syntheseweg.

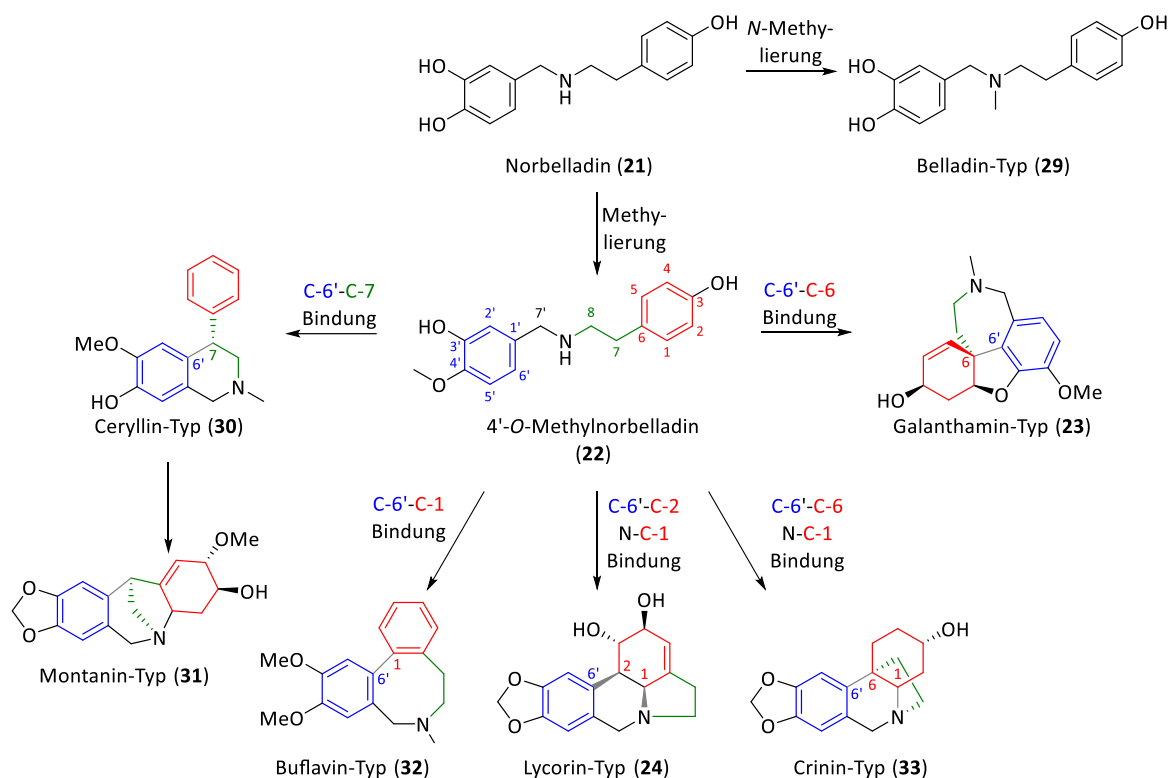
Die Biosynthese geht, wie in Schema 1 dargestellt, von Phenylalanin und Tyrosin aus. Diese werden zum Brenzkatechinaldehyd und Tyramin umwandelt. Die beiden Stoffe kondensieren miteinander und bilden *Schiff*-Basen-Vorläufer des Norbelladins, ein Vorläufer von 4'-*O*-Methylnorbelladin **22**, das eine intramolekulare oxidative Phenolkupplung durchläuft, die ein Dienon **26** ergibt. Dieses cyclisiert spontan zu Desmethylarwedon **27** und reduziert zu *N*-Demethylgalanthamin **28**, das durch *N*-Methylierung Galanthamin **23** ergibt.

Bei an Alzheimer Erkrankten ist aufgrund von neuronaler Degeneration die Acetylcholin vermittelnde neuronale Signalübertragung beeinträchtigt. Der Wirkstoff Galanthamin blockiert als Acetylcholinesterase-Hemmer den Abbau von Acetylcholin, sodass an den cholinergen Synapsen die Verfügbarkeit des für die Signalübertragung verantwortlichen Transmitters Acetylcholin erhöht wird. Gleichzeitig beeinflusst Galanthamin die präsynaptischen Nicotin-Rezeptoren, was zu einer erhöhten Freisetzung von Acetylcholin führt.<sup>[33]</sup>

Weil insbesondere die Vielzahl der pharmakologisch aktiven Amaryllidaceae-Alkaloide ein weitaus größeres Potential vermuten lässt, besteht großes Interesse an einer weiteren intensiven Erforschung dieser Alkaloide.

*Jin et al.*, *Kilgore et al.*<sup>[34]</sup> und *Takos et al.* führen fünf Hauptstrukturen direkt auf 4'-*O*-Methylnorbelladin zurück, das durch eine Methylierung von Norbelladin entsteht. Auch der Belladin-Typ geht durch eine Methylierung aus Norbelladin hervor (siehe Schema 3).

## 2.1. Amaryllidaceae-Alkaloide



Schema 3: Vermuteter Aufbau von 6 Strukturtypen der Amaryllidaceae-Alkaloide aus Norbelladin (21) (siehe Jin et al.<sup>[35]</sup>, Kilgore et al.<sup>[36]</sup>, Takos et al.<sup>[37]</sup>) [grau gekennzeichnete Bindungen wurden im Syntheseschritt neugeknüpft] nach Schlaegel.<sup>[38]</sup>

Die größte Gruppe der von Phenylalanin abgeleiteten Amaryllidaceae-Alkaloide ist die der Isochinolinalkaloide mit über 2.500 unterschiedlichen strukturellen Verbindungen. Abbildung 6 zeigt einige typische Verbindungen.

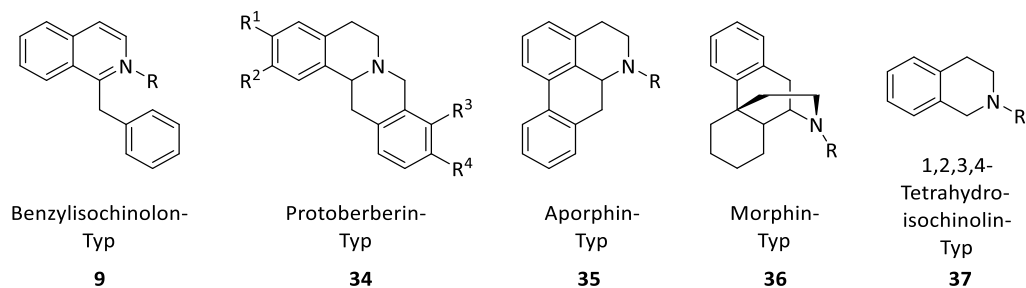
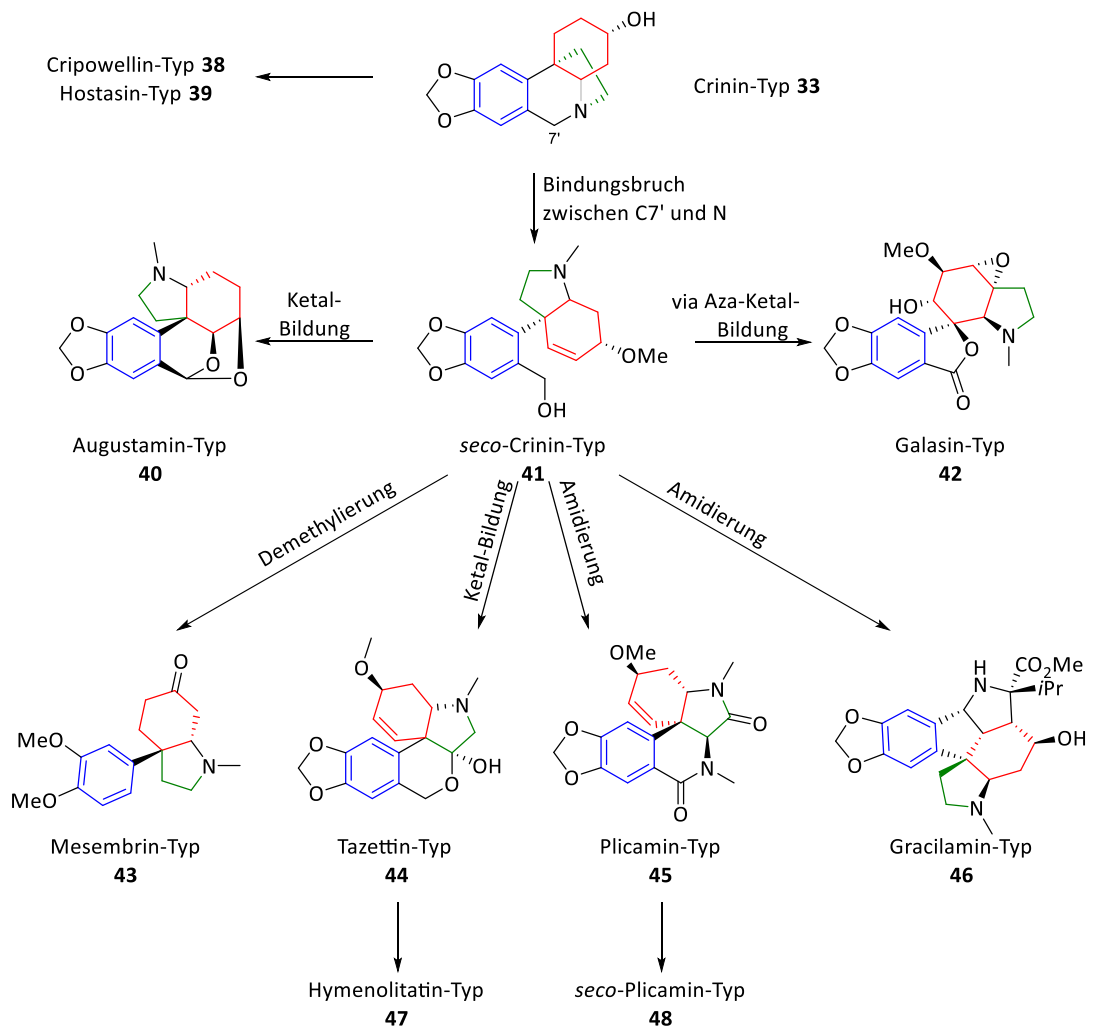


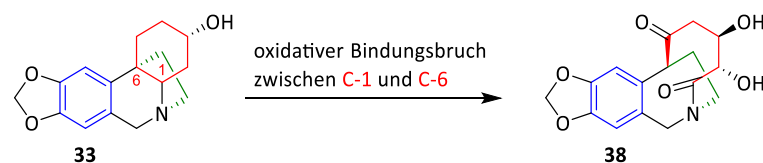
Abbildung 6: Klassifikation ausgewählter Isochinolinalkaloide (vgl. Habermehl<sup>[10]</sup>, Breitmeier<sup>[8]</sup>).

Zu dieser Gruppe zählen auch der Crinin-Typ und dessen Derivate, aus denen wiederum weitere Strukturtypen hervorgehen, unter anderem der Cripowellin-Typ, der Hostasin-Typ sowie der *seco*-Crinin-Typ (siehe Schema 4).



Schema 4: Vermuteter Aufbau weiterer Strukturtypen der Amaryllidaceae-Alkaloide (siehe Jin et al.<sup>[35]</sup>, Kilgore et al.<sup>[36]</sup>, Takos et al.<sup>[37]</sup>) (Schlaegel).<sup>[38]</sup>

Das wichtige Intermediat *N*,6-secro-Crinin **41** wird durch oxidative Hydrolyse der benzylichen C-N-Bindung erhalten und fungiert als Vorläufer für weitere Strukturtypen. Die im Fokus dieser Arbeit stehenden Verbindungen des Cripowellin-Typs besitzen im Gegensatz zu den anderen Amaryllidaceae-Alkaloiden eine abweichende einzigartige [5.3.2]-bicyklische Molekülstruktur und gehen vermutlich durch eine oxidative Spaltung der C-C-Bindung des Tetrahydroisochinolins hervor (Schema 5).



Schema 5: Aufbau des Cripowellin-Typs **38** aus Crinin **33** (vgl. Jin et al.<sup>[35]</sup>, Kilgore et al.<sup>[36]</sup>).

### 2.2. Cripowellin

Die Cripowelline repräsentieren einen neuen Strukturtyp der Amaryllidaceae-Alkaloide. Bisher konnten die in Abbildung 7 dargestellten vier Cripowelline A - D identifiziert werden. Sie unterscheiden sich nur in ihrem Kohlenhydratanteil und teilen sich ein gemeinsames Aglycon.

Aglycone sind der Nichtkohlenhydratteil (zuckerfreie Rest) eines Glycosids, bei denen die Glycosylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt wurde. Formal werden Aglycone durch Hydrolyse mit Säure oder Enzymen von der C-, N- oder S-glycosidischen Bindung abgespalten.

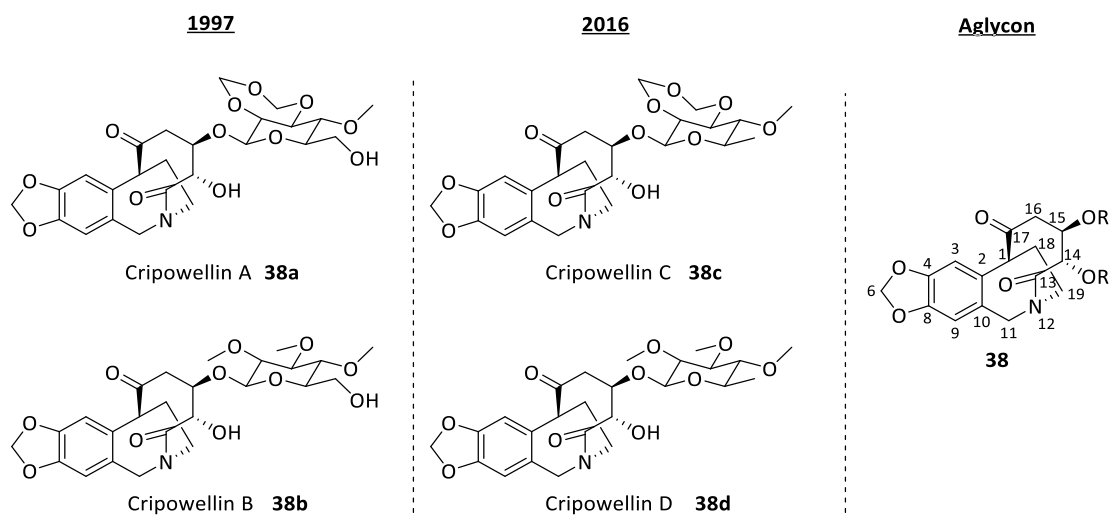


Abbildung 7: Cripowelline A - D und das zugehörige Aglycon.

Die Verbindungen Cripowellin A und B wurden 1997 aus der Hakenlilie *Crinum x powellii* von Mitarbeitern der Bayer AG isoliert. Die hierzulande als Gartenamaryllis bekannte und als Zierpflanze beliebte *Crinum x powellii* ist eine englische Kulturhybride zweier ursprünglich nur in Südafrika beheimateter *Crinum*-Arten, die der in der Kap-Provinz bis Transvaal vorkommenden blütenreichen Rosa Hakenlilie *Crinum bulbispermum* und der in den Provinzen Ostkap und KwaZulu-Natal beheimateten Busch-Hakenlilie *Crinum moorei*.<sup>[39,14]</sup>

Der englische Pflanzenzüchter und Namensgeber *C. B. Powell* (1830 - 1904), aus dessen Garten die Kulturhybride entstammt, kreuzte gegen Ende des 19. Jahrhunderts erfolgreich die beiden *Crinum*-Arten, um die Eigenschaften „Blütenreichtum“ und „Resistenz gegen Kälte“ zu kombinieren.<sup>[40]</sup>

Er erhielt eine laubabwerfende Staudenpflanze mit hell- bis mittelgrünen Blättern, die bis zu 1.5 m groß wird und deren Zwiebeln einen Durchmesser von bis zu 15 cm haben. Während der Blütezeit von Spätsommer bis Herbst bilden sich viele blassrosafarbene trichterförmige Blüten, die in Dolden an den einzelnen Blütenschäften hängen und sich bis zu 10 cm weit öffnen. Die auch gegen tierische Schädlinge als sehr resistent geltende Zwiebelblume *Crinum x powellii* (Abbildung 8) bleibt im warmen Klima Südafrikas immergrün, aber in raueren Regionen kann sie ohne zusätzlichen Winterschutz nur in besonders geschützten frostfreien Lagen im Freien überwintern.



Abbildung 8: *Crinum x powellii* - links die Blüte mit hakenförmigen Staubblättern.

### 2.2.1. Isolierung von Cripowellin

Die auffällig große Resistenz der Hybriden *Crinum x powellii* gegenüber Schädlingen weckte das Forschungsinteresse der *Bayer AG* Mitarbeiter. Mit dem Verständnis des Metabolismus der Pflanze und den damit verbundenen biologisch-chemischen Vorgängen könnten potentiell neue Wirkstoffe isoliert werden. Auf deren Basis könnten neue Methoden der Schädlingsbekämpfung für die Landwirtschaft entwickelt werden, so die Annahme.

## 2.2. Cripowellin

In der Patentschrift DE19610279A1<sup>[3]</sup> ist das Verfahren zur Isolierung der Cripowelline A und B relativ kurz beschrieben:

„Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Gewinnung der Substanzen der Formeln (I) und (II), dadurch gekennzeichnet, daß man zerkleinerte Zwiebeln von *Crinum powellii* zunächst mit einem wasserhaltigem niedrigen aliphatischen Alkohol extrahiert, den aufkonzentrierten Extrakt mit einem halogenierten, insbesondere chloriertem Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan ausschüttelt und die Kohlenwasserstoffphase einer Reihe von flüssig-chromatographischen Schritten unterwirft.“<sup>[3]</sup>

Konkret wurden 450 kg zerkleinerte Zwiebeln von *Crinum x powellii* unter Verwendung von MeOH/H<sub>2</sub>O (19:1) extrahiert, das Extrakt mit *n*-Heptan gewaschen und erneut mit Dichlormethan extrahiert. Die erhaltenen 262 g des Rohprodukts wurden chromatographisch (MPLC und HPLC) aufgereinigt, wodurch insgesamt 1.75 g Cripowellin A (**38a**) und 0.85 g Cripowellin B (**38b**) isoliert werden konnten.<sup>[41]</sup>

Des Weiteren gelang die Kristallisation des Diacetats von Cripowellin A, sodass mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse die absolute Konfiguration bezüglich des  $\beta$ -D-Glucose-Segments zu (C-1-*S*, C-14-*S*, C-15-*R*) aufgeklärt werden konnte (Abbildung 9).<sup>[41]</sup>

Die beiden Ketogruppen O-20 (Amid) und O-25 stehen *syn* zueinander und das Stickstoffatom N-12 ist als Brückenkopf in einem 7-, 9- und 10-gliedrigen Ring enthalten. Aufgrund des unsymmetrischen Stickstoffs liegt dort formal ebenfalls ein stereogenes Zentrum vor. Die glycosidische Bindung wird von der Hydroxylgruppe an C-15 ausgebildet.

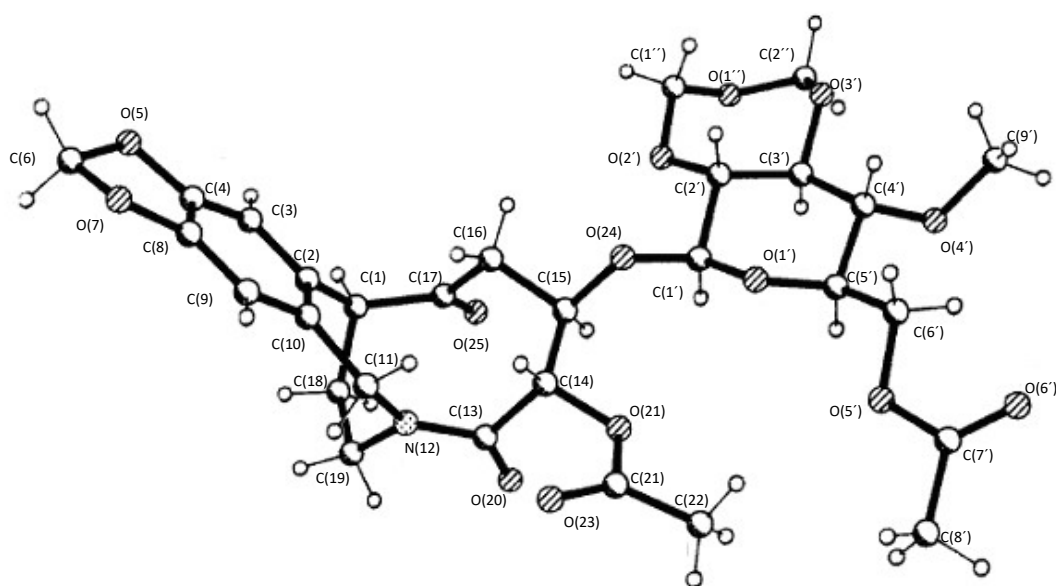


Abbildung 9: Röntgenstruktur des Diacetats von Cripowellin A.<sup>[41]</sup>

Rund 20 Jahre später wurden 2016 Cripowellin C und Cripowellin D von einer Forschergruppe um Kingston<sup>[42]</sup> neu entdeckt. Eine Malaria-Bioassay gesteuerte Fraktionierung der Sumpflilie *Crinum erubescens*, ebenfalls eine Hakenlilie innerhalb der Familie der Amaryllidgewächse, führte zur Isolierung von vier Verbindungen mit starker antiplasmodialer Aktivität und einer weiteren inaktiven Verbindung, dem Hippadine **49** (Abbildung 10). Plasmodien sind einzellige Parasiten, zu denen die Krankheitserreger der *Malaria tropica* gehören.

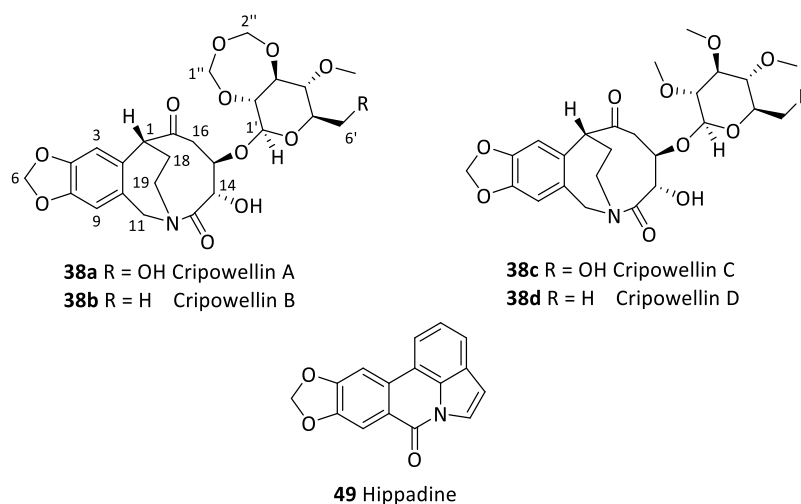


Abbildung 10: *Crinum erubescens* und ihre Cripowelline.

Unter den vier gegen *Plasmodium falciparum* aktiven Verbindungen konnten die beiden bekannten Cripowelline A und B anhand ihrer spektroskopischen Daten identifiziert werden. Durch den Einsatz von 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie konnte die Identität der neuen Verbindungen Cripowellin C und D bestimmt werden.<sup>[42]</sup>

Im Jahr 2018 isolierte eine chinesische Forschergruppe neben dem bereits bekannten Cripowellin C vier neue bioaktive Amaryllidaceae-Alkaloide aus einem 95%igen EtOH-Extrakt der Zwiebeln von *Crinum latifolium* (siehe Abbildung 11).

*Crinum latifolium* ist eine in der traditionellen vietnamesischen und chinesischen Medizin verwendete alte Heilpflanze, die zu der Hakenlilie innerhalb der Familie der Amaryllidgewächse gehört.

Für die Strukturaufklärung der vier neuen Verbindungen 4,8-Dimethoxy-Cripowellin C, 4,8-Dimethoxy-Cripowellin D, 9-Methoxy-Cripowellin B und 4-Methoxy-8-Hydroxy-

## 2.2. Cripowellin

Cripowellin B wurden spektrale Methoden wie 1D- und 2D-NMR sowie die hochauflösende Massenspektrometrie genutzt.

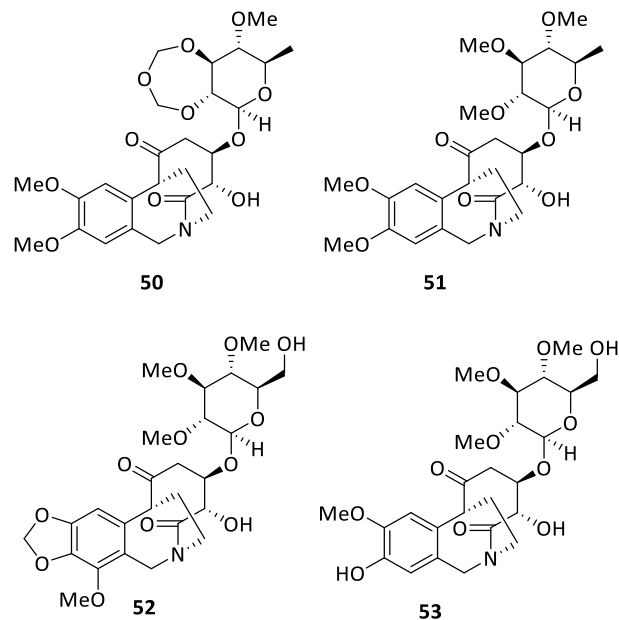


Abbildung 11: *Crinum latifolium* und die vier neuen Cripowelline (**50** - **53**) (vgl. Chen et al.<sup>[43]</sup>).

Eine Totalsynthese der Cripowelline ist bis heute noch nicht gelungen, ist aber wegen den vielfältigen biologischen Aktivitäten und den potentiell daraus vor allem im medizinischen Bereich resultierenden Anwendungsfeldern Gegenstand weiterer Forschungen.

### 2.2.2. Bedeutung und Nutzen von Cripowellin

Aufgrund der vielfältigen biologischen Funktionen besteht an Cripowellin sowohl ein wissenschaftliches als auch ein wirtschaftliches Interesse.

Die beiden Verbindungen Cripowellin A und B und deren Derivate wurden bereits im Jahr ihrer Isolierung von der *Bayer AG* als Pflanzenschutzmittel zum Patent angemeldet, da beide, wie auch ihr Aglycon, eine breite insektizide Wirkung ausweisen. Der Patentschutz wurde 2005 auf medizinische Anwendungsgebiete erweitert, als in weiteren Untersuchungen eine Mikrotubuli stabilisierende Wirkung von Cripowellin entdeckt wurde.<sup>[44,45]</sup>

### **2.2.2.1. Pestizide Wirkung**

Laut Patentschrift eignen sich Cripowellin A und B sowie ihr Aglycon „*bei guter Pflanzenverträglichkeit [...] zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen, insbesondere Insekten, Spinnentieren und Nematoden, die in der Landwirtschaft, in Forsten, im Vorrats- und Materialschutz sowie auf dem Hygienesektor vorkommen.*“<sup>[3]</sup>

Die zugrundeliegende Wirkungsweise dieser potenten Insektizide ist noch ungeklärt, aber vergleichbar mit den Pyrethroiden (synthetische Insektizide). Laut den Forschungsergebnissen der *Bayer AG* handelt es sich weder um Acetylcholinesterase-Inhibitoren noch um PP1-Inhibitoren. Ursächlich für die Bioaktivität ist vermutlich das Aglycon, welches die gleiche Aktivität wie Cripowellin A und B aufweist. Durch Derivatisierung konnte die insektizide Wirkung beim Aglycon sogar gesteigert werden.

### **2.2.2.2. Medizinische Bedeutung**

Aus pharmakologischer und medizinischer Sicht stehen die antibakterielle, die antiplasmodiale und die antiproliferative Wirkung im Fokus der Forschungsaktivitäten. Auf die vielversprechende antiproliferative Wirkung von Cripowellin, die auf der Stabilisierung von Mikrotubuli durch Interaktion mit Tubulin und der inhibitorischen Wirkung auf die Depolarisation von Mikrotubuli beruht, wird in Kapitel 2.2.2.3 eingegangen.

Mitarbeiter der *Bayer AG* konnten erstmals bei ihren Untersuchungen feststellen, dass Cripowelline und deren Derivate mit Tubulin interagieren und so die Mikrotubuli stabilisieren. Da sich die Verbindungen potentiell zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung von Tumorerkrankungen eignen, wurde 2005 eine Erweiterung des bestehenden Patentschutzes auf medizinische Anwendungen beantragt.<sup>[44]</sup>

Im Folgejahr 2006 beantragte die *InterMed Discovery GmbH* patentrechtlichen Schutz für die antiproliferative Wirkung von Cripowellin und deren Derivaten gegen H460 (Lungenkrebszellen) und HCT116 (Colonkarzinomzellen).<sup>[45]</sup>

Im Jahr 2016 konnte die Forschergruppe um *Kingston* auf der Suche nach wirksamen Substanzen gegen den Erreger von *Malaria tropica* neben den bereits bekannten

## 2.2. Cripowellin

---

Cripowellinen A und B die bis dahin unbekanntes Verbindungen Cripowelline C und D aus *Crinum erubescens* isolieren. Bei allen vier Cripowellinen konnte neben einer starken antiplasmodiale Aktivität gegen den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* auch die antiproliferative Aktivität gegen A2780 (Eierstockkrebs-Zelllinie) nachgewiesen werden. Bei Cripowellin B belegten die Tests zusätzlich eine antiproliferative Aktivität gegen A375 (schwarzer Hautkrebs), SW620 (Darmkrebs) und *HeLa* zervikalen Tumorzellen (Gebärmutterhalskrebs).<sup>[42]</sup>

2018 isolierte eine chinesische Forschergruppe erstmals 4,8-Dimethoxy-cripowellin C, 4,8-Dimethoxy-cripowellin D, 9-Methoxy-cripowellin B und 4-Methoxy-8-hydroxy-cripowellin B aus *Crinum latifolium*. Alle Verbindungen zeigten eine Cox-1 und Cox-2 Inhibition und eine beeindruckende Zytotoxizität gegen sechs Lungenkrebs-Zelllinien (A549, H446, H460, H292, 95-D und SPCA-1). Bei 9-Methoxy-cripowellin B und 4-Methoxy-8-hydroxy-cripowellin B konnte zusätzlich eine signifikante antimikrobielle Aktivität festgestellt werden.<sup>[43]</sup>

Da Cripowelline mit antiplasmodialer Aktivität auch eine starke antiproliferative Aktivität aufweisen, ist eine Entwicklung neuer Malariamedikamente auf deren Basis eher schwierig oder sogar unwahrscheinlich. Jedoch bieten Cripowelline aufgrund ihrer antiproliferativen Aktivität und starken Wirkung gegen viele Krebsarten ein großes Potential für die Entwicklung neuer Therapien zur Tumorbehandlung.

### 2.2.2.3. Pharmakodynamik (Wirkung)

Bei Mitosehemmern oder Spindelgiften handelt es sich um natürliche beispielsweise von Pflanzenalkaloiden abgeleitete Substanzen. Tubulin-Inhibitoren sind Substanzen, die auch als Inhibitoren der Zellteilung wirken. Sie interagieren mit Tubulin und hemmen die Zellproliferation (schnelles Zellwachstum, Wucherung), indem sie die Mitose (Zellteilung) in der Metaphase blockieren und dadurch die Anaphase verhindern (siehe Abbildung 12).

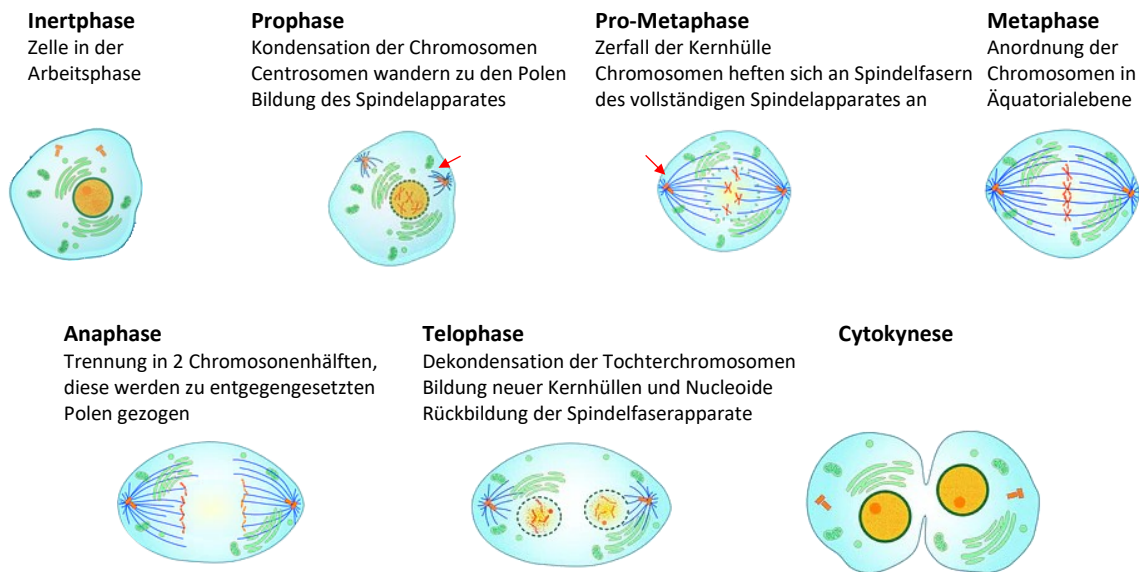


Abbildung 12: Mitose (Quelle: Mitosis\_cells\_sequence.svg, Public Domain - verändert).

Prinzipiell kann dies auf zwei Arten erfolgen. Entweder erfolgt dies mit Hilfe von Polymerisations-Inhibitoren wie *Vinca-Alkaloiden* und *Colchicinen*, die den Aufbau des Spindelapparats durch Polymerisation blockieren oder mit Hilfe von Depolymerisations-Inhibitoren (*Taxane*), die den Abbau durch Depolymerisation verhindern.<sup>[46]</sup>

Normalerweise befinden sich Mikrotubuli durch reversible Assoziation und Dissoziation von  $\alpha/\beta$ -Tubulin-Heterodimeren an beiden Enden in einem permanenten dynamischen Wachstums- und Verkürzungsprozess. Bei der Mitose ist eine ordnungsgemäße Funktion der mitotischen Spindel nur gegeben, wenn bei dem ständigen Wechsel auch die Kontrolle der Länge des Mikrotubulus gewährleistet ist. Hier setzen die Tubulin-Inhibitoren an, indem sie entweder die Polymerisation (Wachstum) oder die Depolymerisation (Verkürzung) der Mikrotubuli stören (Abbildung 13).

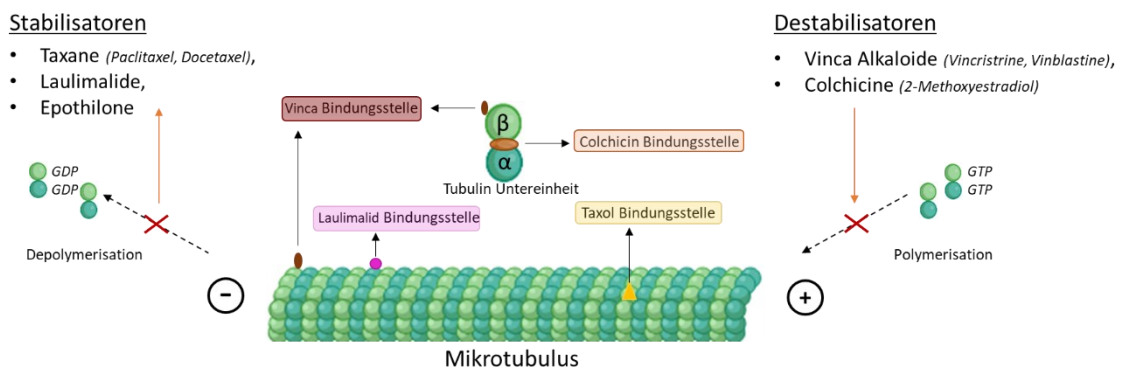


Abbildung 13: Wirkung von Mitosehemmern - Vinca-Alkaloide und Taxane.<sup>[47]</sup>

## 2.2. Cripowellin

---

*Colchicine* binden an die  $\beta$ -Untereinheit der löslichen Tubulin-Hetereodimeren, wodurch ein Colchicin-Tubulin-Komplex (T-C-Komplex) entsteht. Dieser wird bei Polymerisation in den Mikrotubulus eingebaut und bewirkt eine Konformationsänderung, infolge derer die weitere Anlagerung von neuen Tubulindimeren verlangsamt wird. Das weitere Wachstum des Mikrotubulus wird verhindert, da dieser aufgrund eines strukturellen Ungleichgewichts bzw. der Instabilität während der Metaphase der Mitose zerfällt und somit die Zellteilung blockiert.

*Vinca-Alkaloide* binden im Gegensatz zu *Colchicinen* irreversibel direkt an das  $\beta$ -Tubulin der Mikrotubuli, welche die Mitosespindel aufbauen. Diese Bindung ist hochaffin und bewirkt eine Konformationsänderung des Tubulins, einhergehend mit einer starken kinetischen Unterdrückung des Tubulin-Austauschs. Die Polymerisation mit  $\alpha$ -Tubulin wird dadurch selbst bei niedriger Wirkstoffkonzentration verhindert und führt letztlich zur Zerstörung der Kernspindel. Für *Vinca-Alkaloide* existiert noch eine weitere Tubulin-Bindungsstelle mit geringer Affinität, bei der eine hohe Wirkstoffkonzentration ebenfalls zu einer Depolymerisierung der Mikrotubuli führt.

*Taxane* hingegen binden an den reversiblen Bindungsstellen an  $\beta$ -Tubulin der Mikrotubuli und stabilisieren diese, indem sie die Depolymerisation verhindern. Die Stabilisierung fördert die Bildung atypischer Mikrotubuli und hemmt die physiologische Auflösung des mikrotubulären Zytoskeletts und den Abbau der Kernspindel, welche für den normalen Ablauf des Zellzyklus notwendig ist. Die Mitose wird zwischen der Metaphase und Anaphase gestoppt und führt aus bisher nicht geklärten Umständen zur Apoptose (Zelltod).<sup>[4]</sup>

Stoffe mit diesen Eigenschaften werden in hochwirksamen chemotherapeutischen Medikamenten eingesetzt.

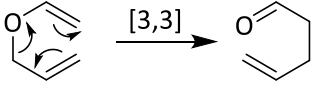
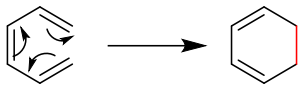
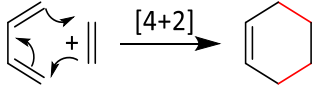
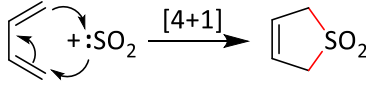
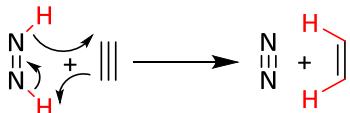
*Cripowellin*, Gegenstand dieser Arbeit, ist der Gruppe der Mikrotubuli-stabilisierenden Substanzen zuzuordnen und zählt wie die Taxane zu den Depolymerisations-Inhibitoren, die die Zellteilung und somit das Tumorwachstum hemmen.

### 2.3. Pericyclische Umlagerungen

Pericyclische Umlagerungen bilden in der organischen Chemie eine wichtige Klasse von chemischen Reaktionen, die zur Herstellung komplexer Molekülstrukturen und für die Synthese von Naturstoffen genutzt werden.<sup>[10]</sup>

Der Typ einer pericyclischen Reaktion wird durch die Art der Elektronenbewegung und der Strukturveränderung im Molekül bestimmt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Typen pericyclischer Reaktionen (modifiziert)<sup>[48]</sup>

<p style="text-align: center;"><b>Sigmatrope Umlagerung</b></p>  <p style="text-align: center;"><math>4\pi + 2\sigma</math>                      <math>4\pi + 2\sigma</math></p> <p style="text-align: center;"><b>54</b>                                      <b>55</b></p> <p><math>\sigma</math>-Bindung wandert entlang zweier konjugierter <math>\pi</math>-Systeme, Anzahl <math>\sigma</math>- und <math>\pi</math>-Bindung konstant.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Elektrocyclische Reaktionen</b></p>  <p style="text-align: center;"><math>6\pi</math>                                      <math>4\pi + 2\sigma</math></p> <p style="text-align: center;"><b>56</b>                                      <b>57</b></p> <p>Ringschluss bzw. Ringöffnung: Umwandlung einer <math>\pi</math>-Bindung in <math>\sigma</math>-Bindung und umgekehrt.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Cycloaddition</b></p>  <p style="text-align: center;"><math>4\pi + 2\pi</math>                      <math>2\pi + 4\sigma</math></p> <p style="text-align: center;"><b>58</b>                                      <b>59</b></p> <p>Verknüpfung zweier unabhängiger <math>\pi</math>-Systeme über 2 <math>\sigma</math>-Bindungen unter Verlust von 2 <math>\pi</math>-Bindungen (Rückreaktion: Cycloreversion).</p>	<p style="text-align: center;"><b>Cheletrope Reaktion</b></p>  <p style="text-align: center;"><math>4\pi + 2p_z</math>                      <math>2\pi + 4\sigma</math></p> <p style="text-align: center;"><b>60</b>                                      <b>61</b></p> <p>Spezialfall der Cycloaddition/-reversion. 2 Bindungen an einem Atom werden geknüpft/ gebrochen.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Gruppentransferreaktion</b></p>  <p style="text-align: center;"><math>2\pi + 4\sigma</math>                      <math>2\pi + 4\sigma</math></p> <p style="text-align: center;"><b>62</b>                                      <b>63</b></p>	<p>Eine oder mehrere Gruppen eines Moleküls werden unter Umordnung, Ausbildung und/ oder Aufnahme von <math>\sigma</math>- und <math>\pi</math>-Bindungen auf ein zweites Molekül übertragen, wobei ein cyclischer Übergangszustand unter Beteiligung von <math>\pi</math>-Elektronen durchlaufen wird.</p>

Bei pericyclischen Reaktionen werden die Elektronen in einem Molekül in einem Schritt über eine konzertierte Verschiebung und einen zyklischen Übergangszustand umgelagert, indem die Bindungsbildung und -brechung gleichzeitig ohne radikalische oder ionische Zwischenstufen erfolgt. Häufig ist damit eine Reorganisation oder der Aufbau von Doppel- oder Einfachbindungen verbunden. Die  $\sigma$ -Bindungen werden auf Kosten von  $\pi$ -Bindungen gebildet oder zugunsten der Bildung von  $\pi$ -Bindungen

gebrochen. Pericyclische Reaktionen sind stereospezifisch. Mit Hilfe der auf der Symmetrie der Molekülorbitale basierenden Regeln von *Woodward-Hoffmann* kann bestimmt werden, ob eine pericyclische Reaktion thermisch oder photochemisch erlaubt oder verboten ist.<sup>[49]</sup>

Es gibt sigmatrope Umlagerungen, Elektrocyclische Reaktionen, Cycloadditionen, Cheletrope Reaktionen und Gruppentransferreaktionen. Auf erstere wird im Kapitel 2.3.1 eingegangen.

### 2.3.1. Sigmatrope-Umlagerungen

Ein spezieller Typ von pericyclischen Reaktionen sind sigmatrope Umlagerungen. Bei einer sigmatropen Umlagerung wird eine  $\sigma$ -Bindung entlang zweier  $\pi$ -Systeme verschoben. Dabei wird ein Substituent in einer intramolekularen Reaktion in einem  $\pi$ -gebundenen System von einer Position an eine andere verschoben bei gleichzeitiger Umordnung des  $\pi$ -Systems und ohne, dass Atome oder Gruppen das Molekül verlassen oder hinzukommen.<sup>[50]</sup> Es werden alle beteiligten  $\pi$ -Elektronen gleichzeitig umgelagert. Die Reaktion wird häufig durch Wärme oder Licht ausgelöst und bildet meist ein kinetisch kontrolliertes Produkt.<sup>[51]</sup>

Sigmatrope Umlagerungen werden mit Hilfe einer  $[n,m]$ -Notation beschrieben, welche die Verschiebung der  $\sigma$ -Bindung angibt.<sup>[49]</sup> Die Enden der ursprünglichen  $\sigma$ -Bindung werden mit 1 bezeichnet und es wird bis zur neuen  $\sigma$ -Bindung gezählt. Wenn in einem  $\pi$ -System die  $\sigma$ -Bindung von der Position 1 zur Position  $n$  verschoben wird, liegt eine  $[1,n]$ -sigmatrope Verschiebung vor. Bei einer  $[n,m]$ -sigmatropen Verschiebung befindet sich die neue  $\sigma$ -Bindung hingegen zwischen den Zentren  $n$  und  $m$  bezogen auf die alte  $\sigma$ -Bindung.

Bekanntere Vertreter sind die in Schema 6 dargestellte  $[1,5]$ -sigmatrope Umlagerung, bei der eine Wasserstoff- oder Kohlenstoff-Bindung von einem Kohlenstoffatom zum benachbarten Atom an der fünften Position verschoben wird (**64** und **65**) sowie die  $[3,3]$ -sigmatrope Umlagerung, welche die Grundlage sowohl für die *Cope*- als auch für die *Claisen*-Umlagerungen ist (**66** und **67**).

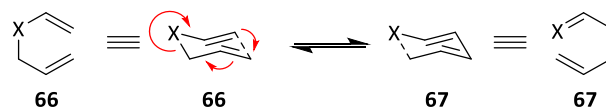


Schema 6: [1,5]- und [3,3]-sigmatrope Umlagerung (relevante Fragmente farbig).

### 2.3.2. [3,3]-sigmatrope-Umlagerungen

[3,3]-sigmatrope Umlagerungen gehören zu den pericyclischen Reaktionen und sind ein spezieller Subtyp von sigmatropen Umlagerungen. Die Umlagerung erfolgt durch eine konzertierte Elektronenbewegung in einem aus den beteiligten Atomen entstehenden sechsgliedrigen Übergangszustand ohne Zwischenstufen, der eine gleichmäßige Verteilung der Energie ermöglicht und zu einer hohen Regio- und Stereoselektivität beiträgt.

Bekannte Vertreter dieses Typs sind die *Cope*-Umlagerung (Kohlenstoff-Version) und die *Claisen*-Umlagerung mit einem Sauerstoff-Atom an der entsprechenden Position. Die Umlagerung verläuft bei acyclischen Systemen bevorzugt über sesselförmige Übergangszustände (Schema 7) und bei cyclischen Systemen häufig über bootsförmige Übergangszustände.



Schema 7: [3,3]-sigmatrope Umlagerung – (Verlauf bevorzugt über sesselförmige Übergangszustände) ( $X = C, O, N, S$ ).

Die *Cope*-Umlagerung ist eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung von 1,5-Dienen, an der nur Kohlenstoffatome beteiligt sind. Es handelt sich um eine reversible thermische Isomerisierung von 1,5-Dienen, einhergehend mit einer Umlagerung der Bindungspositionen. Als Hauptprodukt wird das stabilere Isomer erhalten. Zur Überwindung der Energiebarriere des Übergangszustands sind genügend hohe Temperaturen (150 - 300 °C) erforderlich. *Cope*-Umlagerungen werden zur Herstellung komplexer Steroide und Alkaloide genutzt, um aus einfachen Vorläufern komplexe Moleküle in mehreren Schritten aufzubauen.<sup>[52]</sup>

Die *Cope*-Umlagerung ermöglicht die unproblematische Synthese von 7-Ringen aus Divinylcyclopropanen, da die Ringspannung des Cyclopropanrings aufgelöst werden kann.

### 2.3.3. Claisen-Umlagerung

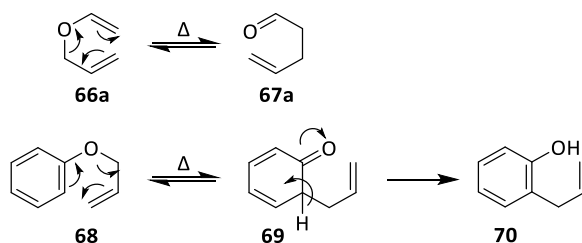
Die heute als *Claisen*-Umlagerung bekannte sigmatrope Umlagerung wurde erstmals im Jahr 1912 von dem deutschen Chemiker *Ludwig Claisen* (1851–1930) in seinem Beitrag „Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole“ beschrieben.<sup>[53]</sup> *Claisen* konnte durch Erhitzen eines Allylphenylethers erstmals ein *o*-Allylphenol erhalten.

Die *Claisen*-Umlagerung ist eine konzertiert verlaufende, pericyclische [3,3]-sigmatrope Umlagerung, bei der thermisch induziert eine Umlagerung von Allyl-Vinylethern zu  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen erfolgt.<sup>[50]</sup> Angetrieben durch die exergonisch begünstigte Bildung der Carbonyl-CO-Bindung wird eine leicht zugängliche Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung gebrochen und stattdessen eine C-C-Bindung geknüpft, wodurch aus den Allylvinylnsystemen **66** durch die Verschiebung einer  $\sigma$ -Bindung entlang zweier  $\pi$ -Systeme  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen (X = O) bzw. 1,5-Diene **67** (X = CH<sub>2</sub>) erhalten werden.

Prinzipiell ist auch die *Claisen*-Umlagerung reversibel. Allerdings liegt das Gleichgewicht aufgrund der thermodynamisch größeren Stabilität der Carbonylverbindungen auf der Produktseite und ist potentiell ein Vorteil beim Aufbau von größeren Ringsystemen.

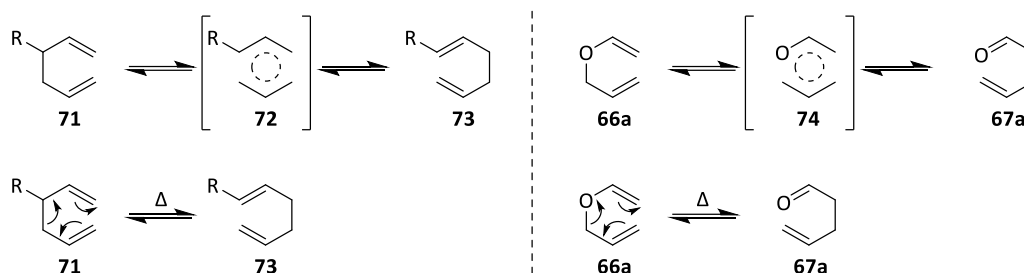
Sowohl *Cope*- als auch *Claisen*-Umlagerungen laufen stereospezifisch ab und führen gezielt zu definierten Isomeren. Daher werden sie häufig in der Naturstoffsynthese genutzt und sind wichtig für die Herstellung von Arzneimitteln.<sup>[54]</sup>

Es wird zwischen der aliphatischen *Claisen*-Umlagerung, bei der ein Allylether (**66a-67a**) thermisch zu einer Carbonylverbindung umgesetzt wird und der aromatischen *Claisen*-Umlagerung, bei der zusätzlich eine Rearomatisierung (**68-70**) erfolgt, unterschieden (Schema 8).



Schema 8: Aliphatische und aromatische Claisen-Umlagerung.

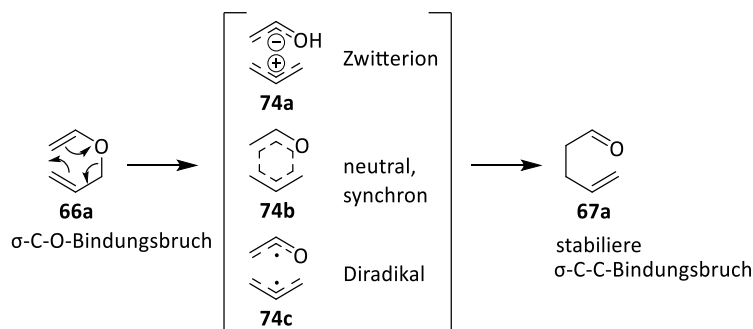
Die *Claisen*-Umlagerung (Oxa-Cope) weist große Ähnlichkeit mit der *Cope*-Umlagerung (Carba-*Claisen*) auf (siehe Schema 9).



Schema 9: Cope-Umlagerung (links) – Claisen-Umlagerung (rechts).

Die konzertierte Reaktion ist nach den Regeln von *Woodward* und *Hoffmann*<sup>[49]</sup> eine thermisch erlaubte supra-faciale [3,3]-sigmatrope Umlagerung über einen aromatischen Übergangszustand **74**, bei der eine Einfachbindung innerhalb eines *O*-Allylvinyl  $\pi$ -Systems unter Erhalt der Orbitalsymmetrie intramolekular wandert.<sup>[55]</sup>

Bevorzugt wird bei acyclischen Systemen der 6-ringförmige Übergangszustand in einer energieärmeren Sesselkonformation mit möglichst äquatorial angeordneten Substituenten durchlaufen, bei dem sich die entstehenden Produkte bei gegebenen Ausgangsmaterial zuverlässig ableiten lassen (Schema 10). Das Durchlaufen der ebenfalls möglichen Wannenkonformation kann zu Nebenprodukten führen.<sup>[56]</sup> Die Wannenkonformation im Übergangszustand wird bei cyclischen Systemen bevorzugt.

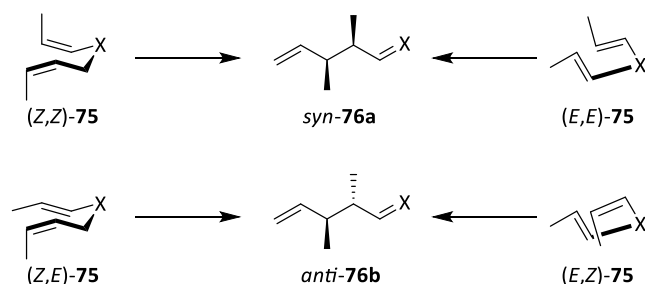


Schema 10: Mögliche Übergangszustände bei der Claisen-Umlagerung nach Ziegler.<sup>[56]</sup>

Eine der Stärken der thermischen *Claisen*-Umlagerung<sup>[53]</sup> ist der *diastereoselektive* Aufbau von zwei benachbarten Chiralitätszentren. Durch die Umlagerung eines Allylvinylethers werden parallel zwei benachbarte stereogene Kohlenstoffatome (Stereozentren) diastereoselektiv erzeugt.<sup>[57]</sup> Die relative Konfiguration (*syn/anti*) der neu generierten Stereozentren ist das Ergebnis der konzertierten pericyclischen Reaktion mit supra-facialer Verschiebung.

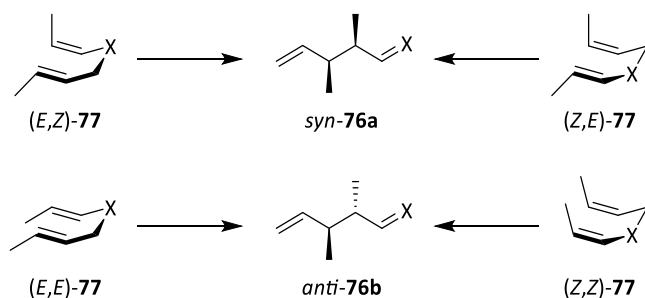
### 2.3. Pericyclische Umlagerungen

Sesselförmige Übergangszustände führen bei gleicher Doppelbindungsgeometrie ((Z,Z)-**75** und (E,E)-**75**) zum *syn*-Produkt **76a** und bei unterschiedlich konfigurierten Doppelbindungen ((Z,E)-**75** und (E,Z)-**75**) zum *anti*-Produkt **76b** (Schema 11).



Schema 11: Simple Diastereoselektivität bei sesselförmigen Übergangszuständen.<sup>[58]</sup>

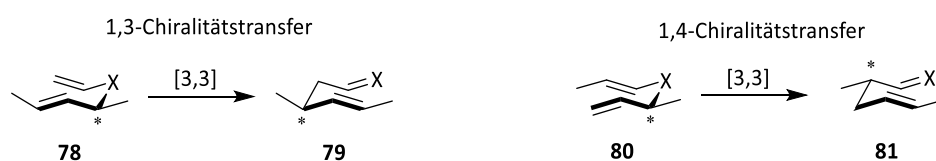
Wannenförmige Übergangszustände führen bei unterschiedlicher Konfiguration der Doppelbindungen ((Z,E)-**77** und (E,Z)-**77**) zum *syn*-Produkt **76a** und bei gleicher Geometrie zum *anti*-Produkt **76b** (Schema 12).



Schema 12: Simple Diastereoselektivität bei wannenförmigen Übergangszuständen.<sup>[58]</sup>

Ohne chirale Information werden immer racemische Produkte erhalten.

Eine weitere wichtige stereochemische Eigenschaft und Stärke der *Claisen*-Umlagerung ist der Chiralitätstransfer (Schema 13). Bei der Umlagerung einer C-X-Bindung (X = O, S, NR) in eine C-C-Bindung findet auch ein Transfer der chiralen Information entlang der Zentren des umlagernden Systems statt. Eine C-X-Chiralität wird in eine C-C-Chiralität überführt.

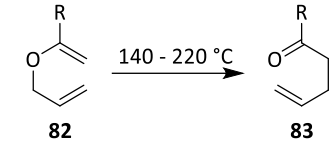
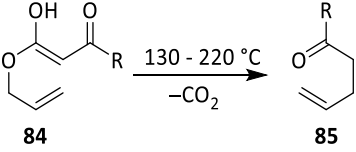
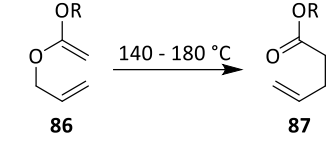
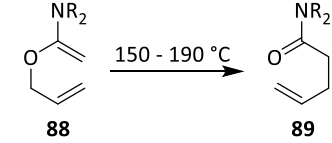
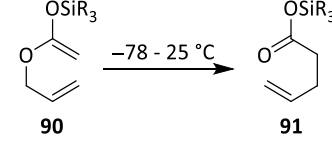
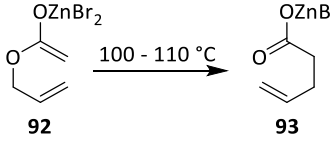
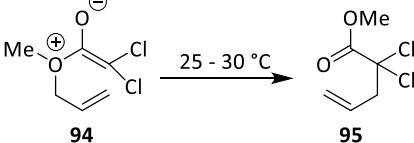


Schema 13: Chiralitätstransfer der Claisen-Umlagerung.<sup>[58]</sup>

Der Aufbau der neuen Stereozentren an der 3'- bzw. 3-Position der Produkte **79** bzw. **81** wird durch ein stereogenes Zentrum in 1'-Position der Edukte **78** bzw. **80** gesteuert. Ob ein [1,3]-Chiralitätstransfer oder ein [1,4]-Chiralitätstransfer vorliegt, bestimmt die Entfernung des neuen Stereozentrums von der 1'-Position.

Seit der Entdeckung der *Claisen*-Umlagerung wurden viele unterschiedliche Varianten entwickelt und etabliert; neben der Umlagerung von Allylvinylethern mit Sauerstoff als Heteroatom auch sogenannte *Hetero-Claisen*-Umlagerungen mit Stickstoff, Schwefel und Selen. In Tabelle 3 sind einige typische Varianten der *Claisen*-Umlagerung und deren Temperaturbereiche aufgeführt.

Tabelle 3: Varianten der Claisen-Umlagerung

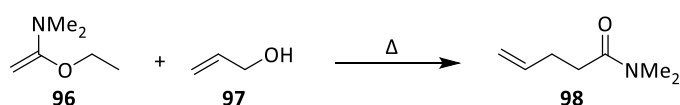
<b>Claisen</b> <sup>[59,60]</sup> ➤ Thermische Allylvinylether (R = H, Alkyl)	
<b>Carroll, Kimel-Cope</b> <sup>[61]</sup> ➤ Allyl-β-Ketoesterenolat ➤ anionisches Intermediat	
<b>Johnson</b> <sup>[62,63]</sup> ➤ Ketenacetal	
<b>Meerwein-Eschenmoser</b> <sup>[64]</sup> ➤ Allyl-N,N-Dialkylketenaminol	
<b>Ireland</b> <sup>[65,66,67]</sup> ➤ Allyl-O-Silyl-esterenolat	
<b>Reformatsky-Claisen</b> <sup>[68]</sup> ➤ Allyl-Zinkesterenolat	
<b>Bellus</b> <sup>[69]</sup> ➤ Zwitterionische Keten-Claisen	

### 2.3.4. Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung

Die *Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung*<sup>[70]</sup> ist eine wichtige Variante der *Claisen-Umlagerung*, bei der ein allylischer Alkohol mit *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal erhitzt wird, um ein  $\gamma,\delta$ -ungesättigtes Amid zu erzeugen. Die Reaktion zählt zu den sigmatropen [3,3]-Umlagerungen, die sich hinsichtlich der verwendeten Substrate, Mechanismen und Anwendungsbereiche unterscheiden.

In den 1930er Jahren entdeckte der Chemiker *Hans Meerwein*, dass allylische Alkohole mit Isocyanaten reagieren können, um Carbamate zu bilden. In den 1950er Jahren untersuchte *Eschenmoser* die thermische Umlagerung von Carbamaten zu Allylaminen mit Hilfe der [3,3]-sigmatropen Umlagerung und erweiterte deren Einsatz auf stickstoffhaltige Verbindungen. In den 1960er Jahren entstand die *Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung* durch die Anwendung der *Claisen-Umlagerung* auf Isocyanat-Derivate basierend auf *Meerweins* Forschungen zu Isocyanat-Chemie und *Eschenmosers* Studien zu sigmatropen Umlagerungen.

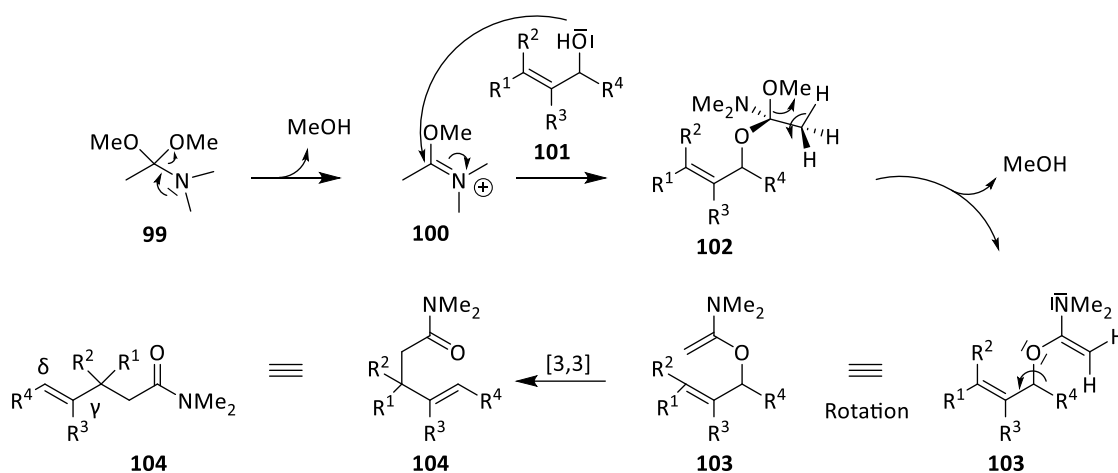
In der Literatur wird die *Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung*<sup>[70]</sup> häufig auch als *Eschenmoser-Claisen-Umlagerung* bezeichnet. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird der Begriff *Eschenmoser-Umlagerung* verwendet. *Meerwein*<sup>[71]</sup> konnte 1961 bei der Untersuchung von Säureamidacetalen beobachten, wie bei der Umsetzung von *N,O*-Ketenacetal **96** mit Allylalkohol **97** das Allylessigsäuredimethylamid **98** entstand (Schema 14).



Schema 14: Von Meerwein beobachtete Umlagerungsreaktion.<sup>[58]</sup>

Aber erst die Forschungen von *Eschenmoser*<sup>[72]</sup>, der für diese Reaktion den Einsatz von verschiedenen Allylalkoholen und Benzylalkoholen sowie *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetalen untersuchte, führten dazu, dass diese Umlagerung für viele Reaktionen praktisch anwendbar wurde. Anstelle von *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal kann auch *N,N*-Dimethylpropionsäureamid-dimethylacetal verwendet werden. Eine stärkere

Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts auf die Produktseite kann durch Einsatz eines Molekularsiebs oder der destillativen Entfernung des Methanols erreicht werden. Unter Einwirkung von Hitze wird im ersten Schritt der Reaktion Methanol aus dem Amid-Ausgangsmaterial **99** (*N,N*-Dimethylacetamididimethylacetal) freigesetzt, um ein Iminiumkation **100** zu erzeugen, das von dem Alkohol **101** nucleophil angegriffen wird (Schema 15).<sup>[52]</sup>



Schema 15: Mechanismus der Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung.<sup>[72]</sup>

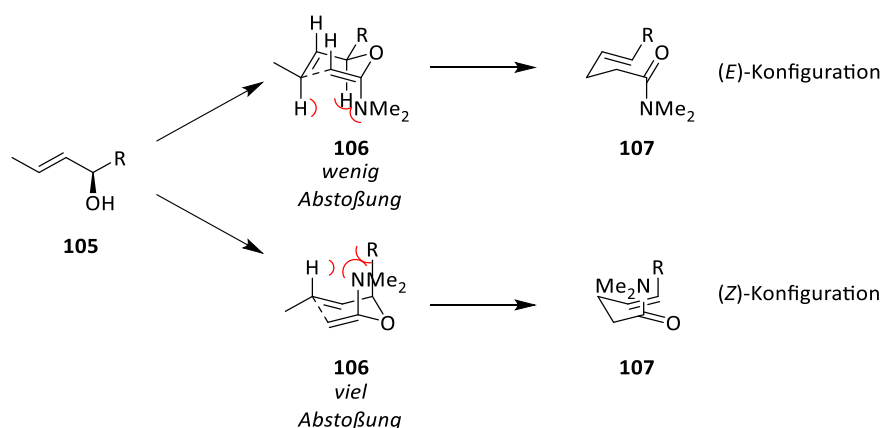
Es bildet sich ein gemischtes *N,O*-Acetal **102**, das im Anschluss Methanol eliminiert und das reaktive 1,5-Dien-Zwischenprodukt **103** (*N,O*-Ketenaminal) bildet. Das *N,O*-Acetal-Intermediat **103** durchläuft eine schnelle [3,3]-sigmatrope Umlagerung zum  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Amid-Endprodukt **104**.<sup>[72]</sup> Die schnelle Reaktion lässt sich durch die C-2-Substitution des Allylvinylethers und den positiven mesomeren Effekt des Amid-Substituenten begründen.<sup>[50]</sup>

Die Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung zeichnet sich durch hohe Ausbeuten, hohe Regio- und Stereoselektivität sowie hohen Chiralitätstransfer aus. Im Vergleich zu anderen Umlagerungen läuft sie unter neutralen Reaktionsbedingungen ab. Obwohl die benötigte hohe Temperatur (120 - 140 °C) zur *in situ* Erzeugung der *N,O*-Ketenacetale für empfindliche Substrate zum Problem werden kann, ist sie für Totalsynthesen komplexer Strukturen und zum Aufbau sterisch anspruchsvoller Zentren hervorragend geeignet.<sup>[52]</sup>

## 2.3. Pericyclische Umlagerungen

Die Umlagerung bietet eine sehr gute Stereokontrolle und die Umlagerungsprodukte der Reaktion lassen sich gut vorhersagen. Die Konfiguration der neuen Doppelbindung und die relative Konfiguration der neuen Stereozentren kann durch den sterisch günstigsten Übergangszustand erklärt werden. Beeinflussende Faktoren sind die abstoßenden Wechselwirkungen der Substituenten sowie deren bevorzugte äquatoriale Anordnung. Für den konzertierten Umlagerungsprozess ist eine optimale Orbitalüberlappung, die eine supra-faciale Wechselwirkung der beteiligten Orbitale ermöglicht, symmetriebedingt nur bei einer sesselförmigen oder wannenförmigen Konformation des Sechsrings möglich.

Insbesondere ist bei acyclischen Substraten eine hohe Regio- und Stereoselektivität zu beobachten.<sup>[52]</sup> Anders als cyclische Allylalkohole tendieren acyclische Allylalkohole aufgrund des günstigeren sesselförmigen Übergangszustands zum (*E*)-Isomer eines  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Amids. Diese Diastereoselektivität kann mit der Minimierung der pseudo-1,3-diaxialen Wechselwirkung zwischen der sterisch anspruchsvollen Diethylamingruppe und dem Rest (R) begründet werden (Schema 16). Die größeren Substituenten, wie die Methylgruppe, befinden sich bei dem Übergangszustand in der äquatorialen Position, die Wasserstoffe nehmen die energetisch günstigere axiale Position ein.

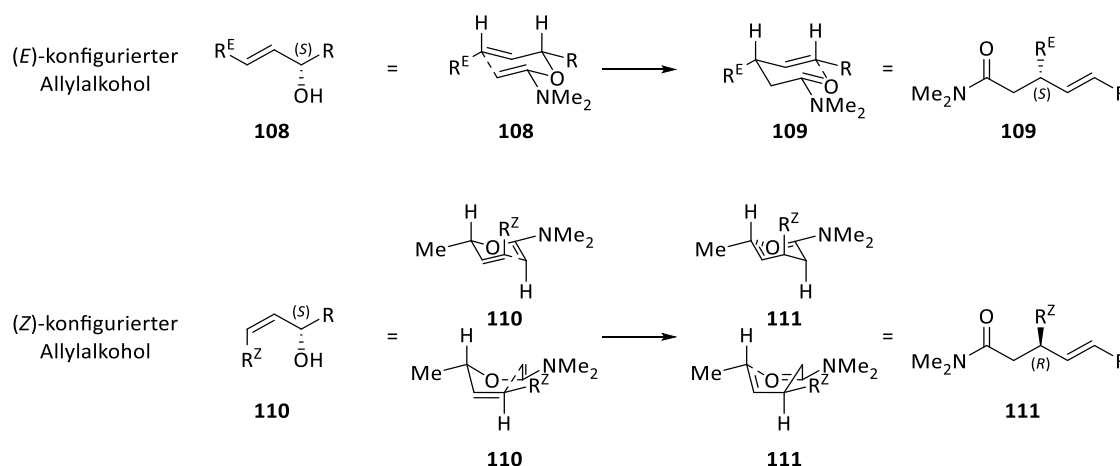


Schema 16: Cyclische Übergangszustände des Allylalkohols **105** zum Amid **106** bzw. **107**.<sup>[38]</sup>

Die Geometrie der Doppelbindungen (*E/Z*) hat bei acyclischen Molekülen großen Einfluss auf die relative Konfiguration der beiden neuen stereogenen Zentren (*syn/anti*).

Der Chiralitätstransfer kann unter Retention oder auch Inversion der Stereochemie erfolgen.

So führt der [1,3]-Chiralitätstransfer eines (*S*),(*E*)-konfigurierten Allylalkohols **108** wieder zu einer (*S*),(*E*)-Konfiguration im Produkt **109**. Dagegen wird beim (*S*),(*Z*)-konfigurierten Allylalkohol **110** im Produkt **111** die komplementäre Konfiguration (*R*),(*E*) erhalten (Schema 17).



Schema 17: 6-gliedriger Übergangszustand bei der Eschenmoser-Umlagerung mit dargestelltem Chiralitätstransfer unter der Annahme, dass  $R^E$  bzw.  $R^Z$  entweder die höchste oder dritte Priorität besitzen.<sup>[38]</sup>

Die Umlagerung des (*E*)-konfigurierten Allylalkohols **108** lässt sich über die sesselförmige Konformation des Sechsrings im Übergangszustand erklären. Im Gegensatz dazu wird die Umlagerung beim (*Z*)-konfigurierten Allylalkohol **110** durch den Rest der allylischen Doppelbindung beeinflusst. Während die Stereochemie bei der Umlagerung eines Edukts mit (*E*)-Konfiguration beim Produkt erhalten bleibt, führt sie bei einer (*Z*)-Konfiguration zu einer komplementären Konfiguration (Tabelle 4).

Tabelle 4: Stereochemie - Eschenmoser-Umlagerung

Edukt (Allylalkohol)		Produkt (Säureamid)
( <i>S</i> ),( <i>E</i> )	→	( <i>S</i> ),( <i>E</i> )
( <i>R</i> ),( <i>E</i> )	→	( <i>R</i> ),( <i>E</i> )
( <i>S</i> ),( <i>Z</i> )	→	( <i>R</i> ),( <i>E</i> )
( <i>R</i> ),( <i>Z</i> )	→	( <i>S</i> ),( <i>E</i> )

### 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons

Seit der Isolierung der Cripowelline A und B sowie ihres Aglycons haben sich mehrere Arbeitsgruppen um eine Totalsynthese des Cripowellin-Aglycons bemüht.

In der Regel werden Enantiomere in Organismen unterschiedlich metabolisiert und haben häufig unterschiedliche biologische und pharmakologische Wirkungen. Aufgrund der unterschiedlichen Wirkung ist bei Stoffen, die als Arzneimittel eingesetzt werden, die Enantiomerenreinheit von großer Bedeutung. Beispielweise ist die Wirkung des (S)-Enantiomers von Adrenalin ca. 20-50 mal schwächer wirksam als die des (R)-Enantiomers.<sup>[6]</sup>

Die Synthese enantiomerenreiner Moleküle gilt in der präparativen organischen Chemie als außerordentlich schwierig. Bei klassischen Synthesen werden häufig racemische Gemische aus mehreren Stoffen gebildet, die anschließend aufwendig getrennt werden müssen. Die enantioselektive Synthese von enantiomeren Molekülen hat hingegen zum Ziel, dass ein Enantiomer ausschließlich oder zumindest bevorzugt gebildet wird.

Bekannt in Bezug auf Cripowellin sind bis heute der von *Enders et al.*<sup>[73,74]</sup> gefundene und veröffentlichte synthetische Zugang zum 1-*epi*-Aglycon und der alternative Ansatz von *Moon et al.*<sup>[75]</sup>, mit dem in ähnlicher Weise das 14,15-Dideoxycripowellin über eine Ringerweiterung aufgebaut werden konnte.

Auch die Arbeitsgruppe *Nubbemeyer* forscht seit 2004 an einer enantiomerenreinen Totalsynthese. Auf die wichtigsten Ergebnisse wird im Folgenden detaillierter eingegangen. Sie dienen als Grundlage für die vorliegende Arbeit, deren Gegenstand die enantioselektive Synthese des Cripowellin-Aglycons ist.

### 2.4.1. Struktur des Cripowellin-Aglycons

Die Herausforderung bei der Totalsynthese des Cripowellin-Aglycons besteht neben der stereogenen Komplexität des Moleküls im Aufbau des ungewöhnlichen Ringsystems. Retrosynthetisch lässt sich der [5.3.2]-Bicyclus auf einen 10-Ring, 9-Ring oder 7-Ring zurückführen (Abbildung 14). Die [5.3.2]-Nomenklatur ist abgeleitet von den freistehenden Kohlenstoffatomen, die fünf im größten Ring, die drei im kleineren Ring und den beiden Kohlenstoffatomen der Überbrückung.

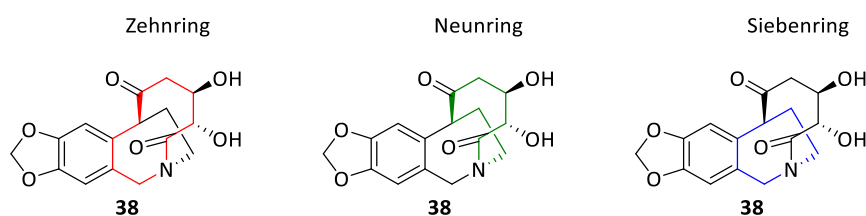


Abbildung 14: Mögliche Retrosynthesen des Bicyclus über den jeweiligen Ring.

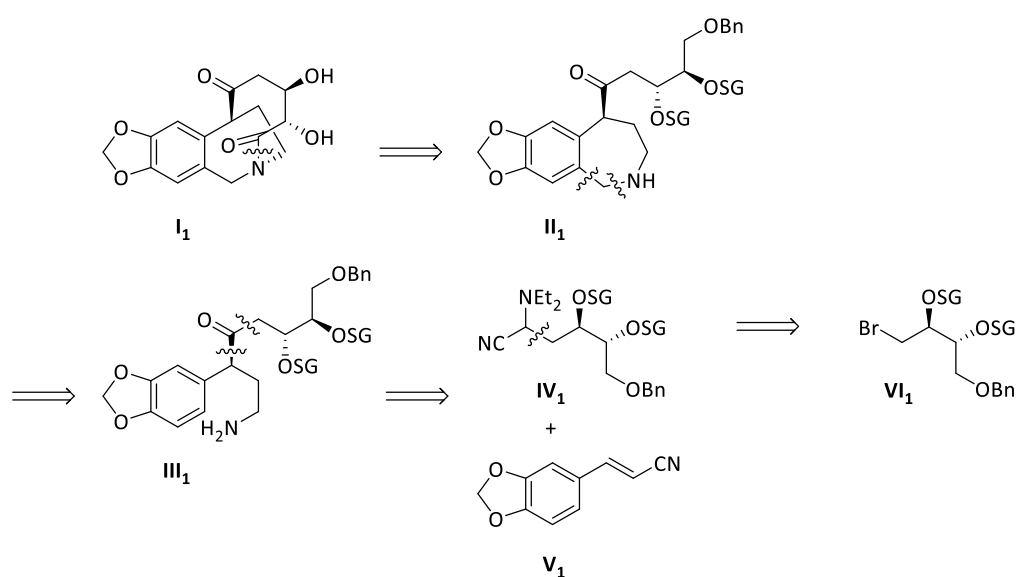
Daraus lassen sich unterschiedliche Synthesestrategien ableiten, je nachdem, welcher Ring zuerst aufgebaut werden soll.

### 2.4.2. Enders et al.

In der Arbeitsgruppe *Enders* wurden mehrere Synthesestrategien für die drei Ringe des [5.3.2]-Bicyclus von Cripowellin A und B verfolgt. Während *K. Catlin*<sup>[74]</sup> und *C. Janeck*<sup>[76]</sup> den 7-Ring des bicyclischen Systems mit der Stereoinformation in  $\alpha$ -Stellung zum aromatischen Ring zuerst synthetisierten, versuchte *M. Backes*<sup>[39]</sup> mit seinem Ansatz zunächst den 10-Ring aufzubauen. Die von *A. Lenzen*<sup>[77]</sup> verfolgte Strategie, zuerst den 9-Ring aufzubauen, führte schließlich zur Synthese des 1-*epi*-Aglycons der Cripowelline A und B.

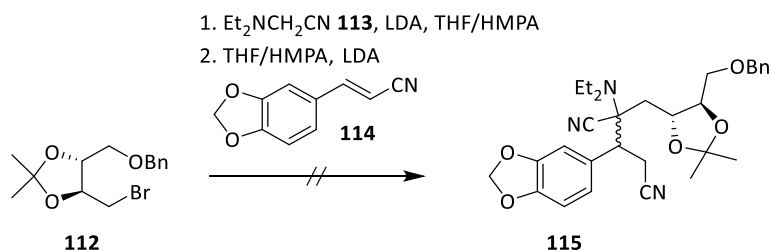
### Metallierte Aminonitrile

Beim ersten Ansatz erfolgte der Aufbau des Siebenrings über Aminonitrile. Die Konfiguration der C-1-Position des Cripowellin-Aglycons (**I**<sub>1</sub>) sollte bei der in Schema 18 dargestellten Synthese nach *Catlin* durch Umsetzen von Bromid **VI**<sub>1</sub>, das sich aus D-Weinsäure darstellen lässt, definiert werden. Das Bromid **VI**<sub>1</sub> sollte mit dem metallierten 2-(Diethylamino)acetonitril in das alkylierte Aminonitril **IV**<sub>1</sub> überführt werden.



Schema 18: Retrosynthese via metallierter Aminonitrile nach *Catlin*.<sup>[39]</sup>

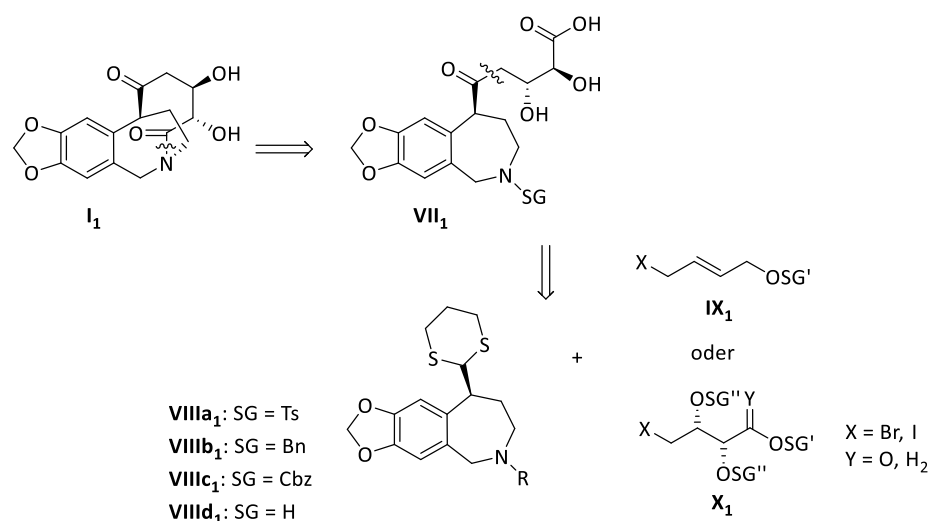
Die Synthese scheiterte an der anvisierten zweifachen Alkylierung des Aminoacetonitrils **113**. Während die erste Verknüpfung des Enolats mit dem Bromid **112** noch gelang, scheiterte die *Michael*-Addition an dem 3-Arylacrylnitril **114**.<sup>[39]</sup> Das Addukt **115** wurde nicht erhalten (Schema 19). Die geplante Sequenz aus Reduktion und *Pictet-Spengler*-Reaktion zum Benzazepin **II**<sub>1</sub> aus dem Keton **III**<sub>1</sub> konnte so nicht durchgeführt werden.



Schema 19: *Michael*-Addition nach *Catlin*.<sup>[39]</sup>

### Alkylierung eines Dithians

Bei den nächsten beiden retrosynthetischen Ansätzen von *Catlin* und *Janeck* sollte als Vorläufer die freie Säure **VII<sub>1</sub>** durch Alkylierung eines metallierten 1,3-Dithians mit einem geeigneten Alkylhalogenid dargestellt werden (Schema 20).



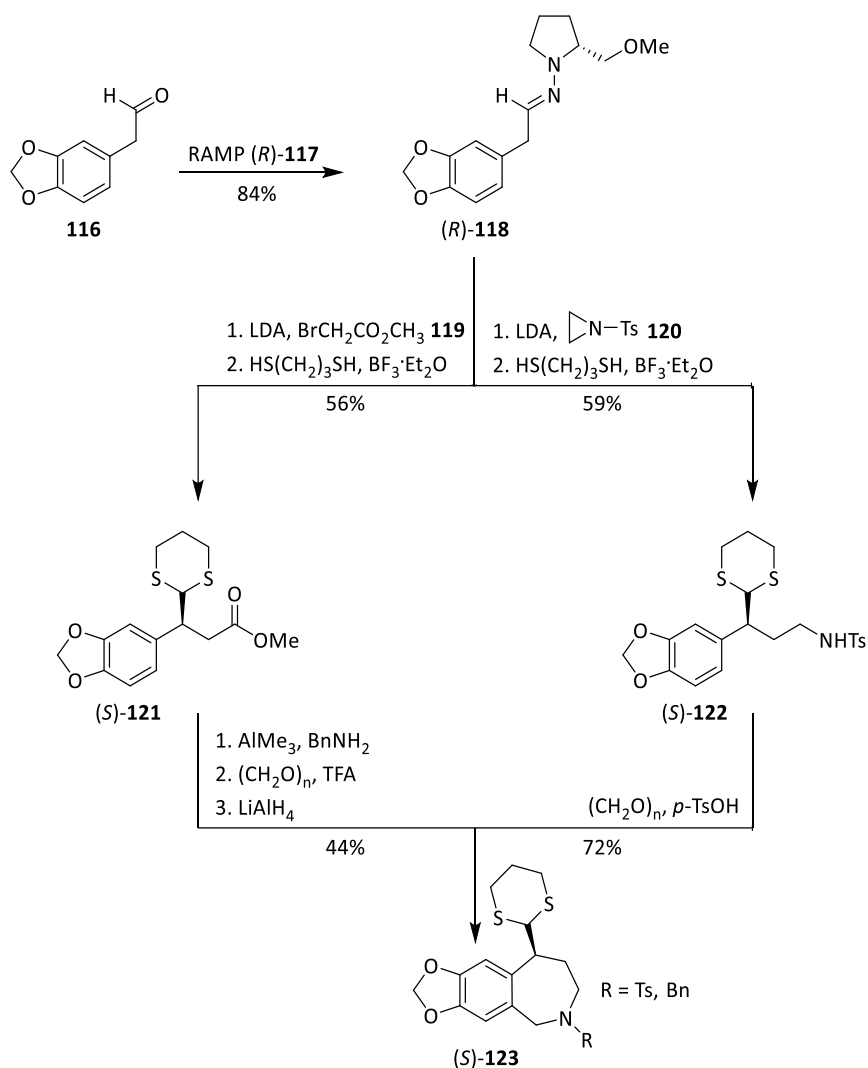
Schema 20: Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons nach *Catlin* und *Janeck*.<sup>[76]</sup>

Zunächst wurde das Anion von Dithian **VIII<sub>1</sub>** mit Allylhalogenid **IX<sub>1</sub>** alkyliert. Dies konnte nur mit dem Dithian **VIII d<sub>1</sub>** erfolgreich durchgeführt werden. Versuche, die Doppelbindungen nach *Sharpless* enantioselektiv unter Racematspaltung zu dihydroxlieren scheiterten jedoch, und Diol **VII<sub>1</sub>** wurde nicht erhalten, weshalb dieser Syntheseansatz nicht weiterverfolgt wurde.<sup>[77]</sup>

Daraufhin sollte nach *Janeck* die Stereoinformation durch eine „ex-chiral-pool“-Synthese in das Halogenid **X<sub>1</sub>** eingebracht werden.

Ausgehend vom Homopiperonal **116** gelang die enantioselektive Synthese des Dithians (*S*)-**123** mit (R = Bn, Ts) mit Ausbeuten von 21% bzw. 35%. Schema 21 zeigt die beiden Routen zur Synthese des Dithians (*S*)-**123**.

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons



Schema 21: Synthese der chiralen Dithiane (S)-123 nach Janeck.<sup>[39]</sup>

Bei der ersten Syntheseroute wurde zunächst Hydrazone (R)-118 aus Homopiperonal **116** und RAMP (R)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (R)-117 dargestellt. Anschließend erfolgte die Alkylierung des Hydrazons (R)-118 mit Bromessigsäuremethylester (**119**) und durch eine direkte Spaltung des Hydrazons nach *Lassaletta et al.* wurde das Dithian (S)-121 erhalten. Nach einer Methode von *Weinreb et al.* wurde der Ester zum Benzylamid umgesetzt, das unter *Pictet-Spengler*-Bedingungen zum Benzazepin cyclisiert wurde. Durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> konnte das Lactam in das cyclische Amin (S)-123 (R = Bn) überführt werden.

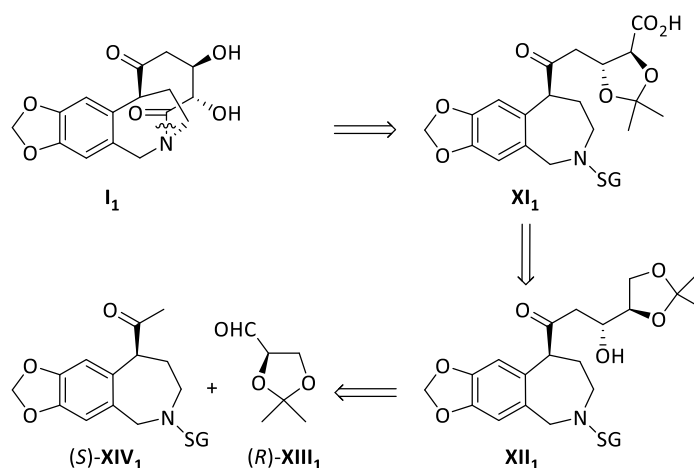
Nach dieser Vorschrift konnte auch das enantiomere Dithian (R)-123 (R = Bn) durch den Einsatz von SAMP (S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (S)-117 mit einer Ausbeute von 31% erhalten werden.

Bei der zweiten Syntheseroute wurde Tosylaziridin **120** mit metalliertem Hydrazon (*R*)-**118** umgesetzt. Wie bei der ersten Syntheseroute erfolgte die Spaltung des Hydrazons mit 1,3-Propandithiol zum korrespondierenden Dithian (*S*)-**122**, welches dann in einer *Pictet-Spengler*-Reaktion zum Benzazepin (*S*)-**123** (R = Ts) cyclisierte. Diese Vorgehensweise ermöglichte einen effizienteren Zugang zu den tosylgeschützten Benzazepinen **123**. Allerdings ist die Abspaltung der verwendeten Schutzgruppe problematisch.

Da eine Alkylierung der Dithiane mit verschiedenen funktionalisierten Elektrophilen **IX<sub>1</sub>** nicht erreicht werden konnte, wurde dieser Syntheseansatz nicht weiterverfolgt. Als Grund wurde eine zu große sterische Hinderung der Dithiane **123** angegeben.

### Aldolreaktion

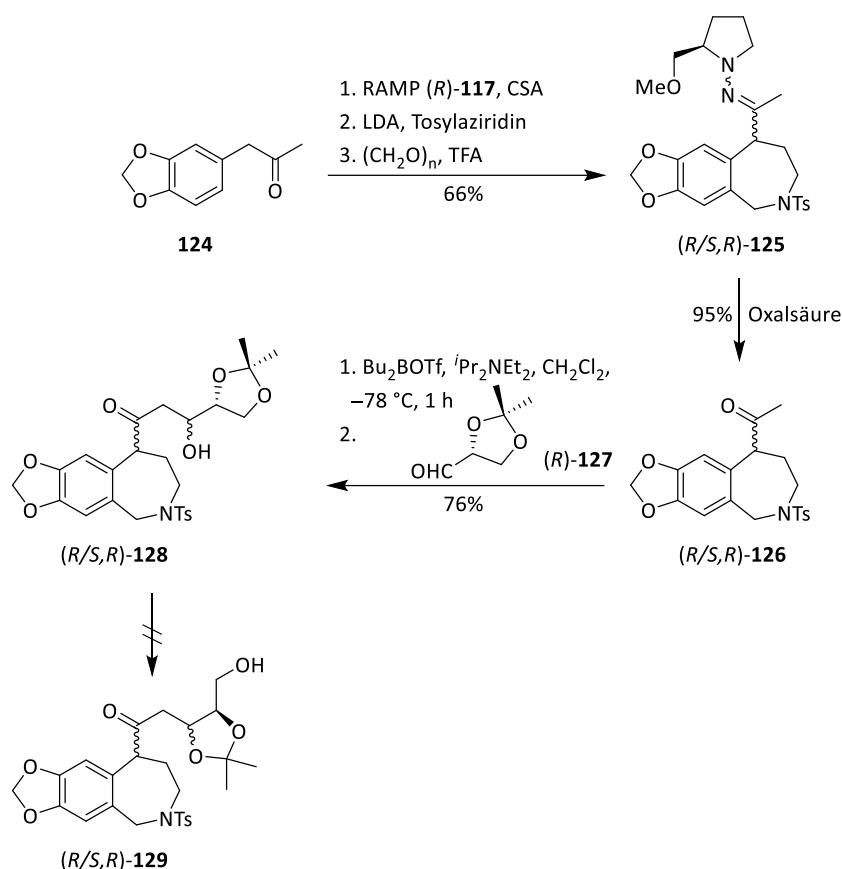
Beim nächsten Ansatz, der erneut über den Aufbau des 7-Rings führte, sollte das Aldolprodukt **XII<sub>1</sub>** mit Hilfe einer Aldolreaktion aus dem chiralen Keton (*S*)-**XIV<sub>1</sub>** und dem aus D-Mannit gewonnenen Isopropylidenglycerinaldehyd (**XIII<sub>1</sub>**) synthetisiert werden. Nach einer Isomerisierung des Ketals und anschließender Oxidation des primären Alkohols zur Säure **XI<sub>1</sub>** sollte eine Makrolactamisierung den Aufbau des Aglycons **I<sub>1</sub>** ermöglichen (Schema 22).



Schema 22: Aldoladdition zur Synthese des Cripowellin-Aglycons (**I<sub>1</sub>**) nach Janeck.<sup>[76]</sup>

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons

Durch Addition von Tosylaziridin an das lithiierte RAMP-Hydrason und anschließender *Pictet-Spengler*-Reaktion konnte das Benzazepin (*R/S,S*)-**125** ausgehend vom Keton **124** mit einer Ausbeute von 66% erhalten werden. Da die Benzylposition als Träger der Stereoinformationen aufgrund ihrer recht ausgeprägten Enolierungstendenz extrem racemisierungslabil ist, konnte nur ein Epimerengemisch erhalten werden (Schema 23).



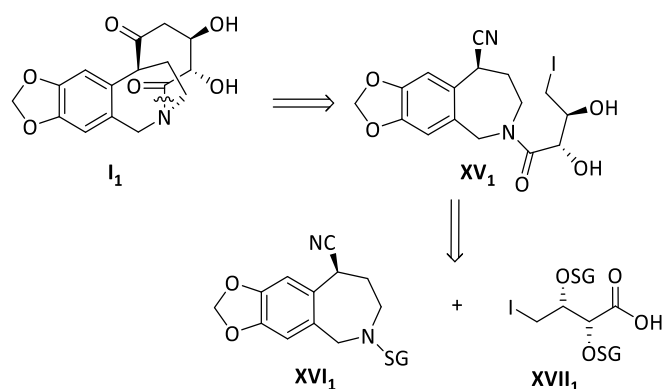
Schema 23: Versuche zur Aldolreaktion nach Janeck.<sup>[39]</sup>

Die Aldolreaktion des Bausteins (*R/S,R*)-**125** nach *Enders et al.* gelang zwar mit 54%iger Ausbeute bei nur moderater Diastereoselektivität, allerdings konnte das erhaltene Hydrason zunächst nicht gespalten werden.

Daher wurde das Hydrason (*R/S,R*)-**125** mit Oxalsäure gespalten und das erhaltene Benzazepin-Keton **126** in einer Aldolreaktion nach *Mukaiyama et al.* mit dem Aldehyd (*R*)-**127** umgesetzt (Schema 23). In 76%iger Ausbeute wurde eine Mischung aller vier möglichen Diastereomere **128** in gleichen Mengen erhalten. Des Weiteren konnte die geplante säurekatalysierte Isomerisierung zum thermodynamisch stabileren Acetal **129** nicht erfolgreich durchgeführt werden.

### Radikalische Cyclisierung

Im letzten Versuch, der über den Aufbau des 7-Rings führte, sollte zunächst als Vorläufer das Amid **XV<sub>1</sub>** durch Lactamisierung des Benzazepins (*S*)-**XVI<sub>1</sub>** mit dem von D-Weinsäure abgeleiteten Iodid (*S,S*)-**XVII<sub>1</sub>** synthetisiert werden. Anschließend sollte durch radikalische Cyclisierung der 10-Ring dargestellt werden (Schema 24).



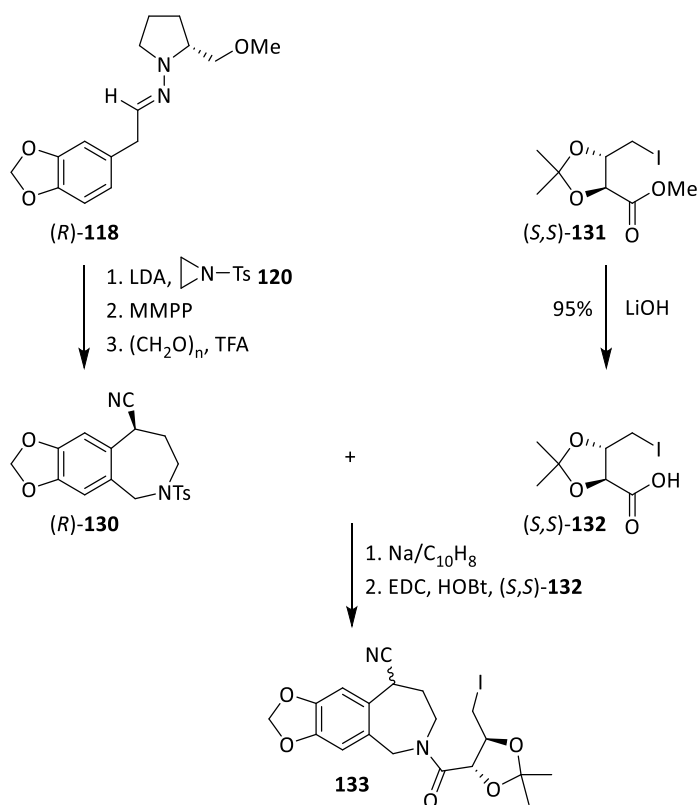
Schema 24: Cyclisierung von Cyaniden nach Janeck.<sup>[76]</sup>

Die Synthese des Benzazepins **130** gelang (siehe Schema 25). Allerdings wurde nach der Entschützung mit Natrium/Naphthalin wegen des labilen benzylichen Zentrums nur das Enantiomergemisch erhalten.

Die Säure (*S,S*)-**132** wurde durch Hydrolyse des literaturbekannten Methylesters (*S,S*)-**131** mit Lithiumhydroxid dargestellt. Im folgenden Schritt wurde das Amid **133** unter Verwendung von *N*-Dimethylaminopropyl-*N*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) als Diastereomergemisch erhalten, dessen Komponenten getrennt werden konnten. Die geplante Cyclisierung konnte weder unter radikalischen noch unter *Grignard*-ähnlichen Bedingungen mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid nach *Knochel et al.* erreicht werden.

Bei den von der *Enders* Gruppe durchgeführten Synthesen über den 7-Ring war eine Darstellung des benzylichen Zentrums entweder nicht möglich oder das Zentrum epimerisierte/racemisierte. Auch der Aufbau des 10-Rings gelang in keiner der vorgestellten Syntheserouten.

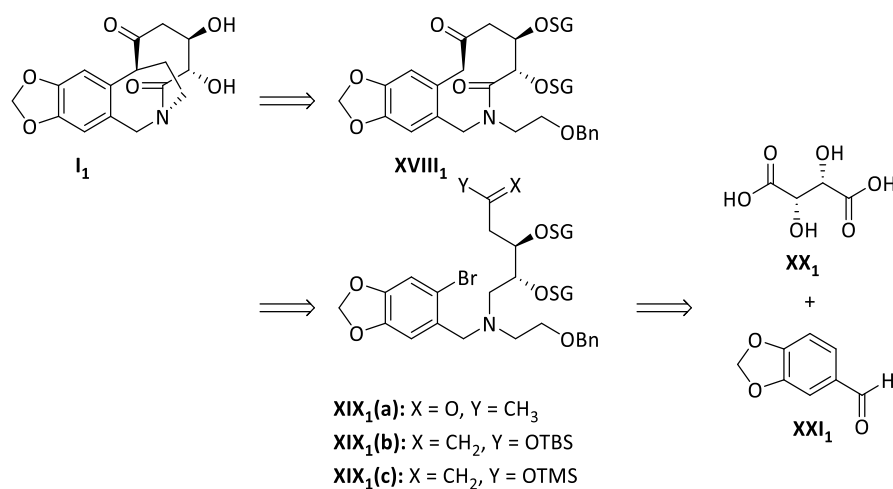
## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons



Schema 25: Cyclisierungsvorläufer **133** - Synthese nach Janeck.<sup>[39]</sup>

### Versuche zum Aufbau über den 10-Ring

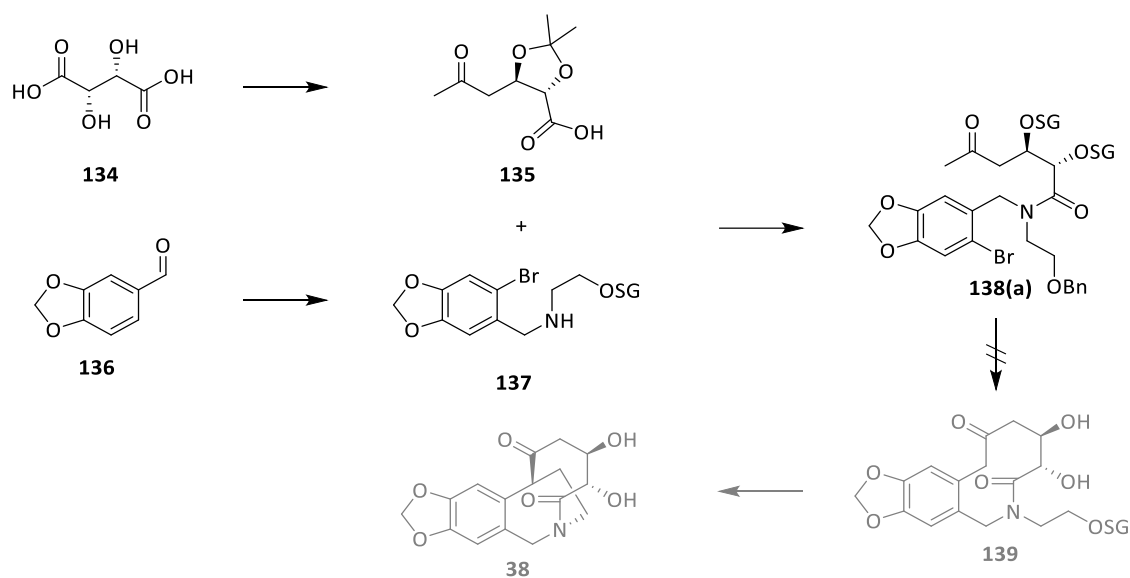
In der von *Backes* verfolgten Synthesestrategie (Schema 26) sollte zunächst der 10-Ring aufgebaut und anschließend die Ethylen-Brücke geschlossen werden. Das damit verbundene Stereozentrum sollte somit durch eine  $\alpha$ -Alkylierung der benzylichen Position generiert werden.



Schema 26: Retrosynthesen des Cripowellin-Aglycons nach Backes.<sup>[78]</sup>

Eine intramolekulare Alkylierung sollte zum 10-Ring-Lactamderivat **XVIII<sub>1</sub>** führen, welches mit dem Schlüsselschritt der  $\alpha$ -Arylierung durch eine intramolekulare Zyklisierung der Verbindungen **XIX<sub>1</sub>(a) - (c)** zugänglich sein sollte.

Schema 27 zeigt die auf Piperonal **136** und D-Weinsäure **134** zurückgeführte Synthese. Zunächst wurde Piperonal **136** durch Bromierung und reduktive Aminierung mit einem Hydroxygruppen-geschützten Ethanolamin in das sekundäre Amin **137** überführt. Mit einer Ausbeute von 29% konnte die Carbonsäure **135** über acht Schritte aus D-Weinsäure **134** aufgebaut werden. Die Synthese der Arylierungsvorstufe **138(a)** durch eine Amidbildung von Amin **137** und Säure **135** gelang in einer Ausbeute von 84%. Der Ringschluss zum Aufbau des 10-Rings sollte vor dem Aufbau des 7-Rings erfolgen, konnte aber nicht realisiert werden.



Schema 27: Synthesen des Cripowellin-Aglycons nach Backes.<sup>[39]</sup>

Die drei Vorläuferverbindungen konnte *Backes* erfolgreich herstellen. Hingegen war der Ringschluss in keinem der drei Fälle erfolgreich, weder für die **138(a)** - Arylierung von Ketonen nach *Buchwald* und *Hartwig*, noch für die **138(b)** und **138(c)** - Arylierung von Enolethern nach *Kuwajima* bzw. *Hallberg*.

### Versuche zum Aufbau über den 9-Ring - Synthese des 1-*epi*-Aglycons

2005 wurde die Synthese des 1-*epi*-Aglycons (1-*epi*-**38**) der Cripowelline von der *Enders*-Gruppe veröffentlicht. Damit konnte erstmals der [5.3.2]-Bicyclus des Cripowellin-Aglycons **38** erfolgreich synthetisiert werden (Abbildung 15).

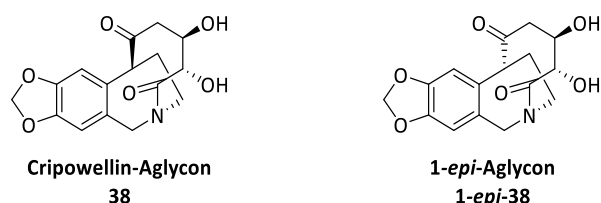
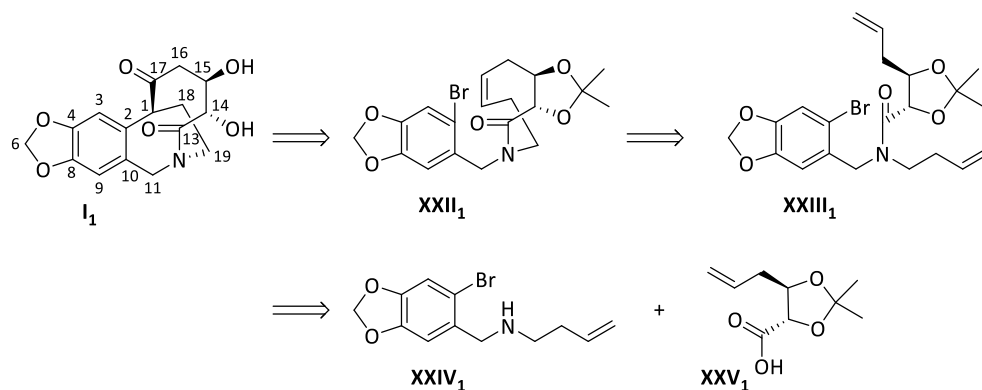


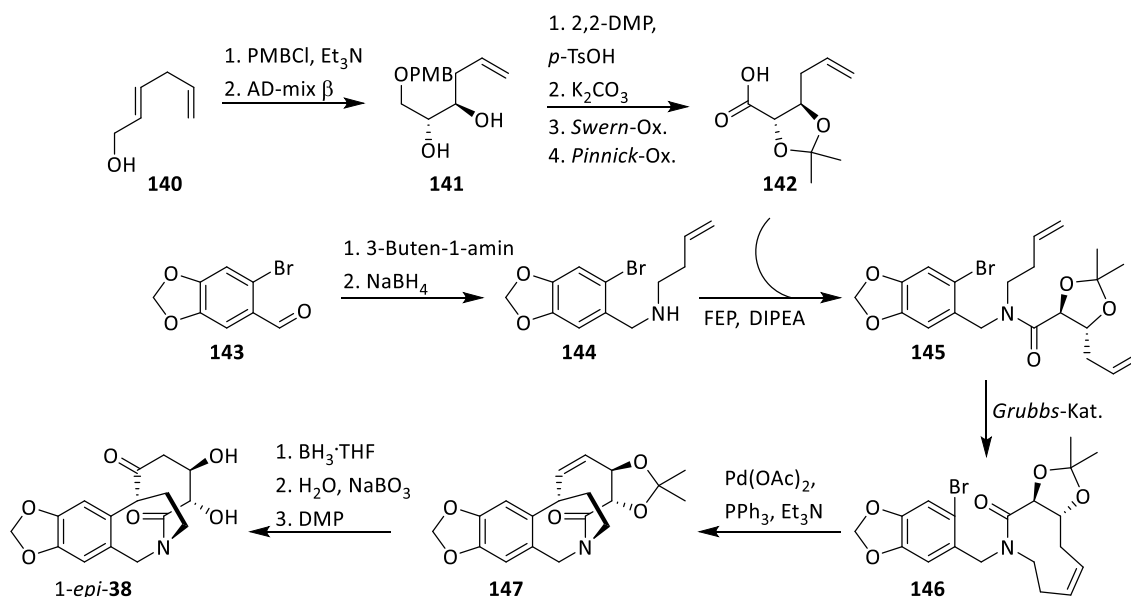
Abbildung 15: Vergleich von Cripowellin-Aglycon **38** und 1-*epi*-Aglycon **38**.

Die Synthesestrategie von *Lenzen* sah vor, als Vorstufe zuerst einen *N*-Arylmethyl-substituierten 9-Ring als Lactam **XXII**<sub>1</sub> mittels Ringschlussmetathese zu erzeugen und mit Hilfe einer intramolekularen *Heck*-Reaktion die fehlende C-C-Bindung von Position C-1 des Aglycons zum Arylrest zu verknüpfen. Die Konfiguration der Position C-1 soll dabei durch stereochemischen Verlauf dieser Reaktion bestimmt werden (Schema 28).



Schema 28: Retrosynthese der *Enders*-Gruppe: 9-Ring-Lactam-Strategie.<sup>[79]</sup>

Für die Darstellung des Amins **144** wurde 2-Brompiperonal (**143**) mit 3-Buten-1-amin in einer reduktiven Aminierung umgesetzt. Die korrekte Glycol-Konfiguration in der Carbonsäure **142** wurde mit Hilfe einer asymmetrischen *Sharpless*-Dihydroxylierung selektiv erzeugt. Durch *N*-Acylierung des Amins **144** mit der Carbonsäure **142** wurde das Amid **145** erhalten. Es erfolgte die Ringschlussmetathese zum 9-Ringlactam **146** und die anschließende intramolekulare *Heck*-Reaktion verlief mit hoher Diastereoselektivität (*de*, *ee* ≥ 98%) (siehe Schema 29).



Schema 29: Synthese des 1-*epi*-Aglycons nach Enders.<sup>[79]</sup>

Allerdings wie das Diastereomer **147** bezogen auf das Stereozentrum an der C-1-Position genau die unnatürliche relative (*R*)-Konfiguration auf, was letztendlich zu der Synthese des 1-*epi*-Aglycons führte. Beim natürlichen Cripowellin-Aglycon **38** liegt an dieser Position jedoch eine (*S*)-Konfiguration vor. Versuche, die Heck-Reaktion nicht unter neutralen, sondern kationischen Reaktionsbedingungen durchzuführen, führten zu keinerlei Veränderung des Produkts.

Durch Hydroborierung, Oxidation der Doppelbindung und Oxidation des erhaltenen Alkohols zum Keton wurde die Synthese des 1-*epi*-Aglycons abgeschlossen.

### 2.4.3. Moon-Gruppe

Der koreanischen Arbeitsgruppe um B. Moon<sup>[75]</sup> gelang 2004 die Synthese des (±)-14,15-Dideoxycripowellins **148** durch eine Ringaufweitung des Spirobenzoazepins. Dieses unterscheidet sich durch das Fehlen der beiden Hydroxygruppen von der natürlichen Struktur (siehe Abbildung 16).

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons

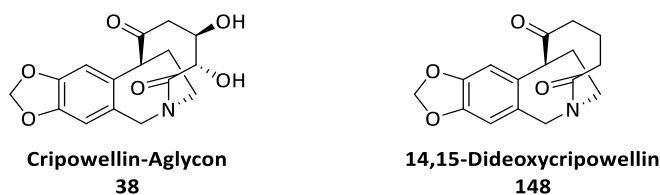
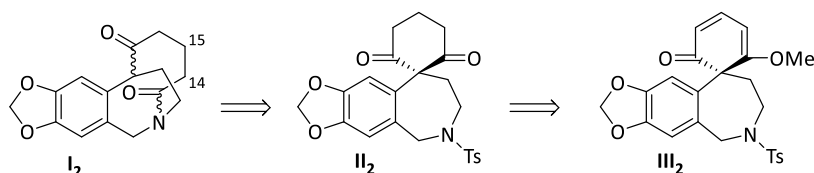


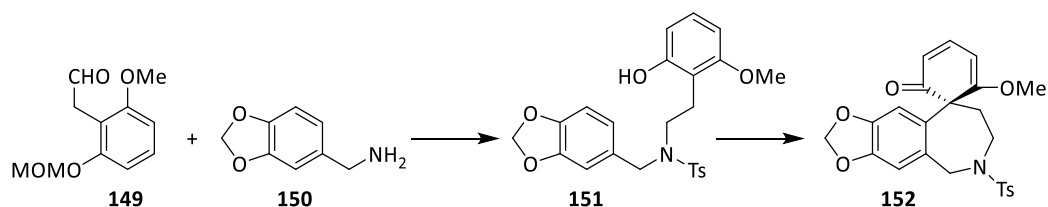
Abbildung 16: Cripowellin-Aglycon **38** und 14,15-Dideoxycripowellin **148**.

(±)-14,15-Dideoxycripowellin **I<sub>2</sub>** konnte direkt durch eine intramolekulare Amidierung aus Cyclohexandion **II<sub>2</sub>** durch Abspalten des Tosylschutzes mit Natriumnaphthalenid-Lösung und wässriger Aufarbeitung erhalten werden. Das Cyclohexandion **II<sub>2</sub>** ließ sich aus Spirobenzoazepin **III<sub>2</sub>** durch Reduktion mit  $[(\text{Ph}_3\text{PCuH})_6]$  (*Stryker's Reagent*) und saure Hydrolyse des Methylenolethers mit HCl darstellen (Schema 30).



Schema 30: Retrosynthese des (±)-14,15-Dideoxycripowellins nach Moon.<sup>[75]</sup>

Für die Synthese des Spirobenzoazepins **152** wurde zunächst der aromatische Aldehyd **149** mit Piperonylamin **150** zu einem sekundären Amin reaktiv verknüpft. Durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid und Abspaltung des Methoxymethyl-Schutzes (MOM) wurde das Substrat **151** erhalten. Die Oxidation mit Bis(trifluoracetoxy)-iodbenzol (PIFA) in  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  und *Friedel-Crafts*-Cyclisierung ergab schließlich das Spirobenzoazepin **152** (Schema 31).



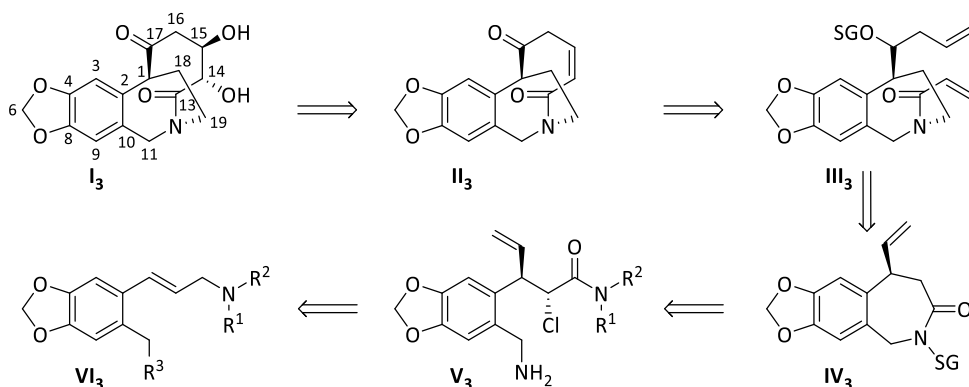
Schema 31: Synthese des Spirobenzoazepins.<sup>[80]</sup>

#### 2.4.4. Arbeitsgruppe Nubbemeyer

Die Arbeitsgruppe *Nubbemeyer* untersucht seit 2004 Synthesewege zur Darstellung des Cripowellin-Aglycons. In den ersten Arbeiten wurden verschiedene Ansätze einer Auxiliar-kontrollierten *Aza-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselreaktion zum Aufbau chiraler Vorstufen untersucht. Aufgrund der daraus gewonnenen Erkenntnisse, unter anderem mangelnde Diastereoselektivitäten bei den Umlagerungsreaktionen, wurde im Rahmen der neusten Arbeit untersucht, ob über eine Substrat-kontrollierte *Eschenmoser-Umlagerung* eine höhere Diastereo- und Enantioselektivität erzielt werden kann.

##### 2.4.4.1. Staatsexamensarbeit 2004 von E. Klöppel<sup>[81]</sup>

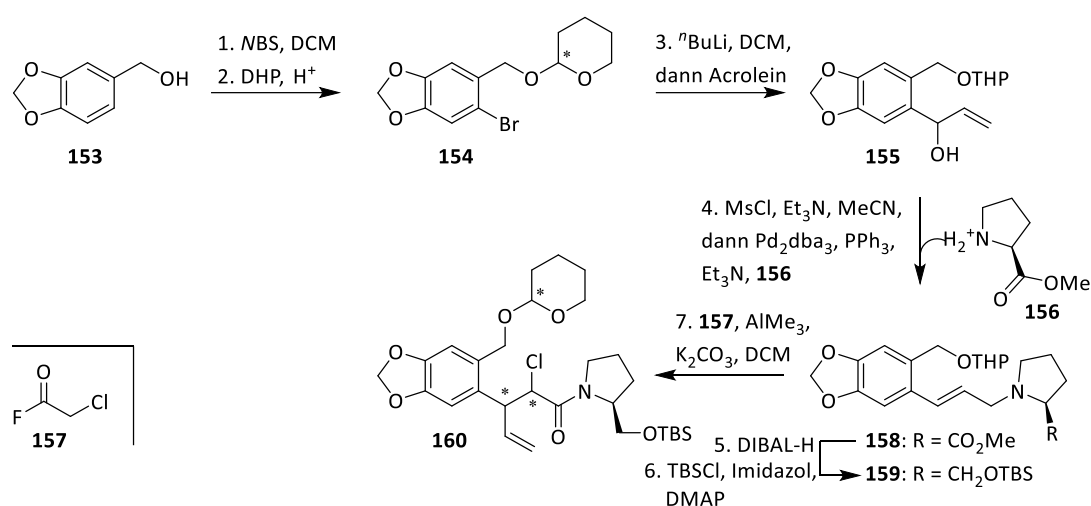
Der von *E. Klöppel* verfolgte Ansatz sah vor, das Cripowellin-Aglycon **I<sub>3</sub>** mit Hilfe einer Auxiliar-kontrollierten, zwitterionischen *Aza-Claisen-Umlagerung* als Schlüsselreaktion zum Aufbau des Stereozentrums an der C-1-Position des Aglycons herzustellen. Die Retrosynthese führte auf ein 4-Pentensäureamid **V<sub>3</sub>** zurück (Schema 32). Hieraus sollte zuerst der Azepinring als  $\epsilon$ -Lactam **IV<sub>3</sub>** aufgebaut werden. Nach Verlängerung der aus der Umlagerung hervorgegangenen Vinylgruppe sowie Einführung einer zweiten olefinischen Seitenkette am Azepin-Stickstoff sollte der zweite Ringschluss zum Bicyclus durch Metathese mit anschließender Dihydroxylierung des entstandenen Olefins **II<sub>3</sub>** erfolgen.



Schema 32: Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons **I<sub>3</sub>** nach Klöppel.<sup>[79,81]</sup>

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons

Für die Synthese wurde zunächst das Arylbromid **154** von Klöppel mittels Bromierung und Schützung von Piperonylalkohol **153** als THP-Ether synthetisiert. Der sekundäre Allylalkohol **155** wurde nach Halogen-Metall-Austausch durch eine an Acrolein durchgeführte *Grignard*-Reaktion erhalten. Die Hydroxygruppe wurde nach Mesylierung unter Allylinversion Palladium-katalysiert durch L-Prolinmethylester **156** substituiert, was zum (*E*)-konfigurierten Allylamin **158** führte. Um aus dieser Pyrrolidin-Einheit das Auxiliar zu erzeugen, wurde der Ester reduziert und eine sterisch anspruchsvolle TBS-Gruppe eingeführt (Schema 33).

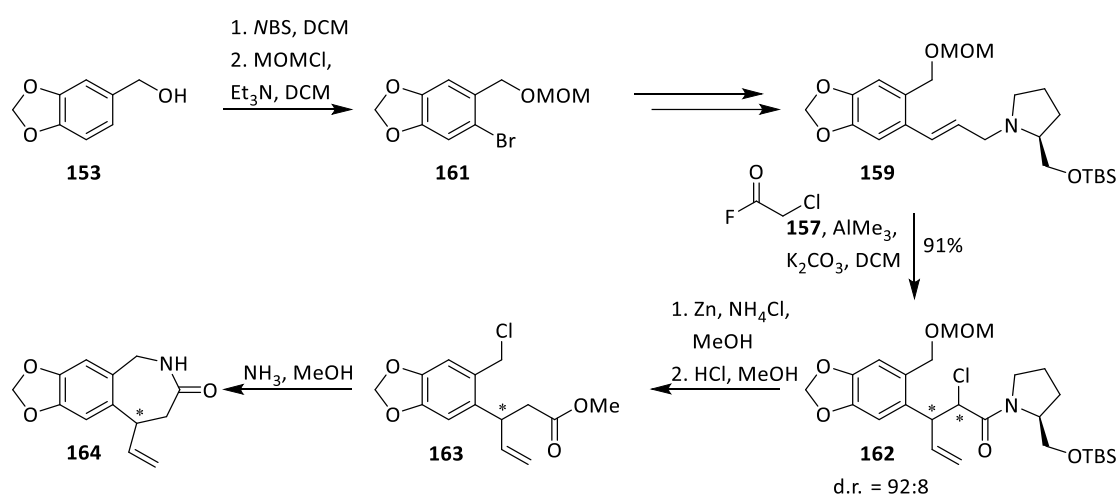


Schema 33: Von Klöppel durchgeführte Synthesen.<sup>[79,81]</sup>

Die anschließende Umlagerungsreaktion des Allylamin **159** mit Chloracetylfluorid **157** und Trimethylaluminium lieferte ein Produktgemisch **160**. Aufgrund des Stereozentrums in der THP-Gruppe im Edukt lagen bereits zwei Diastereomere vor, sodass weder Aussagen über die Diastereoselektivität der Umlagerung in Bezug auf die neu gebildeten Stereozentren getroffen, noch die Konfiguration der erhaltenen Produkte aufgeklärt werden konnten.

### 2.4.4.2. Diplomarbeit 2006 / Dissertation 2009 von M. Vanecek<sup>[82,80]</sup>

M. Vanecek baute auf den Ansatz von Klöppel auf. Ihrer Empfehlung folgend, ersetzte Vanecek die THP-Schutzgruppe<sup>[81]</sup> durch eine stabilere, sterisch weniger anspruchsvolle achirale MOM-Schutzgruppe, wodurch sich die Ausbeute des MOM-geschützten *N*-Allylamins **159** deutlich verbesserte. Die anschließende Umlagerung mittels Chloracetylfluorid **157** führte zu einer Ausbeute von 91% bei einem Diastereomeren-Verhältnis von 92:8. Allerdings konnte weder die relative noch die absolute Konfiguration der Umlagerungsprodukte bestimmt werden (Schema 34).



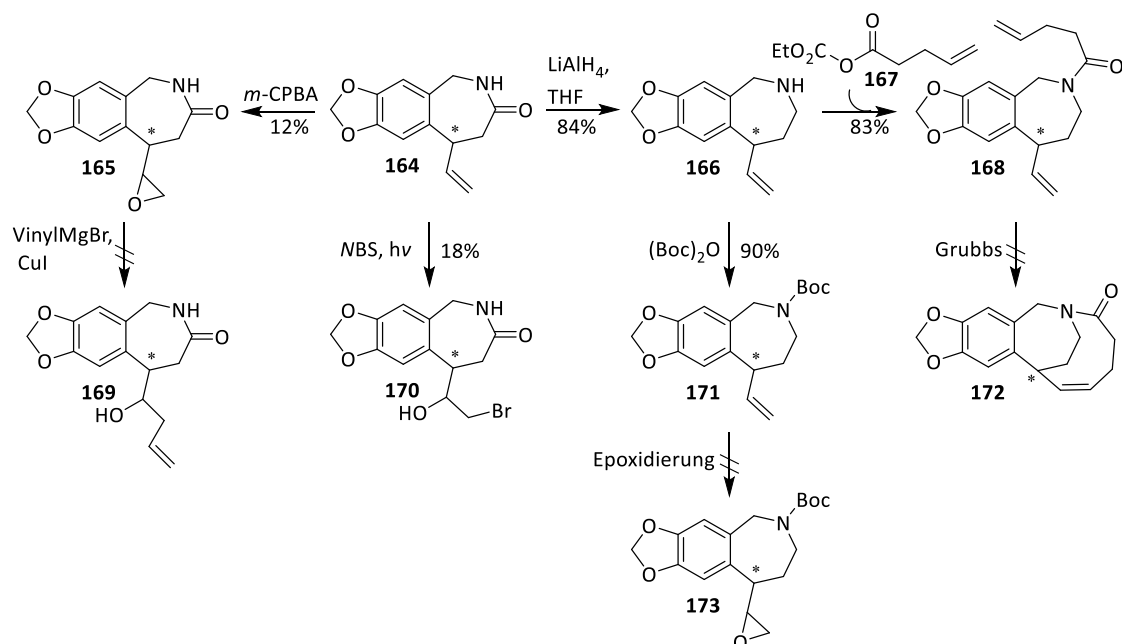
Schema 34: Modifizierte Synthese des Allylamins **159** nach Vanecek.<sup>[79,80]</sup>

Nach Dechlorierung des Umlagerungsprodukts **162** wurde im folgenden Syntheseschritt der MOM-Ether durch saure Alkohololyse in das Benzylchlorid **163** und anschließend mit Ammoniak in das  $\epsilon$ -Lactam **164** überführt.

Durch eine Epoxidierungs-Grignard-Sequenz sollte die vorgesehene Verlängerung der Vinylgruppe durchgeführt werden. Die Ausbeute der Reaktion konnte nicht über 12% gesteigert werden, obwohl eine Vielzahl von Varianten zur Epoxidierung der Doppelbindung erprobt wurden. Die Synthese des Bromhydrins **170** als Vorstufe für das Epoxid **165** lieferte auch nach Optimierung niedrige Ausbeuten. Auch die Epoxidierung an Benzoazepin **171** zum Oxiran **173** scheiterte.

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons

Weil die nachfolgende C-C-Bindungsknüpfung durch Umsetzung des Epoxids mit Vinylmagnesiumbromid erfolglos verlief, versuchte *Vanecek* die direkte Reaktion dieser Doppelbindung in einer Ringschlussmetathese umzusetzen (Schema 35).

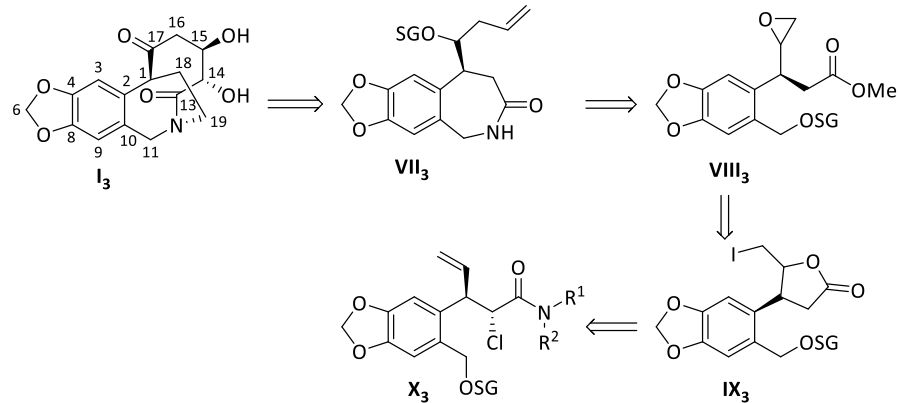


Schema 35: Von *Vanecek* durchgeführte Synthesen ab  $\epsilon$ -Lactam **164**.<sup>[79,80]</sup>

Dazu wurde das Lactam **164** zum Benzazepin **166** reduziert und die C-5-Einheit durch Acylierung des Stickstoffs mit einem gemischten 4-Pentensäureanhydrid **167** eingeführt. Ausgehend von Amid **168** wurden eine Vielzahl von Reagenzien und Bedingungen getestet, jedoch konnte der zweite Ring zum Bicyclus **172** nicht wie geplant mittels Olefinmetathese aufgebaut werden. Die problematische Reaktivität der Vinylgruppe resultiert vermutlich aus dem sterischen Anspruch des benachbarten tertiären Kohlenstoffzentrums und der räumlichen Nähe zum aromatischen Proton, welche die Doppelbindung abschirmen.

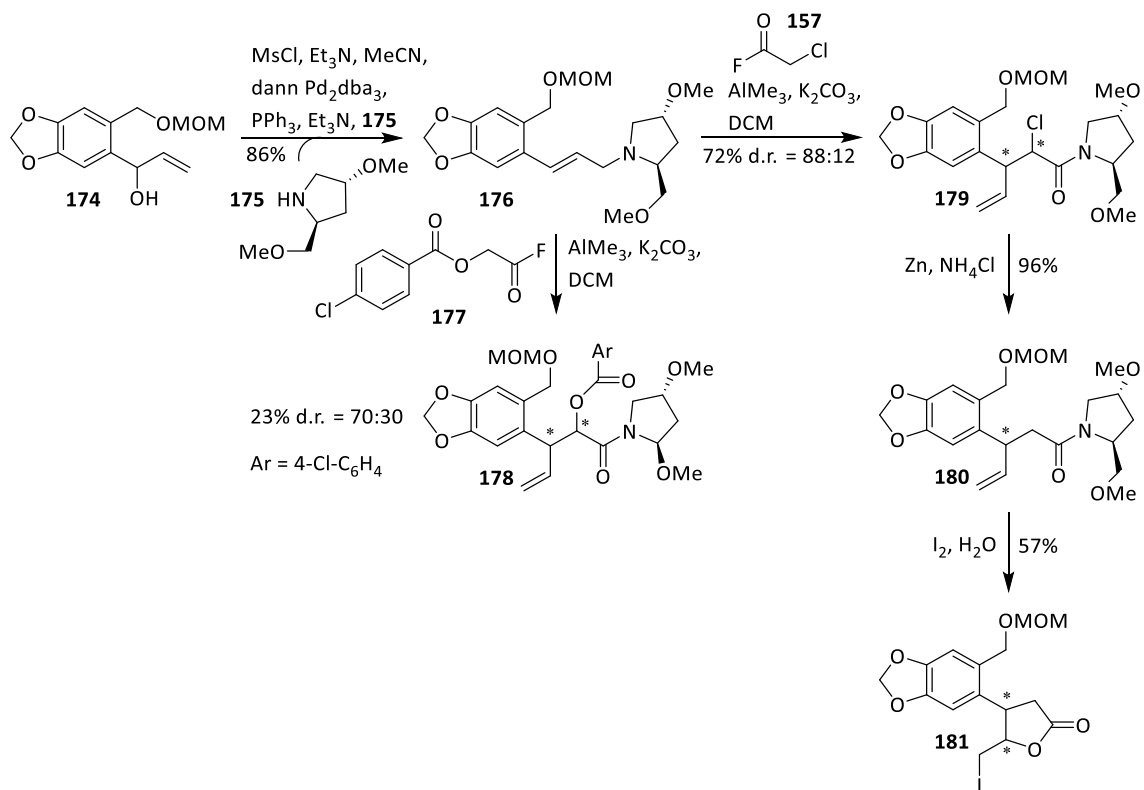
### 2.4.4.3. Staatsexamensarbeit 2010 von M. Meuser<sup>[78]</sup>

*M. Meuser* änderte in ihrer Arbeit den Synthesepfad durch Vertauschen der Schritte zur 7-Ringbildung und Epoxidierung. Die Synthese des Epoxids sollte im Rahmen der Cyclisierung zum Benzazepinon **VII<sub>3</sub>** direkt oder indirekt über einen zwischengeschalteten Ester **VIII<sub>3</sub>** aus einem Iod- $\gamma$ -lacton **IX<sub>3</sub>** erfolgen<sup>[78]</sup> und die Erzeugung des Lactons durch Umsetzung mit Iod aus 4-Pentensäureamiden **X<sub>3</sub>** (siehe Schema 36).



Schema 36: Retrosynthese des  $\epsilon$ -Lactams als Vorstufe für Cripowellin nach Meuser.<sup>[78,79]</sup>

Für die Umlagerungsreaktion variierte *Meuser* sowohl das Auxiliar als auch das Säurefluorid (Schema 37). Das Auxiliar **175** wurde von *trans*-Hydroxy-L-prolin abgeleitet. Unter Verwendung von Chloracetylfluorid (**157**) wurde bei der Umlagerung eine Ausbeute von 72% erzielt und ein Diastereomerenverhältnis von 88:12 erhalten.



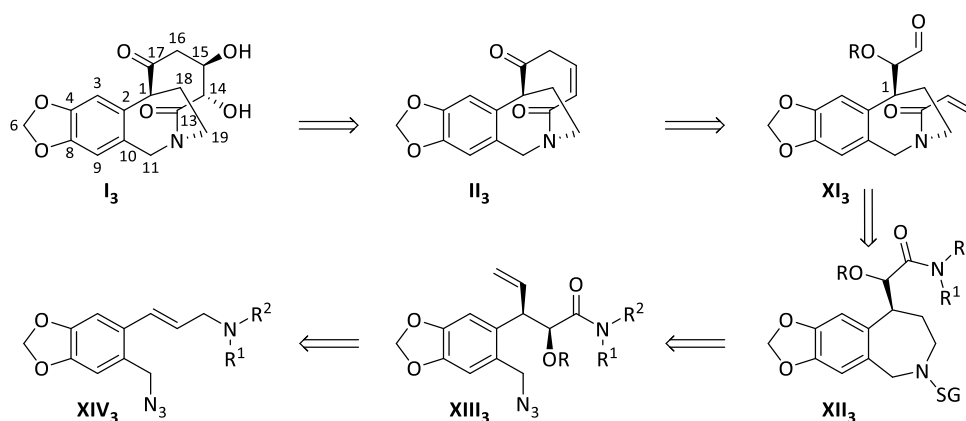
Schema 37: Von Meuser durchgeführte Synthesen.<sup>[78,79]</sup>

Der Einsatz von Acylglycolsäurefluorid **177** führte zu Amid **178** in einer Ausbeute von 23% und einem Diastereomerenverhältnis von 7:3. Dieses Säurefluorid sollte die Einführung eines Sauerstoffatoms in der 2-Position des Amids ermöglichen.

Die Konfiguration der Produkte konnte in keinem Fall bestimmt werden. Das Chlorid wurde wie bei *Vanecek* aus dem Umlagerungsprodukt **179** entfernt und danach wurde das Amid **180** in einer Iodlactonisierung zum  $\gamma$ -Butyro-lacton **181** umgesetzt. Es wurde ein Epimerengemisch im Verhältnis von 56:44 im Lacton erhalten. Die Enantiomerenreinheit vom Iodlacton **181** konnte nicht bestimmt werden.

### 2.4.4.4. Diplomarbeit 2012 von T. Judt<sup>[83]</sup>

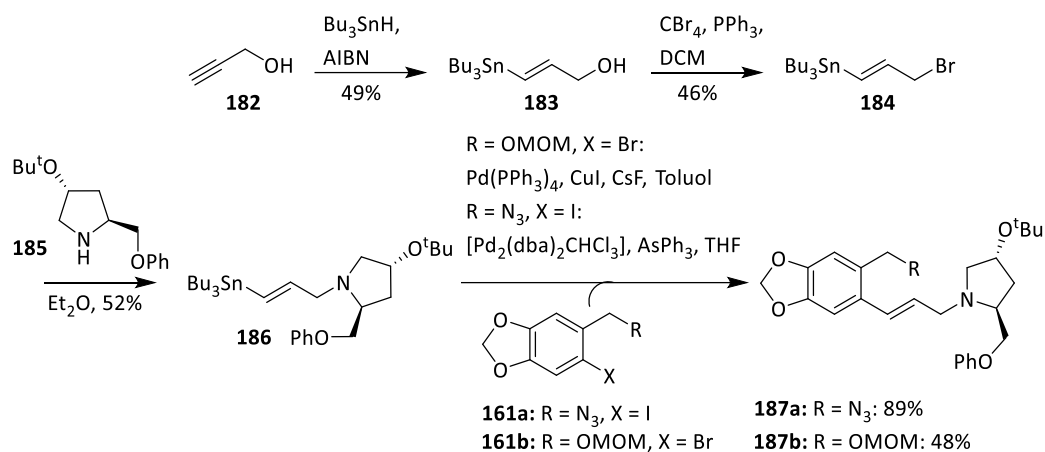
*T. Judt* verfolgte in ihrer Diplomarbeit einen neuen retrosynthetischen Ansatz<sup>[83]</sup>, bei dem anstelle über den Carbonylkohlenstoff des 4-Pentensäureamids, der Aufbau des Benzazepinrings **XII<sub>3</sub>** durch intramolekulare Hydroaminierung der Vinylgruppe mit einem reduzierten Benzylazid aus dem Pentensäureamid **XIII<sub>3</sub>** erfolgen sollte. Für die hierzu erforderliche Funktionalisierung der 2-Position des Amids durch die Einführung eines Sauerstoffatoms sollte, analog zu *Meuser*, ein geschütztes Glycolsäurefluorid verwendet werden (Schema 38).



Schema 38: Retrosynthese nach Judt.<sup>[79,83]</sup>

Die konvergente Synthese zum Aufbau des Allylamins **187** aus Bromid **184**, Auxiliar **185** und Arylhalogenid **161** sollte mit einem leicht variierten Substitutionsmuster durchgeführt werden. Als entscheidender Schritt zur Darstellung der Allylamine wurde

von *Judt* eine neue Strategie durch Verwendung einer *Stille*-Reaktion entworfen. Dazu wurden die Arylhalogenide **161a** und **161b** mit dem Stannylallylamin **186** zum Kupplungsprodukt **187** umgesetzt (Schema 39).



Schema 39: Allylaminsynthesen via *Stille*-Kupplung, durchgeführt von *Judt*.<sup>[79,83]</sup>

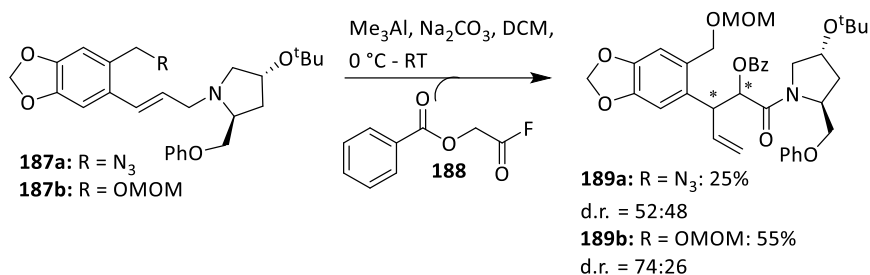
Das Bromid **184** wurde über zwei Stufen ausgehend von Propargylalkohol **182** in einer radikalischen Addition mit Tributylzinnhydrid in das Stannan **183** überführt und in einer anschließenden  $\text{S}_\text{N}$ -Reaktion erzeugt. Das Allylamin **186** wurde in einer Aminierungsreaktion zwischen Bromid **184** und dem Amin-Auxiliar **185** in einer Ausbeute von 52% synthetisiert. Bereits *Friedemann*<sup>[84]</sup> untersuchte in ihrer Dissertation die Auswirkungen der Größe der Auxiliar-Reste und fand heraus, dass die beste Stereoselektivität mit dem Prolin-Auxiliar **185** erreicht wurde. Die beiden Kupplungsbausteine **161a** und **161b** wurden jeweils ausgehend von Piperonylalkohol über zwei Stufen synthetisiert.

Die erzielte Ausbeute der *Stille*-Kupplung mit dem MOM-geschützten Brompiperonylalkohol **161b** unter Verwendung von Tetrakis(triphenyl)palladium(0) und Kupfer(I)-iodid sowie Cäsiumfluorid als Additive zum 3-Arylallylamin **187b** betrug 48%. Beim Azid **162a** musste das Iodid verwendet werden und erst nach Optimierung des Katalysatorsystems und Verwendung von Triphenylarsin als Ligand konnte das Produkt **187a** der Kupplung in einer Ausbeute von 89% erhalten werden. Ein nichtlösbares Problem war die Abtrennung der zinnorganischen Nebenprodukte.

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons

Daher wurden für die *Aza-Claisen*-Umlagerung die Allylamine **187a** und **187b** in verunreinigter Form mit *O*-Benzoylglycolsäurefluorid **188** als Säurefluorid verwendet. Die Umsetzung des MOM-geschützten Alkohols **187b** zum Umlagerungsprodukt **189b** führte zu einer ähnlichen Diastereoselektivität wie bei *Meuser* von 74:26, wobei die Ausbeute signifikant auf 55% gesteigert werden konnte.

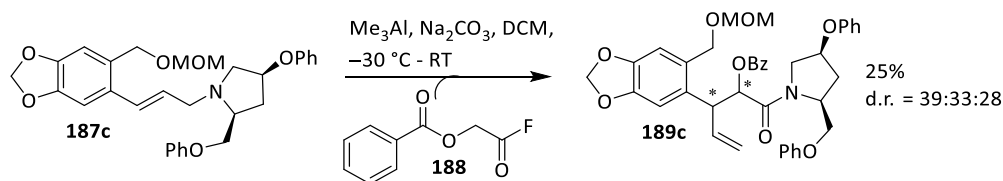
Bei der Auxiliar-kontrollierten *Aza-Claisen*-Umlagerung zum  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Amid **189a** wurde bei der Verwendung des benzylichen Azids **187a** nur eine sehr niedrige Diastereoselektivität von 52:48 und eine Ausbeute von 25% erzielt. Die Konfiguration der Umlagerungsprodukte konnte nicht geklärt werden (Schema 40).



Schema 40: Von *Judt* durchgeführte Umlagerungsreaktionen.<sup>[79,83]</sup>

### 2.4.4.5. Bachelorarbeit 2015 von L. Trippe<sup>[85]</sup>

Im Rahmen seiner Bachelorarbeit verwendete *L. Trippe*<sup>[85]</sup> ein von *cis*-Hydroxy-L-Prolin abgeleitetes Auxiliar in einer Reaktion analog zu *Judt* und konnte bei -30 °C Reaktionstemperatur drei Diastereomere **189c** im Verhältnis von 39:33:28 isolieren (Schema 41).<sup>[85]</sup> Bei der Addition des Auxiliars kann sich entweder das *cis*- oder das *trans*-Addukt **187c** bilden. Die bevorzugte Bildung des *cis*-Addukts war möglicherweise aufgrund des Benzylsubstituenten nicht gegeben. Durch die energieärmeren Sesselübergangszustände der Addukte entstehen die beiden *anti*-Diastereomere und aus den Wannenübergangszuständen die *syn*-Diastereomere. Eine Differenzierung der *syn*-Diastereomere konnte durch theoretische Überlegungen nicht bestimmt werden.



Schema 41: Umlagerungsreaktionen nach *Trippe*.<sup>[79,85]</sup>

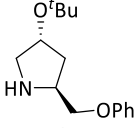
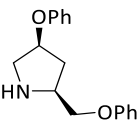
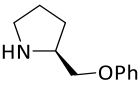
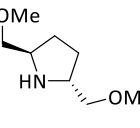
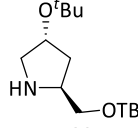
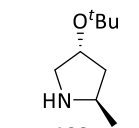
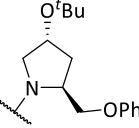
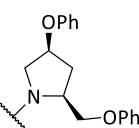
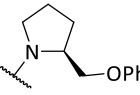
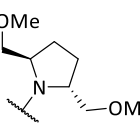
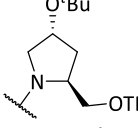
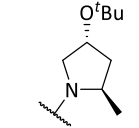
#### 2.4.4.6. Dissertation 2018 von M. Sperner<sup>[79]</sup>

M. Sperner<sup>[79]</sup> befasste sich in seiner Dissertation mit Optimierungen für die zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselreaktion zum Aufbau chiraler Vorstufen. Es wurden Einflüsse der Temperatur sowie Strukturen des Auxiliars, des Substrats und des Säurefluorids auf Diastereoselektivität und Ausbeute erforscht.

Sperner<sup>[79]</sup> konnte ein Auxiliar **175** synthetisieren, das bei Umlagerung mit einer Selektivität von 70% zum (3*S*)-konfigurierten Umlagerungsprodukt führte.

Der Einsatz neuer Auxiliare wurde auch in den Arbeiten von Judt<sup>[83]</sup>, Trippe<sup>[85]</sup>, Sperner<sup>[79]</sup>, Lossjew<sup>[86]</sup> und Schwabe<sup>[87]</sup> untersucht. Einige der untersuchten Auxiliare sowie die zugehörigen Ausbeuten sind in Tabelle 5 dargestellt.

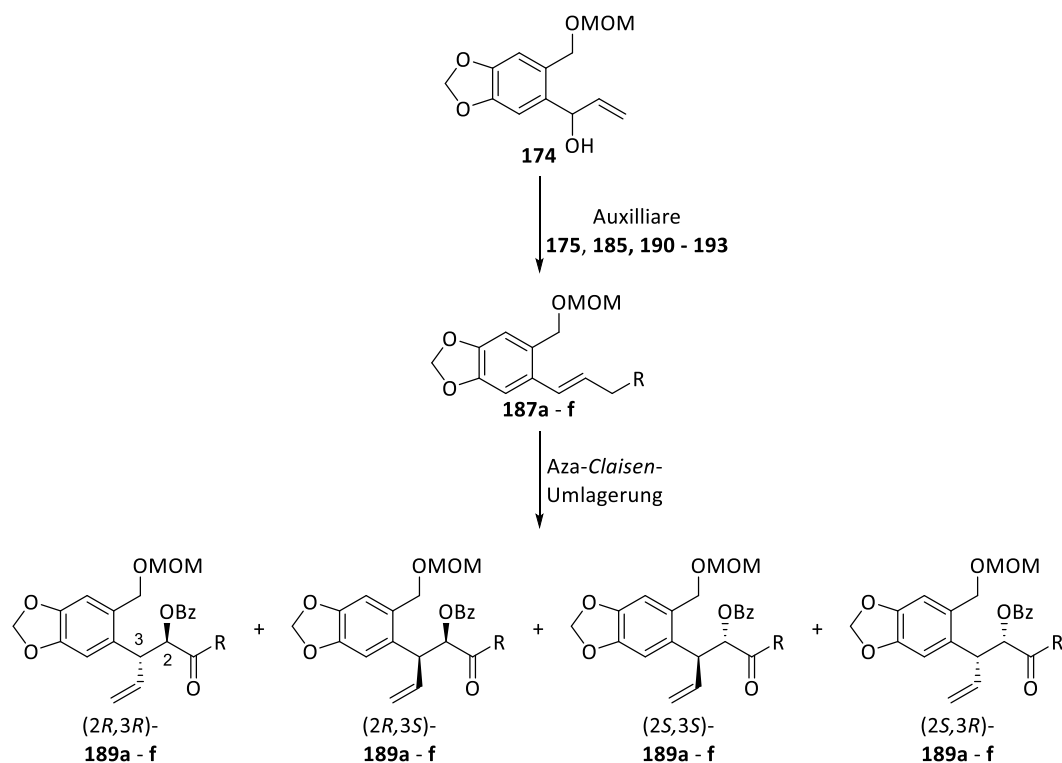
Tabelle 5: Aza-Claisen-Umlagerung - Vergleich einiger Auxiliare

	Judt	Trippe	Sperner	Sperner	Lossjew	Schwabe
<b>Auxiliar</b>	 <b>185</b>	 <b>190</b>	 <b>191</b>	 <b>175</b>	 <b>192</b>	 <b>193</b>
<b>Rest</b>	 $\chi^{c a}$	 $\chi^{c c}$	 $\chi^{c b}$	 $\chi^{c e}$	 $\chi^{c f}$	 $\chi^{c d}$
<b>A [%]</b>						
Ausbeute Synthese des Allylamins	89 <sup>[83]</sup>	77 <sup>[85]</sup>	84 <sup>[79]</sup>	71 <sup>[79]</sup>	62 <sup>[86]</sup>	73 <sup>[87]</sup>
<b>A<sub>Um</sub> [%]</b>						
Ausbeute der Umlagerung	64 <sup>[79]</sup>	56 <sup>[85]</sup>	82 <sup>[79]</sup>	56 <sup>[79]</sup>	50 <sup>[86]</sup>	Umlagerung konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden.
<b>(3<i>R</i>) / (3<i>S</i>)</b>						
Diastereomeren- verhältnis	58 : 42	30 : 70	52 : 48	66 : 34	41 : 9	-

Zunächst wurden die Auxiliare **175**, **185** und **190 - 193** (Tabelle 5) mit dem Allylalkohol **174** zu den Allylaminen **187a - f** umgesetzt. Bei der folgenden Aza-Claisen-Umlagerung entstehen zu den Amiden **189a - f** die vier möglichen Diastereomere, das *syn*-Enantiomerenpaar (2*R*,3*R*)-**189a - f** und (2*S*,3*S*)-**189a - f** sowie das *anti*-Enantiomerenpaar (2*S*,3*R*)-**189a - f** und (2*R*,3*S*)-**189a - f** (Schema 42). Nur die

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons

(3*R*)-konfigurierten Auxiliare sind von Interesse, da die Stereoinformation an der C-2-Position reaktiv entfernt wird und nur die (*R*)-Konfiguration an der C-3-Position für den Aufbau des Cripowellin-Aglycons **38** relevant ist.



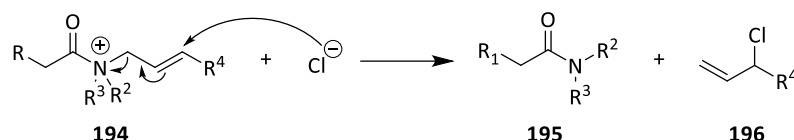
Schema 42: Mögliche Diastereomere **189** der Aza-Claisen-Umlagerung (Reste a - f siehe Tabelle 5).<sup>[38]</sup>

Sperner konnte zeigen, dass die Gesamtausbeute der Reaktion durch die Reaktionstemperatur, den sterischen Anspruch der Auxiliare und die Art der Substituenten in *ortho*-Position zum Arylrest bestimmt wurde. Dabei wurden durch höhere Reaktionstemperaturen höhere Ausbeuten erzielt. Je geringer der sterische Anspruch des Auxiliars war, desto größer war die Ausbeute. Auch elektronenarme Substituenten konnten die Ausbeute erhöhen. Allerdings ist die Induktion auf die 2-Position des Umlagerungsprodukts bei Auxiliaren mit geringem sterischen Anspruch deutlich schlechter.<sup>[79]</sup>

Als Quintessenz lässt sich festhalten, dass der auxiliarkontrollierte, stereoselektive Aufbau des C-3-Zentrums mittels Aza-Claisen-Umlagerung am *O*-substituierten

Piperonylderivaten ausgereizt ist; verbesserte Selektivitäten bzw. Ausbeuten sind nicht zu erwarten.

Eine Nebenreaktion bei *Sperners* Versuchen war die *von-Braun*-Fragmentierung (Schema 43), die zu einer Verringerung der Ausbeute bei sterisch anspruchsvollen Molekülen und niedriger Reaktionstemperatur führte.<sup>[79]</sup>



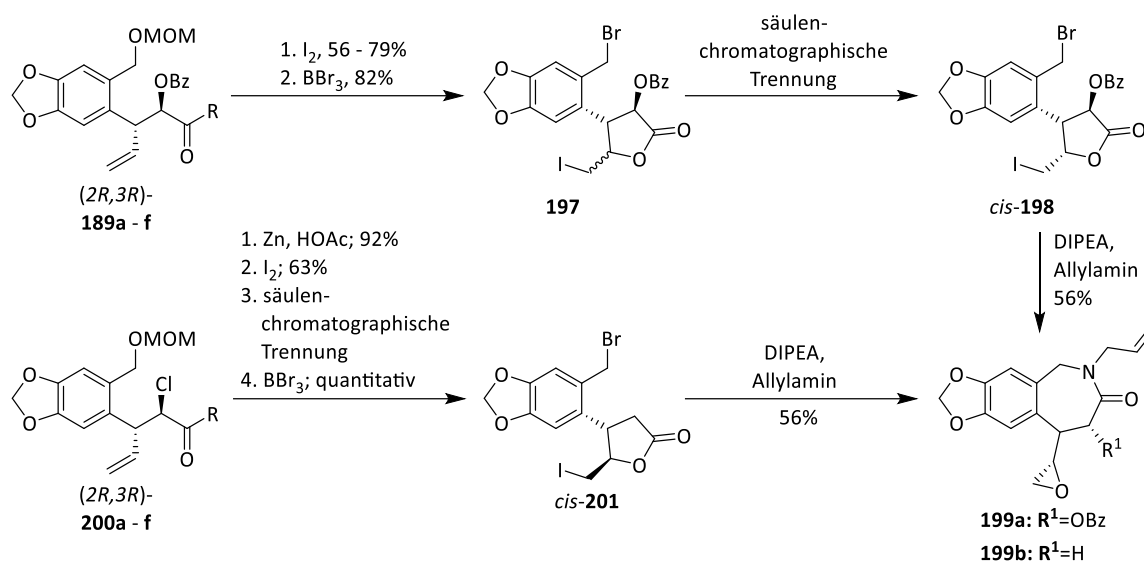
Schema 43: Mechanismus der *von-Braun*-Fragmentierung.

Ursächlich waren freie Chloridionen aufgrund des zugesetzten Carbonsäurechlorids. Um die *von-Braun*-Fragmentierung zu vermindern, wurde für die Umlagerung ein Säurefluorid verwendet.<sup>[79]</sup>

Die Trennung der Diastereomere der Umlagerungsprodukte erforderte immer eine HPLC-Trennung, welche durch die auftretenden Amid-Rotamere analytisch erschwert wurde.<sup>[79]</sup> Die Bestimmung der relativen Konfiguration der 4-Pentensäureamide **189** erfolgte über einer Iodlactonisierung. Die Iodlactonisierung ermöglichte auch die Abspaltung des für die Umlagerung eingesetzten Auxiliars unter milden Bedingungen. Da *Sperner* auch die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls erfolgreich durchführen konnte, war ein Vergleich aller anderen erhaltenen Produkte über NOE-Spektren mit dem kristallisierten Produkt möglich.

Nach Erforschung der Reaktionsbedingungen für die *Aza-Claisen*-Umlagerung erfolgten Versuche zur Totalsynthese des Cripowellin-Aglycons **38**. *Sperners* nächster Schritt war die Erzeugung des Siebenringlactams **199** aus den Umlagerungsprodukten **189a - f** bzw. **200a - f** (siehe Schema 44). Hierzu wurden zunächst Bromid **198** bzw. **201** durch eine geeignete Umsetzung mit Bromtribromid zugänglich gemacht und durch die folgende Umsetzung mit Allylamin entstanden Oxiranyl- $\epsilon$ -Lactame **199a** bzw. **199b** mit Ausbeuten von 56%. Diese Reaktion wurde von *Sperner* nicht weiter optimiert.

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons



Schema 44: Umsetzung der Umlagerungsprodukte über Iodlactone **198** und **201** zu Oxiranyl- $\epsilon$ -Lactamen **199** nach Sperner.<sup>[38,79]</sup>

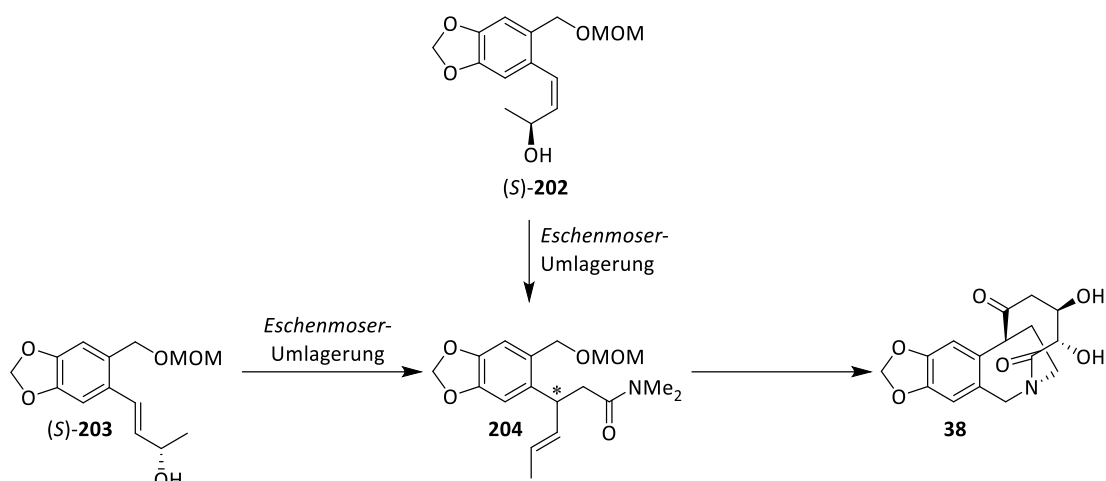
Bisher wurde in der Arbeitsgruppe Nubbemeyer kein Auxiliar gefunden, welches das Diastereomerenverhältnis signifikant in eine Richtung beeinflusst. Zum Aufbau des natürlichen Cripowellin-Aglycons **38** eignet sich nur das (3*R*)-konfigurierte *syn*- bzw. *anti*-Produkt. Alle weiteren Stufen nach der Umlagerung können daher zu signifikanten Verlusten an Material führen.

### 2.4.4.7. Masterarbeit 2021 von K. Schlaegel<sup>[38]</sup>

Im Zentrum der Masterarbeit von K. Schlaegel<sup>[38]</sup> standen Synthesen von Cripowellin-Vorstufen unter Verwendung einer Substrat-kontrollierten *Eschenmoser*-Umlagerung als Alternative zur zwitterionischen Auxiliar-kontrollierten *Aza-Claisen*-Umlagerung. Konkret wurde untersucht, ob der für die Totalsynthese des Cripowellin-Aglycons **38** notwendige enantioselektive Aufbau des chiralen C-1-Zentrums durch die *Eschenmoser-Meerwein*-Variante<sup>2</sup> der *Claisen*-Umlagerung<sup>[70]</sup> als Schlüsselschritt erreicht werden kann.

<sup>2</sup> *Eschenmoser*-Umlagerung wird nachfolgend Synonym für *Eschenmoser-Meerwein*-Variante verwendet.

Schlaegel führt das Cripowellin-Aglycon **38** auf ein 4-Hexensäureamid (*R*)-**204** zurück, welches durch eine *Eschenmoser*-Umlagerung aus den Allylalkoholen (*S*)-**202** bzw. (*S*)-**203** erzeugt wird (Schema 45).

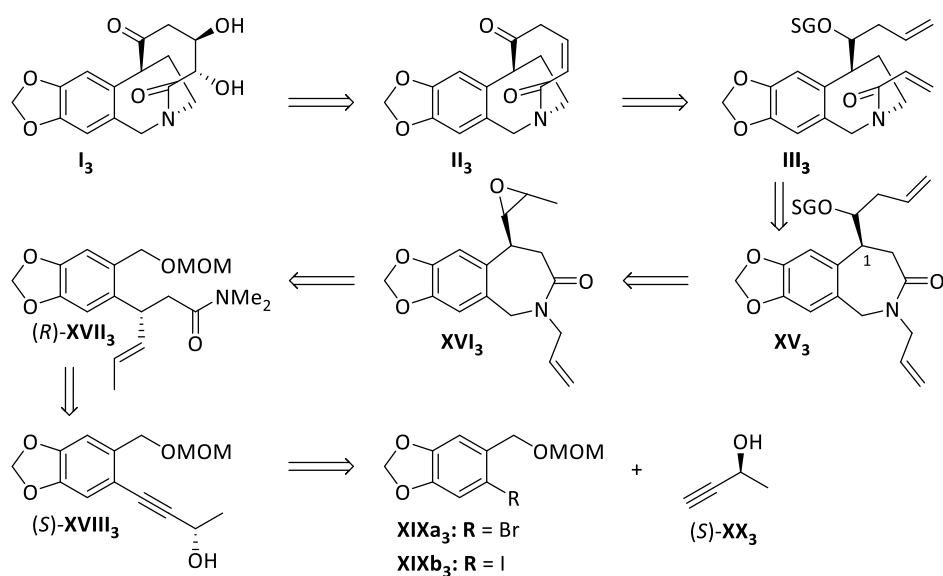


Schema 45: *Eschenmoser*-Umlagerung zur Synthese des 4-Hexensäureamids nach Schlaegel.<sup>[38]</sup>

Aus einem asymmetrisch dihydroxylierten cyclischen Olefin **II**<sub>3</sub> kann, wie in Schema 46 ersichtlich, die Glycol-Einheit des Aglycons **I**<sub>3</sub> gewonnen werden. Voraussetzung für den zweiten Ringschluss zum [5.3.2]-Bicyclus **II**<sub>3</sub> durch eine Ringschlussmetathese sind endständige Doppelbindungen. Die Öffnung des Lactamrings führt zu der *N*-acylierten Benzazepin-Vorstufe **III**<sub>3</sub>. Diese geht aus dem acylierten  $\epsilon$ -Lactam **XV**<sub>3</sub> hervor, welches in Bezug auf die C-1-Position nicht epimerisierungsgefährdet ist und den Aufbau der azidifizierend wirkenden Ketogruppe vorbereitet.<sup>[39,77]</sup> Das  $\epsilon$ -Lactam **XV**<sub>3</sub> kann durch Öffnung des Epoxids und Hydroborierung auf das Epoxid **XVI**<sub>3</sub> zurückgeführt werden und dies wiederum auf das 4-Hexensäureamid (*R*)-**XVII**<sub>3</sub>.

Hexensäureamid **XVII**<sub>3</sub> wird aus dem Alkinol (*S*)-**XVIII**<sub>3</sub> durch eine Hydrierung und folgende *Eschenmoser*-Umlagerung erzeugt. Alkinol (*S*)-**XVIII**<sub>3</sub> kann mit einer *Sonogashira*-Kupplung mit (*S*)-3-Butin-2-ol (*S*)-**XX**<sub>3</sub> aus den aus Piperonylalkohol erzeugten halogenierten Piperonylderivaten **XIXa**<sub>3</sub> und **XIXb**<sub>3</sub> aufgebaut werden.

## 2.4. Forschungsarbeiten zur Synthese des Cripowellin-Aglycons



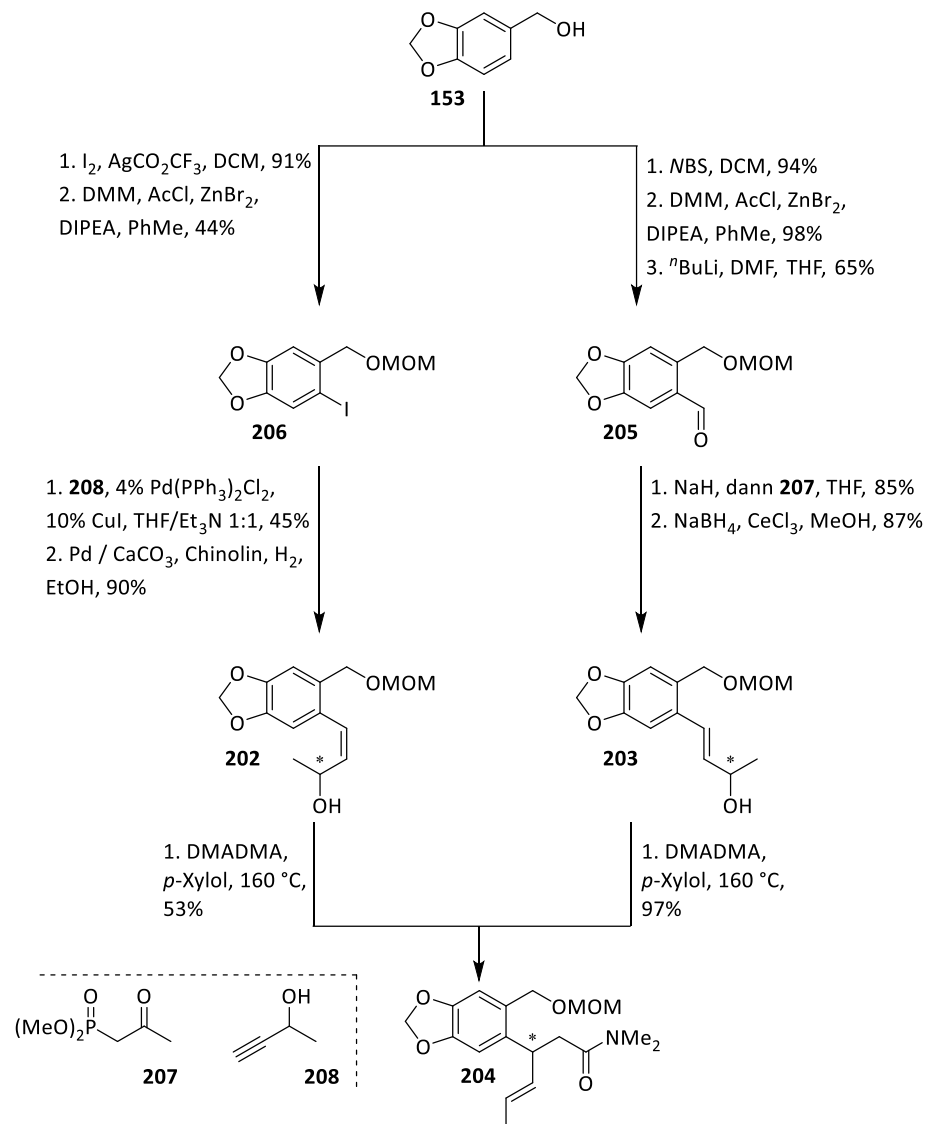
Schema 46: Retrosynthese nach Schlaegel.<sup>[38]</sup>

*K. Schlaegel* konnte zeigen, dass mit der bromierten Komponente keine Reaktion stattfindet, aber die iodierte Verbindung **206** zu einer Ausbeute von 44% des Kupplungsprodukts mit dem Alkin **208** führt. Die Reduktion zum Allylalkohol **202** gelang unter *Lindlar*-Bedingungen mit einer Ausbeute von 90% (siehe Schema 47).

Da die Ausbeuten der *Sonogashira*-Kupplung sich nur schwierig reproduzieren ließen, wurde für die Synthese des Allylalkohols **203** ein linearer Syntheseweg getestet.

Der (*E*)-konfigurierte Allylalkohol **203** konnte in drei Schritten aus der bromierten Komponente durch Formylierung zum Aldehyd **205**, *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion<sup>[92]</sup> und *Luche*-Reduktion<sup>[104]</sup> mit einer Gesamtausbeute von 85% synthetisiert werden.

Die Umlagerung zu Hexensäureamid **204** konnte bei unterschiedlichen Ausbeuten mit beiden Allylalkoholen **202** und **203** realisiert werden. Für die Umlagerung wurden jedoch nur die Racemate der jeweiligen Produkte verwendet, da eine Enantiomertrennung der Alkohole **203** noch der Amide **204** an der HPLC zu keinem Erfolg führte. Dennoch sollte bei Einsatz eines optisch-aktiven Allylalkohols, *CBS*-Reduktion statt  $\text{NaBH}_4$  der Aufbau der C-1-Position via *Eschenmoser-Claisen*-Umlagerung möglich sein.

Schema 47: Syntheseausbeuten der Umlagerung zum Produkt **204** nach Schlaegel.<sup>[38]</sup>

---

### 3. Spezieller Teil

#### 3.1. Aufgabenstellung und Zielsetzung

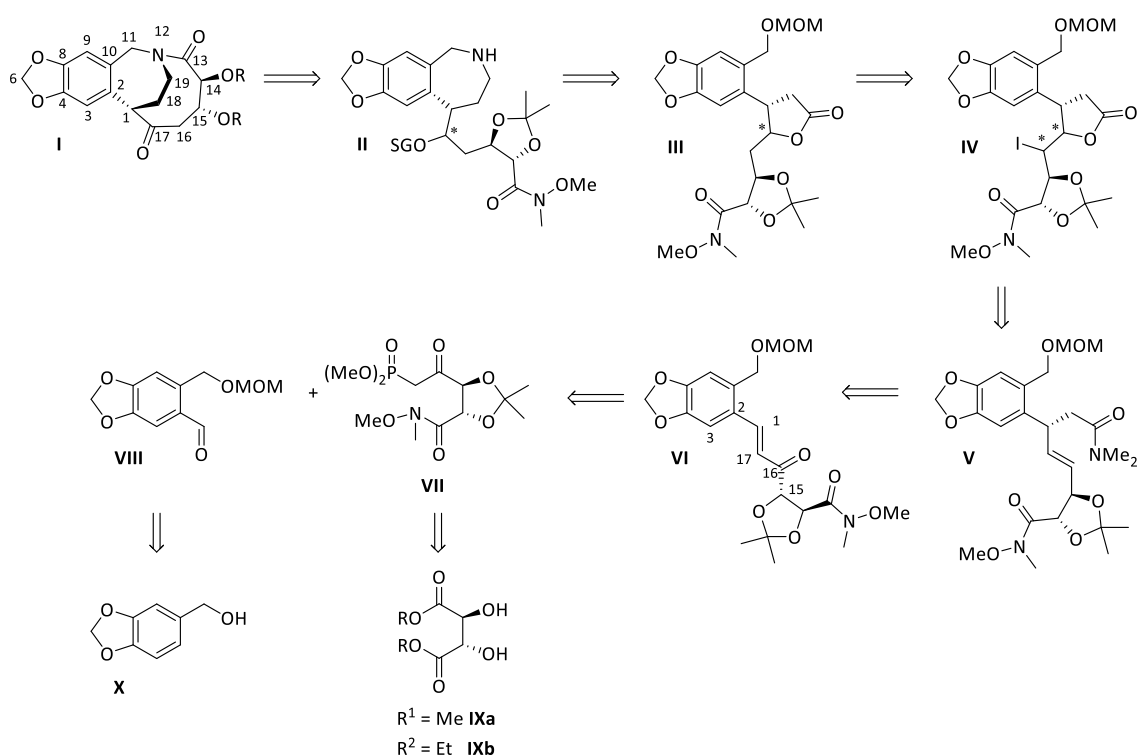
Diese Arbeit schließt an jene von *Judt*, *Vanecek* und *Sperner* an und soll zur Erarbeitung einer stereoselektiven Synthese des Cripowellin-Aglycons beitragen. Dabei stehen folgende Aspekte im Mittelpunkt: Die Untersuchung der *Eschenmoser*-Umlagerung als Schlüsselreaktion zum Aufbau des stereogenen Zentrums an der C-1-Position soll erprobt und auf ihre Selektivität hin kontrolliert werden. Um diesen Schlüsselschritt durchzuführen, ist es erforderlich, das gesamte Kohlenstoffgrundgerüst in einer *HWE*-Olefinierung aus den zuvor synthetisierten Bausteinen herzustellen. Der Aufbau des Benzazepinrings durch  $\epsilon$ -Lactambildung gelang bereits *Vanecek* und die Optimierung der Oxiranyl- $\epsilon$ -Lactambildung gelang *Sperner*. Die von *Sperner* erstellte Methode zur Azepinringschließung soll auf ihre Übertragbarkeit und ihre Durchführbarkeit getestet werden.

Im Verlauf der Synthese ist geplant, ein Stickstoffatom einzuführen und hierzu geeignete Methoden zu untersuchen. Dies kann sowohl vor als auch nach der Umlagerungsreaktion stattfinden. Mögliche Vorläufer sind Azide, Nitrile oder geschützte Amine.

Im Fokus dieser Arbeit stehen der gezielte Aufbau und die Konfigurationsbestimmung aller stereogenen Zentren sowie der Aufbau des Azepinrings.

### 3.2. Retrosynthese

Die retrosynthesische Zerlegung des Ringsystems des Kohlenstoffgerüsts des Zielprodukts **I** erfolgt zwischen C-13 und dem sekundären Amin des Azepinrings. Das Amin **II** soll durch Reduktion des Lactams und Abbau einer möglichen Aminschutzgruppe erhalten werden. Die darauffolgende Oxidation des entschützten Alkohols zum Keton und Öffnung des Ketals zu den beiden Alkoholen sollte zum Cripowellin-Aglycon **I** führen (Schema 48).



Schema 48: Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons.

Der Azepinring **II** ist das Produkt einer Reaktionskaskade ausgehend von dem Iodlacton **IV**, welche eine radikalische Entfernung des Iods zum Lacton **III**, eine Etherspaltung und intramolekulare Lactambildung mit vorherigem Einbau einer Aminfunktion, wie z. B. Ammoniak, beinhaltet.

Die Iodlactone **IV** besitzen bereits das vollständige Kohlenstoffgerüst mit benötigten Stereoinformationen des Cripowellin-Aglycons **I**. Diese lassen sich durch vorherige *Eschenmoser*-Reaktion aus dem Pentensäureamid **V** erzeugen. Die vorausgegangene

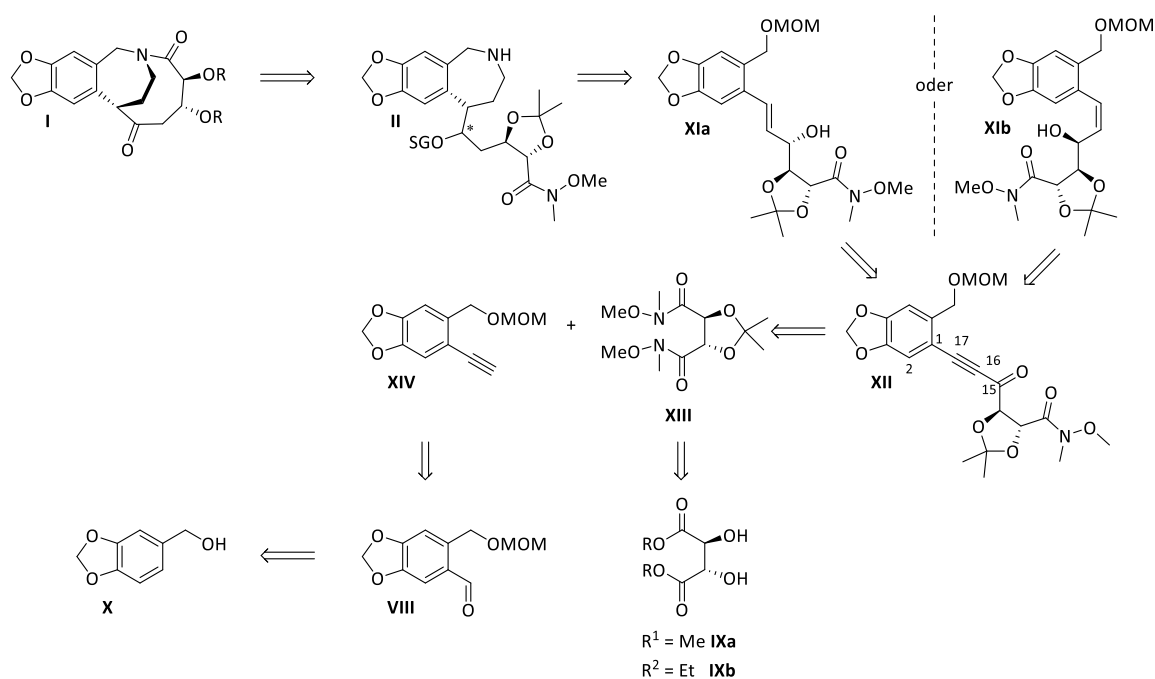
*Luche*-Reduktion erzeugt das Stereozentrum an der C-1-Position und entstammt aus dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **VI**. Die retrosynthetische Zerlegung des Kohlenstoffgerüsts in zwei Bausteine erfolgt zwischen C-1 und C-17.

Der Aufbau der *trans*-Doppelbindung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons soll über eine *Horner*-Olefinierung erfolgen. Das stereogene Zentrum an der C-1-Position muss dementsprechend erst nach der Kupplung der Bausteine aus dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **VI** aufgebaut werden. Dabei wird das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton aus dem Aldehydbaustein **VIII** und dem Phosphonat **VII** gewonnen.

Der Aldehyd-Baustein **VIII** ist das Produkt einer nucleophilen Substitution, Schützen der Alkoholfunktion und Bromierung ausgehend vom Piperonylalkohol **X**.

Der Phosphonat-Baustein **VII** resultiert aus einer Monophosphorylierung eines Weinrebamids, welches aus dem unnatürlichen Weinsäureester **IXa - b** entstammt.

In dem alternativen Retrosyntheseweg ist der Allylalkohol **XIa - b** das Produkt einer Reduktion des Propinylketons **XII**. Die retrosynthetische Zerlegung des Kohlenstoffgerüsts in zwei Bausteine erfolgt zwischen C-15 und C-16 (Schema 49).



Schema 49: Retrosyntheseweg mit alternativer Kupplung zum Cripowellin-Aglycon.

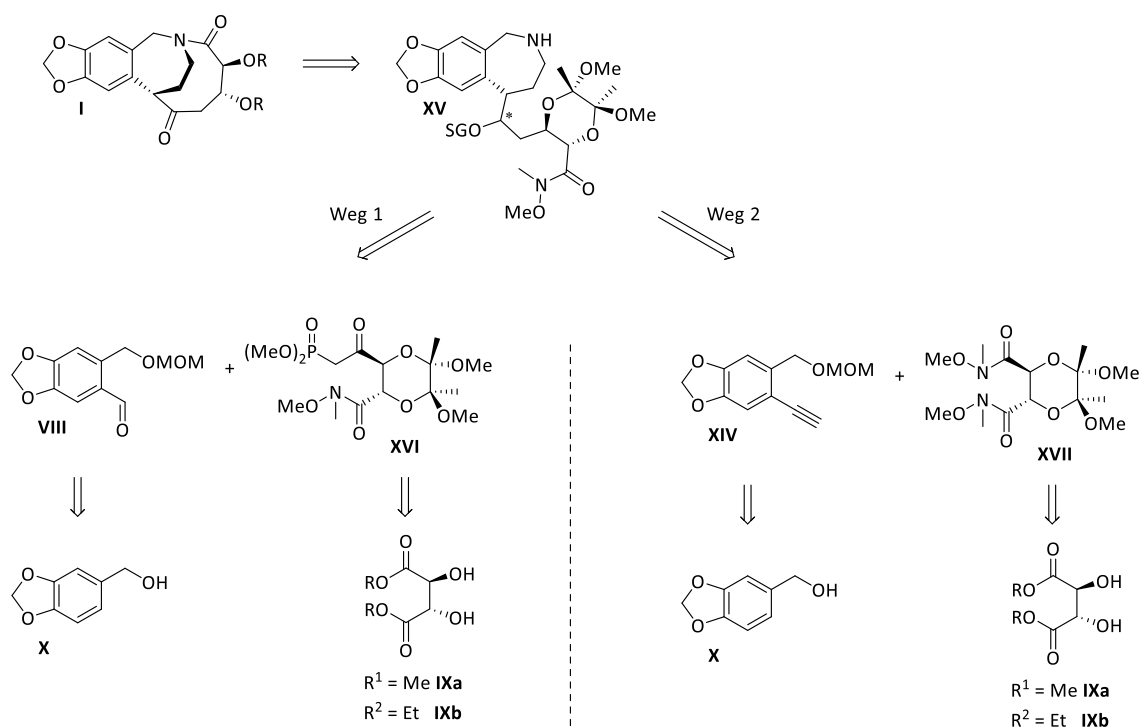
### 3.2. Retrosynthese

Das Propinylketon **XII** soll über eine nucleophile Substitution zwischen dem Weinrebamid **XIII** und dem Alkin **XIV** erfolgen. Der Alkin-Baustein **XIV** ist das Produkt einer *Bestmann-Ohira*-Reaktion des Aldehyd-Bausteins **VIII**.

Die weiteren Schritte sind analog zur ursprünglichen Retrosynthese und können aus dem Schema 48 entnommen werden.

Anstelle des Dioxolanbausteins kann für beide Retrosynthesen auch eine retrosynthetische Zerlegung zum Amin **XV** ausgehend von dem Kupplungsbaustein des Dioxans durchgeführt werden (siehe Schema 49). Im ersten retrosynthetischen Weg bilden das Dioxan **XVI**, welches aus den unnatürlichen Weinsäureestern **IXa - b** entstammt und der Aldehyd **VIII**, welcher aus dem Piperonylalkohol **X** entstammt, die Kupplungsbausteine.

Im zweiten retrosynthetischen Weg bilden sich die Kupplungsbausteine aus dem Alkin **XIV** und dem Weinrebamid **XVII**. Das Alkin entstammt aus dem Piperonylalkohol **X**, das Weinrebamid **XVII** aus den unnatürlichen Weinsäureestern **IXa - b**. Die retrosynthetischen Schritte werden analog zu denen des Dioxolans durchgeführt und sind im Schema 50 verkürzt dargestellt.



Schema 50: Retrosyntheseweg mit dem Dioxan-Baustein zum Cripowellin-Aglycon.

### 3.3. Syntheseplan

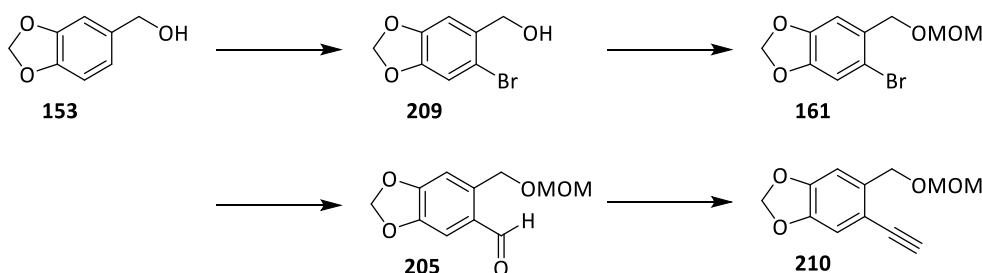
#### 3.3.1. Schlüsselintermediat

Cripowellin soll ausgehend von zwei Bausteinen aufgebaut werden.

##### Aromatischer Baustein

Der aromatische Baustein soll ausgehend von Piperonylalkohol (**153**) erfolgen. Die Synthesesequenz für Aldehyd **205** erfolgt analog zu *Sperner*<sup>[79]</sup>. Zunächst soll Piperonylalkohol (**153**) zum Brompiperonylalkohol (**209**) bromiert und die Hydroxygruppe MOM-geschützt werden.

Der erhaltene geschützte Brompiperonylalkohol **161** soll für die folgenden *Horner*-Olefinierung mit DMF zum Aldehyd **205** formyliert werden. Nach der Vorschrift von *Kümmerer*<sup>[58]</sup> kann Aldehyd **205** mit Hilfe des *Bestmann-Ohira*-Reagenz in das Alkin **210** zur Verfolgung eines weiteren Syntheseweges überführt werden (Schema 51).



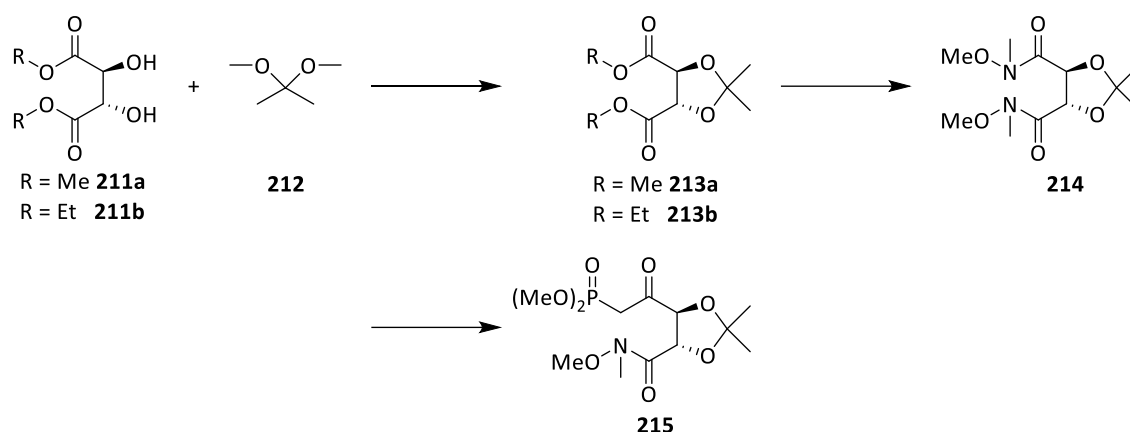
Schema 51: Syntheseplan: Aufbau des Aldehyds **205** und Alkins **210**.

##### Dioxolan-/Dioxan-Baustein

Unter Anwendung einer „ex-chiral-pool“-Strategie soll die Konfiguration und der Einbau der beiden Hydroxy-Funktionen durch die unnatürliche *D*-Weinsäureester (**211a - b**) an der C-14- und C-15-Position des Cripowellins (**38**) festgelegt werden.

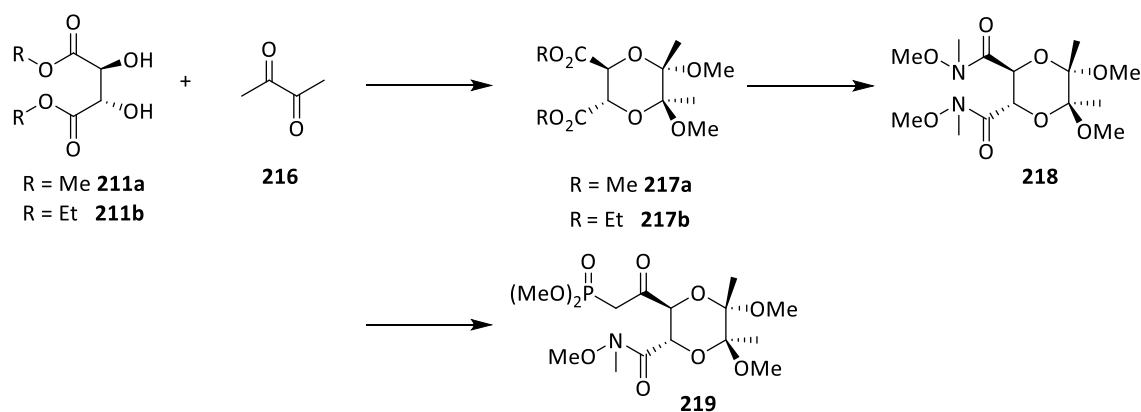
Hierzu sollen zunächst die beiden Hydroxygruppen mit 2,2-Dimethoxypropan (**212**) zum Vollketal **213a - b** geschützt werden. Anschließend sollen beide Esterfunktionen in das Weinrebamid **214** überführt werden, sodass eine Weinrebamidgruppe durch Monophosphorylierung in das Phosphonat **215** umfunktionalisiert werden kann (siehe Schema 52).

### 3.3. Synthesepplan



Schema 52: Synthesepplan: Aufbau des Monoketophosphonats **215** als Dioxolan.

Ebenso können die beiden Hydroxygruppen ausgehend von den Bausteinen 2,3-Butandion (**216**), Orthoameisensäuretrimethylester und D-Weinsäureester (**211a - b**) aufgebaut werden, die nach der „ex-chiral-pool“-Strategie ebenfalls die Konfiguration der C-14- und C-15-Position des Cripowellins (**38**) beinhalten. Nach Erhalt des Vollketals **217a - b** sollen die Schritte zum Phosphonat **219** über das Weinrebamids **218** analog zum Dioxolan durchgeführt werden (Schema 53).

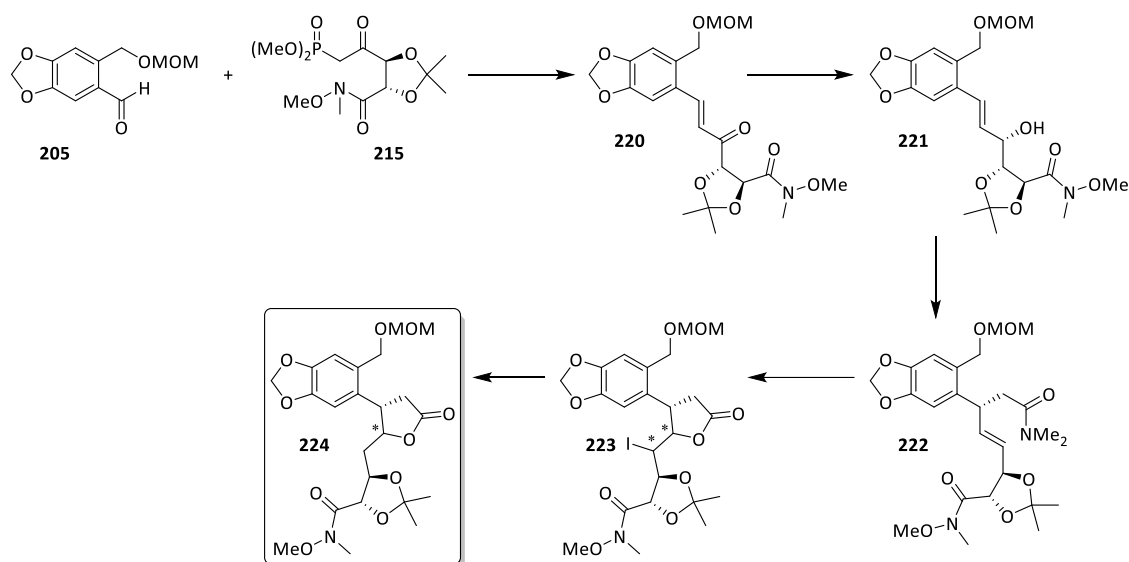


Schema 53: Synthesepplan: Aufbau des Monoketophosphonats **219** als Dioxan.

#### Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung

Zum Aufbau des Schlüsselintermediats soll der Aldehyd-Baustein **205** mit dem Phosphonat **215** in einer *Horner*-Olefinierung in das Olefin **220** überführt werden. Die darauffolgende *Luche*-Reduktion des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **220** soll den Alkohol **221** als Epimerengemisch ergeben und die Diastereomere (*S*)-, bzw. (*R*)-**221** sollen mit Hilfe

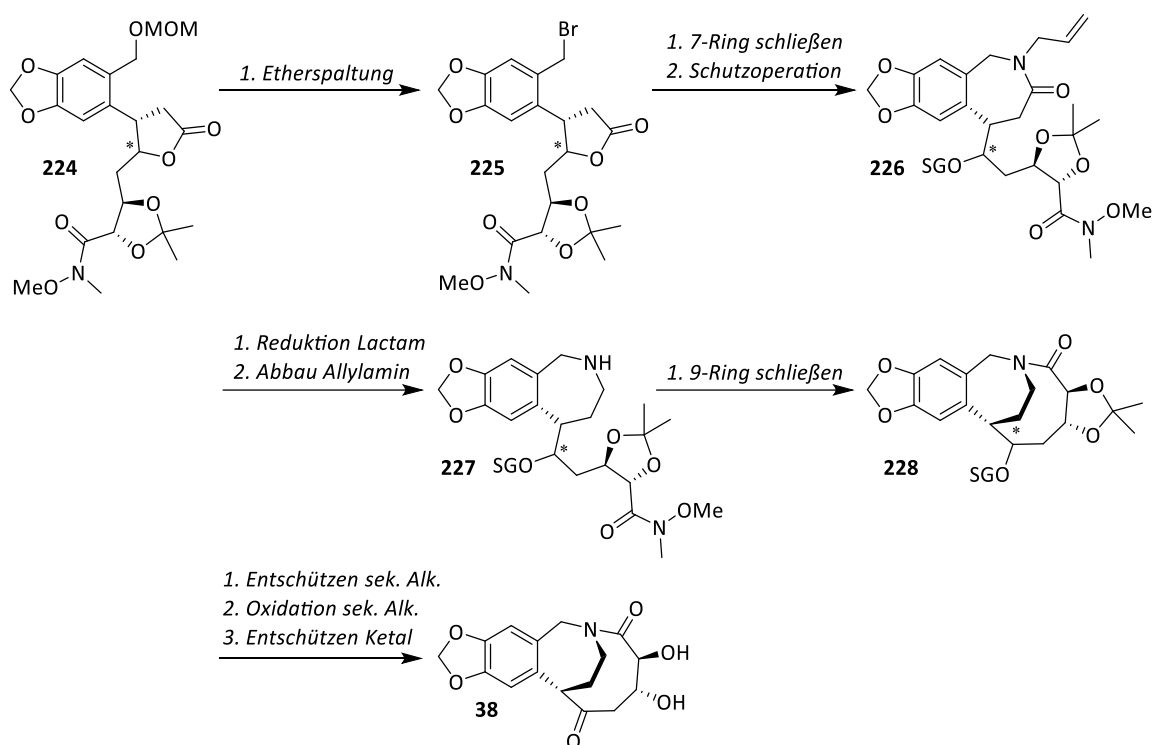
einer HPLC voneinander getrennt werden. Eine daran anknüpfende *Eschenmoser*-Reaktion zum Intermediat **222** und Iodlactonisierung zu den Iodlactonen **223** ergeben das komplette Kohlenstoffgerüst mit allen wichtigen stereogenen Zentren für das Cripowellin (**38**). Nach der Dehalogenierung soll das Lacton **224** als Schlüsselintermediat für den weiteren Syntheseverlauf hergestellt werden (Schema 51).



Schema 54: Synthesepfad zum Schlüsselintermediat **224**.

### 3.3.2. Darstellung der Synthesepfade

Ausgehend von dem Schlüsselintermediat, dem Lacton **224**, werden mehrere unterschiedliche Strategien zum Einbau eines Stickstoffatoms auf ihre Durchführbarkeit hin untersucht, die in den folgenden Schemata dargestellt werden.

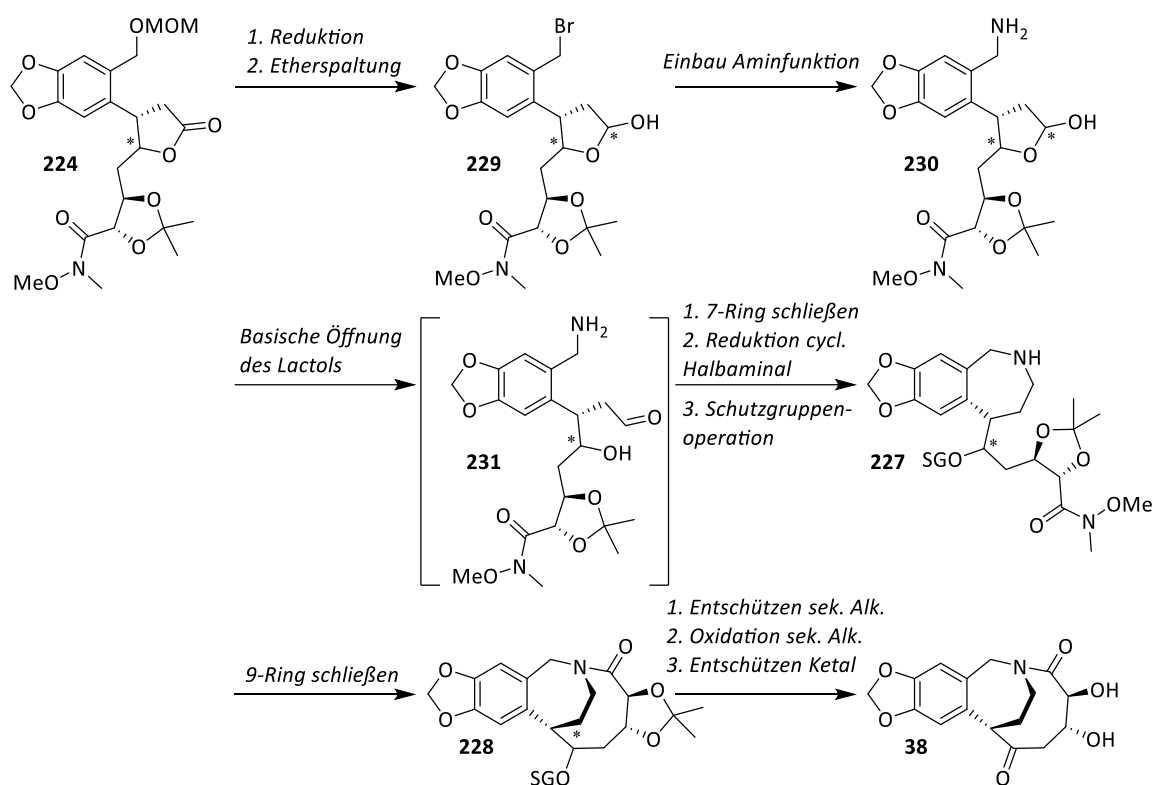
Synthesepplan 1

Schema 55: Synthesepplan 1 zum Cripowellin-Aglycon (**38**).

Für die Cripowellin-Synthese kann eine  $\epsilon$ -Lactam-Synthese durch eine Reaktionskaskade aus Etherspaltung zum Bromid **225**, nucleophiler Substitution durch ein primäres Amin und intramolekularer Lactambildung durchgeführt werden, die das Alkoholat freisetzt und den 7-Ring **226** bildet.

Nach dem Schutz des Alkohols mit einer geeigneten Schutzgruppe folgt die Reduktion des Lactams zum Amin **227** und der Abbau der Allylfunktion. Der 9-Ring **228** kann zwischen dem sekundären Amin des Azepinrings und dem Weinrebamid geschlossen werden. Die anschließende Entschützung des Alkohols, Oxidation zum Keton und Öffnung des Ketals zu den beiden Alkoholen sollte zum Cripowellin-Aglycon (**38**) führen (Schema 55).

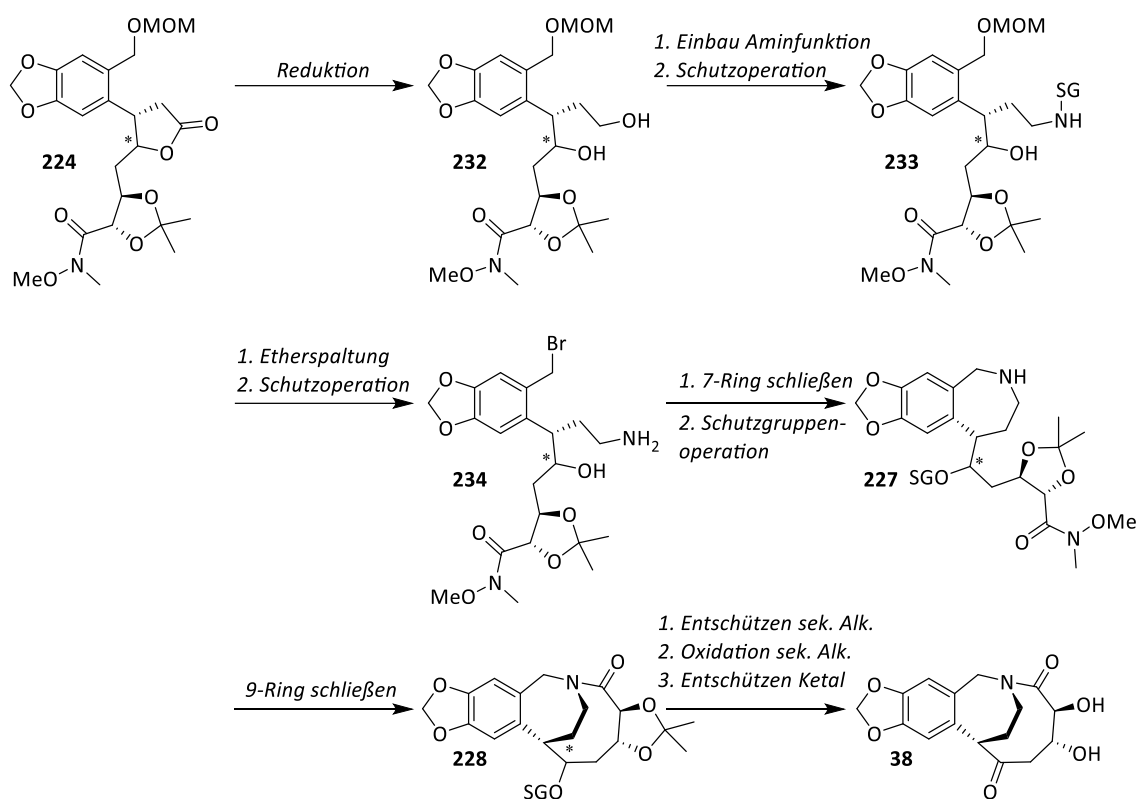
## Syntheseplan 2

Schema 56: Syntheseplan 2 ausgehend vom Lacton **224**.

Nach Reduktion des Lactons **224** zum Lactol und Etherspaltung zum Bromid **229** soll ein Benzylamin **230** hergestellt werden. Die ersten beiden Schritte, Einbau der Aminfunktion und Reduktion des Lactons zum Lactol, können auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

Unter basischen Bedingungen (angelehnt an *Kümmerer*) soll sich das Hemiketal zum sekundären Alkohol und Aldehyd **231** öffnen, sodass sich eine Schließung des 7-Rings zum cyclischen Halbaminol anschließen sollte. Die nachfolgenden Schritte sind analog zum Syntheseplan 1, welche die Reduktion des Halbaminols, die Schutzgruppenoperation am sekundären Alkohol, die Schließung des 9-Rings **228**, das Entschützen und die Oxidation des sekundären Alkohols sowie die Entschützung des Ketals zum Cripowellin-Aglycon **38** beinhalten sollen (Schema 56).

## Synthesepplan 3

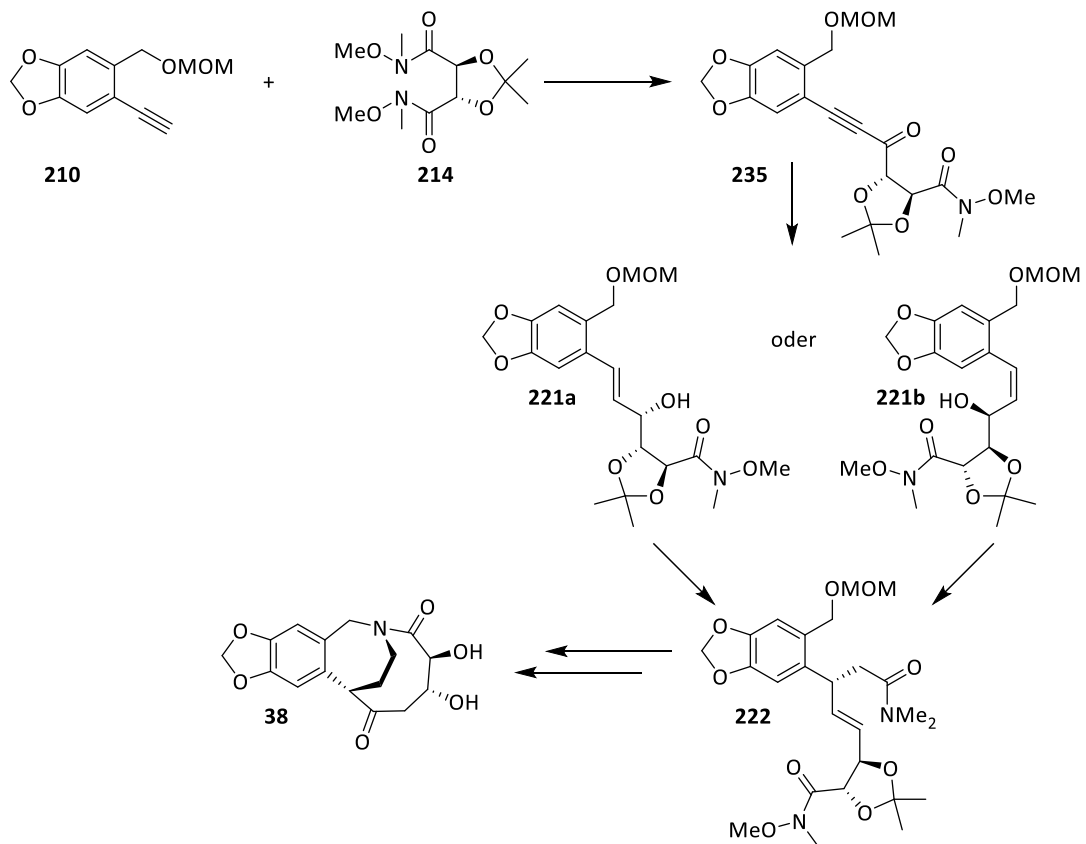


Schema 57: Synthesepplan 3 ausgehend vom Lacton **224**.

Im ersten Schritt soll das Lacton **224** zum primären Alkohol **232** reduziert werden. Der neu erhaltene primäre Alkohol **232** soll in ein primäres Amin **233** überführt werden, welches im Anschluss geschützt werden soll.

Die anschließende Spaltung des MOM-Ethers mit Bortribromid soll das Bromid **234** ergeben. Das erhaltene Bromid soll als Nucleofug in einer nucleophilen Substitution mit dem entschützten primären Amin zum Benzazepinring **227** reagieren. Durch diese Reaktionssequenz wäre eine nachgeschaltete Reduktion eines Lactams nicht mehr erforderlich (siehe Kapitel 3.11.3).

Analog zum Synthesepplan 1 folgen die Schließung des 9-Rings **228** mit dem Amin, das Entschützen des primären Alkohols, die Oxidation zum Keton und das Entschützen des Ketals, um das Cripowellin-Aglycon **38** zu erhalten (Schema 57).

Syntheseplan mit Alkin-Baustein

Schema 58: Modifizierter Syntheseplan zum Cripowellin-Aglycon (**38**).

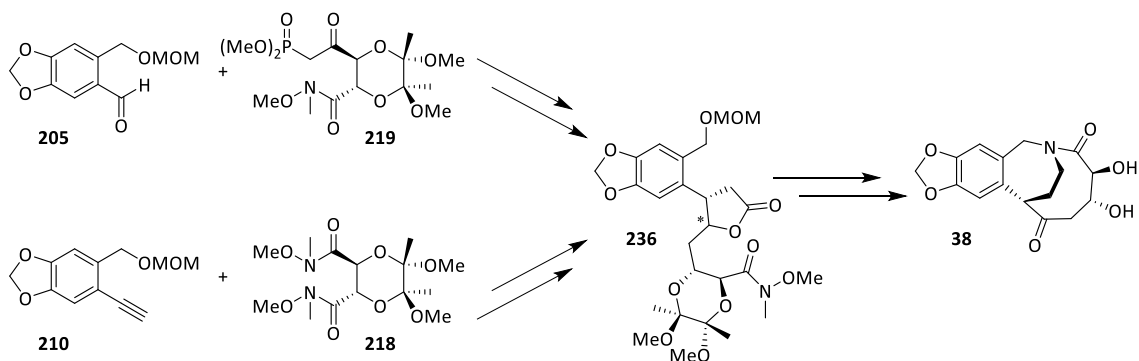
In einem modifizierten Syntheseplan soll das Alkin **210** mit dem Weinrebamid **214** zum Propinylketon **235** gekuppelt werden. Anschließend soll dieses zum Allylalkohol **221a** bzw. **221b** reduziert werden, um das Intermediat **222** analog zum ersten Syntheseplan zu erhalten (Schema 58). Die nachfolgenden Schritte bis zum Cripowellin (**38**) sind identisch mit denen des ersten Syntheseplans.

### 3.3. Synthesepplan

---

#### Dioxan

Die gleichen Synthesepplansequenzen zum Cripowellin-Aglycon (**38**) sollen mit den Dioxanbausteinen **218** bzw. **219** über das Schlüsselintermediat **236** erprobt werden (Schema 59).



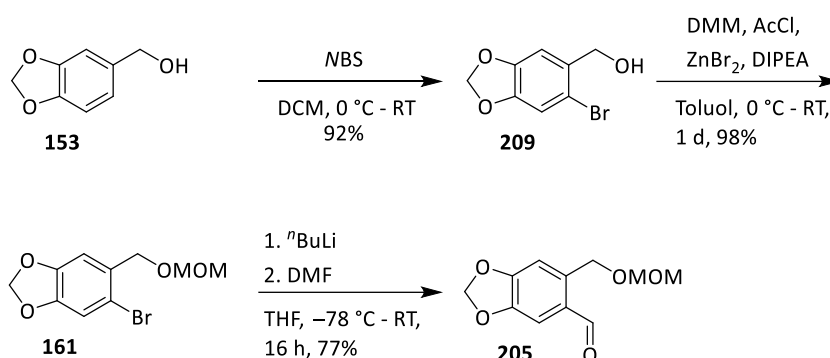
Schema 59: Synthesepplan zum Cripowellin-Aglycon (**38**) über das Dioxan.

Beide Bausteine, Dioxolan und Dioxan, sollen hinsichtlich ihrer Eignung (z. B. Ausbeute, Reaktivität) für die Synthese miteinander verglichen werden.

### 3.4. Synthese des Aromatensegments

#### 3.4.1. Horner-Olefinierung-Baustein 1

Zur Darstellung des aromatischen Bausteins für die *Horner-Olefinierung* wurde als Ausgangsmaterial Piperonylalkohol (**153**) verwendet (Schema 60).



Schema 60: Synthese von Aldehyd **205** über drei Stufen ausgehend von Piperonylalkohol (**153**).

Der hier erforderliche MOM-geschützte Piperonylaldehyd (**205**) wurde entsprechend der Vorschrift von *Vanecek*<sup>[80]</sup> bzw. *Sperner*<sup>[79]</sup> in einer Ausbeute von 69% über drei Stufen dargestellt. Dies beinhaltete die *NBS*-Bromierung des Kerns **209**, die Erzeugung des MOM-Ethers **161** aus dem primären Alkohol und die anschließende Formylierung **205**. Dabei wurde die Alkoholgruppe mit dem in vorherigen Arbeiten bewährten MOM-Ethern geschützt. Das Reagenz DMM wurde *in situ* hergestellt, um die Handhabung mit dem kanzerogenen Reagenz auf ein Minimum zu beschränken.

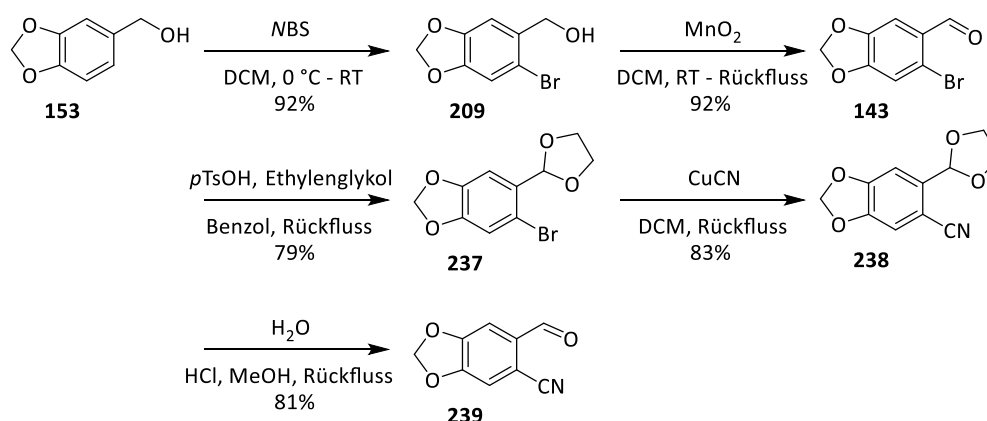
#### 3.4.2. Horner-Olefinierung-Baustein 2

Anstelle einer MOM-Gruppierung kann alternativ ein Nitril vorab in den aromatischen Aldehydbaustein eingebaut werden, dass in einer späteren Reduktionsreaktion zum primären Amin reduziert werden kann. Zur Darstellung des 2-Cyanopiperonals (**239**) wurde die Reaktionsvorschrift von *Sperner* als Vorlage genutzt.

Als Ausgangsmaterial diente ebenfalls Piperonylalkohol (**153**), der im ersten Schritt zum 2-Brompiperonylalkohol (**209**) bromiert wurde. Anschließend folgte die Braunsteinoxidation zum 2-Brompiperonal (**143**), welcher zum Acetal **237** geschützt wurde.

### 3.4. Synthese des Aromatensegments

In einer *Rosenmund-von-Braun*-Reaktion wurde das Bromid in ein Nitril **238** überführt und durch Öffnen des Acetals das 2-Cyanopiperonal (**239**) in einer Ausbeute von 45% über 5 Stufen erhalten (Schema 61).

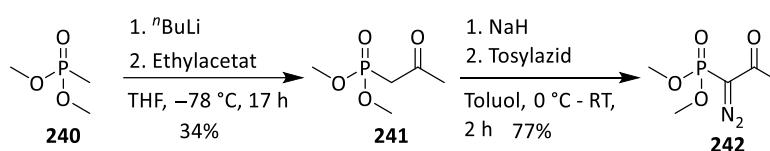


Schema 61: Synthese des 2-Cyanopiperonals (**239**).

#### 3.4.3. Metallorganischer-Kupplungs-Baustein

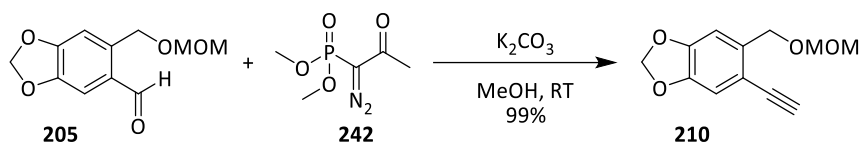
Für eine metallorganische Kupplung wurde der Aldehyd **205** über zwei unterschiedliche Wege in ein Alkin umgesetzt.

Ausgehend vom Aldehyd **205** wurde der Alkin-Baustein mit dem zuvor hergestellten *Bestmann-Ohira*-Reagenz zum endständigen Alkin **210** umgesetzt. Das *Bestmann-Ohira*-Reagenz **242** wurde in zwei Schritten ausgehend von Methanphosphonsäureester (**240**) nach der Vorschrift von *Pietruszka & Witt*<sup>[88]</sup> synthetisiert (Schema 62).



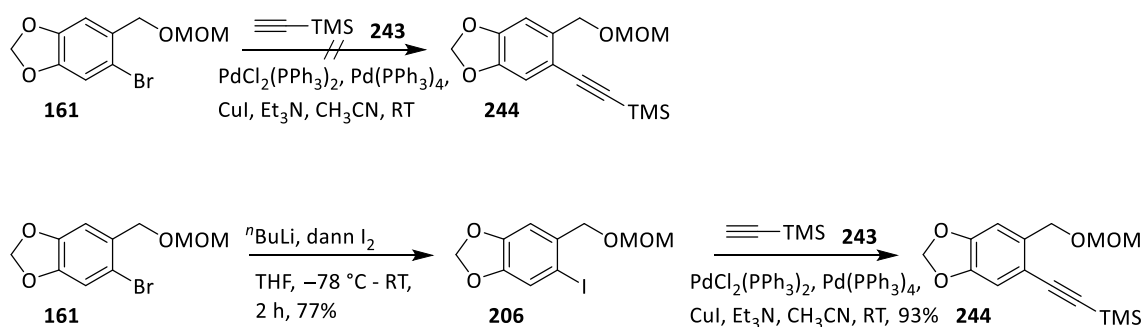
Schema 62: Synthese des *Bestmann-Ohira*-Reagenz nach einer Synthesevorschrift *Pietruszka & Witt*.<sup>[38,89]</sup>

Die Literaturausbeute von 39% über zwei Schritte konnte mit 25% annähernd reproduziert werden. Die Reaktionsführung zum Alkin **210** erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Kümmerer*<sup>[58]</sup>, welche das Produkt in einer nahezu quantitativen Ausbeute lieferte (siehe Schema 63).



Schema 63: Synthese des Alkins **210** nach einer Synthesevorschrift von Kümmerer.<sup>[90]</sup>

Alternativ sollte das Alkin **210** ausgehend vom MOM-geschützten Brompiperonylalkohol **161** in einer *Sonogashira*-Kupplung mit TMS-Acetylen **243** dargestellt werden. Ausgehend vom Bromderivat **161** scheiterte die *Sonogashira*-Kupplung nach *Fischer et al.*<sup>[91]</sup> und das gewünschte TMS-geschützte Alkin **244** wurde nicht erhalten (Schema 64).



Schema 64: Synthese des Alkins **244** in einer *Sonogashira*-Kupplung nach einer Synthesevorschrift von *Tsuji*.<sup>[92]</sup>

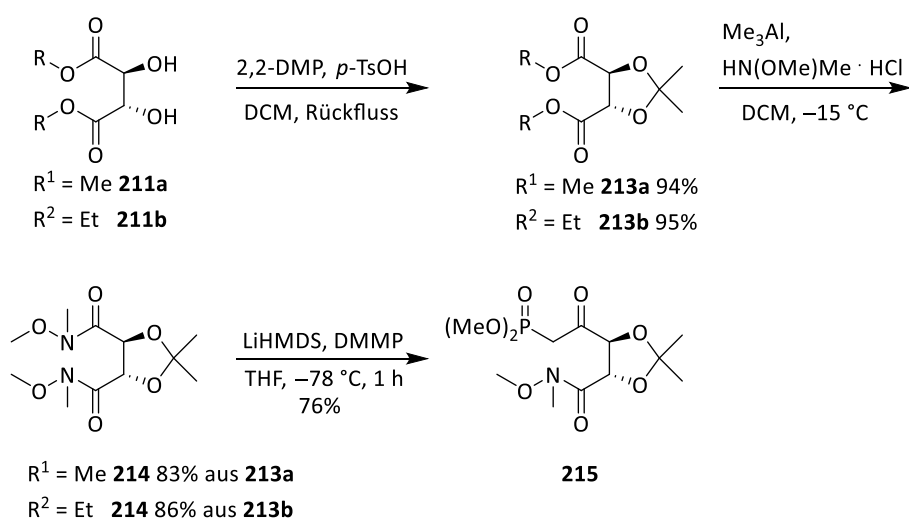
Zur Erhöhung der Reaktivität des Arylhalogenids wurde Bromid **161** mit <sup>n</sup>BuLi metalliert. Nach der anschließenden Zugabe von Iod wurde das gewünschte Benzyljodid **206** in einer Ausbeute von 77% isoliert. Die Umsetzung des MOM-geschützten 2-Iodpiperonylalkohols **206** lieferte mit einer Ausbeute von 72% über zwei Stufen erfolgreich das TMS-geschützte Alkin **244** (Schema 64).

Ein Vergleich der Ausbeuten zeigt, dass zur Herstellung des Alkins **210** die Reaktion mit dem *Bestmann-Ohira*-Reagenz gegenüber der Reaktion über die *Sonogashira*-Kupplung vorteilhafter ist. Ausgehend vom Piperonylalkohol (**153**) lässt sich das Alkin mit dem *Bestmann-Ohira*-Reagenz in einer Ausbeute von 69% über 4 Stufen und über die *Sonogashira*-Kupplung in einer Ausbeute von 50% über 5 Stufen herstellen.

### 3.5. Darstellung der Dioxolan- und Dioxan-Bausteine

Unter Anwendung einer „ex-chiral-pool“-Strategie werden die Konfigurationen der beiden Alkohole des Zielmoleküls durch den unnatürlichen D-(–)-Weinsäure-diester an der C-14- und C-15-Position a priori festgelegt.

#### 3.5.1. Dioxolan-Baustein



Schema 65: Synthese des Dioxolans **215** über drei Schritte.

Für die Kupplung des Bausteins **215** wurde zunächst nach der Synthese von *Gao*<sup>[93]</sup> die unnatürlichen D-(–)-Weinsäure-dimethylester (**211a**) oder D-(–)-Weinsäurediethylester (**211b**) mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure zum Ketal **213a - b** geschützt. Das ketalgeschützte Derivat konnte sowohl aus dem Methyl- als auch Ethylester in hohen Ausbeuten erhalten werden. Hierbei war es unerheblich, ob katalytisch *p*-Toluolsulfonsäure oder Camphersulfonsäure verwendet wurde.

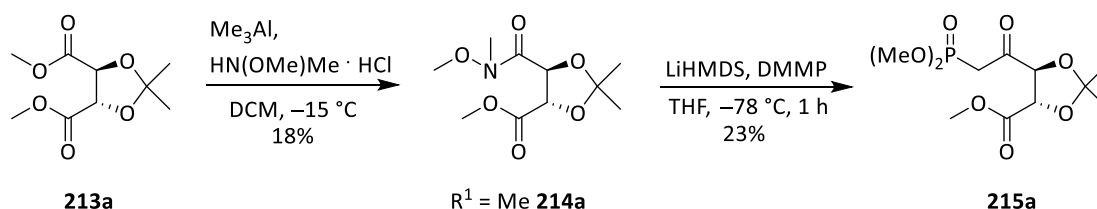
Zur Darstellung des Weinrebamids **214** wurden die Ester mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und Trimethylaluminium umgesetzt. Das Weinrebamid wurde nach *Olpp*<sup>[94]</sup> aufgebaut. *Olpp* beobachtete, dass höhere Ausbeuten als die des veröffentlichten Verfahrens von *Nugie*<sup>[95]</sup> erhalten werden, vorausgesetzt die Temperatur wird während der gesamten Reaktion und der Aufarbeitung unter  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  gehalten (Schema 65).

Diese Beobachtung konnte bestätigt werden. Während bei einer Temperatur von 0 °C nur wenig oder kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurden bei niedrigen Temperaturen zwischen –10 °C - –15 °C Ausbeuten von 83% beim Methylester **213a** und 86% beim Ethylester **213b** erhalten.

Die gleichen oben genannten Ausbeuten wurden auch erzielt, wenn die Äquivalente von dem eingesetzten Trimethylaluminium und *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid von jeweils 4 Äquivalenten auf 3 Äquivalente reduziert wurden.

Das Ketophosphonat **215** zur Kupplung via *Horner*-Olefinierung wurde mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid und DMMP aus dem Weinrebamid **214** nach *Prasad*<sup>[96]</sup> dargestellt.

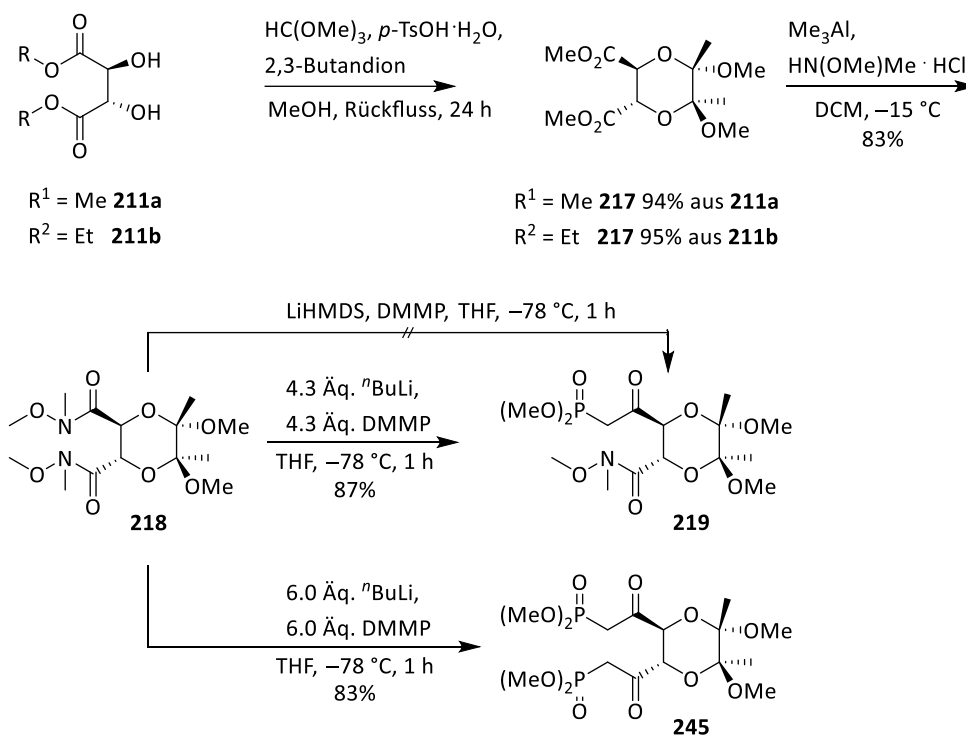
Wenn vom Trimethylaluminium und *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid nur jeweils 2 Äquivalente verwendet wurden, so bildete sich nur das Monoweinrebamid **214a** mit dem Methylester. Die Reaktion mit 2 Äquivalenten wurde nur am Methylester **213a** erprobt. Das jeweilige Ketophosphonat **215a** wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen nach *Prasad*<sup>[96]</sup> dargestellt (Schema 66).



Schema 66: Synthese des Dioxolans **215a** über drei Schritte.

## 3.5.2. Dioxan-Baustein

Alternativ wurde statt dem Dioxolan **213** das Dioxan **217** aus 2,3-Butandion, Orthoameisensäuretrimethylester und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat nach *Barlow*<sup>[97]</sup> hergestellt (Schema 67).



Schema 67: Synthese des Dioxan-Bausteins **219**.

Das Weinrebamid **218** aus dem Methylester **217** des Dioxans wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen nach *Olpp*<sup>[94]</sup> in einer Ausbeute von 83% erhalten.

Unter den Reaktionsbedingungen die zum Monoketophosphonatdioxolan führten, wurde versucht, das Monoketophosphonat **219** aus dem Weinrebamid **218** des Dioxans zu generieren. Selbst bei Verlängerung der Reaktionszeit wurde lediglich das Edukt **218** zurückgewonnen.

*Trippe*<sup>[98]</sup> konnte aus einem Weinrebamid unter Verwendung von 6.0 Äquivalenten *n*-Buthyllithium und unter Verwendung von 5.5 Äquivalenten DMMP ein ω-Aryl-Phosphonat erhalten.

Unter den Reaktionsbedingungen von *Trippe* ließ sich das Diketophosphonat **245** darstellen. Wurden die Äquivalente jedoch sowohl von dem *n*-BuLi wie dem DMMP auf 4.3 Äquivalente reduziert, konnte das Monophosphor-Produkt **219** in hohen Ausbeuten von 87% generiert werden (siehe Schema 67).

*Trippe* konnte ein Ketophosphonat schon aus einem Methylester synthetisieren, indem er dieses mit jeweils 6.5 Äquivalenten *n*-BuLi und DMMP umsetzte. Die hier getestete Reaktion führte weder für den Dioxolanester noch für den Dioxanester zum Erfolg.

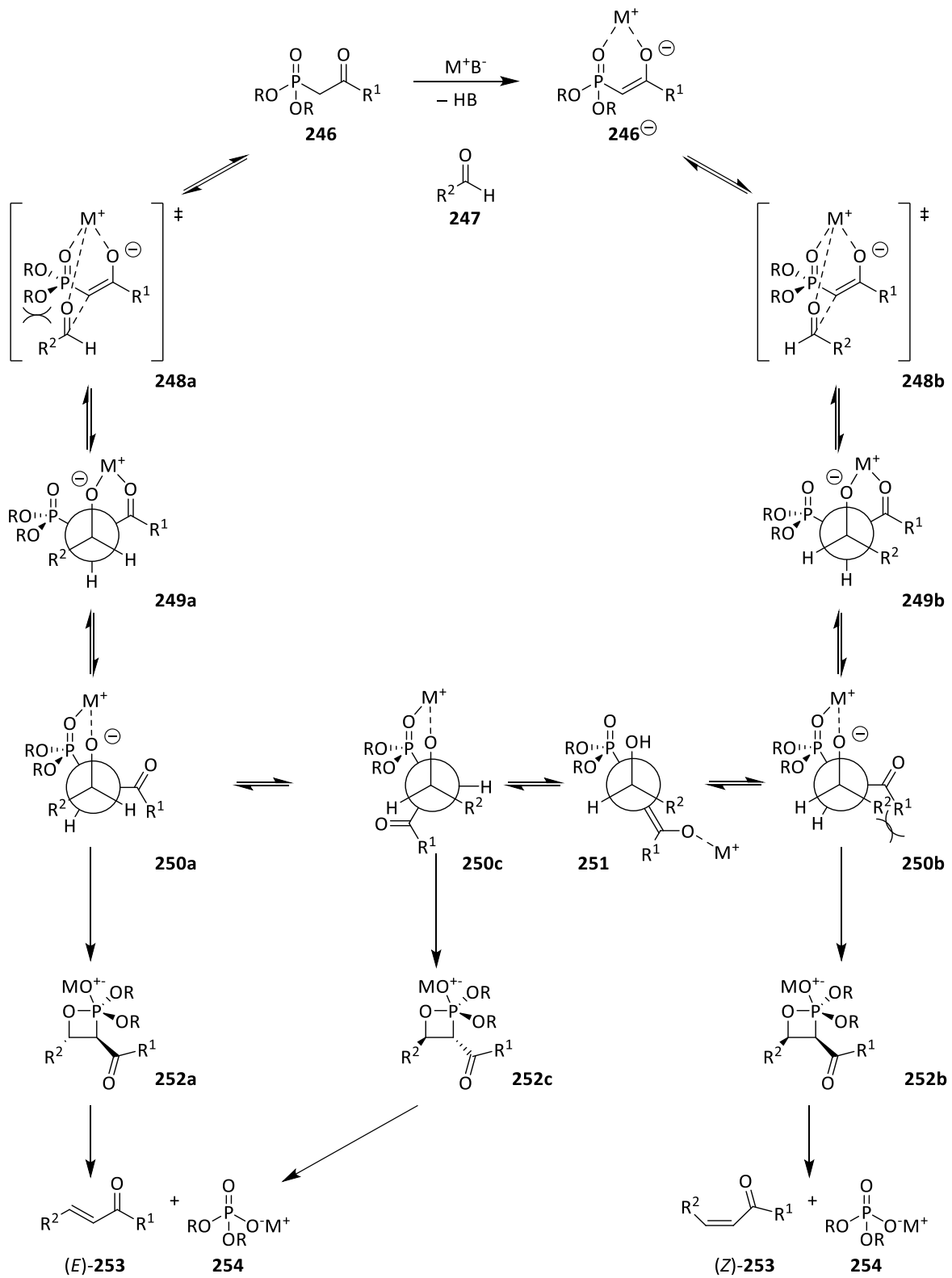
### 3.6. Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung

Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton wurde in dieser Arbeit über eine Olefinierungsreaktion nach den Bedingungen einer *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion erhalten.

Die *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion (kurz *HWE*-Reaktion) ist eine Olefinierung, bei der stereoselektiv (*E*)- bzw. (*Z*)-Alkene entstehen. Hierbei reagieren Anionen von  $\beta$ -Keto- oder  $\alpha$ -(Alkoxy-carbonyl)phosphonsäuredialkylestern mit einem Aldehyd oder Keton zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen.

Die *Horner*-Olefinierung wurde 1958 von *L. Horner* veröffentlicht und von *Wadsworth* und *Emmons* weiterentwickelt. Sie stellt eine modifizierte Variante der *Wittig*-Reaktion dar, deren Reaktionsmechanismus noch nicht genau bekannt ist. Es werden folgende Schritte vermutet (siehe Schema 68)<sup>[1]</sup>:

### 3.6. Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung



Schema 68: Vermuteter Mechanismus der Horner-Olefinierung.

Zunächst erfolgt die Deprotonierung der  $\beta$ -Ketophosphonate **246** an der  $\alpha$ -Position des Kohlenstoffs. Derartige  $\beta$ -Ketophosphonate können mit starken Alkalimetallbasen wie Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder Kaliumhexamethyldisilazid deprotoniert werden, um Anionen vom Enolattyp zu generieren, die gut mit Aldehyden oder Ketonen zu (*E*)-Alkenen reagieren. Das Gegenion  $M^+$  kann eine Chelatisierung zwischen den beiden Carbonylsauerstoffen bei der Annäherung der Reaktionspartner unterstützen.

Eine Annäherung des Phosphonats **246**<sup>⊖</sup> an den Aldehyd **247** ist in Bezug auf die Orientierung des Aldehyds von beiden Seiten möglich, sodass der Rest  $R^2$  des Aldehyds zum Phosphonat oder zur Enolatgruppierung ausgerichtet ist.

Bei der ungünstigeren Annäherung des Aldehyds **247** mit dem Phosphonat **246**<sup>⊖</sup> im Übergangszustand **248a** stoßen sich die Substituenten aufgrund sterischer Hinderungen ab. Dies kann beim Durchlaufen von dem Übergangszustand **248b** vermieden werden. Es kommt zu den Additionsprodukten **249a** bzw. **249b**.

Bei dem Produkt **249a** findet eine Rotation in die ekliptische Konformation **250a** statt, sodass der große Rest  $R^2$  und  $R^1$  jeweils über einem Wasserstoffatom stehen.

Bei dem Produkt **249b** ist die ekliptische Konformation **250b** ungünstiger, weil der Substituent  $R^2$  über  $R^1$  steht. Da aber alle Reaktionen im Gleichgewicht stehen, ist aufgrund der repulsiven Wechselwirkung der Substituenten von Aldehyd- und  $\beta$ -Carbonyl-Komponente eine Rückreaktion von **250b** zum energetisch günstigeren Alkoholat **250a** bei höheren Temperaturen möglich.

Die  $\beta$ -Alkoxyphosphonate **250a + b** stellen ebenfalls starke Basen dar und kann das in  $\alpha$ -Stellung stehende Methinproton zum Phosphonester abstrahieren. Die anschließende Reprotonierung von **251** erzeugt vorzugsweise das mit minimierter sterischer Hinderung epimere Zwischenprodukt **250c**.

Aus den  $\beta$ -Ketophosphonaten **250a - c** bildet sich durch die Affinität zwischen Sauerstoff und Phosphor das jeweilige Oxaphosphethan **252a - c**. Die folgende [2+2]-Cycloreversion ist irreversibel und führt neben dem Phosphorsäureestersalz **254** ausgehend von **252a** und **252c** relativ schnell zu den (*E*)-konfigurierten Olefinen (*E*)-**253** und

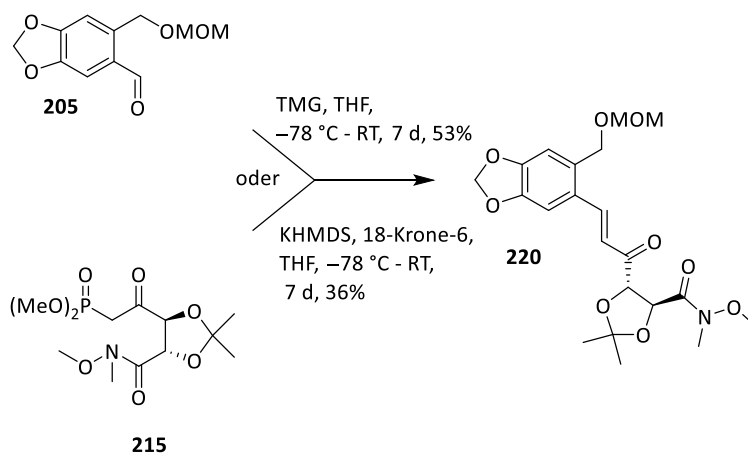
### 3.6. Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung

ausgehend von **252b** zu den (*Z*)-konfigurierten Olefinen (*Z*)-**253**, wenn nicht-stabilisierte reaktive Phosphorenolate ( $R = \text{Ph}, \text{Ar}, \text{CH}_2\text{CCl}_3$ ) verwendet werden.

(*E*)-Alkene resultieren durch den Einsatz weniger reaktiver Phosphorspezies ( $R = \text{Alkyl}$ ), da diese durch Umprotonierung *trans*-ständige Oxaphosphethane bilden, welche weiter zu (*E*)-Alkenen reagieren. Des Weiteren führen große Reste am Phosphonat oder sterisch anspruchsvolle Reste am  $\alpha$ -Kohlenstoff des Aldehyds zum *trans*-Produkt. Höhere Reaktionstemperaturen und längere Reaktionszeiten fördern dieses ebenso.<sup>[1]</sup>

#### 3.6.1. Dioxolan

Für die *HWE*-Reaktion zwischen dem Dioxolan-Phosphonat **215** und dem Aldehyd **205** (Schema 69) wurde eine Reihe von unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, angelehnt an die Reaktionsbedingungen von *Trippe*, getestet (siehe Tabelle 6).



Schema 69: Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons ausgehend von dem Dioxolan **215** nach einer Synthesevorschrift von *Trippe*.<sup>[98,99]</sup>

Die Umsetzung mit Cäsiumcarbonat als Base führte in dieser Arbeit zu keinem *Horner*-Produkt. Ebenfalls konnte bei der Verwendung von der klassischen Alkalimetallbase NaH wie auch mit LDA und TMEDA als Ligand kein Umsatz festgestellt werden. Die beiden Edukte **205** und **215** wurden bei diesen Reaktionen größtenteils reisoliert.

Tabelle 6: Getestete Reaktionsbedingungen der HWE-Olefinierung ausgehend von dem Dioxolan **215** zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons

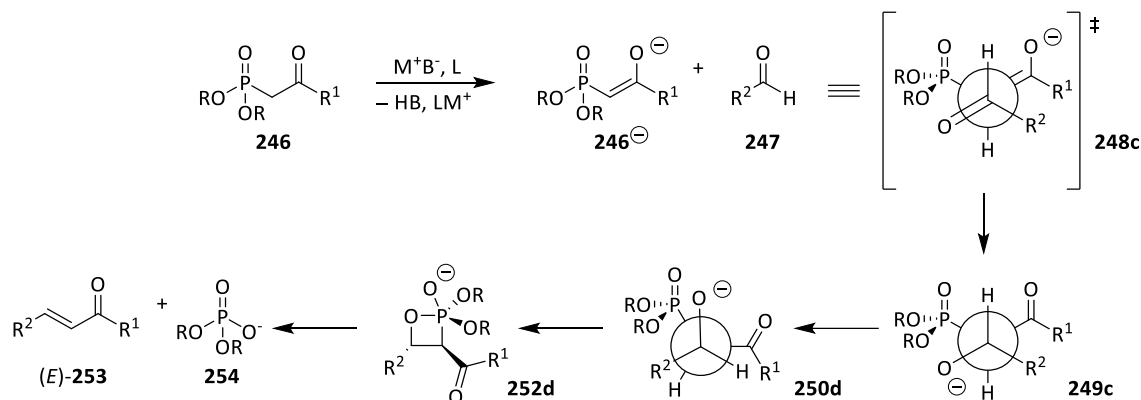
Ansatz	Lösungsmittel	Additiv	Base	Reaktionszeit	Ausbeute <b>220</b>
1	THF	-	CsCO <sub>3</sub>	7 d	Kein Umsatz
2	MeCN	-	CsCO <sub>3</sub>	7 d	Kein Umsatz
3	THF	-	TMG	7 d	53%
4	THF	-	TMG	4 d	38%
5	THF	-	TMG	14 d	49%
6	MeCN	-	TMG	7 d	23%
7	THF	18-Krone-6	KHMDS	7 d	36%
8	MeCN	18-Krone-6	KHMDS	7 d	18%
9	THF	TMEDA	LDA	7 d	Kein Umsatz
10	THF	-	NaH	7 d	Kein Umsatz

Ein Umsatz zum *Horner*-Produkt wurde bei der Verwendung der Base KHMDS mit dem Liganden 18-Krone-6 (Ausbeute 36%) und mit TMG als Base in der höchsten Ausbeute von 53% erzielt.

Durch die Verwendung des Kronenethers als ein mehrzähliger Ligand wird das zu chelatisierende Metallion der eingesetzten Base (z. B. K<sup>+</sup>) zur Deprotonierung des Phosphonats **246** komplexiert. Das hat zur Folge, dass die negative Ladung des Phosphonatenolats ohne das Metallion weniger gut stabilisiert ist und ein offener Übergangszustand durchlaufen wird. Im Übergangszustand **248c** nähert sich der Aldehyd **247** so an, dass es zur geringsten sterischen Hinderung von Rest R<sup>2</sup> und den Resten des Phosphonates kommt und der Abstand der elektronenreichen Sauerstoffzentren aus Enolat und Aldehyd maximal ist. Nach dem nucleophilen Angriff zu **249c** erfolgt eine Rotation in die sterisch günstigere ekliptische Konformation **250d**, bei denen der große Rest R<sup>2</sup> und R<sup>1</sup> jeweils über einem Wasserstoffatom stehen (siehe Schema 70).

### 3.6. Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung

Aus dem  $\beta$ -Ketophosphonat **250d** bildet sich durch die Affinität zwischen Sauerstoff und Phosphor das Oxaphosphethan **252d**. Die folgende [2+2]-Cycloreversion ist irreversibel und führt neben dem Phosphorsäureestersalz **254** relativ schnell zum *trans*-konfigurierten Produkt (*E*)-**253**.



Schema 70: Vermuteter Mechanismus der Horner-Olefinierung ohne Metallion.

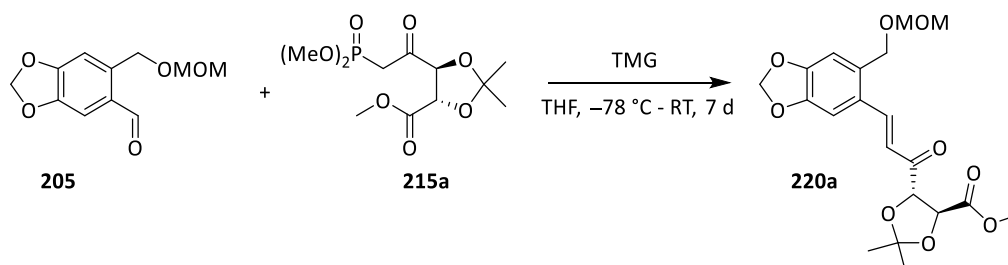
Durch Verlängerung der Reaktionszeit konnte die Ausbeute nicht gesteigert werden. Hingegen führte eine Verkürzung zu geringfügigen Ausbeuteneinbußen.

Ein Wechsel des Lösungsmittels führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Es konnte nur der Aldehydbaustein zum größten Teil reisoliert werden (29% bei der Verwendung von TMG, 50% bei der Verwendung von KHMDS). Der Phosphonatbaustein konnte nicht reisoliert werden. Vermutlich reagiert das sich aus dem Phosphonatbaustein bildende Enolat intermolekular mit einem zweiten  $\beta$ -Ketophosphonat ab, was einerseits die moderaten Ausbeuten und andererseits das in der Regel nicht wiederzufindende Phosphonatedukt begründen könnte. Des Weiteren könnte das Phosphorenolat epimerisieren. Das epimerisierte Enolat kann langsamer mit dem Aldehyd reagieren und sich aufgrund der langen Reaktionszeit zersetzen.

Zusammenfassend stellt die Kombination aus TMG in THF die beste Wahl der Reaktionsbedingungen für die *HWE*-Reaktion dar, da sowohl bei TMG als auch bei KHMDS die Verwendung des Lösungsmittels Acetonitril zu niedrigeren Ausbeuten führte. Die milden Reaktionsbedingungen nach *S. Masamune* und *W. R. Roush*<sup>[100]</sup> und *P. Helquist*<sup>[101]</sup> erbrachten keinen Umsatz.

Methylester

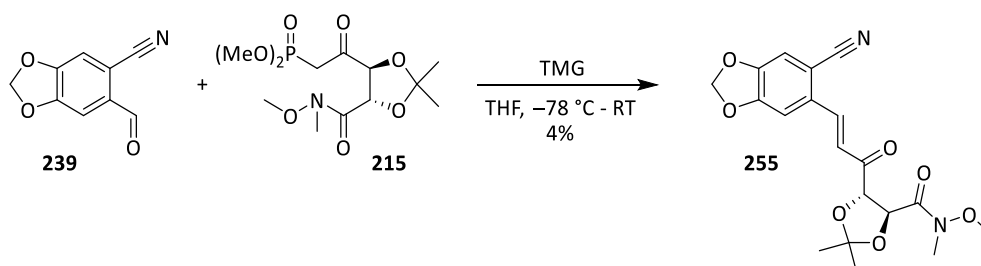
Die Reaktion wurde zusätzlich mit dem Phosphonat **215a** (Methylester) erprobt. Hierbei konnte die Kupplung nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Schema 71).



Schema 71: Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons ausgehend vom Dioxolan **215a** nach einer Synthesevorschrift von Trippe.<sup>[98,99]</sup>

Nitril

Mit dem Nitril-Baustein **239** lieferte die *HWE*-Olefinierung das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **255** in einer niedrigen Ausbeute von 4% (Schema 72).



Schema 72: Synthese der Bausteine **239** und **215** in einer *HWE*-Reaktion zum Kupplungsprodukt **255**.

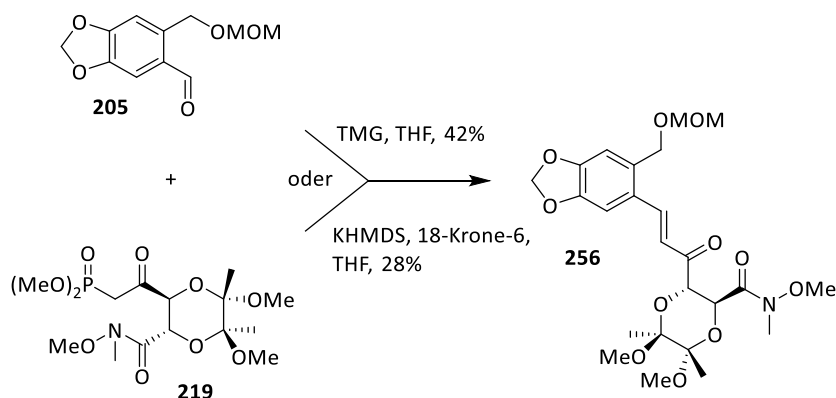
Bei dem Benzonitril **239** üben die Dioxolengruppen einen +M-Effekt aus und die Nitrilgruppe einen -M-Effekt. Durch die elektronenziehende Wirkung wird die Elektrophilie des Aldehyds gestärkt. Dadurch müsste die Reaktion besser ablaufen als mit dem Aldehydbaustein **205**, welcher in *ortho*-Position eine Alkylgruppe trägt. Die Cyanogruppierung steht in *ortho*-Position zum Aldehyd, welche aufgrund sterischer Wechselwirkungen die Annäherung des Phosphonats behindern könnte. Die MOM-Gruppierung ist flexibler. Dadurch kann der Aldehyd sterisch abgeschirmt für das Phosphonatnucleophil sein, sodass die Reaktion langsamer ablaufen kann. Weitere Reaktionsbedingungen zur Steigerung der Ausbeute wurden nicht getestet.

Eine zu testende *Wittig*-Reaktion könnte anstelle einer *Horner*-Olefinierung eine Alternative darstellen.

### 3.6. Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung

#### 3.6.2. Dioxan

Für das Dioxan **219** (Schema 73) wurden ausschließlich Bedingungen getestet, die sich bereits für das Dioxolan **215** als am besten erwiesen haben.



Schema 73: Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons ausgehend vom Dioxan **219**.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen (TMG in THF) wurde mit dem Dioxan **219** die beste Ausbeute erzielt. Die Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel führte zu einer niedrigeren Ausbeute als in THF (Tabelle 7).

Tabelle 7: Getestete Reaktionsbedingungen der HWE-Olefinierung ausgehend von dem Dioxan **219** zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons

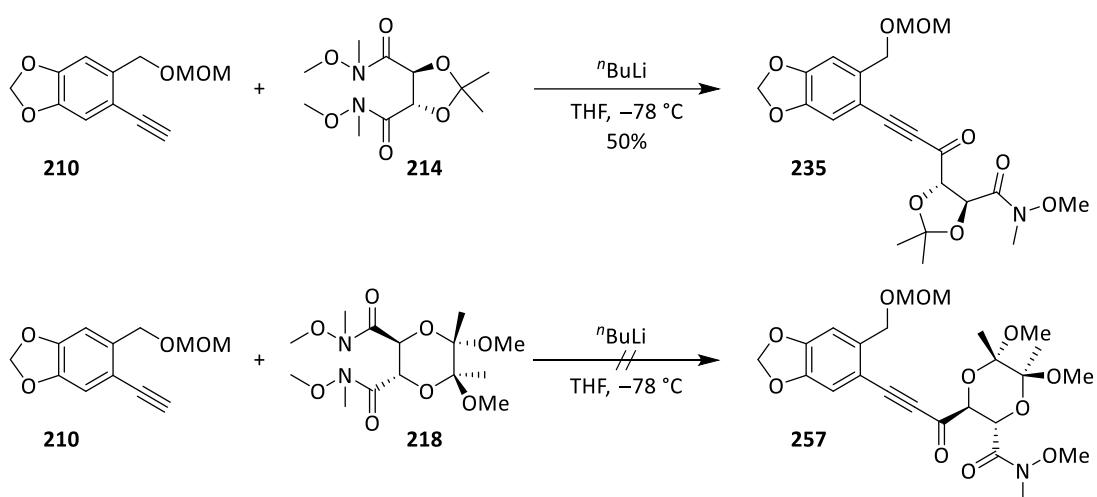
Ansatz	Lösungsmittel	Additiv	Base	Reaktionszeit	Ausbeute <b>256</b>
1	THF	-	TMG	7 d	42%
2	MeCN	-	TMG	7 d	14%
3	THF	18-Krone-6	KHMDS	7 d	9%
4	MeCN	18-Krone-6	KHMDS	7 d	8%
5	THF	-	NaH	7 d	Kein Umsatz

Im Vergleich zum Dioxolan wurden mit dem Dioxan-Derivat niedrigere Ausbeuten erzielt, was auf deren unterschiedliche Strukturen zurückgeführt werden könnte. Das Dioxolan **215** ist mit seinem Fünfring für Reaktionen mit sterisch anspruchsvolleren Basen zugänglicher als das Dioxan **219**, was für die niedrigeren Ausbeuten sprechen könnte. Das Gleiche gilt für die Addition des Enolats an den Aldehyd. Nach der Aufarbeitung wurde zwar der Aldehyd, aber kein  $\beta$ -Ketophosphonat **219** isoliert. Das spricht für eine Zersetzungsreaktion, wie sie bereits für den Dioxolan-Baustein **215** beschrieben wurde.

### 3.7. Kupplung der Bausteine via metallorganischer Kupplung

#### 3.7.1. Alkin

Eine metallorganische Kupplung des Alkins **210** mit dem Weinrebamid des Dioxolans **214** wurde durchgeführt. Hierfür wurde zunächst das Alkin **210** bei niedrigen Temperaturen von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  deprotoniert und im Anschluss der zweite Baustein **214** hinzugegeben. Das Alkinylketon **235** wurde in einer Ausbeute von 50% erhalten (Schema 74).



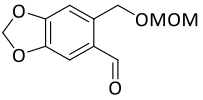
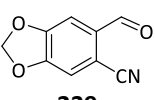
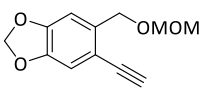
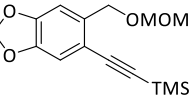
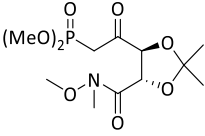
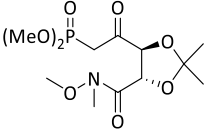
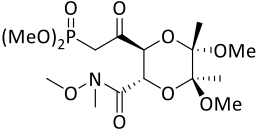
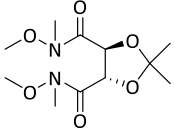
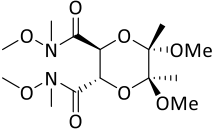
Schema 74: Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts des Cripowellin-Aglycons ausgehend vom Alkin **210** nach Bali und Prasad.<sup>[102]</sup>

Die analoge Kupplung mit dem Weinrebamid des Dioxans **218** zum Keton **257** führte auch bei einer längeren Reaktionszeit zu keinem Umsatz. Die Edukte wurden fast quantitativ zurückgewonnen. Eine Erhöhung der Temperatur, welche zu einem Produktumsatz führen könnte, wurden bisher nicht getestet und könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

### 3.7. Kupplung der Bausteine via metallorganischer Kupplung

Für die Kupplung der Bausteine wurden sechs verschiedene Kombinationen untersucht.

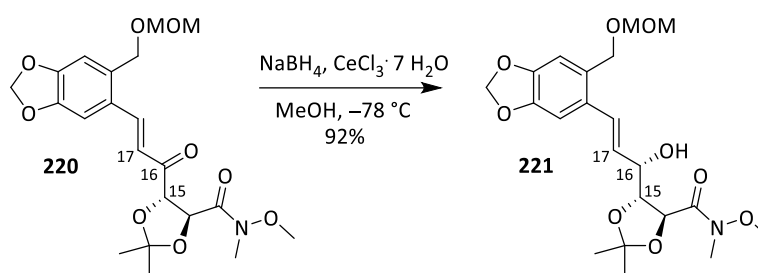
Tabelle 8: Mögliche Kupplungskombinationen

Baustein 1	 <b>205</b>	 <b>239</b>	 <b>210</b>	 <b>244</b>
 <b>215</b>	✓ erfolgreich	✓ erfolgreich	nicht relevant	nicht relevant
 <b>215a</b>	✓ erfolgreich	nicht getestet	nicht relevant	nicht relevant
 <b>219</b>	✓ erfolgreich	nicht getestet	nicht relevant	nicht relevant
 <b>214</b>	nicht relevant	nicht relevant	✓ erfolgreich	nicht getestet
 <b>218</b>	nicht relevant	nicht relevant	✗ nicht erfolgreich	nicht getestet

### 3.8. Reduktionen zum Allylalkohol

#### 3.8.1. Luche-Reduktion mit Dioxolan

Zur selektiven Reduktion des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **220** wurde eine *Luche*-Reduktion durchgeführt. Durch den Zusatz von  $\text{CeCl}_3$  als einen harten *Lewis*-Säure-Katalysator wird die Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  an der Carbonylgruppe in einer 1,2-Reduktion mit höherer Selektivität erzwungen (Schema 75).



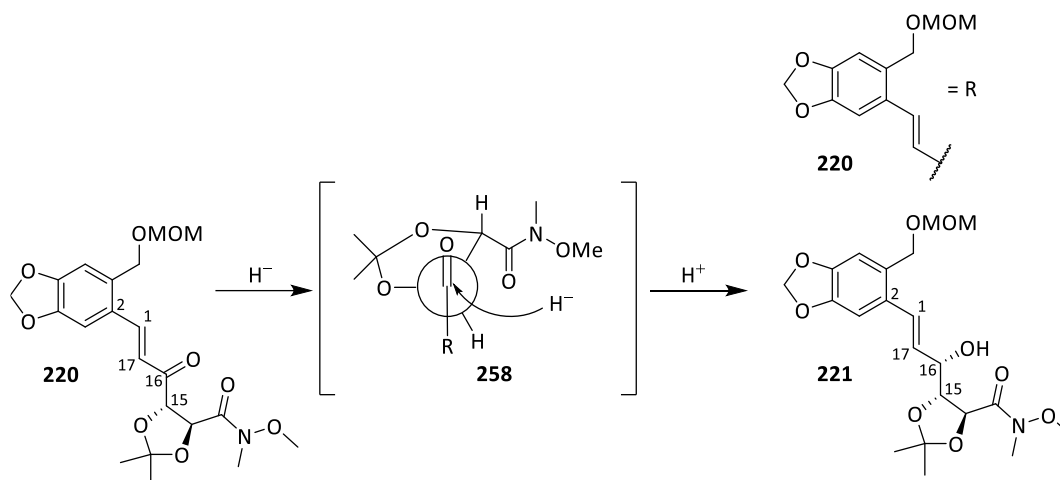
Schema 75: *Luche*-Reduktion der C-1-Position des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **220**.<sup>[89]</sup>

Die Reduktion stellte sich überraschenderweise als hoch stereoselektiv heraus, da offenbar ausschließlich das (*S*)-Diastereomer entstanden ist. Die Stereochemie wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt (siehe Kapitel 3.9.1.2 und 3.11.1).

Die Reduktion der C-16-Position des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **220** zum gewünschten Diastereomer (*S*)-**221** lässt sich mit dem *Felkin-Anh*-Modell erklären. *H. Felkin*<sup>[103]</sup> und *N. T. Anh*<sup>[104]</sup> entwickelten das von *D. J. Cram*<sup>[105,106]</sup> aufgestellte Modell zur Addition von *Grignard*-Verbindungen an  $\alpha$ -chirale Aldehyde und Ketone weiter, sodass mit diesem Modell eine Vorhersage zu der Selektivität nucleophiler Angriffe an  $\alpha$ -chiralen Carbonylverbindungen unternommen werden kann.<sup>[98,107]</sup>

Dazu wird die Konformation der Ausgangsstoffe als *Newman*-Projektion dargestellt, bei der eine große oder elektronegative Gruppe den größten Raum einnimmt und senkrecht zur Carbonylgruppe ausgerichtet ist. Das Nucleophil greift von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite unter Berücksichtigung des *Bürgi-Dunitz*-Winkel an.<sup>[98,107]</sup>

### 3.8. Reduktionen zum Allylalkohol

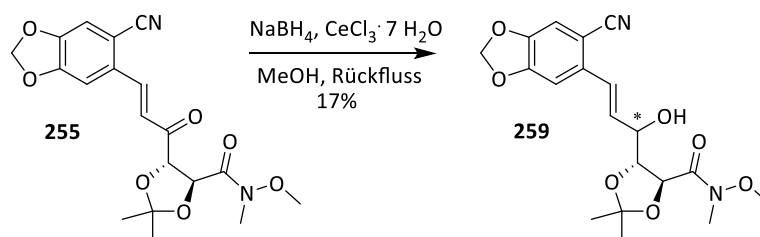


Schema 76: Offenkettiger Übergangszustand nach Felkin-Anh mit Addition eines Hydrid-Ions an C-16.<sup>[107]</sup>

Für die Reduktion des Ketons **220** ergibt sich die in Schema 76 dargestellte Konformation **258**. Der Sauerstoff des Dioxolans bildet neben der Carbonylgruppe die sterisch anspruchsvollste Gruppe und steht senkrecht zur Carbonylgruppe. Das Hydrid-Ion greift nucleophil im *Bürgi-Dunitz*-Winkel auf der Seite mit dem geringeren sterischen Anspruch an, in diesem Fall die Seite mit dem gebundenen Wasserstoffatom und ergibt stereoselektiv den (*S*)-konfigurierten Alkohol **221** in einer Ausbeute von 92%.

#### Nitril

Anstelle des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **220** wurde die *Luche*-Reduktion mit dem Nitril **255** durchgeführt (Schema 77).



Schema 77: *Luche*-Reduktion der C-1-Position am Nitril **255**.<sup>[89]</sup>

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde bei tiefen Temperaturen von  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  nur das Edukt **255** reisoliert. Ein Umsatz konnte erst nach Erhöhung der Temperatur

festgestellt werden. Bei einer Temperatur von 0 °C generierte die *Luche*-Reduktion den Allylalkohol **259** in einer Ausbeute von 13%. Die höchste Ausbeute wurde unter Rückfluss mit einer Ausbeute von 17% erhalten.

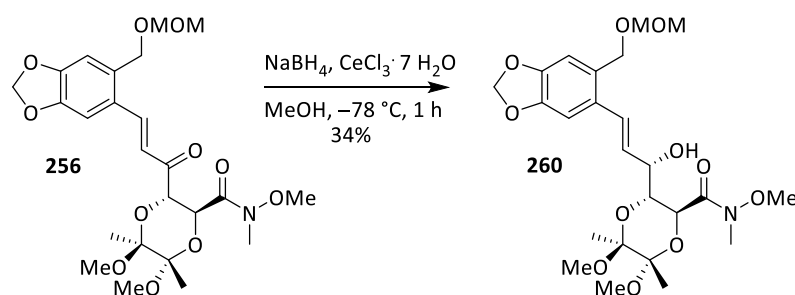
Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Es konnte gezeigt werden, dass durch höhere Temperaturen eine bessere Ausbeute erzielt werden kann. Bei allen getesteten Reaktionen wurde das Edukt **255** wiedergewonnen, welches erneut umgesetzt wurde. Dabei entstand bei allen Reaktionen nur ein Diastereomer des *Luche*-Produkts **259**.

Tabelle 9: Getestete Reaktionsbedingungen der *Luche*-Reduktion in MeOH am  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **255**

Ansatz	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute Edukt	Ausbeute <b>259</b>
1	-78 °C	1 h	58%	-
2	0 °C	1 h	80%	13%
3	RT	1 h	90%	10%
4	RT	16 h	89%	11%
5	Rückfluss	1 h	69%	17%

### 3.8.2. *Luche*-Reduktion mit Dioxan

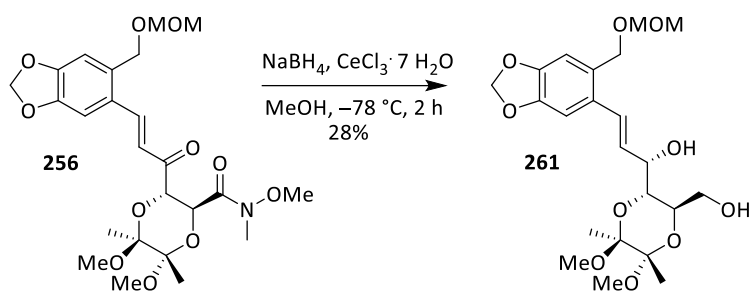
Die *Luche*-Reduktion wurde mit dem Dioxan **256** analog zum Dioxolan **220** durchgeführt. Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton konnte wiederum zum Allylalkohol **260** reduziert werden. Die Ausbeute war signifikant niedriger als mit dem Dioxolan und betrug nur 34% (Schema 78).



Schema 78: *Luche*-Reduktion der C-16-Position des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons des Dioxans **256**.<sup>[89]</sup>

### 3.8. Reduktionen zum Allylalkohol

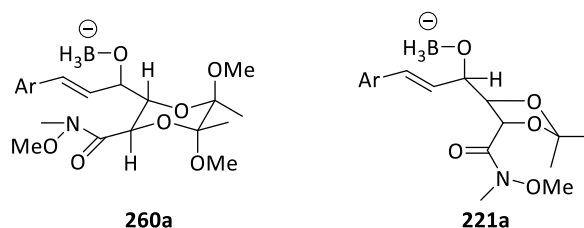
Im Gegensatz zum ungesättigten Keton **220** des Dioxolans führte eine längere Reaktionszeit beim ungesättigten Keton **256** des Dioxans dazu, dass gleichzeitig die Weinrebamidfunktion zum primäre Alkohol **261** reduziert wurde. Bei Verdoppelung der Reaktionszeit von 1 h auf 2 h wurde dieser in einer Ausbeute von 28% gebildet (Schema 79).



Schema 79: Luche-Reduktion der C-16-Position des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons des Dioxans **256**.<sup>[89]</sup>

Mit Hilfe einer Kristallstrukturanalyse konnte gezeigt werden, dass die Luche-Reduktion auch mit dem Dioxan stereoselektiv abläuft (siehe Kapitel 3.9.2.2). Wie bei dem Dioxolan wurde nur das (S)-Diastereomer erhalten.

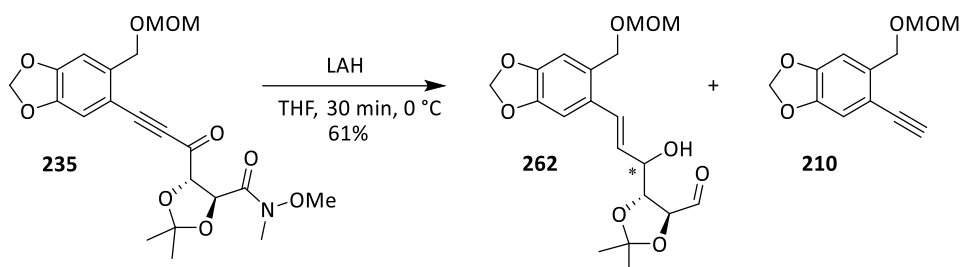
Die Allylalkoholfunktion im Dioxan **260a** und das Weinrebamid stehen im cyclischen System äquatorial gegenüber, sodass ein weiteres Hydrid-Ion an das Weinrebamid abgegeben werden kann. Im Dioxolan **221a** sind beide Substituenten aufgrund der 5-Ringstruktur weiter voneinander entfernt (Schema 80).



Schema 80: Geometrische Darstellung der Reduktion der Weinrebamidgruppe bei äquatorialer Position der Substituenten des Dioxans **260a** im Vergleich zum Dioxolan **221a**.<sup>[89]</sup>

### 3.8.3. Reduktion des Propinylketons

Das Propinylketon **235** soll durch Reduktion in den Allylalkohol **262** überführt werden (Schema 81).



Schema 81: Reduktion des Propinylketons **235** zum Allylalkohol **262**.

In Tabelle 10 sind die verschiedenen Reduktionsversuche in THF aufgeführt.

Tabelle 10: Getestete Reaktionsbedingungen zur Synthese des Allylalkohols **262**

Ansatz	Reduktionsmittel	Äquivalente	Reaktionszeit	Ausbeute 262	Alkin 210
1	LAH	1.5	1 h	61%	38%
2	LAH	3.0	2 h	21%	60%
3	DiBAL-H	1.20	2 h	Edukt <b>235</b> zurückerhalten	
4	Red-Al®	1.20	2 h	Zersetzung des Produkts	
5	At-Komplex	3.89	2 h	Zersetzung des Produkts	

Die Reduktion mit 1.5 Äquivalenten LAH führte bei einer Reaktionszeit von 1 h unter Reduktion der Weinrebamidgruppe zum Allylalkohol **262** mit einer Ausbeute von 61%. Unter anderem wurde das Alkin **210** in einer Ausbeute von 38% zurückgewonnen.

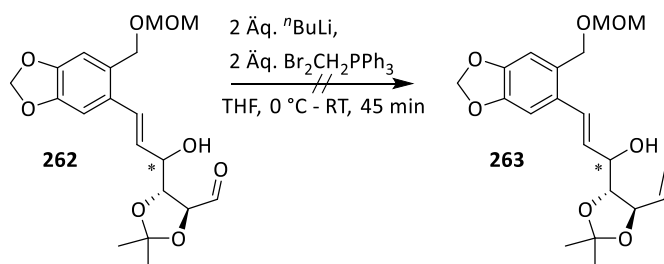
Für einen Vergleich mit dem gewünschten Produkt des Allylalkohols **221** wurden die analytischen Daten aus dem ersten Syntheseweg herangezogen.

Sowohl im NMR-Spektrum des Allylalkohols **221** als auch im NMR-Spektrum des Allylalkohols **262** konnten die Doppelbindungsprotonen nachgewiesen werden. Im Spektrum des Allylalkohols **262** fehlten die Peaks für die Weinrebamidgruppe, jedoch befand sich im Bereich von 10.7 ppm des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums ein Dublett, welches im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum eine Verschiebung von 201.6 ppm aufweist. Dies lässt auf einen Aldehyd schließen, welcher durch die Reduktion mit LAH aus der Weinrebamidgruppe generiert wurde.

### 3.8. Reduktionen zum Allylkohol

Der Ausbeuteverlust der Reaktion kann auf die gewählten reduktiven Reaktionsbedingungen zurückgeführt werden. Das Propinylketon **235** bietet mehrere funktionelle Gruppen an, die unter den gewählten Bedingungen mitreduziert werden können, sodass ein Produktgemisch erzeugt werden kann. Wie sich in diesem Kapitel als auch im Kapitel 3.11.3 zeigte, wurde nicht nur das Propinylketon **235** zum gewünschten Allylkohol **221** reduziert, sondern auch das Weinrebamid. Dabei wurde der Aldehyd generiert.

Der nach der Reduktion des Propinylketons erhaltene Aldehyd des Allylkohols **262** muss für die ausstehenden Reaktionen geschützt werden und sollte mittels Wittig-Reaktion in eine Vinylgruppe **263** überführt werden (Schema 82).



Schema 82: Versuch mittels Wittig-Reaktion, den Aldehyd **262** in einer Vinylgruppe **263** zu schützen.

Die Reaktion wurde nur einmal nach der Reaktionsvorschrift nach *Shelke et al.*<sup>[108]</sup> mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und *n*-BuLi durchgeführt und lieferte nicht das gewünschte Produkt. Andere Reaktionen zur Umsetzung in die Vinylgruppe wurden nicht erprobt.

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass sich der Allylkohol **262** über den Syntheseweg des Propinylketons **235** in einer Ausbeute von insgesamt 17% über 8 Stufen synthetisieren lässt, jedoch unter Verlust der Weinrebamidfunktion.

Allerdings ist die Synthese des Allylkohols **221** vorzuziehen (siehe Kapitel 3.8.1). Dieser kann über 8 Stufen in einer Ausbeute von insgesamt 21% dargestellt werden, wobei die gewünschte Stereoinformation an der sich bildenden Alkoholgruppe selektiv erzeugt wird.

### 3.9. Aufbau der (Iod)lactone als Schlüsselbausteine

#### 3.9.1. Dioxolan

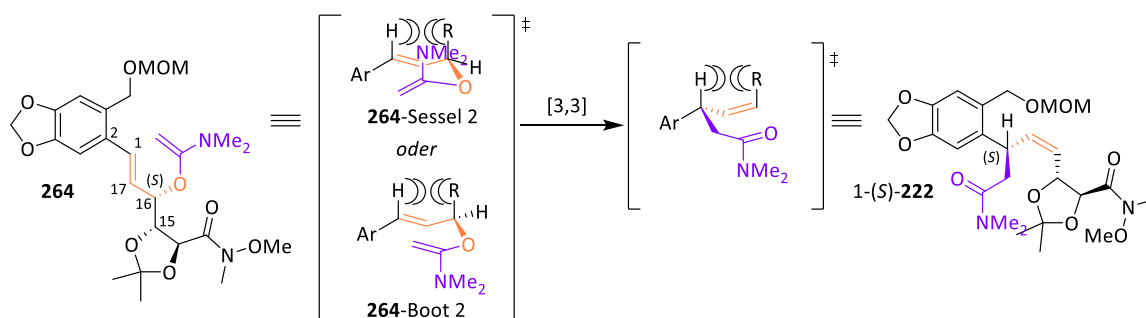
Die folgende Sequenz wurde für den MOM-geschützten-Baustein und den Nitril-Baustein durchgeführt.

##### 3.9.1.1. Eschenmoser-Claisen-Umlagerung

Zum Aufbau des tertiären Zentrums sollte die *Eschenmoser*-Umlagerung<sup>[71,53,72,64]</sup> als Schlüsselschritt im Anschluss an die *Luche*-Reduktion selektiv das (5*R*)-Amid **222** aufgrund der 1,3-Chiralitätstransfers liefern.

Prinzipiell können bei der Umlagerung zwei Konformationen (sesselförmig und bootsförmig) durchlaufen werden.

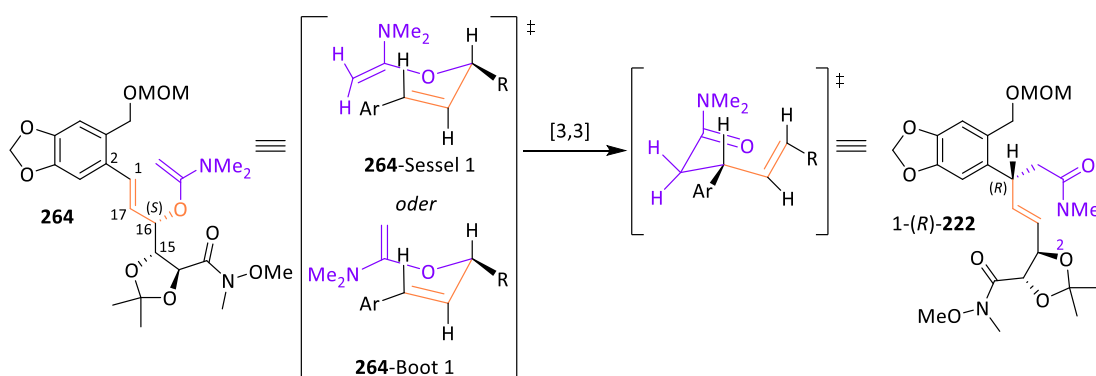
Wird der sechsgliedrige Bootsübergangszustand **264**-Boot 2 oder der Sesselübergangszustand **264**-Sessel 2 (Schema 83) durchlaufen wird, so wird das ungewünschte (5*S*)-(Z)-Olefin **222** gebildet. Beide Übergangszustände Boot 2 und Sessel 2 sind energetisch ungünstig. Beim sechsgliedrigen Bootsübergangszustand **264**-Boot 2 kommt es zur 1,3-Allylspannung zwischen der Doppelbindung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons und der Doppelbindung der Allylgruppe. Zudem stoßen sich die Substituenten, das Wasserstoffatom und der Dioxolanrest R, räumlich ab, weshalb dieser energetisch ungünstig ist. Der Sesselübergangszustand **264**-Sessel 2 ist ebenfalls energetisch ungünstig, da die Dimethylaminygruppe zusätzlich zu den anderen Substituenten axial steht und für räumliche Abstoßung sorgt.



Schema 83: Theoretische Betrachtung der Übergangszustände zum Produkt 1-(*S*)-**222**.

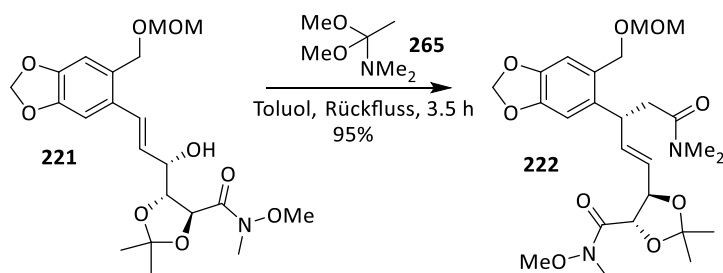
### 3.9. Aufbau der (Iod)lactone als Schlüsselbausteine

Durchläuft die *Eschenmoser*-Umlagerung hingegen den sesselförmigen Übergangszustand **264**-Sessel 1 (bzw. **264**-Boot 1), so nimmt dieser eine gestaffelte, räumlich entzerrtere und damit günstigere Form an, sodass die 1,3-Allylspannung minimal gehalten wird. Die Substituenten stehen weiter voneinander entfernt, wodurch der 1,3-Chiralitätstransfer effektiver und schneller zum gewünschten (5*R*)-(E)-Olefin **222** erfolgt (Schema 84).<sup>[58]</sup>



Schema 84: Theoretische Betrachtung der Übergangszustände zum Produkt 1-(*R*)-**222**.

Die *Eschenmoser*-Umlagerung führte ausgehend vom Allylalkohol **221** in hohen Ausbeuten zum (5*R*)-**222**-Produkt (Schema 85).

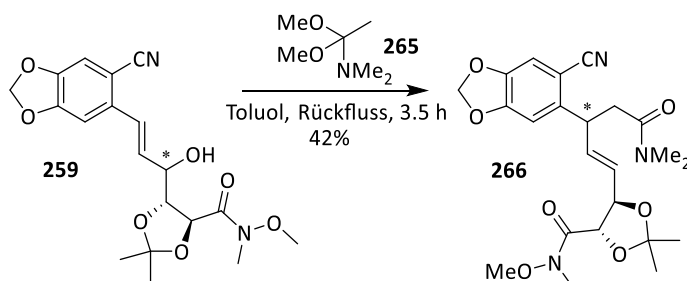


Schema 85: *Eschenmoser*-Umlagerung zum Amid **222** ausgehend vom Dioxolan **221**.

#### Nitril

Die *Eschenmoser*-Umlagerung konnte auch mit dem Nitril-Derivat **259** erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings ließ sich die Stufe nicht aufbereinigen (siehe Schema 86). Nach säulenchromatographischer Trennung war kein Produkt **266**

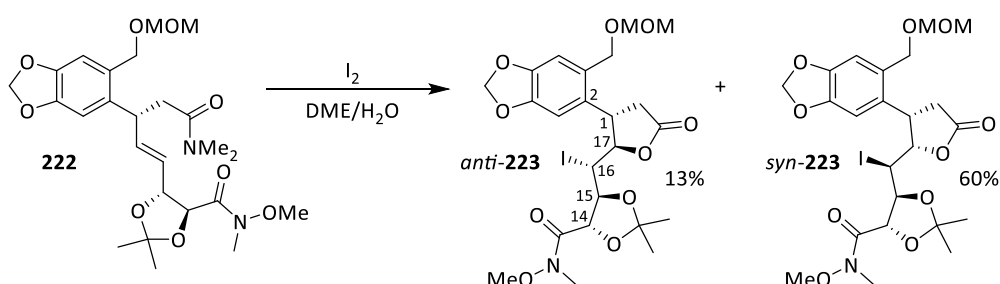
mehr nachweisbar. Daher wurde das Produkt ohne Aufreinigung in der folgenden Iodlactonisierung eingesetzt. Es wurde nur ein Diastereomer bei der *Eschenmoser*-Reaktion erhalten.



Schema 86: *Eschenmoser*-Umlagerung zum Amid **266** ausgehend vom Nitril **259**.<sup>[89]</sup>

### 3.9.1.2. Iodlactonisierung

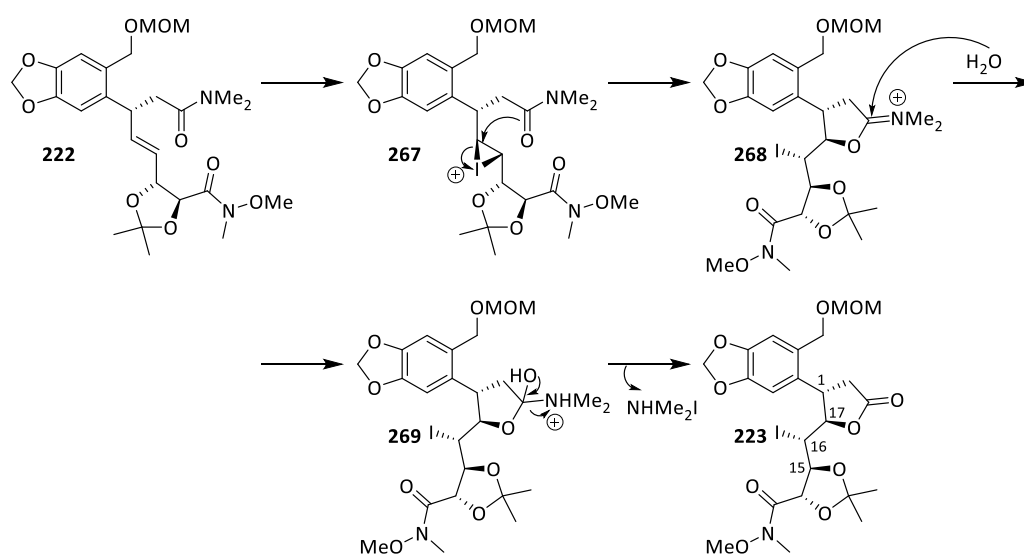
Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der C-1-Position wurde die Iodlactonisierung in Anlehnung an die Reaktionsvorschrift von *Sperner*<sup>[79]</sup> durchgeführt (Schema 87).



Schema 87: Iodlactonisierung zu den beiden Diastereomeren *anti*-**223** und *syn*-**223**.

Hierbei wurde das *Eschenmoser*-Produkt **222** in Gegenwart von Wasser mit Iod umgesetzt, sodass ein Gemisch aus zwei Diastereomeren *anti*-**223** und *syn*-**223** dargestellt wurde. Mechanistisch wird das sich bildende Iodonium-Ion **267** aus der Doppelbindung **222** intramolekular vom Carbonylsauerstoff angegriffen. Das Iminiumion **268** wird nucleophil von Wasser angegriffen, woraufhin nach Umprotonierung zu **269** und Verlust von *N,N*-Dimethylammoniumiodid die Iodlactone **223** gebildet werden. Dabei kommt es zur Ausbildung zweier neuer Stereozentren an den Kohlenstoffatomen C-16 und C-17 (siehe Schema 88).

### 3.9. Aufbau der (Iod)lactone als Schlüsselbausteine



Schema 88: Mechanismus der Iodlactonisierung ausgehend vom Eschenmoser-Produkt **222**.

Es wurden die diastereomeren Iodlactone *syn*-**223** und *anti*-**223** im Verhältnis von 4.55:1 erhalten. Eine Trennung des Diastereomergemischs war mittels HPLC möglich.

Die Trennung der Diastereomere wurde anhand einer Normalphasensäule des Typs *Nucleosil*<sup>®</sup> 50-5, 4 × 250 mm, 5 μm durchgeführt. Die Diastereomerenreinheit des Produktes ergibt sich zu 64% *de*.

Die Bestimmung der Konfiguration, vor allem die für die Synthese wichtige C-1-Position, erfolgte mittels Kristallstrukturanalyse. Die Kristallstrukturanalyse bestätigte die Stereoselektivität des Reaktionsverlaufes und dass zu diesem Zeitpunkt das Kohlenstoffgrundgerüst mit allen dem Naturstoff entsprechenden Stereoinformationen für das Cripowellin aufgebaut wurde (Abbildung 17).

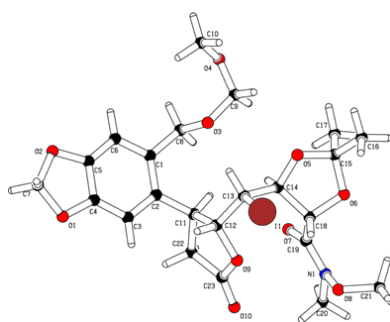
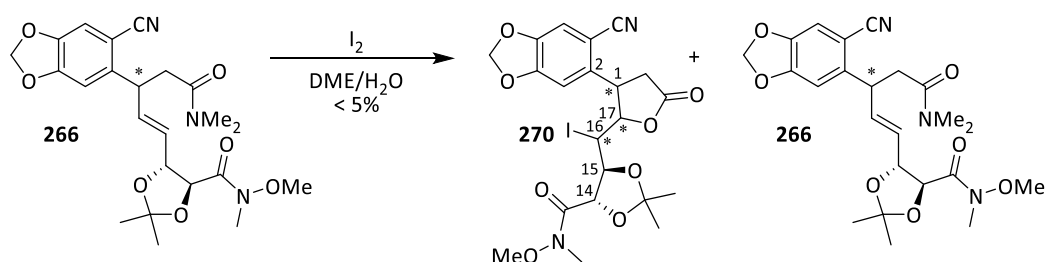


Abbildung 17: Kristallstruktur des Iodlactons *anti*-**223**.

Die Konfiguration der Stereozentren in der C-1-, C-17- und C-16-Position wurde mit Bezug auf die bekannten 14-(*R*),15-(*S*)-Konfigurationen des Dioxolans hergeleitet, die aus dem Naturstoff des unnatürlichen D-(-)-Weinsäure-diester an der C-14- und C-15-Position stammt. Die Stereozentren der C-16- und C-17-Position bilden im Cripowellin die CH<sub>2</sub>-Gruppe an der C-16-Position und die Ketofunktion an der C-17-Position.

### Nitril

Bei der Iodlactonisierung des Nitrils konnte das Iodlacton **270** massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Menge nach der Säulenchromatographie und HPLC-Trennung konnte keine NMR-spektrometrische Aussage getätigt werden. Das Edukt **266** wurde in einer Ausbeute von 48% zurückerhalten (Schema 89).



Schema 89: Iodlactonisierung zum Iodlacton **270** und Edukt **266**.

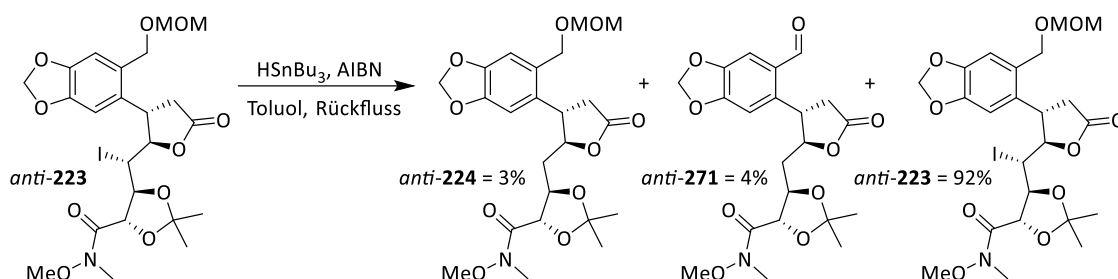
Als zukünftige Optimierung könnte eine höhere Temperatur zur Erhöhung der Ausbeute in Betracht gezogen werden.

#### 3.9.1.3. Dehalogenierung

Um die spätere CH<sub>2</sub>-Gruppe des Cripowellins an der C-16-Position zu erhalten, sollte das Iod an der C-16-Position vorab entfernt werden ohne gleichzeitig Lacton oder Dioxolan unter Ausbildung einer Doppelbindung zu öffnen.

Die Dehalogenierung des Alkyljodids erfolgte mit Bu<sub>3</sub>SnH. Als Radikalkettenstarter wurde AIBN verwendet und als Kettenüberträger fungierte Tributylzinnhydrid. Mechanistisch zersetzt sich AIBN thermisch oder photochemisch zu Stickstoff und zwei Isobutyronitril-Radikalen. Das Isobutyronitril-Radikal überführt Zinnhydrid in ein Tributylstannylnradikal. Durch Abspaltung von Iod durch das Stannylnradikal entsteht ein Alkylradikal. Dieses spaltet ein Wasserstoffradikal vom Tributylzinnhydrid unter Bildung des Produktes und einem weiteren Tributylstannylnradikal ab.

Zunächst wurden beide Iodlactone *anti*- und *syn*-**223** jeweils mit AIBN und Tributylstannan in Toluol unter Rückfluss umgesetzt (Schema 90).



Schema 90: Dehalogenierung des Iodlactons unter Hitze zum Produkt **224**, Edukt **223** und Aldehyd **271**.

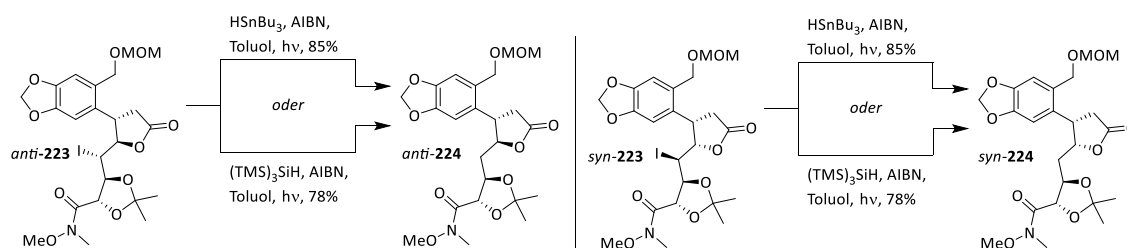
Hierbei wurde nur ein geringer Umsatz des Eduktes festgestellt. Das Reaktionsgemisch des *anti*-Iodlactons **223** wurde einer HPLC-Trennung unterzogen, mit Hilfe derer die Bestandteile Aldehyd *anti*-**271** (4% Ausbeute - Spaltung an der ehemaligen MOM-Gruppe), gewünschtes Produkt *anti*-**224** (3% Ausbeute) und 92% Edukt *anti*-**223** identifiziert werden konnten.

Das Produktgemisch des Iodlactons *syn-223* wurde keiner HPLC-Trennung unterzogen. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich das analoge Produktgemisch gebildet hat, da sich im NMR-Spektrum Peaks im Tieffeldbereich von 10.4 ppm zeigten, die für einen Aldehyd sprechen.

Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 2 Tage bzw. 7 Tage ergab keinen signifikanten Produktgewinn. Der Aldehyd **271** wird voraussichtlich durch radikalischen Abbau der MOM-Gruppierung über ein stabilisiertes Benzylradikal gebildet.

Statt der thermischen Aktivierung des Katalysators AIBN wurde alternativ die photochemische Aktivierung mit einer UV-Lampe von *Kessil PR 160L* im Wellenlängenbereich 370 nm verwendet. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h in Toluol bei Raumtemperatur bestrahlt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Abtrennung von Stannan) wurde das Produkt **224** in einer Ausbeute von 85% generiert.

Die Aktivierung über UV-Licht erwies sich als eine einfache und zuverlässige Verbesserung, die das dehalogenierte Produkt in deutlich höheren Ausbeuten und ohne Nebenprodukte lieferte (Schema 91).



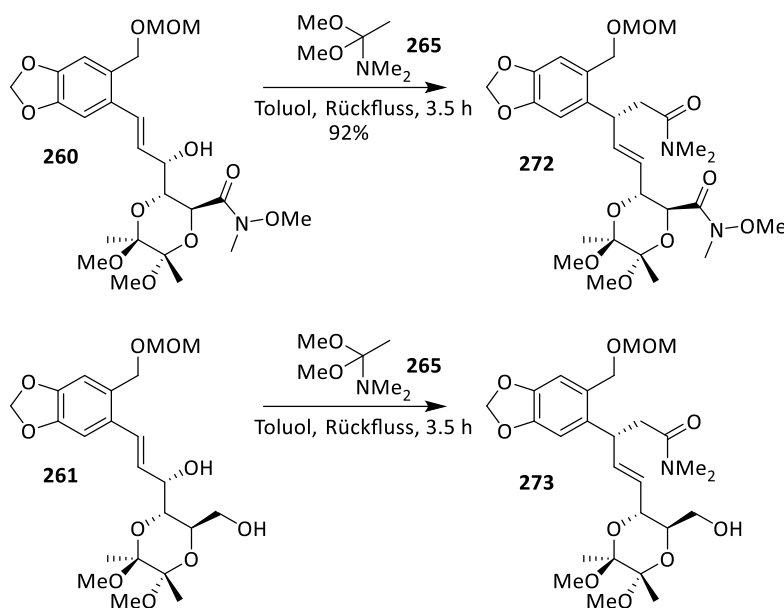
Schema 91: Dehalogenierung des Iodlactons unter Bestrahlung zum gewünschten Produkt **224**.

Tris(trimethylsilyl)silan ist eine weniger toxische Alternative zum Tributylzinnhydrid. Mit dem alternativen Tris(trimethylsilyl)silan konnte die Reaktion unter analoger Reaktionsführung in annähernd gleich hohen Ausbeuten von 78% durchgeführt werden.

### 3.9.2. Dioxan

#### 3.9.2.1. Eschenmoser-Claisen-Umlagerung

Die *Eschenmoser*-Umlagerung wurde auch mit den Dioxanen **260** und **261** realisiert (Schema 92).



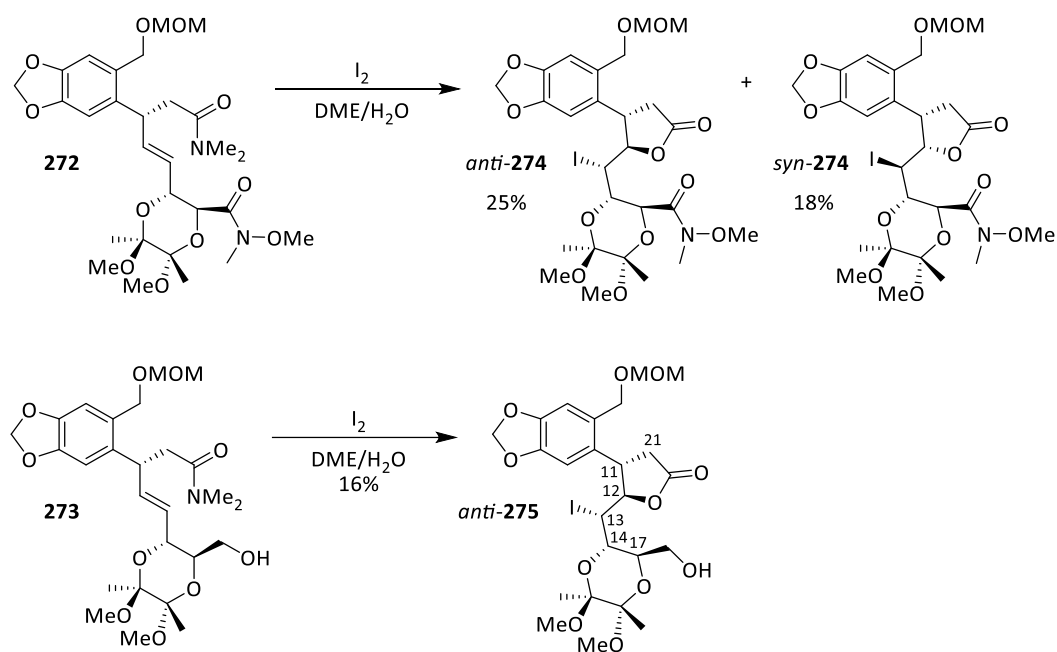
Schema 92: *Eschenmoser*-Umlagerung zum Amid **272** und Amid **273**.

Obwohl kein aussagekräftiges  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von dem *Eschenmoser*-Produkt **273** angefertigt wurde, konnte der Erfolg der Umlagerung später nach der Iodlactonisierung mittels NMR-Spektrum und Strukturaufklärung bestätigt werden.

#### 3.9.2.2. Iodlactonisierung

Analog zum Dioxolanderivat wurde die Iodlactonisierung für das *Eschenmoser*-Produkt des Dioxans **272** und des Dioxans mit primärer Alkoholfunktion **273** durchgeführt (siehe Schema 93). Bei dem *Eschenmoser*-Produkt **272** wurde ein Diastereomerenmisch aus zwei Diastereomeren **274** nach der HPLC-Trennung im Verhältnis von 0.72:1 erhalten.

Das *Eschenmoser*-Produkt **273** mit dem primären Alkohol konnte ebenfalls erfolgreich zum Iodlacton umgesetzt werden. Es wurde nur ein Diastereomer **275** in einer Ausbeute von 16% synthetisiert.



Schema 93: Iodlactonisierung der Dioxanderivate **272** und **273** zum Iodlacton *anti*- und *syn*-**274** und Iodlacton *anti*-**275**.

Auch mit dem Dioxan-Baustein konnte das Kohlenstoffgrundgerüst mit allen richtigen Stereoinformationen für das Cripowellin aufgebaut werden. Die absolute Konfiguration der Stereozentren für das Iodlacton *anti*-**275** wurde mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse bestimmt (Abbildung 18).

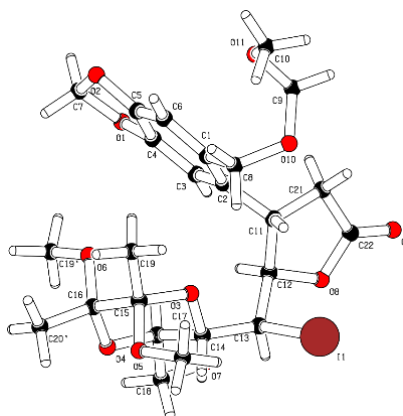


Abbildung 18: Kristallstruktur des Iodlactons *anti*-**275**.

Die Konfiguration der Stereozentren in der C-1-, C-17- und C-16-Position wurde mit Bezug auf die bekannten 14-(*R*),15-(*S*)-Konfigurationen des Dioxans hergeleitet, die aus dem Naturstoff des unnatürlichen  $D$ -(-)-Weinsäure-diester an der C-14- und C-15-Position stammt. Die Kristallstrukturanalyse bestätigt ebenso die Stereoselektivität des Reaktionsverlaufes über das Dioxan.

### 3.9. Aufbau der (Iod)lactone als Schlüsselbausteine

Mit Hilfe der Kristallstrukturanalysen und den NMR-Spektren konnte rückwirkend die Zuordnung der Iodlactone **274** erfolgen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Chemische Verschiebung in ppm ausgewählter Protonen der Iodlactone **223**, **274** und **275**

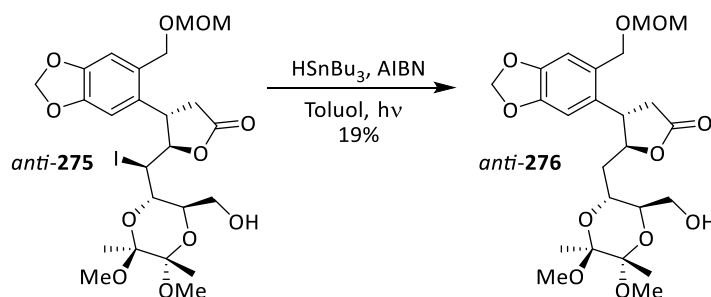
	H11	H12	H13	H14	H17	H21a	H21b
<i>syn</i> - <b>223</b> Dioxolan	4.15	5.03	4.31	4.15	4.51	3.09	2.51
<i>anti</i> - <b>223</b> Dioxolan	4.14	4.73	4.62	4.47	4.70	3.05	2.57
<i>syn</i> - <b>274</b> Dioxan	4.12	5.18	4.15	4.62	3.90	3.07	2.46
<i>anti</i> - <b>274</b> Dioxan	3.97	4.87	4.61	4.82	4.54	3.06	2.34
<i>anti</i> - <b>275</b> Dioxan	4.04	4.73	4.59	4.19	3.84	3.14	2.34

Werden im NMR-Spektrum die chemischen Verschiebungen der Protonen für die Iodlactone der Dioxolane und Dioxane verglichen, ergibt sich folgendes Bild:

Das Proton an der H12-Position wies stets einen deutlich höheren Wert für die *syn*-Konfiguration als für die *anti*-Konfiguration auf. Umgekehrt konnte beobachtet werden, dass sich für das Proton H13 ein höherer Wert für die *anti*-Konfiguration als für die *syn*-Konfiguration ergab. Alle anderen Werte zeigen ähnliche Verschiebung auf.

#### 3.9.2.3. Dehalogenierung

Aufgrund der mit dem Dioxolan gewonnenen Erkenntnisse wurde die Dehalogenierung des Dioxans *anti*-**275** ausschließlich photochemisch durchgeführt, wodurch ebenfalls das dehalogenierte Produkt *anti*-**276** in einer Ausbeute von 19% dargestellt werden konnte (Schema 94).

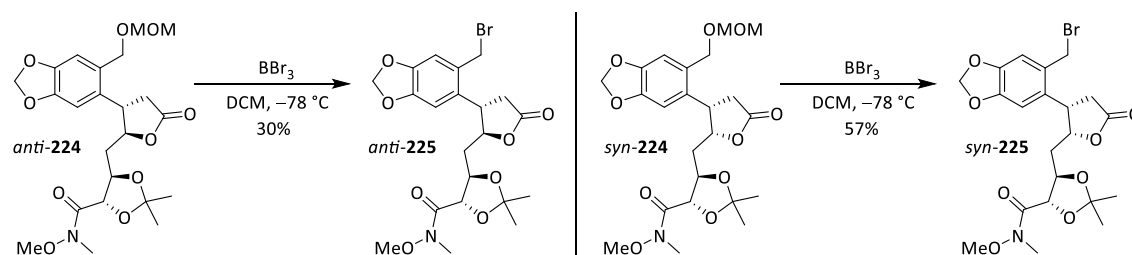


Schema 94: Dehalogenierung des Iodlactons unter Bestrahlung zum Produkt *anti*-**276**.

### 3.10. N-Einbau ausgehend vom Lacton

#### 3.10.1. Etherspaltung

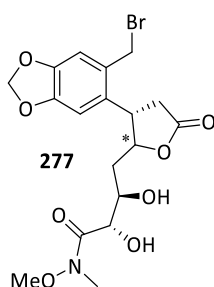
Die Spaltung der MOM-Schutzgruppe mit Bortribromid wurde analog den Reaktionsbedingungen nach *Sperner*<sup>[79]</sup> vorgenommen (Schema 95).



Schema 95: Etherspaltung der MOM-Gruppe bei den Lactonen **224**.

Bei der Etherspaltung wurden zunächst moderate Ausbeuten erzielt. Es wurde versucht, die Ausbeute durch Variation der Reaktionszeit zu verbessern. Dabei zeigte sich, dass eine Verlängerung der Reaktionszeit zu einer niedrigeren Ausbeute führte, hingegen eine Verkürzung keinen Unterschied aufzeigte.

Der Ausbeutenverlust könnte mit den sehr harschen und sauren Bedingungen begründet werden. Unter diesen ist es möglich, das Ketal zu spalten und den Alkohol **277** freizusetzen. Ein solches Produkt wurde nicht isoliert, konnte aber massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Abbildung 19).



m/z für  $[C_{18}H_{22}BrNO_8 + Na]^+$   
ber.: 460.0598, gef.: 460.0602.

Abbildung 19: Mögliches Nebenprodukt **277**, welches massenspektrometrisch nachgewiesen wurde.

### 3.10. N-Einbau ausgehend vom Lacton

Da die Reaktion zunächst mittels Wasser gequentscht wurde, kann sich aufgrund des noch vorhandenen Bromidions und dem Borsäurederivat Wasserstoffbromid bilden. Dieser ist sauer und kann die Ketalschutzgruppe spalten. Anstelle von Wasser wurden daher basische Aufarbeitungen getestet. Die Ausbeute konnte durch die basische Aufarbeitung mit NaHCO<sub>3</sub> um 2% moderat auf 57% gesteigert werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Getestete Bedingungen der Etherspaltung der Lactone **224**

Ansatz	Isomer	Reaktionsbedingungen	Aufarbeitung	Ausbeute 225
1	<i>syn-224</i>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	55%
2	<i>anti-224</i>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	30%
3	<i>syn-224</i>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	57%
4	<i>syn-224</i>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	56%
5	<i>syn-224</i>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub> , 1.0 Äq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	48%

Als Nebenprodukt konnte das symmetrische Molekül 5,9-Dihydro-[1,3]dioxolo [4',5':4,5]benzo[1,2-e][1,3]dioxepin **278** mit einer Ausbeute von 11% identifiziert werden (Abbildung 20).

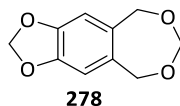
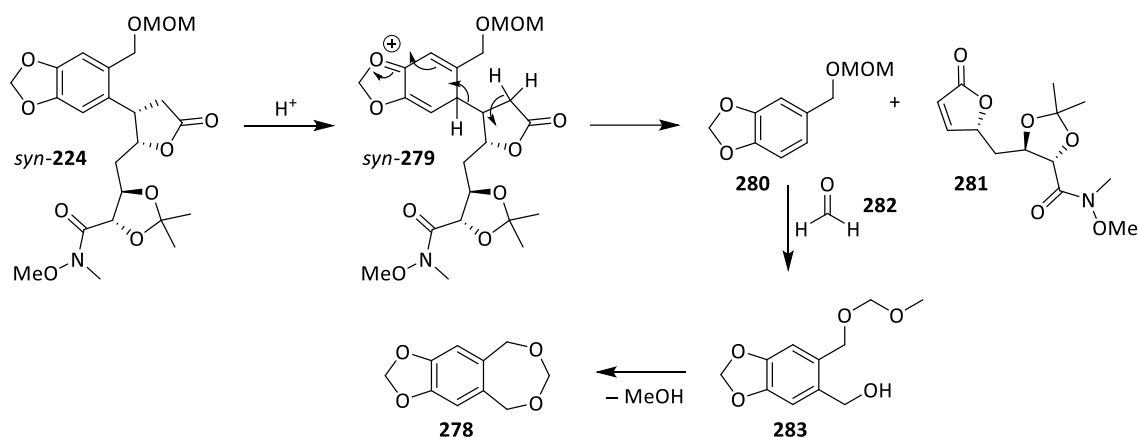


Abbildung 20: Nebenprodukt **278** bei der Etherspaltung mit Bortribromid.

Formal müsste es sich im ersten Schritt um eine *Friedel-Craft*-Fragmentierung handeln (siehe Schema 96).

Aufgrund des elektronenschiebenden Effekts der beiden Methoxygruppen am Aromaten kann sich ein Proton an der *ortho*-Position zur MOM-Gruppe addieren. Durch Eliminierung eines  $\alpha$ -Protons des  $\gamma$ -Lactons **279** bildet sich das aromatische System **280** zurück und das Lacton spaltet sich unter Bildung eines *Michael*-Systems als Butenolid **281** ab. Dieses Nebenprodukt oder ähnliche Derivate waren in keiner Säulenfraktion oder im NMR-Spektrum sichtbar. Weitere Abbaureaktionen von Butenolid **281** in Gegenwart von Säure sind wahrscheinlich.

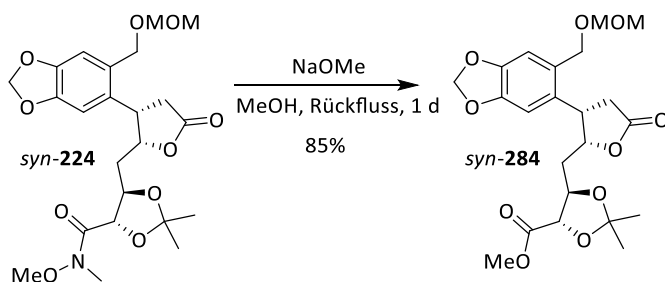


Schema 96: Mechanismus zur Bildung des Nebenprodukts **278** bei der Etherspaltung mit Bortribromid anhand des *syn*-Lactons **224**.

Die anschließende Hydroxyalkylierung mit Formaldehyd **282** führte zum Alkohol **283**, welcher unter Verlust von Methanol das Nebenprodukt **278** bildete. Formaldehyd **282** resultiert aus der Etherspaltung und der Zersetzung der abgespalteten MOM-Gruppierung.

### 3.10.2. Basische Spaltung

Um den Azepinring zu schließen, soll zunächst das  $\gamma$ -Lacton *syn*-**224** unter *Zemplén*-Bedingungen geöffnet werden. Die Reaktion nach *Mogi et al.*<sup>[109]</sup> führte nur zur Umesterung der Weinrebamidgruppe, sodass der Methylester *syn*-**284** erhalten wurde. Eine Erhöhung der Äquivalente führte in niedrigeren Ausbeuten erneut zum Methylester und zu unbestimmten Nebenprodukten (Schema 97). Das Regenerieren des 5-Ring-Lactons aus Hydroxyester (oder Säure nach Aufarbeitung) ließ sich offenbar nicht verhindern.



Schema 97: Öffnen des Lactons unter basischen Bedingungen bildet Methylester *syn*-**284**.<sup>[109]</sup>

### 3.10. N-Einbau ausgehend vom Lacton

Nach Vorschrift von *Barbe et al.*<sup>[110]</sup> sollte das Lacton **224** mit der Base Triethylamin in Methanol geöffnet werden. Allerdings konnte nach einem Tag in Methanol unter Rückfluss keine Reaktion beobachtet werden (Tabelle 13). Das Edukt wurde reisoliert.

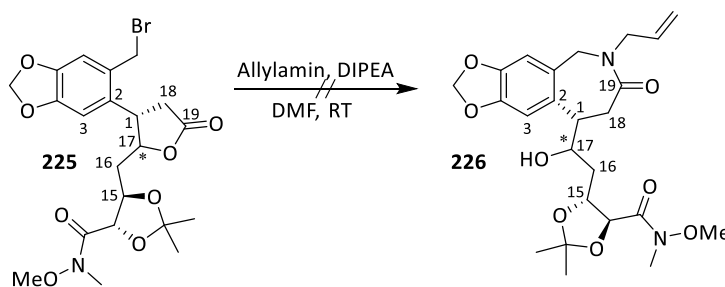
Tabelle 13: Getestete Reaktionsbedingungen zur Öffnung des Lactons **224**

Ansatz	Base	Äquivalente	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute <b>284</b>
1	NaOMe	1.0	MeOH	1 d	85%
2	NaOMe	3.0	MeOH	1 d	9%
3	Et <sub>3</sub> N	1.0	MeOH	1 d	Kein Umsatz

#### 3.10.3. Caprolactam

Der Ringschluss zum Azepinring orientierte sich an der Synthesesequenz von *Sperner*<sup>[79]</sup>. *Sperner* konnte zeigen, dass die  $\epsilon$ -Lactam-Epoxid-Bildungskaskade durch Umsetzung von  $\gamma$ -Lactonen mit Allylamin die Synthese von Oxiranyl- $\epsilon$ -Lactamen ermöglicht, die sonst schwer zugänglich sind.

Das  $\epsilon$ -Lactam **226** sollte ausgehend von dem Lacton **225** generiert werden (Schema 98).



Schema 98: Gewünschte Reaktionskaskade zur Bildung des Azepinrings **226**.

Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Da sich bei der Reaktion ein Alkoholat an der C-17-Position ausbilden würde, wurden die Reaktionsbedingungen mit Zugabe einer Schutzgruppe getestet. Diese wurde nach 30 min bzw. 1 h Rühren langsam bei 0 °C zugetropft (siehe Tabelle 14).

Sämtliche für den Alkohol erprobten Schutzgruppen (Pivaloylchlorid, TBS-Triflat, TBSCl) führten zur Zersetzung, deren Produkte nicht bestimmt werden konnten.

Tabelle 14: Getestete Reaktionsbedingungen für die 7-Ringschließung ausgehend vom Lacton **225**

Ansatz	Diastereomer	Schutzgruppe	Äquivalente	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute <b>226</b>
1	<i>syn</i> - <b>225</b>	Pivaloylchlorid	1.50	RT	1 d	Zersetzung
2	<i>anti</i> - <b>225</b>	TBS-Triflat	3.00	RT	2 d	Zersetzung
3	<i>syn</i> - <b>225</b>	TMS-Triflat	1.20	RT	2 d	Zersetzung
4	<i>anti</i> - <b>225</b>	-	-	RT	1 d	Kein Umsatz
5	<i>syn</i> - <b>225</b>	-	-	RT	2 d	Kein Umsatz
6	<i>syn</i> - <b>225</b>	-	-	100 °C	1 d	70% Rohprodukt

Die Reaktionen wurden auch ohne Zugabe einer Schutzgruppe bei Raumtemperatur durchgeführt. Es wurde kein Umsatz erhalten. Das Edukt wurde reisoliert.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Reaktion bei einer höheren Temperatur von 100 °C wiederholt. Hierbei konnte ein Umsatz festgestellt werden. Im NMR-Spektrum ist ersichtlich, dass das Bromid durch das Allylamin substituiert wurde. Da das Produkt aufgrund der hohen Polarität nicht vollständig säulenchromatographisch aufgereinigt werden konnte, wurde zur genaueren Bestimmung ein IR-Spektrum des Produkts angefertigt. Im IR-Spektrum konnte ein deutlicher Peak bei der Wellenlänge von 1653 cm<sup>-1</sup> festgestellt werden, was für das gewünschte 7-Ring-Lactam **226** spricht. Die Bande bei 1770 cm<sup>-1</sup> für das  $\gamma$ -Lacton fehlt dagegen – wie zu erwarten.

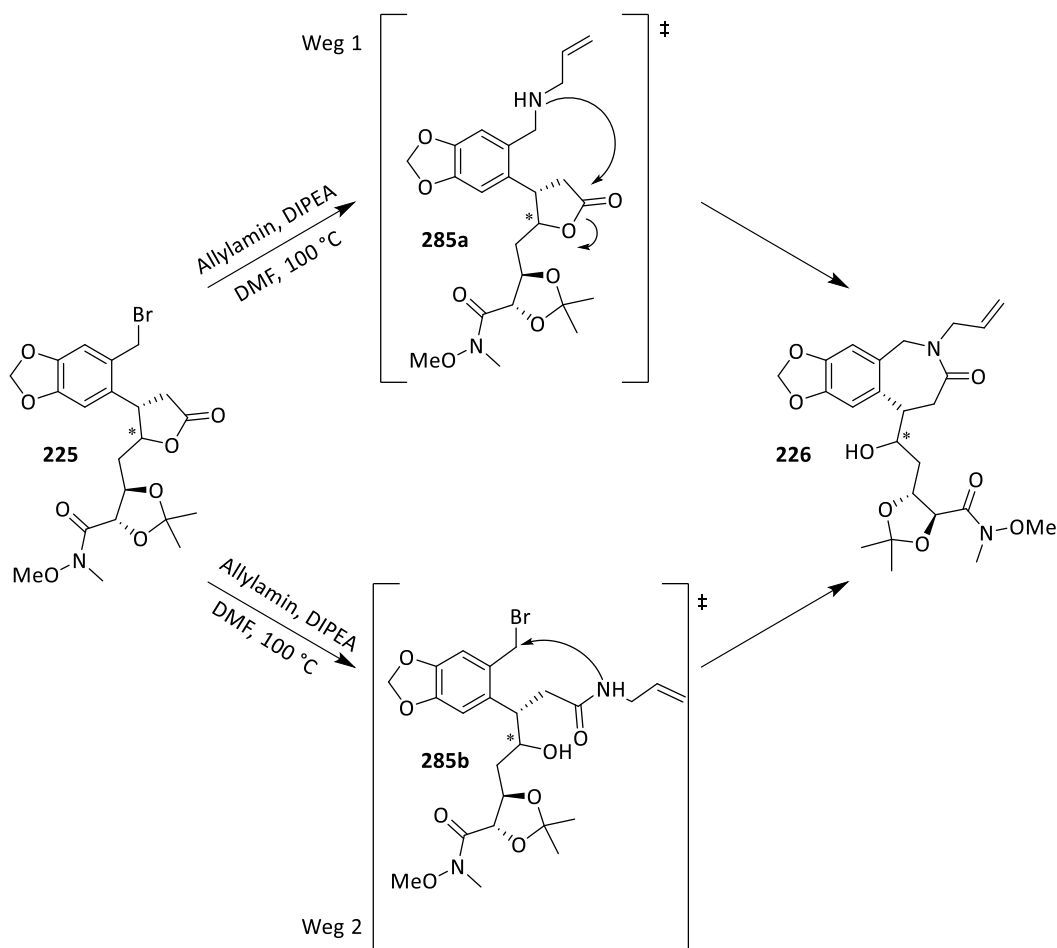
Mechanistisch ist die Reaktion aufgrund ähnlicher energetischer Barrieren über zwei verschiedene Wege möglich (siehe Schema 99).

Beim ersten Weg erfolgt zunächst ein S<sub>N</sub>2-Angriff am Benzylbromid. Das Allylamin liegt nicht protoniert vor, sodass das freie Elektronenpaar des Stickstoffs des Allylamins das Benzylbromid unter gleichzeitiger Abspaltung des Bromids angreifen kann. Die Base DIPEA puffert das sich bildende HBr. Anschließend kann das Amin des Aminolactons **285a** intramolekular den Lactonring angreifen und das gewünschte 7-Ring-Lactam **226** entsteht.

Durch die polarisierte Carbonylfunktion des Lactons ist auch ein zweiter Weg möglich. Bei diesem erfolgt zuerst der nucleophile Angriff des Stickstoffs des Allylamins an die Carbonylfunktion des Lactons, sodass sich ein Alkohol und ein Amid **285b** bilden.

### 3.10. N-Einbau ausgehend vom Lacton

Ausgehend davon sind theoretisch zwei Ringschließungen möglich. Entweder greift der Alkohol an und bildet einen 6-Ring-Ether oder das Amid greift an und bildet das gewünschte 7-Ring-Lactam. Ein cyclischer Ether wurde sowohl im NMR- und IR-Spektrum nicht beobachtet.

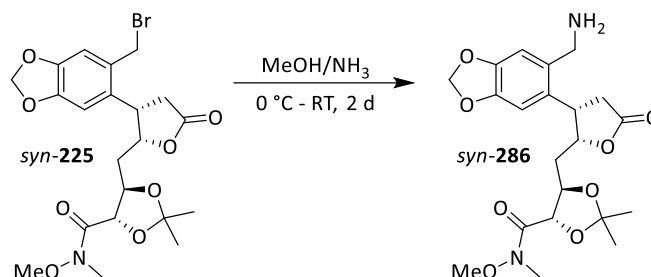


Schema 99: Mögliche Reaktionswege zur Bildung des Azepinrings **226** ausgehend vom Lacton **225**.

Beide Wege führen zu dem gleichen Endprodukt, werden aber durch unterschiedliche Faktoren begünstigt. Zum einen fördern hohe Temperaturen eine  $S_N2$ -Reaktion, zum anderen liegt das  $\pi^*$ -Orbital der Carbonylfunktion energetisch tiefer und ist leichter angreifbar als das  $\sigma^*$ -Orbital der C-Br-Bindung, weswegen der Angriff auch über die Carbonylfunktion des Lactons erfolgen kann. Welcher Reaktionsweg bevorzugt wird, hängt unter anderem von den Reaktionsbedingungen ab und unterliegt der sterischen Anordnung des Moleküls. Daneben ist auch noch eine  $S_N1$ -Reaktion über das stabilisierte Benzylkation möglich.

### 3.10.4. Ammoniak anstelle von Allylamin

Das Amin **286** sollte nach einer Vorschrift von Vanecek<sup>[80]</sup> dargestellt werden.



Schema 100: Versuchte Reaktion zum Aufbau des Amins **syn-286** ausgehend von dem Lacton **syn-225**.

Hierzu wurde das Benzylbromid **syn-225** gelöst in Methanol zu einer ammoniakalischen Methanol-Lösung hinzugegeben und für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das vermutete Produkt **syn-286** wurde nicht erhalten (Schema 100). Das NMR-Spektrum weist auf zwei Verbindungen hin, welche aber nicht durch eine HPLC-Trennung aufgereinigt werden konnten.

Im Vergleich zu dem Edukt **syn-225** lagen die benzylichen Protonen weiter im Hochfeld vor, weswegen davon ausgegangen werden kann, dass das Bromid zunächst durch den Ammoniak substituiert wurde. Das NMR-Spektrum schloss ein  $\gamma$ -Lacton aus. Auch im IR-Spektrum konnte keine Bande bei 1750 cm<sup>-1</sup> festgestellt werden. Vermutlich kam es zu einer weiteren Substitution von dem benzylichen Amin in die Carbonylfunktion des Lactons, sodass sich ein Benzazepinring gebildet hat. Ebenso ist es möglich, dass schon der 10-Ring (ohne 7-Ring) entstand.

Weiterhin ist im NMR-Spektrum die Weinrebamidgruppe nicht mehr nachweisbar. Vermutlich wurde diese unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zum Amid umgesetzt.

Massenspektrometrisch konnten sowohl der vermutete Benzazepinring mit freier Amidfunktion als auch das vermutete komplette Ringsystem nachgewiesen werden (siehe Abbildung 21). Ebenso wurde durch das IR-Spektrum bestätigt, dass es sich hierbei um ein Amid bzw. Amin handeln muss, da eine deutliche Bande im Bereich von 1670 cm<sup>-1</sup> - 1640 cm<sup>-1</sup> zu erkennen war. Des Weiteren schließt eine breite Bande bei 3300 cm<sup>-1</sup> auf ein Amin, sekundäres Amid bzw. den sich bildenden Alkohol.

### 3.10. N-Einbau ausgehend vom Lacton

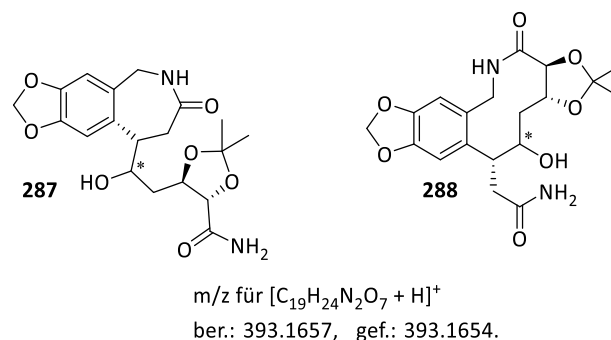


Abbildung 21: Vermutete Produkte **287** und **288**.

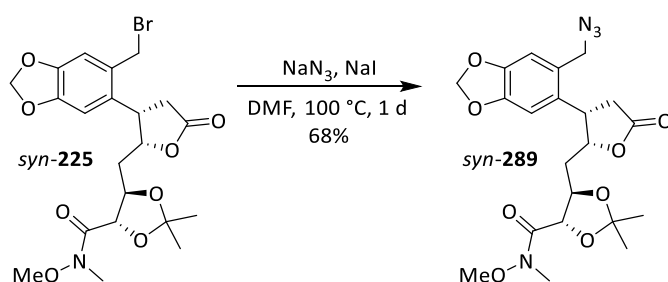
Die erhaltenen Produkte konnten weder durch eine HPLC-Trennung noch durch eine Säulenchromatographie getrennt werden. Um die Polarität des vermuteten Produkts zu mindern, erfolgte eine Schutzgruppenreaktion mit TBS-Triflat.

Ein TBS-Schutz war möglich. Die Polarität wurde reduziert, sodass eine säulenchromatographische Aufreinigung durchgeführt werden konnte. Dennoch war eine erneute HPLC-Trennung nötig. Da es wiederum nicht gelang, die beiden Produkte voneinander zu trennen, konnte keine Charakterisierung vorgenommen werden.

#### 3.10.5. Einbau eines Azids

Judt und Sperner konnten an einem Derivat ein Benzylbromid durch Substitution in ein Benzylazid überführen. Der Einbau der Aminfunktion erfolgt an der 2-Benzylposition des Aromats. Geeignete Vorläufer sind Azide oder Amine.

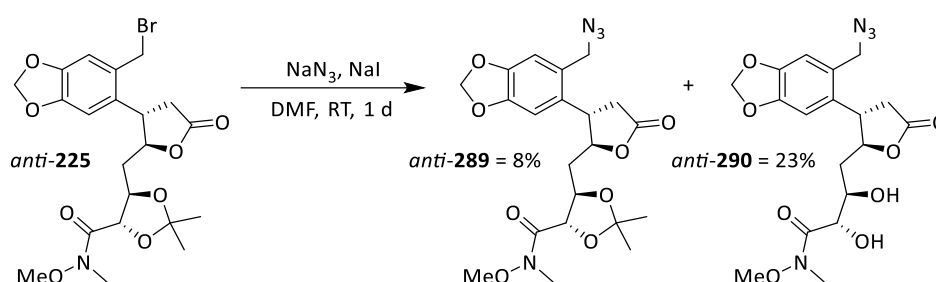
Der Azideinbau konnte für beide Lactone **225** erfolgreich realisiert werden (Schema 101).



Schema 101: Synthese des 2-Benzylazids *syn*-**289**.

Die Reaktion führte bei Raumtemperatur zu niedrigeren Ausbeuten von 23%. Mit einer Erhöhung der Temperaturen auf 100 °C konnte die Ausbeute für das *syn*-Lacton **289** auf 68% gesteigert werden.

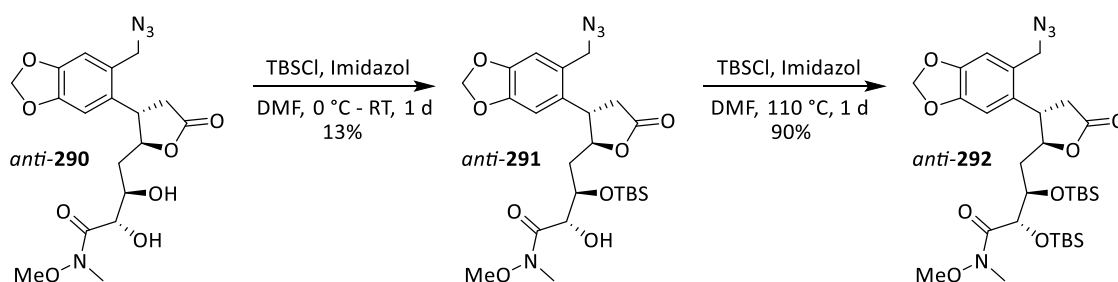
Bei dem Lacton *anti*-**225** wurde neben dem gewünschten Produkt *anti*-**289** (8% Ausbeute) zusätzlich das entschützte Diol *anti*-**290** (23% Ausbeute) erhalten (Schema 102).



Schema 102: Reaktion zum gewünschten Benzylazid *anti*-**289** und Nebenprodukt *anti*-**290**.

Die Ketalsspaltung kann nur durch das Vorhandensein von Wasser begründet werden, welches mit dem abgespaltenen Bromid *in situ* zu Wasserstoffbromid reagieren könnte und so das Acetonid spalten würde.

Einerseits können die freien OH-Gruppen erneut zum Ketal *anti*-**289** geschützt werden, andererseits ist bekannt, dass bei der Reduktion des Lactons die Weinrebamidgruppe ebenfalls anfällig für Reduktionen ist (siehe Kapitel 3.12). Als Konsequenz sollten diese mit sterisch anspruchsvolleren TBS-Schutzgruppen umgeben werden, die eine Reduktion der Weinrebamidgruppe aufgrund sterischer Abschirmung möglichst unterdrücken sollte (Schema 103).



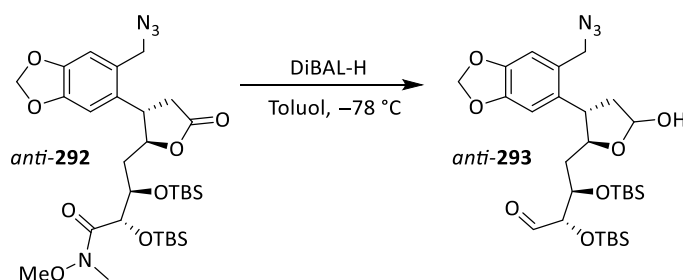
Schema 103: Einfacher und zweifacher TBS-Schutz zum Produkt *anti*-**292**.

### 3.10. N-Einbau ausgehend vom Lacton

Das Schützen der Alkohole nach der Vorschrift von *Trippe*<sup>[98]</sup> lieferte das Produkt *anti-291*, welches den weniger sterisch gehinderten Alkohol an der C-15-Position silylierte. Dies konnte durch eine NMR-Analyse in DMSO bestätigt werden. Bei der Reaktion wurde ein Teil des Edukts *anti-290* (25%) wieder zurückgewonnen.

Der zweite Silylschutz erfolgte durch Erhitzen des einfach TBS-geschützten Produkts in DMF bei 110 °C mit TBS-Triflat. Aufgrund der geringen Menge konnte von dem Produkt *anti-292* nur eine NMR-Analyse mit geringen Verunreinigungen aufgenommen werden.

Mit der anschließenden Reduktion wurde das gewünschte Produkt nicht erhalten. Wie bei den Reduktionen der (Iod)Lactone (siehe Kapitel 3.12) wurden sowohl das Lacton zum Lactol als auch das Weinrebamid zum Aldehyd *anti-293* reduziert (Schema 104).



Schema 104: Reduktion des Azids *anti-292* mit silylgeschützten Hydroxygruppen.

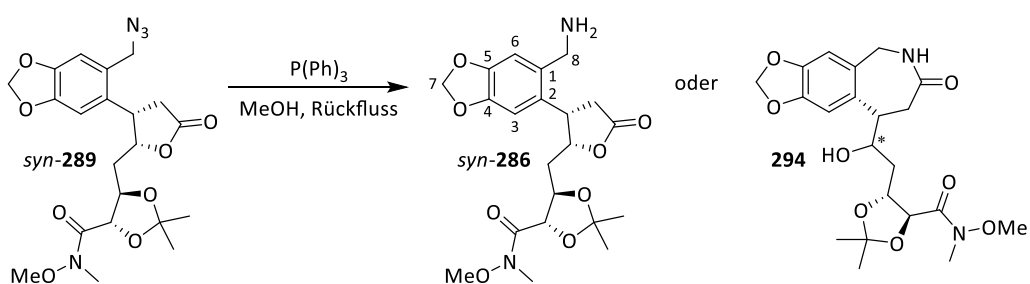
Offensichtlich kann die  $\alpha$ -TBS-Oxygruppe die rasche Reduktion der Weinrebamidfunktion (noch) nicht verhindern. Eine Untersuchung, ob andere sterisch anspruchsvollere Gruppen eine solche Reduktion unterbinden können, steht noch aus. Die Änderung der Funktionalisierung des Weinrebamids zu einer stabileren Gruppe könnte unter den getesteten Umständen vielversprechender sein.

Das Produkt *anti-293* konnte nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte aufgrund der zu geringen Menge die NMR-spektroskopische-Analyse nicht mehr durchgeführt werden.

Reduktion des Azids zum Amin

Das Benzylazid *syn-289* sollte in einer *Staudinger*-Reaktion zum Benzylamin *syn-286* umgesetzt werden. Es wurde nach der Reaktionsvorschrift von *Qiao et al.*<sup>[111]</sup> gearbeitet. Hierbei wurde das Azid mit Triphenylphosphin in einem 1:1 Lösungsmittelgemisch aus THF/H<sub>2</sub>O bei 80 °C umgesetzt. Das Edukt **289** wurde wieder zurückerhalten.

Der Wechsel des Lösungsmittels zu Methanol führte nur zu einem geringen Umsatz. Mit der anschließenden Reduktion wurde das gewünschte Produkt nicht erhalten (Schema 105). Da das Benzylamin *syn-286* auch weiter zum Benzazepinring *syn-294* reagieren könnte, ist eine eindeutige Aussage über massenspektrometrische Methoden nicht möglich.



Schema 105: Versuch der *Staudinger*-Reaktion zum Amin *syn-289*.

Im NMR-Spektrum wurde hauptsächlich nicht umgesetztes Edukt *syn-289* festgestellt. Die säulenchromatographische Aufreinigung stellte sich als schwierig heraus, da sich das Produkt nicht vollständig vom Triphenylphosphin abtrennen ließ. Die anschließende HPLC-Trennung lieferte zwei Nebenprodukte, die nicht vollständig voneinander trennbar waren.

Es konnte festgestellt werden, dass bei beiden Nebenprodukten die benzylichen Protonen an der C-8-Position weiter ins Tieffeld verschoben sind. Des Weiteren liegt bei 3.67 ppm ein Signalsatz für drei Protonen vor, was für eine Methoxygruppe spricht, sodass womöglich das Azid unter diesen Reaktionsbedingungen zur Methoxygruppe substituiert wurde.

### 3.10. N-Einbau ausgehend vom Lacton

---

Mit einer weiteren Vorschrift nach *Cossy et al.*<sup>[112,113]</sup>, die erfolgreich ein Piperonylazid in einer *Staudinger*-Reaktion umgesetzt haben, wurde ein Produkt erhalten, das erneut nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte. Auch hier stellte sich die Aufreinigung als schwierig heraus.

Alternativ sollte das Benzylazid durch eine Palladium-katalysierte Hydrierung reduziert werden. Hierfür wurde das Benzylazid in THF gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoff für 24 h versetzt. Ein Umsatz konnte bei der Verwendung von THF wie auch bei Methanol nicht festgestellt werden (Tabelle 15). Das Edukt wurde reisoliert.

Tabelle 15: Getestete Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Benzylazids **289**

Ansatz	Reduktionsmittel	Äquivalente	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute
1	PPh <sub>3</sub>	3.89	THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	1 d	Kein Umsatz
2	PPh <sub>3</sub>	3.89	THF	4 d	Produktgemisch
3	PPh <sub>3</sub>	1.20	MeOH	1 d	Produktgemisch
4	Pd/C und H <sub>2</sub>	-	MeOH	1 h	Kein Umsatz
5	Pd/C und H <sub>2</sub>	-	THF	4 d	Kein Umsatz

Der N-Einbau zum Aufbau des Ringsystems ausgehend von den Lactonen **224** ist mit diversen Schwierigkeiten verbunden. Bei der Verwendung von Benzylazid stellte sich die *Staudinger*-Reduktion und dessen Aufreinigung als problematisch heraus. Bei den Reaktionen mit Ammoniak als Stickstoffquelle (Kapitel 3.10.4) wurde ein möglicher Umsatz vermutet. Die säulenchromatographische und HPLC-Trennung der erhaltenen Produkte erwiesen sich aber als schwierig, daher steht deren genaue Charakterisierung noch aus.

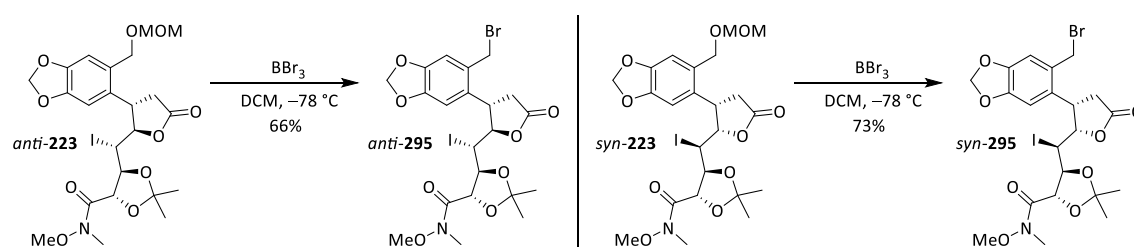
Nur mit dem Allylamin konnte das gewünschte Lactam bei höheren Temperaturen dargestellt werden. Nach der optimierten Aufreinigung sollten mit diesem Lactam weitere Reaktionen getestet werden.

### 3.11. N-Einbau ausgehend vom Iodlacton

Der N-Einbau zum Aufbau des Ringsystems wurde auch ausgehend von den Iodlactonen erprobt.

#### 3.11.1. Etherspaltung

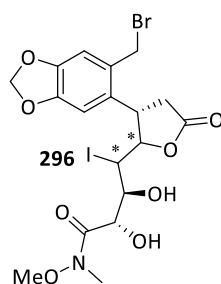
Zur Spaltung der MOM-Schutzgruppe mit Bortribromid erfolgte analog der von *Sperner*<sup>[79]</sup> vorgestellten Reaktionsbedingungen (Schema 106).



Schema 106: Etherspaltung der MOM-Gruppe bei Iodlactonen **223**.

Bei der Etherspaltung wurden zunächst moderate Ausbeuten erzielt. Es wurde versucht, die Ausbeute durch Variation der Reaktionszeit zu verbessern. Während die Verkürzung der Reaktionszeit keine Auswirkung zeigte, führte die Verlängerung zu einer niedrigeren Ausbeute. Insgesamt wurden mit der Etherspaltung der Iodlactone **223** höhere Ausbeuten als mit den Lactonen **224** erzielt.

Der Ausbeutenverlust bei den Iodlactonen könnte mit den sehr harschen und sauren Bedingungen begründet werden. Im Rahmen der wässrigen Aufarbeitung entsteht Wasserstoffbromid, welches das Ketal spalten und den Alkohol **296** freisetzen kann. Ein solches Produkt wurde nicht isoliert, konnte aber massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Abbildung 22).



m/z für  $[C_{18}H_{21}BrINO_8 + Na]^+$   
ber.: 585.9559, gef.: 585.9568.

Abbildung 22: Mögliches Nebenprodukt **296**, welches massenspektrometrisch nachgewiesen wurde.

### 3.11. N-Einbau ausgehend vom Iodlacton

Durch eine basische Aufarbeitung konnte eine marginale Verbesserung der Ausbeute von 2% erzielt werden (Tabelle 16).

Tabelle 16: Getestete Bedingungen der Etherspaltung der Iodlactone **223**

Ansatz	Isomer	Reaktionsbedingungen	Aufarbeitung	Ausbeute 295
1	<i>syn</i> - <b>223</b>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	71%
2	<i>anti</i> - <b>223</b>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	65%
3	<i>syn</i> - <b>223</b>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub>	2 M NaOH & Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	73%
4	<i>anti</i> - <b>223</b>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub>	2 M NaOH & Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	66%
5	<i>syn</i> - <b>223</b>	1.0 Äq. BBr <sub>3</sub> , 1.0 Äq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub>	66%

Auch bei der Umsetzung der Iodlactonen wurde das in Kapitel 3.10.1 beschriebene Nebenprodukt festgestellt (Abbildung 23).

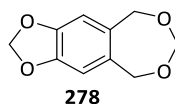


Abbildung 23: Nebenprodukt **278** bei der Etherspaltung mit Bortribromid.

Die absolute Konfiguration der Stereozentren für das Benzylbromid *syn*-**295** wurde mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse bestimmt (Abbildung 24).

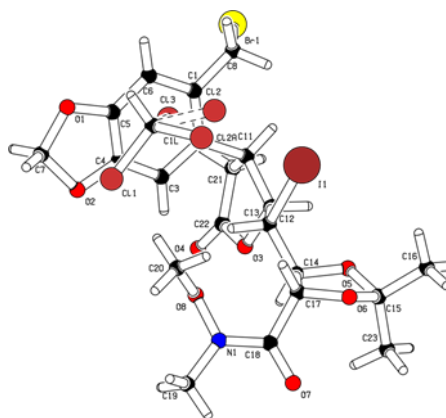
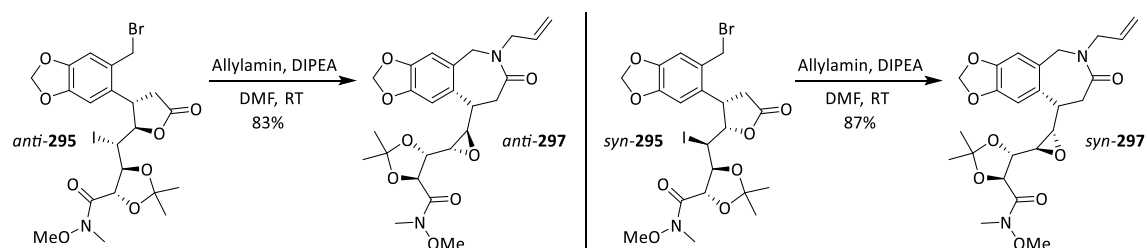


Abbildung 24: Kristallstrukturen des Benzylbromids *syn*-**295**.

Die Konfiguration der Stereozentren in der C-1-, C-17- und C-16-Position wurden mit Bezug auf die bekannten 14-(*R*),15-(*S*)-Konfigurationen des Dioxolans hergeleitet, die aus dem Naturstoff des unnatürlichen D-(–)-Weinsäure-diester an der C-14- und C-15-Position stammen.

### 3.11.2. Caprolactam

Die Reaktion angelehnt an die von *Sperner*<sup>[79]</sup> entwickelten Bedingungen wurde an den Iodlactonen *anti*-**295** und *syn*-**295** durchgeführt und lieferte nach der Lactambildungs-Epoxid-Kaskade in hohen Ausbeuten von 83% (*anti*) und 87% (*syn*) den gewünschten Azepinring (Schema 107).



Schema 107: Lactambildungs-Epoxid-Kaskade beider Iodlactone **295** zu den Oxiranyl- $\epsilon$ -Lactamen **297**.

Anders als bei den Lactonen **225** (siehe Kapitel 3.10.3) führte die Reaktion der Iodlactone **295** schon bei Raumtemperatur zum Erfolg.

Unter basischen Bedingungen sind bei der Reaktion des Iodlactons mit dem Allylamin zwei konkurrierende Reaktionswege möglich (siehe Schema 108).

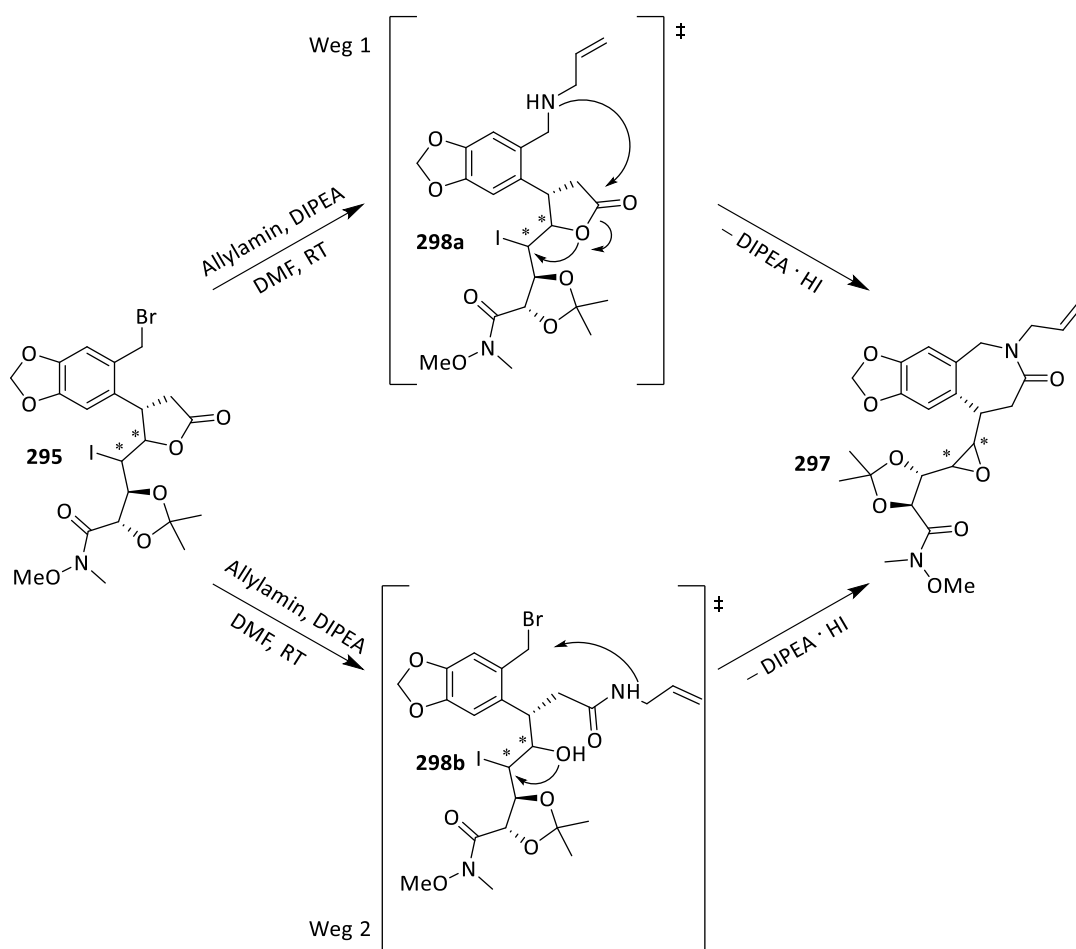
Die nucleophile Substitution am Benzylbromid mit dem Allylamin führt zum Aminoiodlacton **298a**, das anschließend den Lactonring intramolekular öffnen kann, sodass das 7-Ring-Lactam entsteht. Das dabei entstandene Alkoholat bildet intramolekular das Epoxid.

Alternativ erfolgt zuerst der Angriff des Allylamins direkt am Carbonyl des Lactons. Das Lacton öffnet sich zum Amid **298b**, welches anschließend zum Lactam cyclisiert. Das dabei entstandene Alkoholat reagiert intramolekular mit dem benachbarten Iodid zum Epoxid.

Beide Wege bilden das gleiche Endprodukt, wobei der bevorzugte Reaktionsweg unter anderem von den sterischen Faktoren, den orbitalen Wechselwirkungen sowie den Reaktionsbedingungen abhängt.

### 3.11. N-Einbau ausgehend vom Iodlacton

Die Reaktion des Iodlactons zum Caprolactam kann bereits bei niedrigen Temperaturen ablaufen, da die intramolekulare Epoxidbildung durch das Iodid als gute Abgangsgruppe und die direkte räumliche Nähe zum Alkoholat begünstigt ist. Obwohl der Epoxidring aufgrund der kleinen Ringgröße eine hohe Ringspannung besitzt, wird das Molekül durch die Elektronenverteilung und Verringerung der Reaktivität des entstehenden Alkoholats stabilisiert. Die Reaktionskaskade aus Ringöffnung und Epoxidbildung wirken synergetisch, sodass die benötigte Energie der Reaktion gesenkt wird.

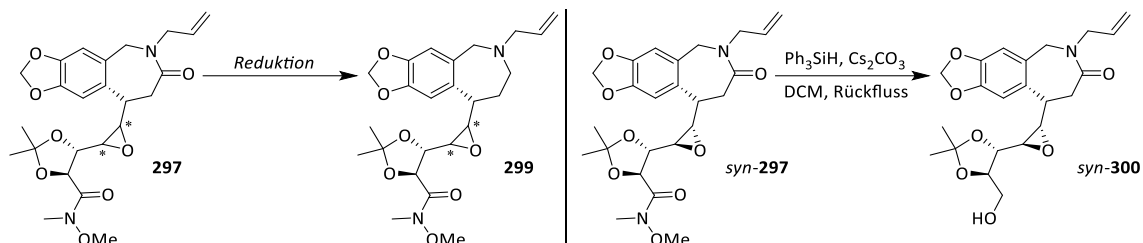


Schema 108: Mögliche Reaktionswege zur Bildung des Azepinrings **297** ausgehend vom Iodlacton **295**.

Dennoch würde die Reaktionssequenz über das Lacton **225** (siehe Kapitel 3.10.3) einen Vorteil gegenüber dem Iodlacton **295** bieten, da sich beim Lacton kein Epoxid ausbilden würde. Bei dem Epoxid bestünde zusätzlich noch Unklarheit, in welche Richtung es sich öffnen würde, d. h., ob sich die OH-Gruppe an der gewünschten C-17-Position oder der ungewünschten C-16-Position ausbilden würde.

### 3.11.3. Reduktion des Lactams

Zur Darstellung des Amins im Azepinring erfolgt im nächsten Reaktionsschritt die Reduktion des Caprolactams **297** (Schema 109). Hierzu wurden verschiedene Methoden getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.



Schema 109: Gewünschte Reaktion zum tertiären Amin **299** und erhaltenes Produkt **syn-300**

Es wurden Phenylsilan, Diphenylsilan, Triethylsilan in jeweils Indiumtrichlorid/-bromid und Cäsiumcarbonat bei Raumtemperatur oder unter Rückfluss mit dem Caprolactam **297** umgesetzt.

Tabelle 17: Getestete Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Caprolactams **297**

Ansatz	Diastereomer	Lösungsmittel	Katalysator	Reduktionsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1	<i>syn</i>	DCM	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	Diphenylsilan	RT	1 d	kein Umsatz
2	<i>syn</i>	DCM	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	Triethylsilan	RT	1 d	kein Umsatz
3	<i>syn</i>	DCM	$\text{InCl}_3$	Diphenylsilan	RT	1 d	kein Umsatz
4	<i>syn</i>	DCM	$\text{InCl}_3$	Triethylsilan	RT	1 d	kein Umsatz
5	<i>syn</i>	DCM	$\text{InCl}_3$	Triethylsilan	RT	1 d	kein Umsatz
6	<i>anti</i>	$\text{CH}_3\text{Cl}$	$\text{InBr}_3$	Triethylsilan	reflux	1 d	kein Umsatz
7	<i>syn</i>	$\text{CHCl}_3$	$\text{InBr}_3$	Diphenylsilan	reflux	1 d	kein Umsatz
8	<i>syn</i>	$\text{CHCl}_3$	$\text{InBr}_3$	Phenylsilan	reflux	1 d	kein Umsatz
9	<i>syn</i>	DCM	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	Phenylsilan	reflux	1 d	zum Alkohol 54%
10	<i>syn</i>	$\text{CHCl}_3$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	Phenylsilan	reflux	2 d	kein Umsatz
11	<i>syn</i>	Toluol	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	Phenylsilan	reflux	2 d	kein Umsatz
12	<i>syn</i>	Toluol	$\text{Pt}(\text{acac})_2$	Phenylsilan	reflux	1 d	kein Umsatz
13	<i>syn</i>	THF	-	LAH	reflux	1 d	Zersetzung
14	<i>syn</i>	THF	-	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	reflux	2 h	Zersetzung

Die Reaktion mit Indiumtrichlorid wurde nach der Vorschrift von *Sakai et al.*<sup>[114]</sup> durchgeführt. Die Arbeitsgruppe um *Sakai* hat ein einfaches Verfahren für die reduktive Umwandlung einer Vielzahl tertiärer Amide in die entsprechenden tertiären Amine mit einem  $\text{InBr}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ -Reduktionssystem entwickelt. Dabei bestand das reduzierende System aus 5%  $\text{InBr}_3$  und 4 Äquivalenten  $\text{Et}_3\text{SiH}$  in  $\text{CHCl}_3$ .

Die Reaktion mit Indiumtribromid wurde ebenfalls analog zur Vorschrift von *Sakai et al.* durchgeführt. Das Lactam wurde mit Indiumtribromid in Chloroform mit den drei Silanen Triethylsilan, Diphenylsilan und Phenylsilan sowohl bei Raumtemperatur als auch in der Siedehitze umgesetzt. Ein Umsatz konnte nicht festgestellt werden. Das Edukt **297** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung zurückgewonnen.

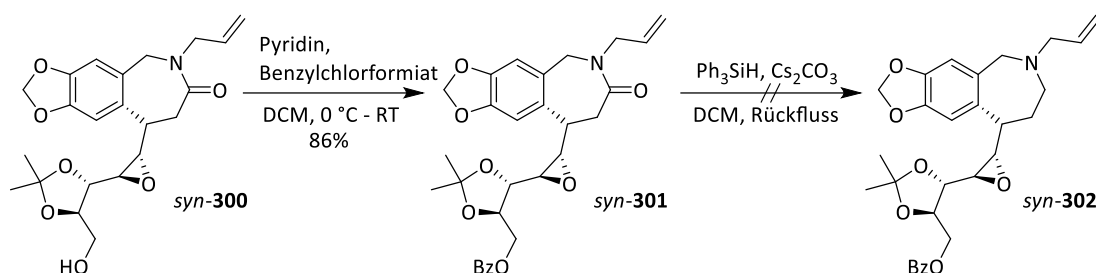
Ebenfalls wurde  $\text{InCl}_3$  als Katalysator getestet, welcher, wie von *Sakai et al.* beschrieben, auch hier in DCM und bei Raumtemperatur zu keinem Umsatz führte.

Andere harschere Reduktionsmittel wie  $\text{LAH}$ <sup>[73]</sup> und  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ <sup>[115]</sup> führten zur Zersetzung des Produkts oder bildeten möglicherweise aufgrund der Vielzahl an funktionellen Gruppen mehrere Produkte. Nach Auftrennung und NMR-Analyse konnte keine verlässliche Aussage bezüglich der entstandenen Spezies getroffen werden.

Die Reaktionen mit Cäsiumcarbonat wurden nach der Vorschrift von *Xie et al.*<sup>[116]</sup> durchgeführt. Laut *Xie et al.* stellte sich Cäsiumcarbonat als effektiver Katalysator für die Reduzierung von tertiären Carboxamiden mit  $\text{PhSiH}_3$  unter relativ milden Bedingungen heraus.

Ein Umsatz konnte weder mit Diphenylsilan und Triethylsilan in DCM bei Raumtemperatur noch mit Phenylsilan in Chloroform und Toluol unter Rückfluss, welches für 2 Tage umgesetzt wurde, beobachtet werden.

Eine Reduktion des Weinrebamids des Caprolactams zum primären Alkohol **300** konnte unter den Reaktionsbedingungen mit Phenylsilan, Cäsiumcarbonat in DCM unter Rückfluss für einen Tag festgestellt werden.

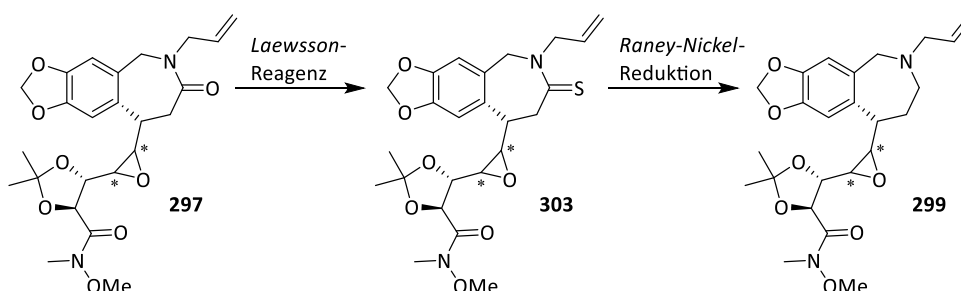


Schema 110: Versuch der Reduktion des Lactams **syn-300** über das Bz-geschützte Derivat **syn-301**.

Um zu testen, ob unter den gleichen Bedingungen eine Reduktion des Lactams im Benzazepin möglich ist, wurde der erhaltene primäre Alkohol **syn-300** Bz-geschützt und den gleichen Reduktionsbedingungen wie oben unterworfen. Es konnte kein Umsatz des Caprolactams **syn-301** festgestellt werden (Schema 110). Bei längerer Laufzeit und Erhöhung der Äquivalente an Phenylsilan wurde das Edukt wieder zurückgewonnen.

#### Lawesson-Reduktion:

Alternativ sollte das Amid im Azepinring über zwei Schritte reduziert werden. Dazu sollte das Amid **297** mit Hilfe des *Lawesson*-Reagenzes in das Thioamid **303** umgesetzt und anschließend mit dem *Raney-Nickel*-Reagenz in das entsprechende Amin **299** reduziert werden (Schema 111).<sup>[117,118]</sup>



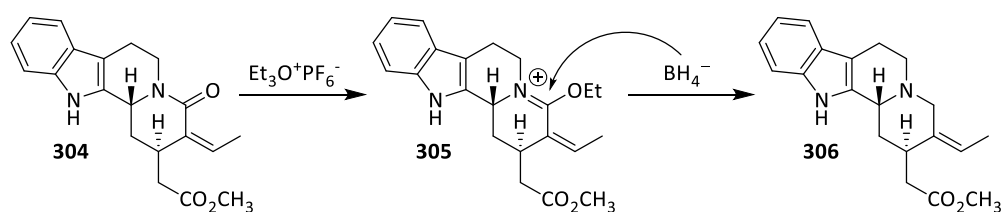
Schema 111: Versuch der Reduktion des Lactams **297** mittels *Lawesson*-Reagenz.

Bei der Reaktionsfolge besteht die Gefahr, dass ebenfalls das Weinrebamid reduziert wird. Das *Lawesson*-Produkt konnte nur massenspektrometrisch festgestellt werden. Beim Vergleich der NMR-Spektren mit dem Edukt **297** konnte kein Produkt festgestellt werden. Das Edukt **297** wurde zurückerhalten.

Eine Reduktion mit *Raney-Nickel*-Reagenz wurde nicht unternommen.

#### Borch-Reduktion:

Als nächster Ansatz wurde die *Borch-Reduktion*, angelehnt an die Reaktionsführung von *R. Freund*<sup>[119,120]</sup>, durchgeführt (Schema 112). Hierbei können die Lactame **304** mit dem *Meerwein*-Reagenz zu den stabilen und leicht isolierbaren Alkoxyiminiumsalzen **305** alkyliert werden. In zwei Reduktionsschritten wird mit NaBH<sub>4</sub> das Allylamin **306** dargestellt. Die modifizierte Technik wurde von *Freund* im Fall von Corynantheol erfolgreich durchgeführt.



Schema 112: Reduktion des Lactams **304** in der Dissertation von Freund.<sup>[119,120]</sup>

Die Versuche der *Borch-Reduktion* mit dem Lactam **297** erzielten nicht das gewünschte Ergebnis. Die NMR-Spektren nach einer HPLC-Trennung waren nur wenig aussagekräftig in Bezug auf den Ablauf der Reaktion. Die chemischen Verschiebungen der Protonen im NMR-Spektrum sprechen nicht für eine Umsetzung zum gewünschten Produkt. Bei der Reduktion des Azepinrings bildete sich womöglich ein  $\gamma$ -Lacton unter Abspaltung des Allylamins.

Die chemische Verschiebung der Nebenprodukte wurden mit den Verschiebungen der  $\gamma$ -Iodlactone **223** und der  $\gamma$ -Lactone **224** verglichen (siehe Tabelle 18).

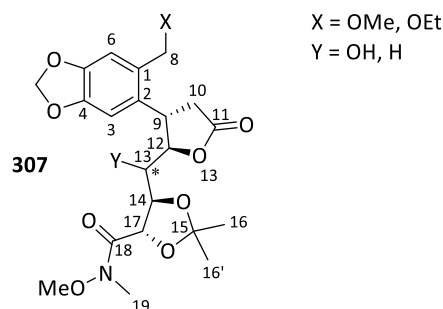
Die Werte der Protonen stimmen für das eine Nebenprodukt 1 mit dem *anti*-Iodlacton **223** überein, für das andere Nebenprodukt 2 mit dem *anti*-Lacton **224** (minimale Signale für das *syn*-Lacton wurden auch beobachtet). Die Signale der Allylamingruppe fehlen komplett oder sind nur schemenhaft zu erkennen. Die IR-Analyse bestätigte, dass es sich um ein  $\gamma$ -Lacton handeln muss. Aufgrund der vielen Nebenprodukte konnte nicht genau ermittelt werden, durch welche Gruppe die Allylamingruppe ersetzt wurde.

Tabelle 18: Chemische Verschiebung in ppm ausgewählter Protonen des *anti*-Iodlactons **223**, *anti*-Lactons **224** und beiden Nebenprodukten

	H9	H12	H13	H14	H17	H10a	H10b
<i>anti</i> -Iodlacton	4.14	4.73	4.62	4.47	4.70	3.05	2.57
Nebenprodukt 1	4.14	4.70	4.68	4.47	4.69	3.05	2.55
<i>anti</i> -Lacton	3.85	4.76	2.12	4.53	4.47	2.92	2.53
Nebenprodukt 2	3.98	4.79	2.22-2.02	4.37	4.13	2.91	2.58

Dennoch wird vermutet, dass unter anderem die Allylamingruppe durch eine elektronenreiche Gruppe substituiert wurde, da die Protonen an der benzylichen C-8-Position weiter im Tieffeld liegen, ähnlich wie bei den (Iod)lactonen. Für die elektronenreichen Gruppen wird angenommen, dass es sich bei dem einen Nebenprodukt um eine Methoxygruppe und bei dem anderen um eine Ethoxygruppe handeln kann.

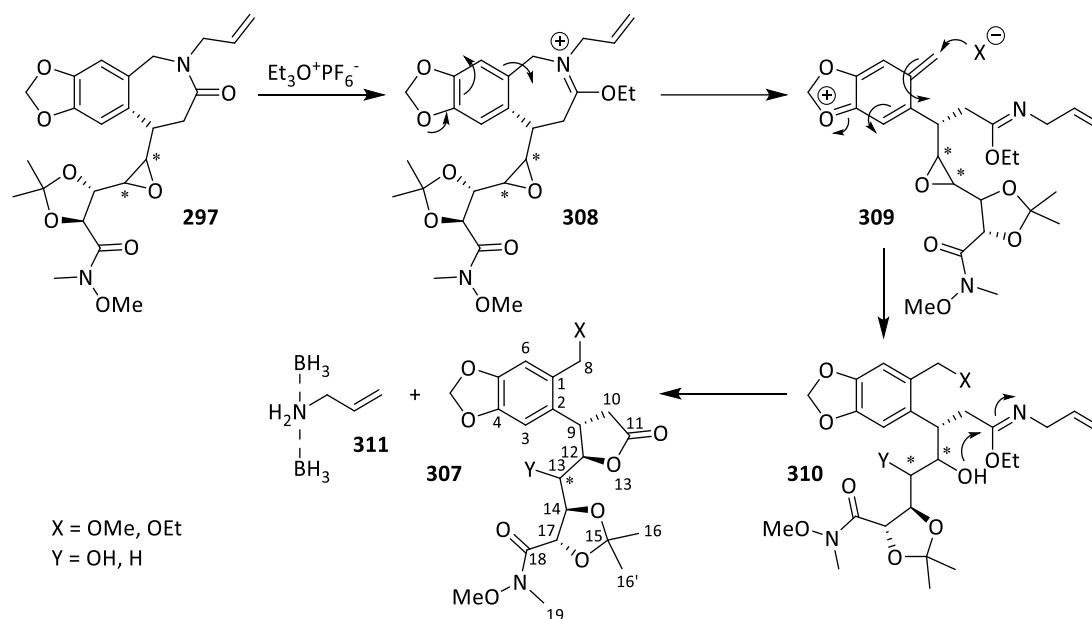
Aufgrund der Tieffeldverschiebung der C-13-Position wird an dieser ebenfalls ein elektronenreicher Substituent, wie bspw. eine Hydroxygruppe, vermutet. Bei dem anderen Nebenprodukt handelt es sich bei der C-13-Position um eine CH<sub>2</sub>-Gruppe.



Schema 113: Vermutetes Nebenprodukt **307** nach der Reduktion des Lactams.

Insgesamt weist das Molekül **297** mehrere funktionelle Gruppen auf, welche alle, je nach Reaktions- und Reduktionsbedingung, reagieren können. Infolgedessen kann ein großes Produktgemisch erhalten werden, wodurch die gezielte Umsetzung einer bestimmten funktionellen Gruppe erschwert wird.

### 3.11. N-Einbau ausgehend vom Iodlacton



Schema 114: Mechanismus zum vermuteten Nebenprodukt **307** ausgehend von Lactam **297**.

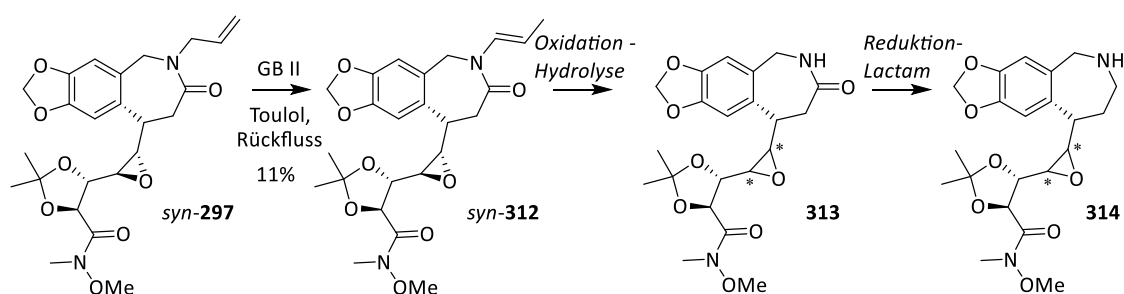
Mechanistisch wird folgendes vermutet (Schema 114):

Im ersten Schritt wird das Lactam **297** mit dem *Meerwein*-Reagenz umgesetzt, wodurch ein stabiles Alkoxyiminiumsalz **308** gebildet wird. Das Zwischenprodukt ist reaktiv und durch den +M-Effekt der Methoxygruppen am Benzylring öffnet sich der Azepinring, wobei ein stabilisiertes Benzylkation **309** und ein Imidsäureester gebildet werden. Das Benzylkation wird durch ein Nucleophil abgefangen. Das Epoxid wird anschließend durch Hydrolyse oder Reduktion zur Verbindung **310** geöffnet. Dabei greift im nächsten Schritt der Alkohol an nucleophil den Imidsäureester an, was zur Bildung eines  $\gamma$ -Lactons **307** führt. Dabei wird formal Allylamin **311** abgespalten.

Es wirkt so, als ob die Aktivierung des Lactons den Bruch der C-8-X-Bindung (wie bei  $\text{BBr}_3$ ) auch bewirkt. Somit müsste das Lactam rein nucleophil reduziert werden oder die Reduktion vor der Cyclisierung erfolgen.

### 3.11.4. Abbau der Allylgruppe

Ein alternativer Weg beinhaltete die Umkehr der im Synthesepfad aufgeführten Reaktionsschritte. So sollte vorab die Allylgruppe *syn*-**297** zur Propenylgruppe *syn*-**312** isomerisiert werden, um im Anschluss die Reduktionsmöglichkeiten des Kapitels 3.11.3 an dem sekundären Amid **313** zu erproben (Schema 115).



Schema 115: Abbau der Allylgruppe *syn*-**297** und folgende Reduktionen des Caprolactams **312**.

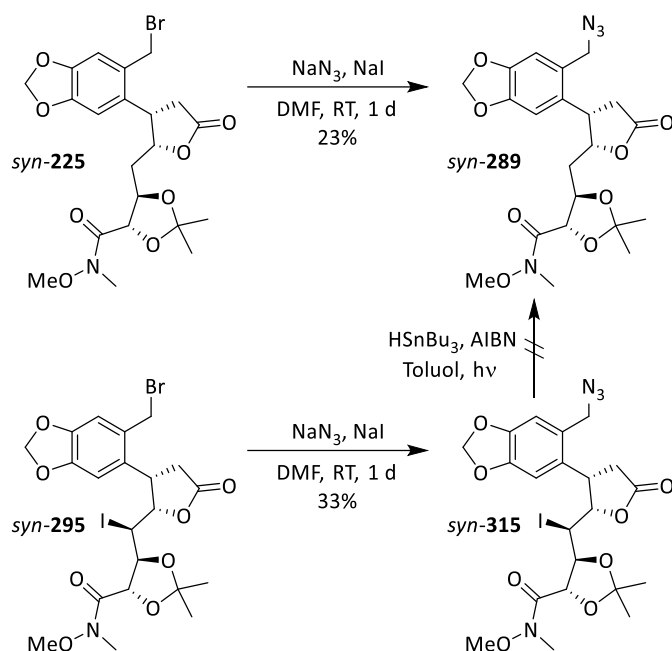
Zunächst wurde nach der Synthesevorschrift von *Alcaide et al.*<sup>[121]</sup> die Doppelbindung zum Prop-1-en-1-yl-Derivat *syn*-**312** isomerisiert. Das Azepin *syn*-**297** wurde mit dem *Grubbs* II-Katalysator in Toluol über Nacht refluxiert und das gewünschte Produkt *syn*-**312** wurde in einer Ausbeute von 11% erhalten.

Eine bessere Aufreinigung des Produktes, z. B. mit Hilfe einer HPLC-Trennung, wäre anzustreben, da nicht alle Verunreinigungen nach säulenchromatographischer Aufreinigung entfernt werden konnten.

Die Reduktion zum sekundären Lactam **313** wurde aus zeitlichen Gründen nicht durchgeführt.

#### 3.11.5. Einbau eines Azids

Die Einführung eines Azids wurde am Iodderivat *syn-295* erprobt (Schema 116).



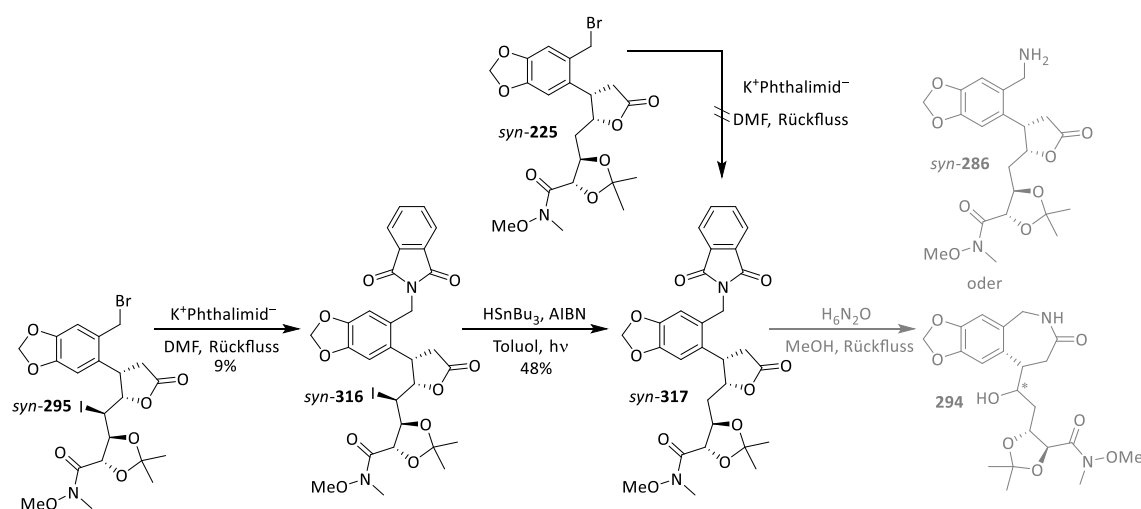
Schema 116: Synthese des 2-Benzylazids *syn-289* und Iod-2-Benzylazids *syn-315*.

Das Iodbenzylazid **315** aus dem Iodlacton konnte in einer Ausbeute von 33% erhalten werden.

Zusätzlich wurde erprobt, ob sich das Benzylazid *syn-289* durch Dehalogenierung des Iodbenzylazids *syn-315* erzeugen lässt. Zwar konnten im NMR-Spektrum Signale für den Aromaten und die MOM-Gruppierung schwach detektiert werden. Genauere Zuordnungen waren aufgrund der geringen Menge nicht möglich.

### 3.11.6. Einbau eines Phthalimids

Das Benzylamin *syn-286* sollte in einer mehrschrittigen Reaktionssequenz ausgehend vom Benzylbromid *syn-295* generiert werden. Zunächst sollte das Bromid mit dem Kaliumsalz des Phthalimids substituiert werden. Die anschließende Dehalogenierung nach Kapitel 3.9.1.3 und Hydrolyse des Phthalimids mit Hydrazin sollten zum gewünschten Benzylamin *syn-286* bzw. Lactam *syn-294* führen (Schema 117).



Schema 117: Versuch der Reaktion zum Benzylamin *syn-289* über Phthalimidreduktion.

Zunächst wurde das Phthalimid nach der Vorschrift von Wang *et al.*<sup>[122]</sup> eingeführt. Das Produkt *syn-316* konnte in einer Rohausbeute von 9% hergestellt werden, wobei 36% Edukt zurückgewonnen wurden. Die Dehalogenierung zum Lacton *syn-317* wurde nach der Reaktionsvorschrift von Kapitel 3.9.1.3 durchgeführt. Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Trennung in einer Rohausbeute von 48% hergestellt werden, sollte jedoch durch eine weitere HPLC-Trennung von weiteren Verunreinigungen befreit werden.

Die Darstellung des Lactons *syn-317* ausgehend vom Benzylbromid *syn-225* konnte nicht realisiert werden. Es wurde kein Produkt gewonnen oder Edukt zurückgewonnen. Ebenso konnte bei der Hydrolyse des Phthalimids *syn-317* mit Hydrazinhydrat in Methanol kein Produkt *syn-286* oder Lactam festgestellt werden.

Aufgrund der geringen Menge war eine NMR spektrometrische Analyse schwierig, sodass nur die aromatischen Protonen zugeordnet werden konnten. Weitere Zuordnungen erwiesen sich aufgrund der geringen Menge als schwierig.

Der *N*-Einbau konnte mit dem Allylamin, dem Azid und dem Phthalimid realisiert werden. Die Reduktionen des erhaltenen Benzylazids und die Hydrolyse des benzylichen Phthalimids sollten weiter erprobt und wenn möglich optimiert werden.

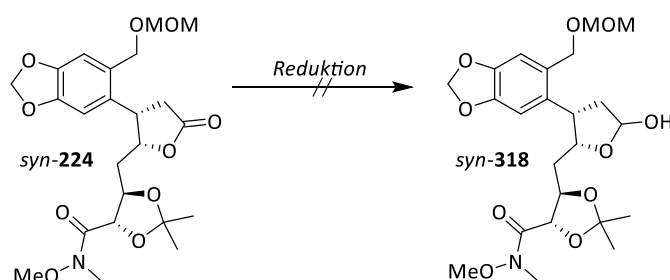
Die Reaktion mit dem Allylamin führte in hohen Ausbeuten zum gewünschten Caprolactam. Weil sich die folgende Reduktion als problematisch erwies, soll alternativ erst das Lacton reduziert werden und im Anschluss daran soll der Stickstoffeinbau erfolgen. Diese Reaktionen sind Bestandteil des Kapitels 3.12.

Aufgrund der meist niedrigen Ausbeuten wurde der Fokus auf die anderen Synthesewege gelegt.

### 3.12. Reduktionsweg vor N-Einbau

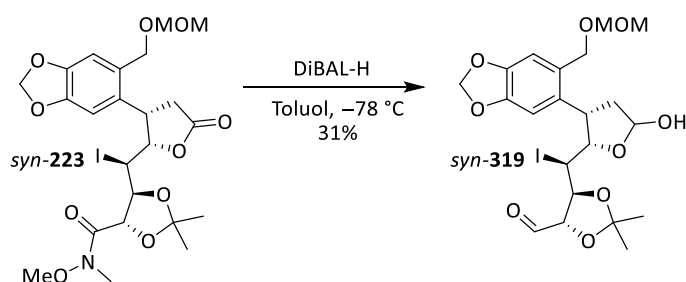
#### 3.12.1. Reduktion des Lactons

Die Reduktion des Lactons *syn-224* lieferte mit DIBAL-H und Red-Al® kein Produkt. Ein möglicher Umsatz zum Reduktionsprodukt *syn-318* konnte nur mittels massenspektrometrischer Methoden festgestellt werden (Schema 118).



Schema 118: Versuch der Reduktion des Lactons *syn-224*.

Anschließend wurden verschiedene Reduktionsbedingungen an dem Iodlacton *syn-223* getestet (siehe Tabelle 19). Mit DiBAL-H konnte das Iodlacton *syn-223* zum Iodlactol *syn-319* in einer Ausbeute von 31% reduziert werden, jedoch führten die Reaktionsbedingungen gleichzeitig zur Reduktion der Weinrebamidgruppe zum Aldehyd (Schema 119).



Schema 119: Reduktion des Iodlactons *syn-223* zum Iodlactol *syn-319* unter Reduktion der Weinrebamidgruppe nach Wang et al.<sup>[123]</sup>

Eine Reduzierung der Äquivalente von 3.89 Äq. auf 1.2 Äq. an DiBAL-H erzielte das gleiche Produkt *syn-319* in niedrigeren Ausbeuten und unter Zurückgewinnung des Eduktes *syn-223*. Offenbar lassen sich Weinrebamid und Lacton unter den Reduktionsbedingungen nicht unterscheiden.

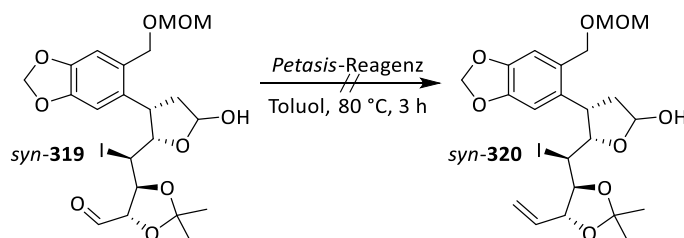
### 3.12. Reduktionsweg vor N-Einbau

Nach der Vorschrift von *Fan et al.*<sup>[124]</sup> wurde mit Red-Al® ebenfalls das Lactol *syn-319* in einer Ausbeute von 25% erhalten. Mit dem At-Komplex aus *n*-BuLi und DiBAL-H konnte kein eindeutiges Ergebnis aufgrund der schwierigen Aufreinigung erzielt werden.

Tabelle 19: Getestete Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Iodlactons *syn-223*

Ansatz	Reduktionsmittel	Äquivalente	Reaktionszeit	Ausbeute 319
1	DiBAL-H	3.89	1 h	18%
2	DiBAL-H	3.89	2 h	31%
3	DiBAL-H	1.20	2 h	10%
4	Red-Al®	3.89	2 h	25%
5	At-Komplex	3.89	2 h	Keine Aussage

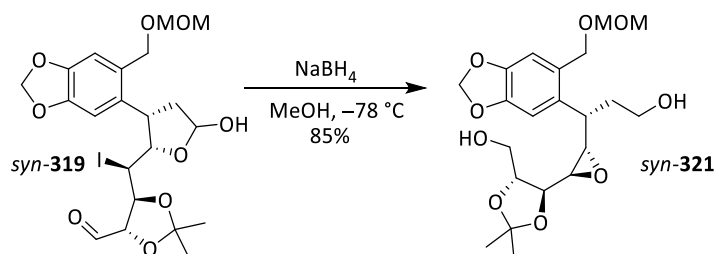
Der nach der Reduktion des Iodlactons erhaltene Aldehyd *syn-319* soll für die folgenden Reduktionen geschützt werden und in einer *Petasis*-Olefinierung in eine Vinylgruppe überführt werden (Schema 120).



Schema 120: Versuch des Schutzes der Aldehydgruppe mit Hilfe des *Petasis*-Reagenzes.

Die Reaktion wurde unter den Bedingungen und mit dem *Petasis*-Reagenz nach *Kümmerer*<sup>[58]</sup> durchgeführt. Wegen des hohen Produktverlusts war eine Analyse nach der säulenchromatographischen Reinigung nur schwer möglich. Eine alternative Einführung der Vinylgruppe z. B. mittels *Wittig*-Reaktion wurde noch nicht erprobt. Die Reaktion birgt das Risiko, dass sich das Lactol unter den basischen Bedingungen öffnet und den dann freigesetzten Aldehyd ebenfalls zum Olefin abreagiert.

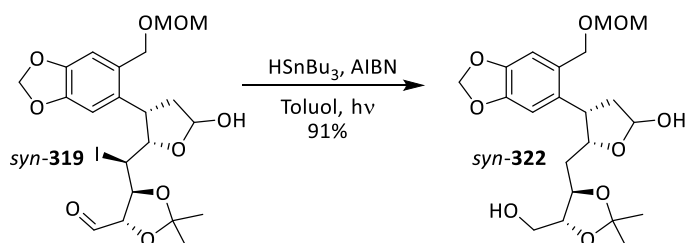
Als weitere Differenzierungsreaktion der beiden Aldehydfunktionen im Molekül **syn-319** wurde das Iodlactol mit 1.0 Äquivalent Natriumborhydrid umgesetzt (Schema 121).



Schema 121: Versuch der Differenzierung des Aldehyds durch Reduktion mit Natriumborhydrid.

Eine Differenzierung blieb aus, da sowohl der Aldehyd als auch das Hemiketal zu den Alkoholen reduziert wurde, wobei der sekundäre Alkohol das Iod zum Epoxid **syn-321** substituiert hat. Mit dem Lactol sollten weitere Reaktionen erprobt werden.

Die Dehalogenierung wurde analog zu Kapitel 3.9.1.3 mit dem Iodlactol **syn-319** durchgeführt, welche das Lactol **syn-322** einhergehend mit Reduktion des Aldehyds zum primären Alkohol in einer Ausbeute von 91% lieferte (Schema 122).

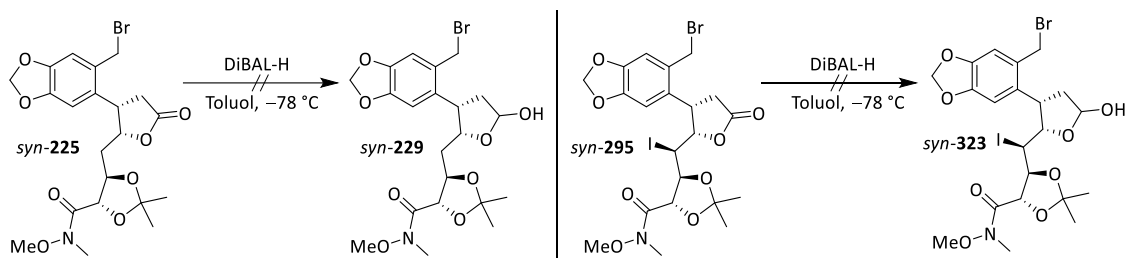


Schema 122: Dehalogenierung des Iodlactols **syn-319**.

Neben dem radikalischen Abbau des Iods unterliegt auch der Aldehyd einer Hydrostannylierung. Der Carbonylsauerstoff addiert ein Tributylstannylnradikal unter Ausbildung eines *O*-Stannylnradikals, welches nach Aufnahme eines Wasserstoffatoms und abschließender Protodestannylierung zum Alkohol **322** abreagiert.

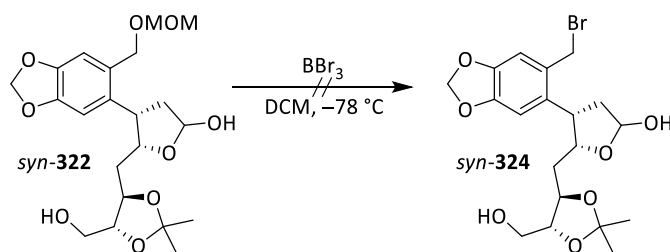
### 3.12. Reduktionsweg vor N-Einbau

Die Reduktion ausgehend von dem bereits hergestellten Benzylbromiden *syn-225* und *syn-295* führten nicht zu dem gewünschten Produkt *syn-229* bzw. Produkt *syn-323* (Schema 123).



Schema 123: Reduktionsversuch der Benzylbromide *syn-225* und *syn-295* zum Lacton *syn-229* bzw. *syn-323*.

Die anschließende Etherspaltung des Lactols *syn-322* wurde analog zu der Reaktionsvorschrift aus Kapitel 3.10.1 erprobt (Schema 124). Sowohl das Edukt als auch das Produkt konnten nicht nachgewiesen werden.

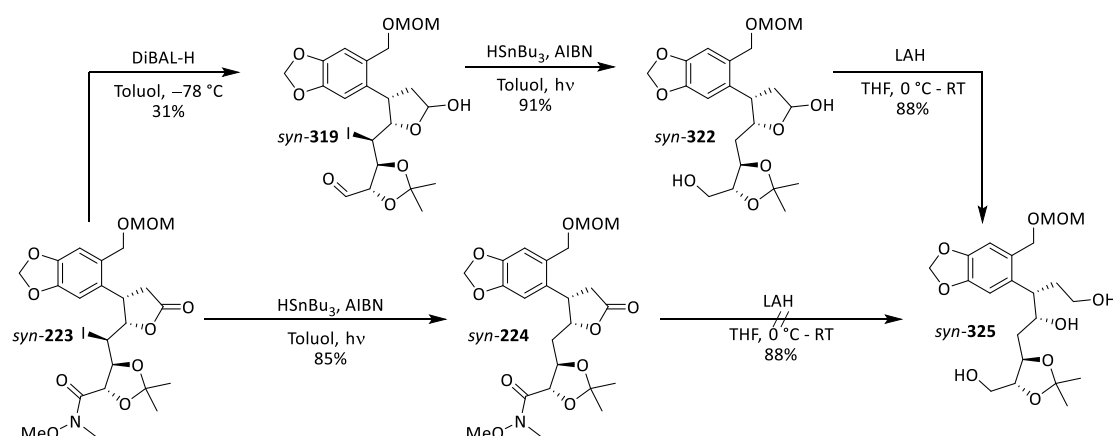


Schema 124: Versuch der Etherspaltung des Lactols *syn-322*.

Weil sich die folgende Reduktion als problematisch erwies, soll alternativ erst das Lacton reduziert werden und im Anschluss daran soll der Stickstoffeinbau erfolgen. Das Edukt wurde nicht zurückerhalten.

### 3.12.2. Reduktion des (Iod)Lactons

Eine direkte Reduktion des Lactons *syn-224* zum Diol mit LAH war nicht erfolgreich. Jedoch führte die Reduktion des Lactols *syn-322* mit LAH zum gewünschten Triol *syn-325*. Das Triol *syn-325* kann in einer Ausbeute von 25% über 3 Stufen aus dem Iodlacton *syn-223* gewonnen werden (Schema 125).

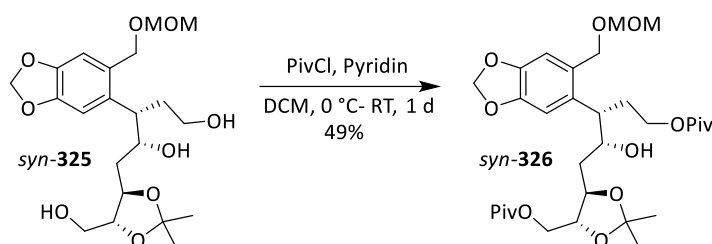


Schema 125: Reduktionssequenz des Iodlactons zum Triol *syn-325*.

Theoretisch ist gewünscht, den durch die Reduktion neu erhaltenen primären Alkohol an der C-1-Position in ein Amin zu überführen. Da nicht klar ist, welcher der beiden enthaltenen primären Alkohole als erstes reagiert, wurden zunächst Schutzoperationen getestet, um die Alkohole ausgehend von dem Diol *syn-322* und dem Triol *syn-325* differenzieren zu können.

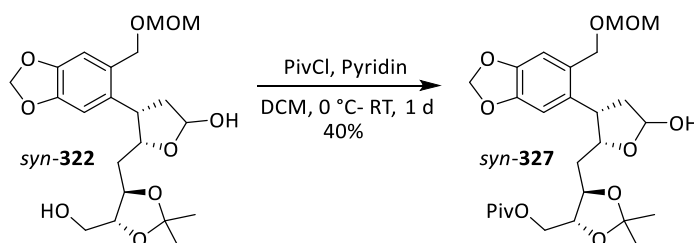
## 3.12.3. Schutzgruppenoperation

Nach einer Reaktionsvorschrift von *Trippe* wurde das Triol *syn-325* mit 1.0 Äquivalent Pivaloylchlorid umgesetzt. Unter diesen Bedingungen wurden beide primären Alkoholfunktionen *syn-326* geschützt (Schema 126).



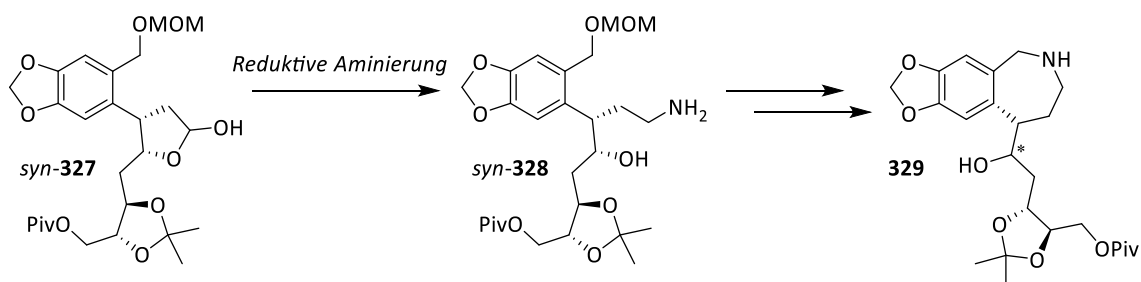
Schema 126: Versuche zum Schutz des primären Alkohols des Triols *syn-325* mit PivCl.

Unter den gleichen Bedingungen wurde die Reaktion mit dem Hydroxylactol *syn-322* erprobt. Hierbei wurde selektiv der primäre Alkohol zum gewünschten Produkt *syn-327* geschützt (Schema 127).



Schema 127: Versuche zum Schutz des primären Alkohols des Hemiketals *syn-327* mit PivCl.

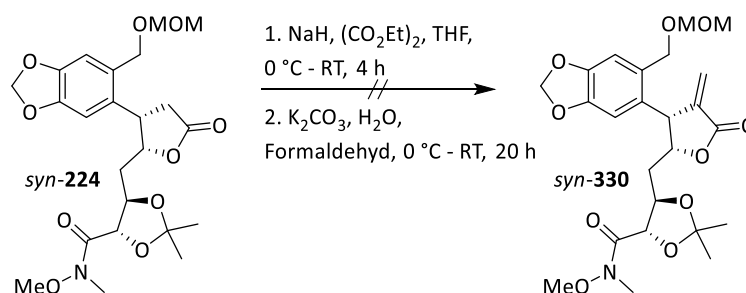
Das erhaltene geschützte Lactol bietet Potential für einen Stickstoffeinbau. In einer reduktiven Aminierung kann das Lactol **327** zu dem Amin **328** reagieren, welches für eine Ringschließung zum Azepin **329** geeignet wäre (Schema 128).



Schema 128: Mögliche Synthese zum Aufbau des Caprolactams **329** ausgehend von Lactol **327**.

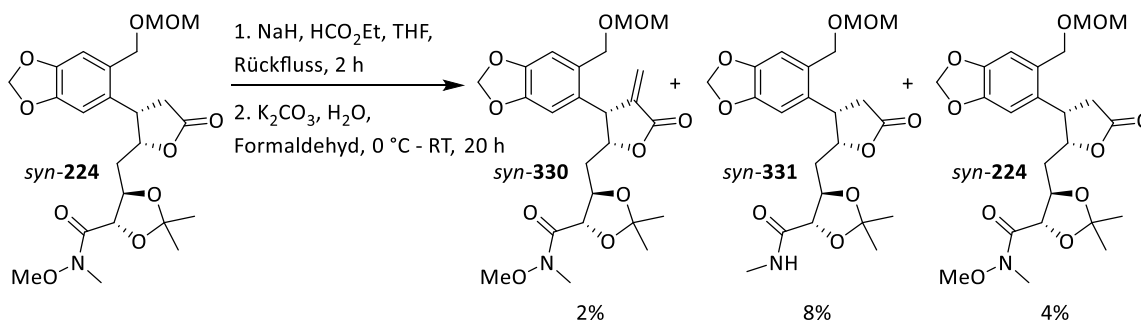
### 3.13. Olefinierung (Knoevenagel)

Um den Azepinring über einen weiteren Weg zu schließen, soll das  $\gamma$ -Lacton *syn-224* zum  $\alpha$ -Methylenlacton *syn-330* umgesetzt werden (Schema 129). Die Reaktion wurde nach der Vorschrift von *Touge et al.*<sup>[125]</sup> bei Raumtemperatur durchgeführt. Ein Umsatz zum Produkt konnte nicht festgestellt werden. Das Edukt *syn-224* wurde zurückerhalten.



Schema 129: Darstellung des  $\alpha$ -Methylenlactons führt bei Raumtemperatur zur keiner Reaktion nach der Vorschrift von *Touge et al.*

Dagegen führte die Reaktionsvorschrift von *Tanaka und Kyohei*<sup>[126]</sup> mit Ameisensäureethylester bei höheren Temperaturen zu einem Umsatz (Schema 130).

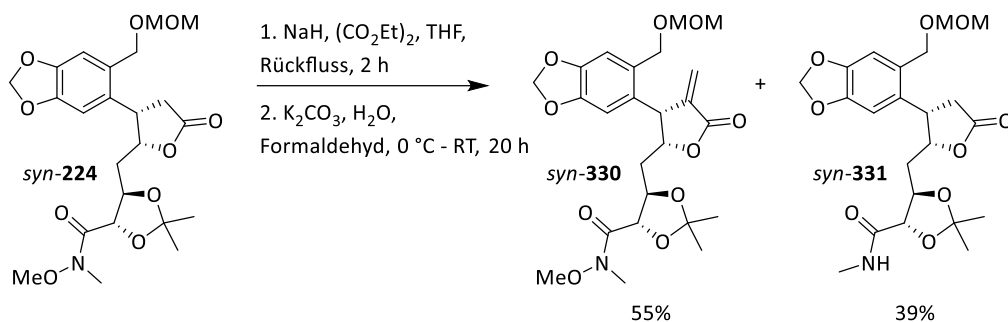


Schema 130: Darstellung des  $\alpha$ -Methylenlactons *syn-330* mit Nebenprodukt *syn-331* und Edukt *syn-224*.

Nach der HPLC-Trennung wurde das gewünschte Produkt *syn-330* in sehr niedrigen Ausbeuten von 2% erhalten. Neben dem 4%ig zurückgewonnenen Edukt *syn-224* wurden weitere Nebenprodukte festgestellt, jedoch konnte nur das Nebenprodukt *syn-331* charakterisiert werden.

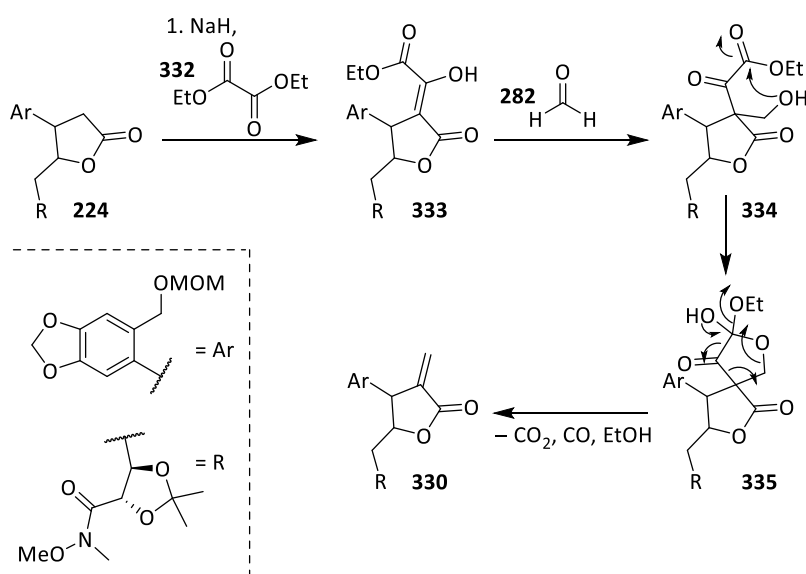
### 3.13. Olefinierung (Knoevenagel)

Durch den Wechsel des Ameisensäureethylesters zum Oxalsäurediethylester konnte die Ausbeute von 2% auf 55% gesteigert werden, einhergehend mit einem Nebenprodukt (39%). Mit den geänderten Reaktionsbedingungen wurde das Edukt nicht mehr zurückgewonnen (Schema 131).



Schema 131: Darstellung des  $\alpha$ -Methylenlactons syn-330 mit Nebenprodukt syn-331.

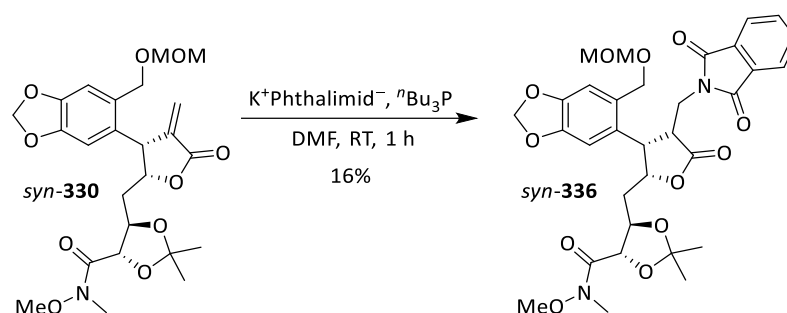
Die Darstellung des  $\alpha$ -Methylenlactons durchläuft eine *Knoevenagel*-Kondensation mit folgender Esterspaltung. Im ersten Schritt wird das Lacton durch Natriumhydrid am  $\alpha$ -Proton des Lactons deprotoniert. Das sich bildende Enolat reagiert mit dem Oxalsäurediethylester **332** zum  $\alpha$ -Ethoxyoxalsäuremethylen-Derivat **333** und kondensiert mit Formaldehyd **282** zur Verbindung **334**. Diese reagiert weiter zur Spiroverbindung **335**, welche unter Verlust von Kohlenstoffdioxid, Kohlenstoffmonoxid und Ethanol das  $\alpha$ -Methylenlactons **330** bildet (Schema 132).



Schema 132: Mechanismus zur Darstellung des  $\alpha$ -Methylenlactons syn-330.

Zur Schließung des 7-Rings soll zunächst die Stickstoffkomponente mit Phthalimid in einer *Aza-Michael*-Reaktion eingebaut werden. Die Vorschrift von *Salin et al.*<sup>[127]</sup> sieht vor, das  $\alpha$ -Methylenlacton zusammen mit dem Phthalimid und katalytischen Mengen Tributylphosphin in DMF unter Raumtemperatur zu versetzen. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte kein Umsatz festgestellt werden.

Durch den Wechsel zum Kaliumsalz des Phthalimids wurde das Produkt in einer Ausbeute von 16% generiert (Schema 133).



Schema 133: *Aza-Michael-Reaktion aus dem  $\alpha$ -Methylenlacton *syn-330* zum Additionsprodukt *syn-336*.*

Die Abtrennung des Phthalimidsalzes vom Produkt konnte durch die säulenchromatographische Aufreinigung nicht vollständig erreicht werden. Daher ist eine weitere Aufreinigung durch HPLC-Trennung anzustreben.

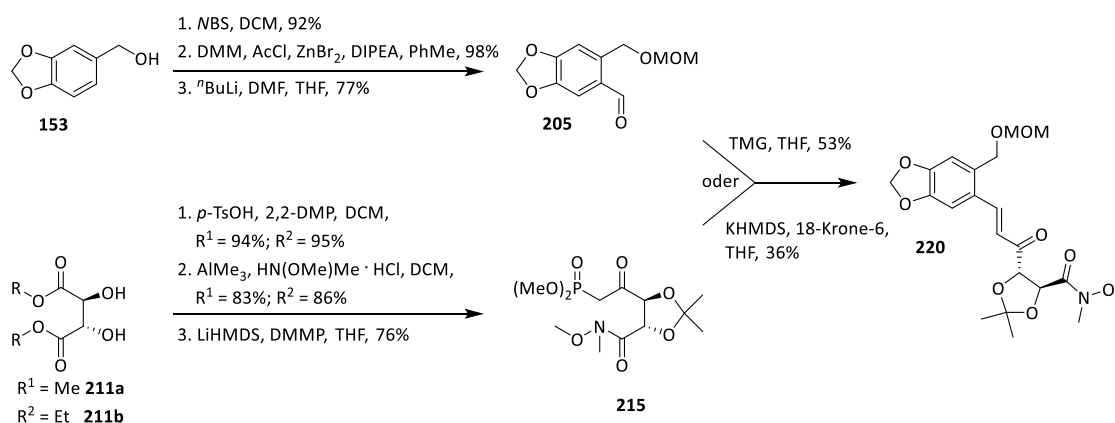
Weitere Reaktionen, die zum Aufbau des Benzazepinrings geführt hätten könnten (Etherspaltung zum Benzylbromid und Hydrolyse des Phthalimids bspw. mit Hydrazin), wurden nicht mehr durchgeführt.

### 3.14. Zusammenfassung

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der durchgeführten Versuche zur Darstellung des Schlüsselintermediats, Einbau eines Stickstoffatoms und die Versuche zum Erhalt eines Azepinrings zusammengefasst. Ein Ausblick auf weitere Synthesemöglichkeiten des Benzazepinrings wird in Kapitel 3.15 gegeben.

#### Darstellung des Schlüsselintermediats ausgehend vom Dioxolan-Baustein

Der Aldehydbaustein **205** wurde analog zu den Arbeiten von *Vaneczek*, *Sperner* und *Schlaegel* ausgehend vom Piperonylalkohol (**153**) über Bromierung mit *NBS*, MOM-Schutz der Alkoholgruppe und anschließender Formylierung in einer Ausbeute von 69% über drei Stufen dargestellt. Das Ausgangsmaterial für die Synthese des Phosphonatbausteins war der unnatürliche Weinsäuremethylester und -ethylester **211**. Nach Bildung des Ketals mit 2,2-DMP wurde dieses erst zum Weinrebamid und dann zum Ketophosphonat **215** in einer Ausbeute von 62% über drei Stufen umgesetzt (Schema 134).

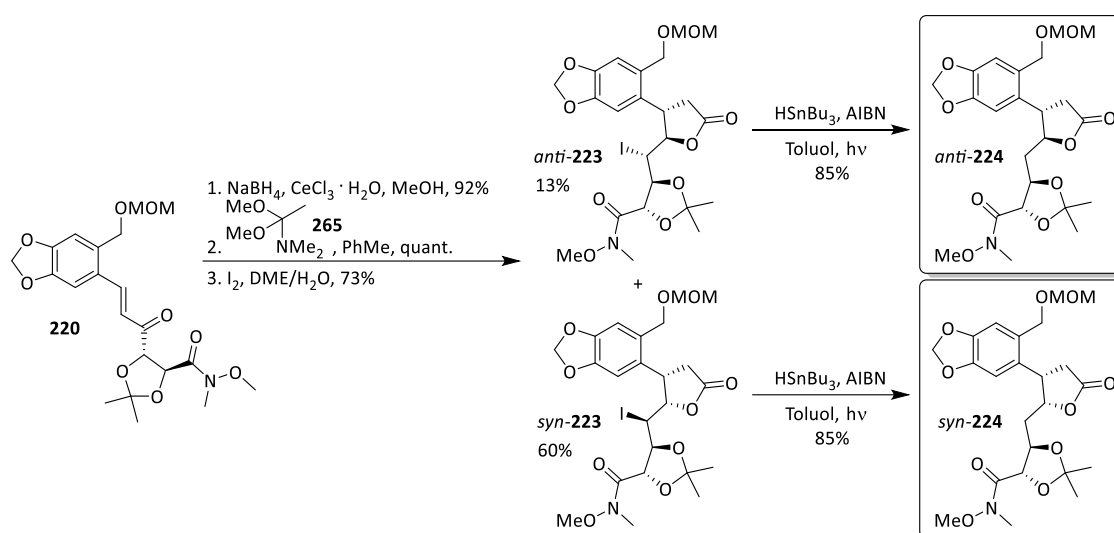


Schema 134: Synthese zum Kupplungsprodukt **220** ausgehend von den Bausteinen **205** und **215**.

Die Kupplung des Aldehyd- und Phosphonatbausteins erfolgte in einer *HWE*-Olefinierung und erzielte unter basischen Bedingungen mit TMG in THF das höchste Ergebnis mit einer Ausbeute von 53%. Die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung konnte selektiv aufgebaut werden. Zur Steigerung der Ausbeute könnten weitere Methoden

getestet werden. Die anschließende *Luche*-Reduktion führte unter *Felkin-Anh*-Kontrolle in einer hohen Ausbeute von 92% stereoselektiv zum C-16-(*S*)-Alkohol.

Die *Eschenmoser*-Umlagerung als Schlüsselschritt zum Aufbau des Stereozentrums an der C-1-Position lieferte stereoselektiv das C-1-(*5R*)-Amid, sodass zu diesem Zeitpunkt das Kohlenstoffgrundgerüst mit allen richtig konfigurierten stereogenen Zentren für das spätere Cripowellin-Aglycon aufgebaut werden konnte. Nach der Iodlactonisierung konnte die absolute Konfiguration mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse des Iodlactons *anti*-**223** aufgeklärt werden (Schema 135).



Schema 135: Synthese der Iodlactone **223** mit allen im Cripowellin relevanten stereogenen Zentren und der Lactone **224** als Schlüsselbaustein.

Nach Spaltung des MOM-Ethers konnte eine weitere Kristallstrukturanalyse vom *syn*-Diastereomer aufgenommen werden. Diese wies ebenfalls die gewünschten stereogenen Zentren im Molekül auf.

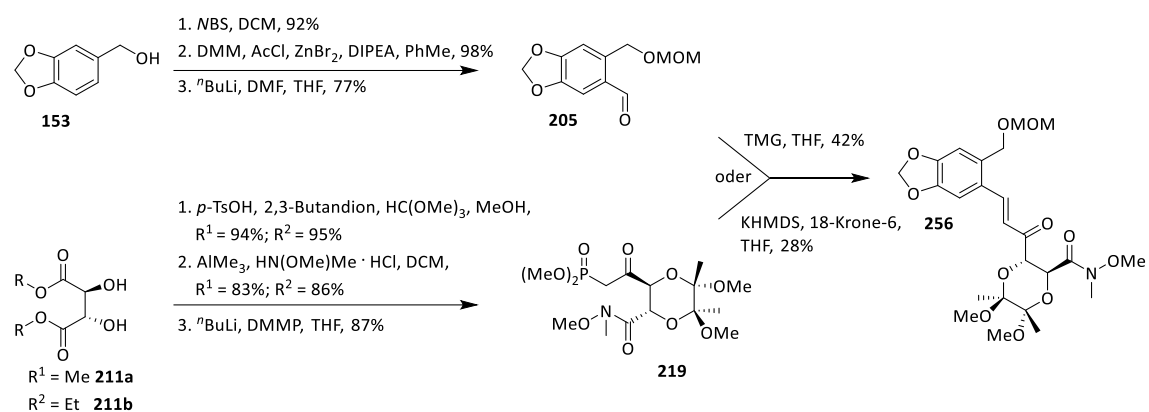
Die Dehalogenierung des Iodlactons **223** führte in einer Ausbeute von 12% über 11 Stufen zum gewünschten Schlüsselintermediat **224**.

Dabei stellte sich der Wechsel der Aktivierung von thermischer zu photochemischer Anregung des AIBNs zur Entfernung des Iods als entscheidend heraus, da das gewünschte Produkt ohne Nebenprodukte in hohen Ausbeuten mittels UV-Licht erhalten wurde.

Aufbau des Schlüsselintermediats/Iodlactons ausgehend vom Dioxan-Baustein

Startmaterial für die Synthese des Phosphonatbausteins des Dioxans waren erneut die unnatürlichen Weinsäuremethylester und -ethylester **211**. Das mit 2,3-Butanon in Orthoameisensäure gebildete Ketal wurde zum Weinrebamid umgesetzt.

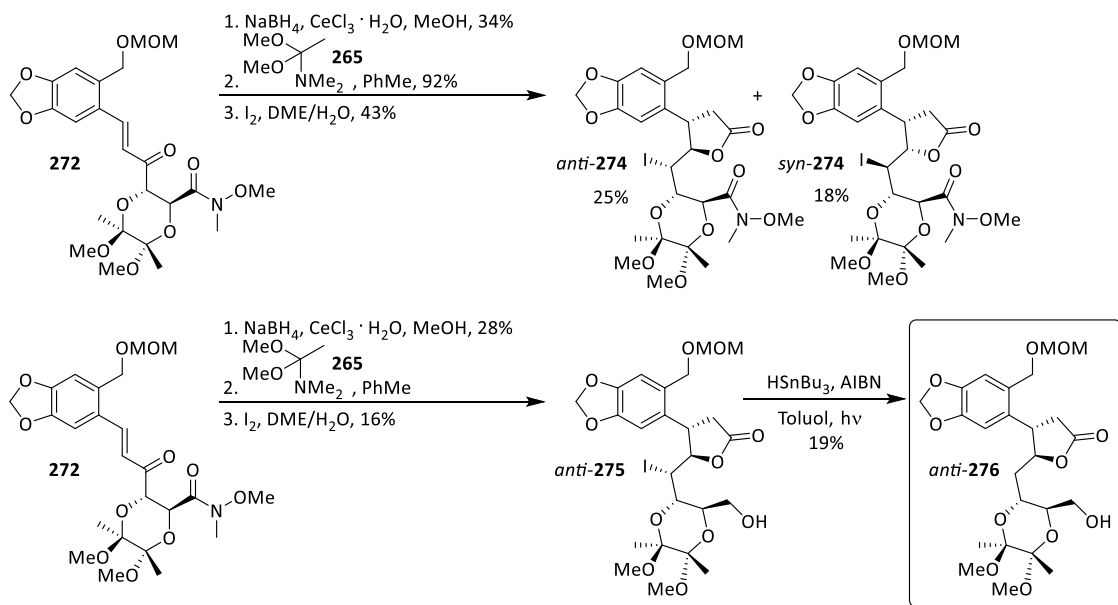
Das Monoketophosphonat **219** des Dioxans konnte erst durch den Wechsel der Base von LiHMDS zu <sup>n</sup>BuLi und Anpassung der Äquivalente in einer Ausbeute von 71% über drei Stufen erfolgreich synthetisiert werden (Schema 136).



Schema 136: Synthese zum Kupplungsprodukt **256** ausgehend von den Bausteinen **205** und **219**.

Der Vergleich des Dioxans **219** mit dem Dioxolan **215** zeigt, dass sich beide Phosphonat-Bausteine ähnlich gut synthetisieren lassen. Allerdings erzielten alle weiteren Reaktionen mit dem Dioxan, mit Ausnahme der *Eschenmoser*-Umlagerung, deutlich niedrigere Ausbeuten als mit dem Dioxolan.

Grundsätzlich kann die weitere Umsetzbarkeit mit allen vergleichbaren Reaktionen des Dioxolans auch mit dem Dioxan erprobt werden. Mit der Kristallstrukturanalyse des Dioxans *anti*-**275** konnte ebenfalls die gewünschte relative und absolute Konfiguration aller Zentren nachgewiesen werden. Der Schlüsselbaustein des Dioxans *anti*-**276** konnte ohne die Weinrebamidgruppe aufgebaut werden (siehe Schema 137).

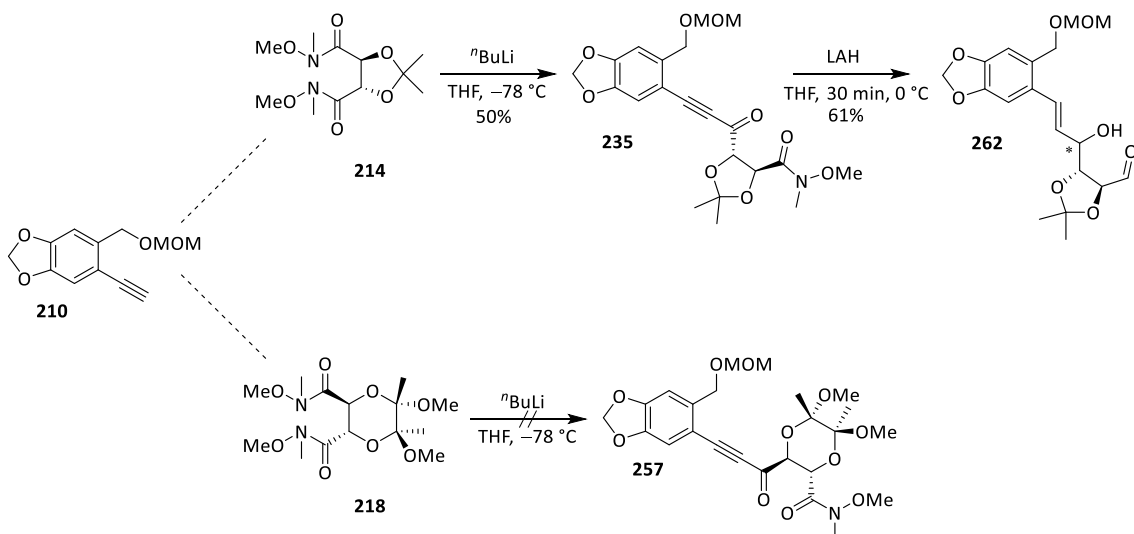


Schema 137: Synthese zum Iodlacton **274** und Lacton **276**.

### Aufbau des Schlüsselintermediats über metallorganische Kupplung

Zum Aufbau des Schlüsselintermediats wurden auch Synthesen mit metallorganischer Kupplung und der Einbau eines Nitrils in den aromatischen Aldehydbaustein erprobt.

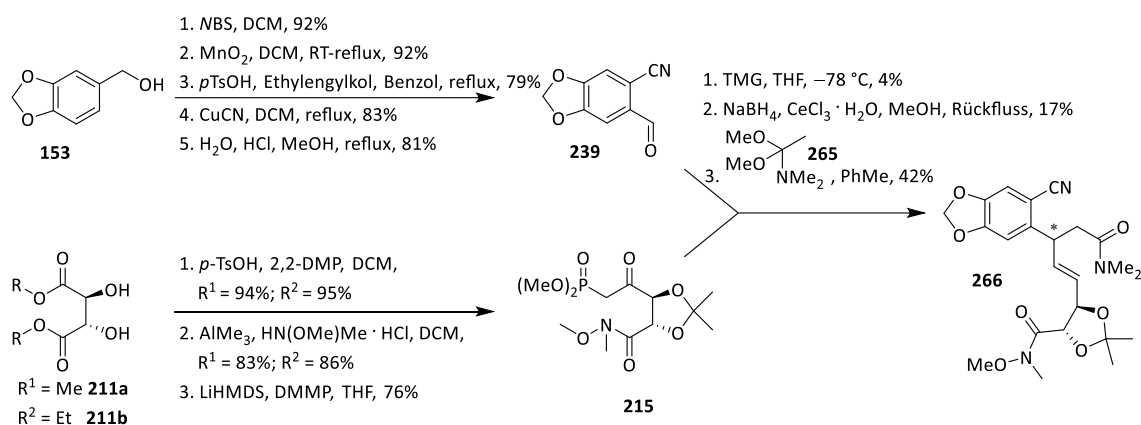
Die metallorganische Kupplung des aus dem Aldehyd gewonnenen Alkins **210** war nur mit dem Weinrebamid des Dioxolans **214** erfolgreich. Bei der folgenden Reduktion zum Allylkohol **262** wurde unerwünschterweise die Weinrebamidgruppe zum Aldehyd reduziert. Ein Schutz des Aldehyds und die Bestimmung des stereogenen Zentrums stehen noch aus (Schema 138).



Schema 138: Synthese zum Kupplungsprodukt **235** ausgehend von den Bausteinen **210** und **214**.

Nitril

Die Synthesesequenz zum Schlüsselintermediat wurde außerdem mit dem Benzonitril-Baustein untersucht. Der Aldehydbaustein **239** wurde in einer Ausbeute von 45% über 5 Stufen hergestellt. Die weiteren Reaktionen wurden analog zum Syntheseweg 1 durchgeführt (Schema 139).



Schema 139: Synthese zum Kupplungsprodukt ausgehend von den beiden Bausteinen **153** und **211**.

Der Kupplungsbaustein **255** aus dem Benzonitril-Baustein **239** mit dem Phosphonat **215** konnte erfolgreich in niedrigeren Ausbeuten durchgeführt werden. Die *Luche*-Reduktion lieferte wie beim Dioxolan- und Dioxan-Baustein nur je einen Alkohol in der C-16-Position, dessen Strukturaufklärung noch aussteht. Auch die *Eschenmoser*-Umlagerung war erfolgreich. Die Stufe konnte jedoch nicht aufgereinigt werden, weshalb das Produkt **266** ohne Aufreinigung in der Iodlactonisierung eingesetzt wurde.

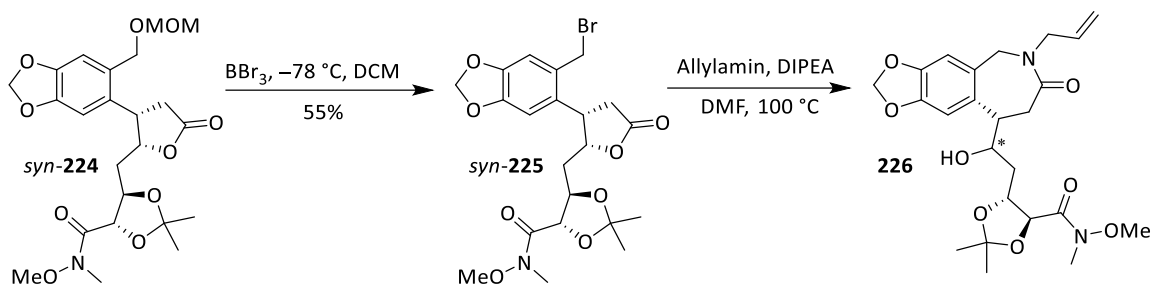
Der Vergleich der Ausbeuten nach der Iodlactonisierung ergibt folgendes Bild:

Mit dem Dioxolan-Baustein wurde das Iodlacton in einer Ausbeute von 15% über 10 Stufen erhalten. Eine deutlich niedrigere Ausbeute der Iodlactone mit maximal 3% über 10 Stufen wurde mit dem Dioxan-Baustein generiert. Am niedrigsten war die Ausbeute ausgehend vom Nitril in Höhe von 1% über 11 Stufen.

Aus quantitativer Perspektive ist folglich das Dioxolan für die weiteren Syntheseschritte zu bevorzugen.

N-Einbau ausgehend vom Lacton

Ausgehend vom Schlüsselbaustein Lacton **syn-224** konnte der Benzazepinring mittels Allylamin als Stickstoffquelle mit höheren Temperaturen erfolgreich realisiert werden.



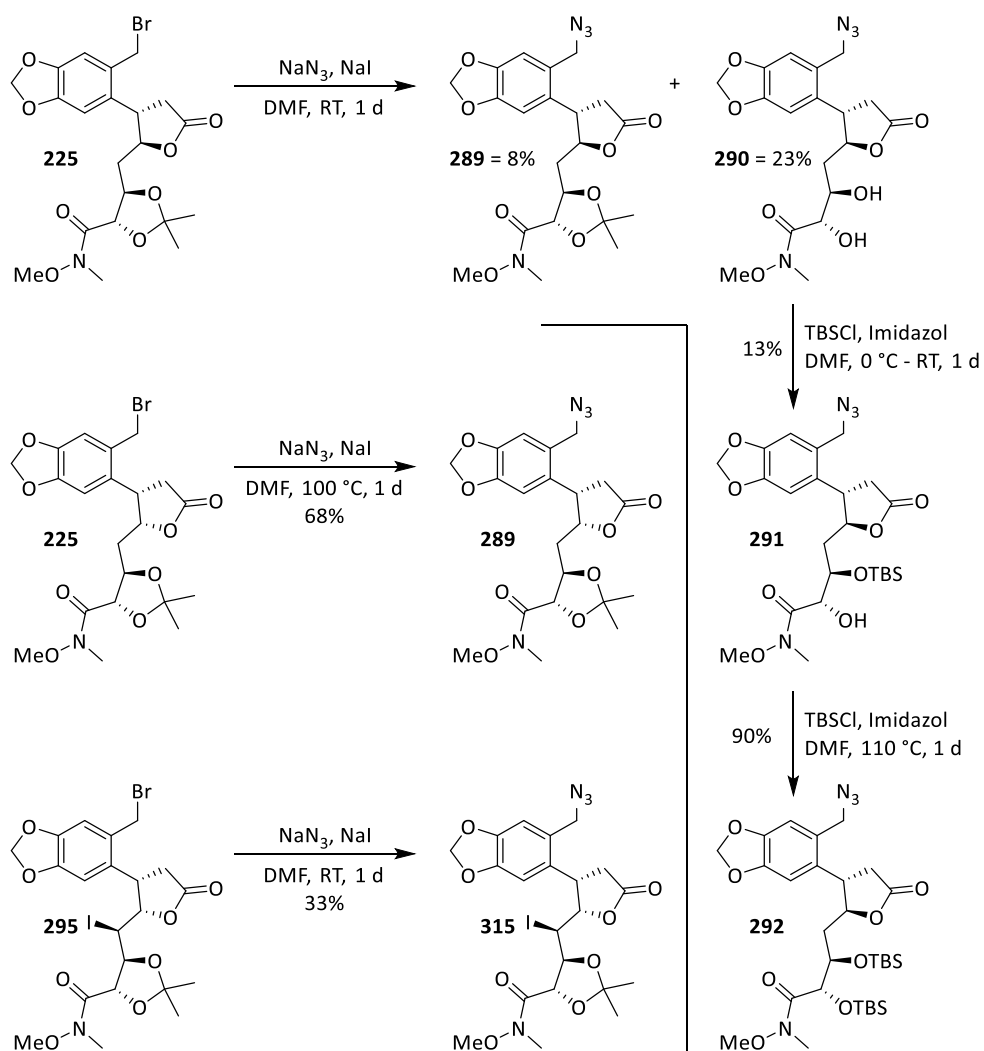
Schema 140: Synthese des Azepinrings ausgehend vom *syn*-Lacton **224**.

Beim Einbau eines Stickstoffs mit Ammoniak war eine Trennung der erhaltenen Produkte aufgrund der hohen Polarität nicht möglich. Die spektrometrischen Analysen lassen aber auf eine Darstellung des Caprolactams schließen.

Weiterhin konnten die Benzylazide erfolgreich hergestellt und deren Ausbeute durch Erhöhung der Reaktionstemperatur gesteigert werden. Allerdings erwies sich die folgende *Staudinger*-Reduktion und dessen Aufreinigung als schwierig. Da die Produkte nicht durch HPLC voneinander und vom Triphenylphosphin getrennt werden konnten, war deren Charakterisierung nicht möglich.

Bei den Benzylaziden wurde zudem ein ketalentschütztes Diol erhalten. Der Versuch, das Weinrebamid mit sterisch anspruchsvolleren Schutzgruppen vor Reduktion zu schützen, war nicht erfolgreich (siehe Schema 141).

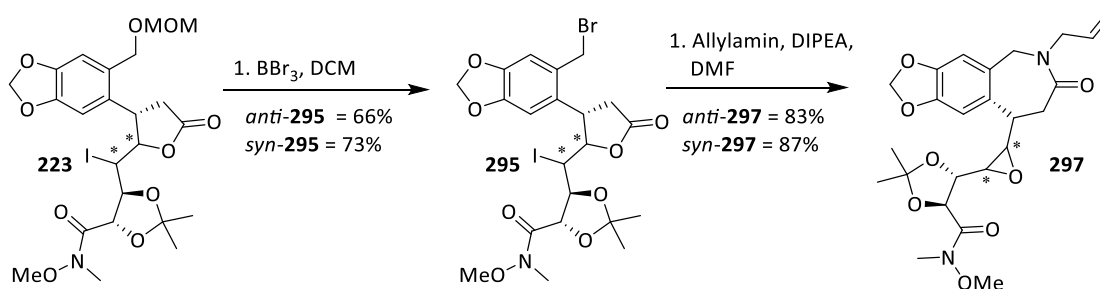
### 3.14. Zusammenfassung



Schema 141: Darstellung der Azide und Schutz der freien Alkohole.

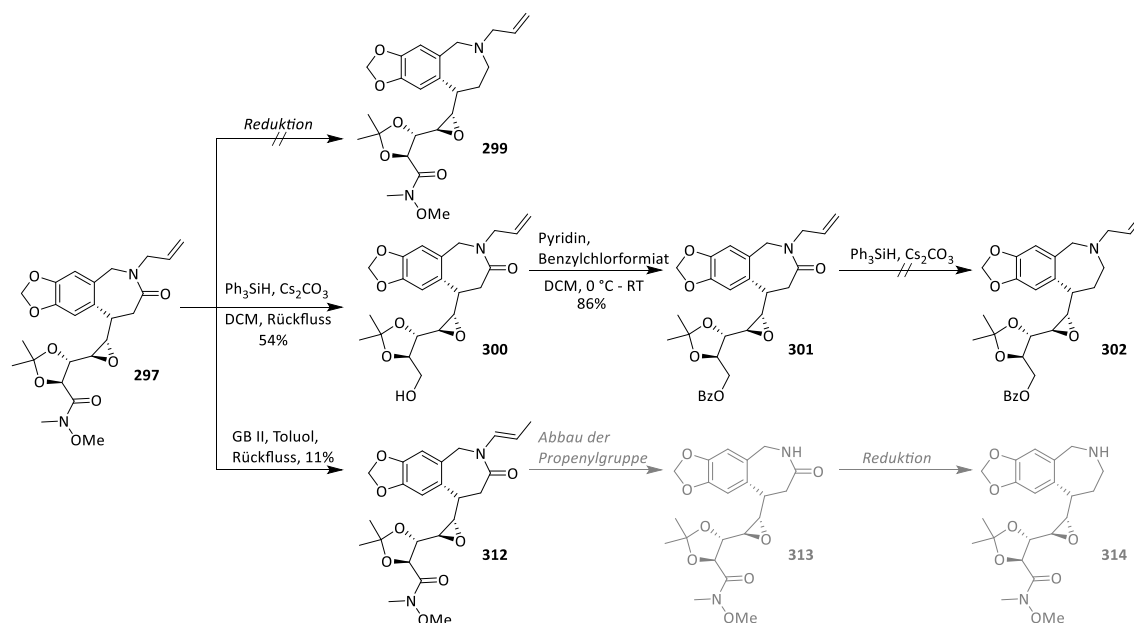
#### N-Einbau ausgehend vom Iodlacton:

Die Bildung der Benzazepinringe **297** ausgehend von den Iodlactonen **223** aus den Benzylbromiden **295** konnte erfolgreich und in hohen Ausbeuten realisiert werden. Dies belegt, dass die Epoxid-Lactambildungskaskade von *Sperner* auf weitere Iodderivate übertragen werden kann (Schema 142).



Schema 142: Synthese des Azepinrings **297** ausgehend vom Iodlacton **223**.

Die folgende Reduktion des Lactams **297** war unter keiner der getesteten Reaktionsbedingungen erfolgreich. Das Weinrebamid konnte zwar mit einer der Reduktionsmethoden reduziert werden, allerdings führte die erneute Reduktion nach dem Schutz des erhaltenen primären Alkohols zur Rückgewinnung des Edukts (Schema 143).



Schema 143: Versuche zur Reduktion des Lactams **297**.

Die Reduktionsbedingung nach *Freund* mit dem *Meerwein*-Salz führte zur (Rück-)Bildung eines  $\gamma$ -Lactons. Aus den NMR- und IR-Spektren geht hervor, dass das zuvor eingebaute Allylamin eliminiert wurde und sich ein  $\gamma$ -Lacton (zurück)gebildet hat. Des Weiteren war die Isomerisierung der Allylgruppe erfolgreich, führte jedoch zu einem noch nicht vollständig aufgereinigten Produkt.

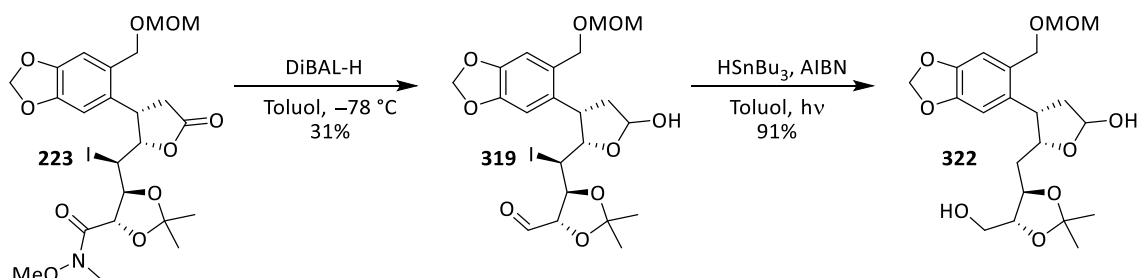
Der Einbau eines Azids und eines Phthalimids konnte ausgehend von dem *syn*-Benzylbromid realisiert werden. Die noch ausstehenden Syntheseschritten müssen noch auf ihre Durchführbarkeit hin untersucht werden.

### Reduktion des (Iod)lactons

Als Alternative wurden verschiedene Reduktionen des (Iod)lactons vor dem Einbau eines Stickstoffs erprobt. Die Versuche zur Reduktion des Lactons **224** verliefen ohne zufriedenstellende Resultate.

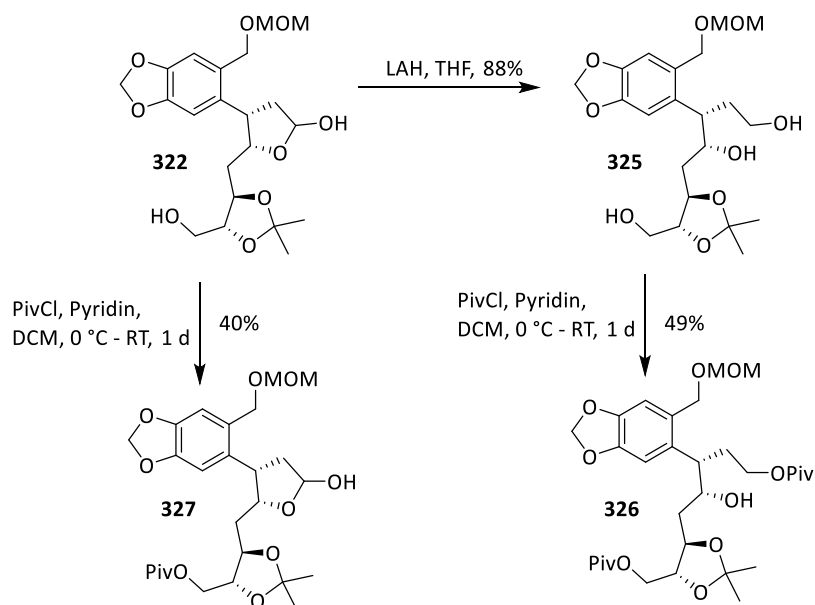
### 3.14. Zusammenfassung

Die Reduktion des Iodlactons *syn*-**223** und die Entfernung des Iods zum Lactol unter gleichzeitiger Reduktion der Weinrebamidgruppe konnte das Lactol **322** in einer Ausbeute von 28% über 2 Stufen erfolgreich darstellen (Schema 144).



Schema 144: Reduktion des Iodlactons zum Lactol **322** unter Reduktion der Weinrebamidgruppe nach Wang et al.<sup>[123]</sup>

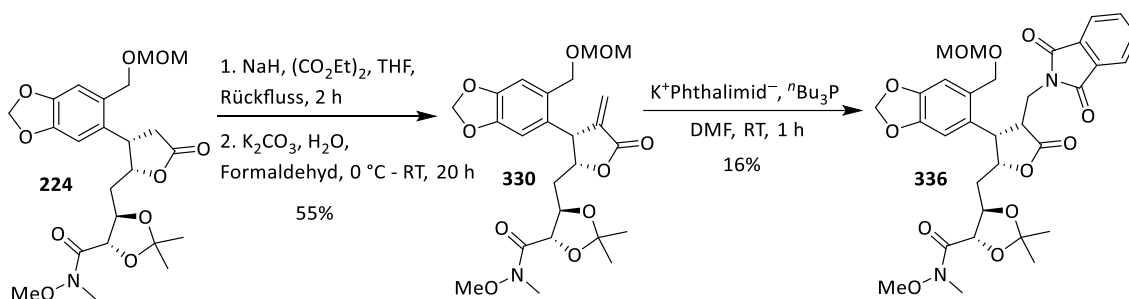
Die weitere Reduktion des Lactols *syn*-**322** lieferte das Triol *syn*-**325**. In weiteren Versuchen zeigte sich, dass mit Pivaloylchlorid ausschließlich die primäre Alkoholfunktion des Hemiketals **322** geschützt werden konnte, was zur Bildung des Lactols **327** führte, während die Lactol-OH-Gruppe unbeeinflusst blieb. Das geschützte Lactol **327** bietet Potential für einen Stickstoffeinbau (Schema 145).



Schema 145: Reduktion des Lactols **322** und Schutz der Alkohole mit Pivaloylchlorid.

Einbau einer Exodoppelbindung in die 2-Lacton-Position

Ein weiterer Syntheseweg sah vor, das Amin durch die Behandlung eines  $\alpha$ -Methylenlactons mittels einer *Aza-Michael*-Reaktion herzustellen. Der Einbau der Exodoppelbindung in der  $\alpha$ -Position des Lactons **224** konnte in moderaten Ausbeuten von 55% realisiert werden (Schema 146).



Schema 146: Darstellung des  $\alpha$ -Methylenlactons **330** und Phthalimids **336**.

Die Substitutionsreaktionen der Exodoppelbindung mit einem primären oder sekundären Amin konnten mit dem Kaliumsalz des Phthalimids in einer Ausbeute von 16% realisiert werden. Weitere Reaktionen zum Aufbau des 7-Rings stehen noch aus.

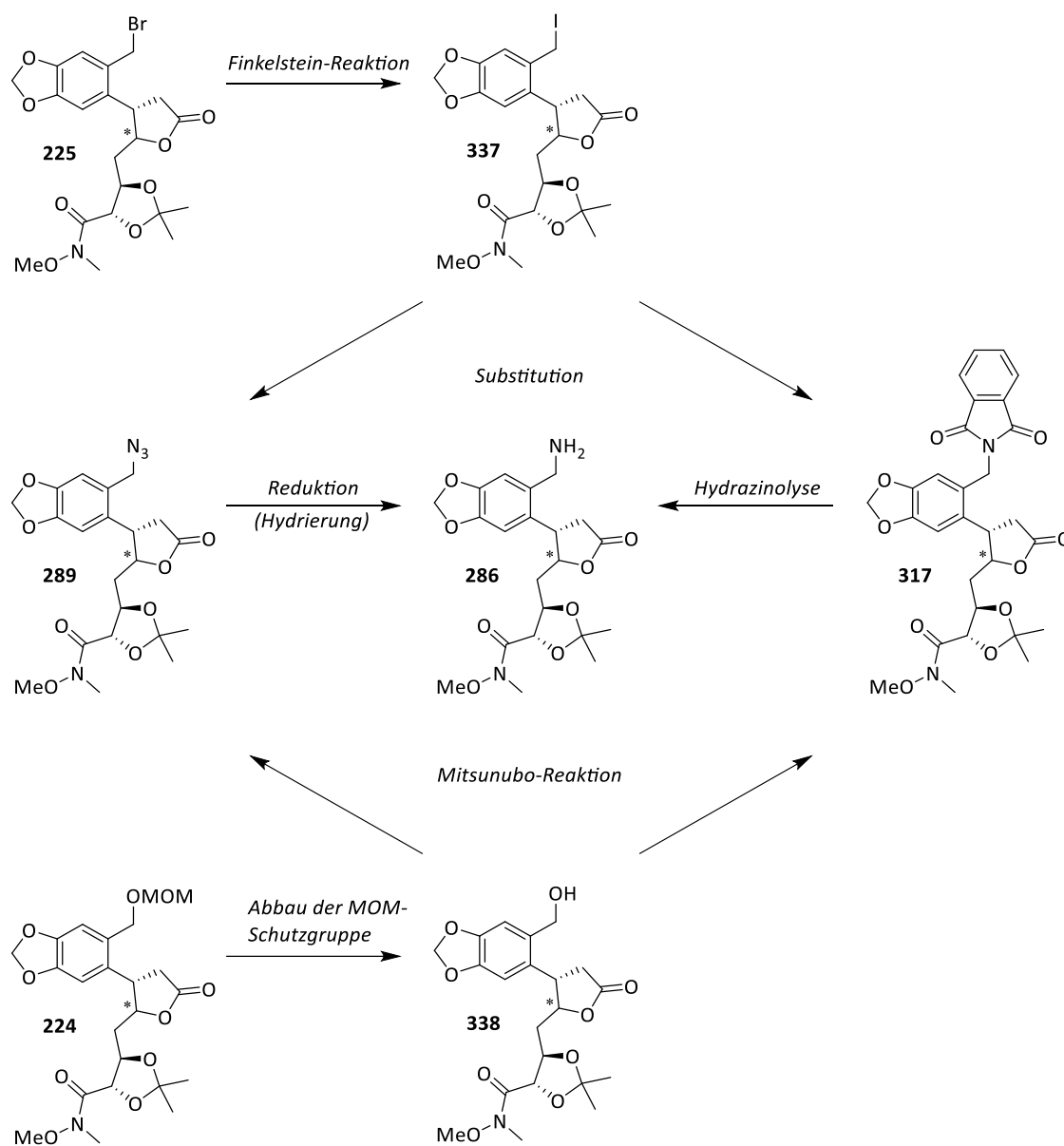
#### 3.15. Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte der Benzazepinring des Cripowellin-Aglycons erfolgreich dargestellt werden. Weitere Reaktionen erwiesen sich als schwierig. Im Folgenden werden mögliche Ansätze zur Verbesserung der Ausbeute, zur Optimierung der Lacton-Reduktion sowie alternative Methoden zum Aufbau der Ringstruktur vorgestellt, die im Hinblick auf ihre Durchführbarkeit untersucht werden sollen.

Um die Effizienz der Synthesen zu verbessern, sollte bei den Aziden und Phthalimiden eine Erhöhung der Ausbeuten angestrebt werden. Da sowohl das Benzylazid **289** als auch das Phthalimid **317** über Substitution eingeführt werden, kann die Abgangsgruppe (Bromid) vorab in eine bessere umgewandelt werden. Eine Möglichkeit bietet die *Finkelstein*-Reaktion, welche das Benzylbromid in das Benzyljodid **337** umwandelt. Anschließend sollte die Substitution mit Azid oder Phthalimid das gewünschte Produkt bilden (siehe Schema 147). Eine Erhöhung der Temperatur kann von Vorteil sein.

Alternativ kann das Benzylazid/Phthalimid über eine *Mitsunobo*-Reaktion eingebaut werden. Hierfür muss die MOM-Schutzgruppe **224** am primären Alkohol **338** entfernt werden, damit anschließend die Substitutionsreaktion durchgeführt werden kann.

Sollte der Benzylalkohol entstehen, kann dieser mit Methansulfonsäurechlorid zuvor in einen Benzylsulfonsäuremethylester umgewandelt werden, um eine bessere Abgangsgruppe zu bilden. Die folgende Substitution zum Benzylazid und Reduktion sollte zum Benzylamin führen.



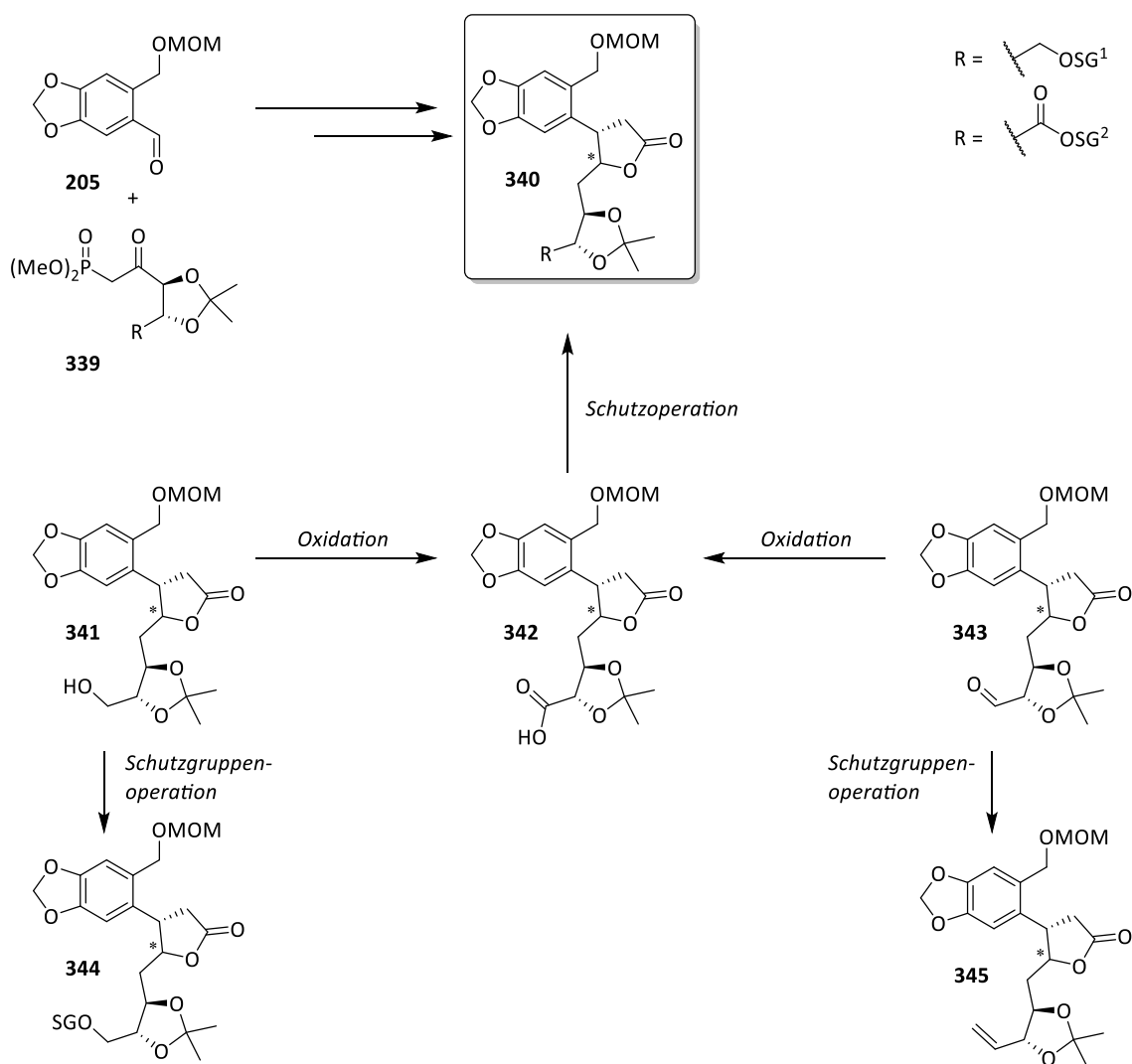
Schema 147: Verbesserung der Abgangsgruppen zur Darstellung des Amins **286**.

Des Weiteren besteht Optimierungsbedarf bei den Reduktionen. Die Weinrebamidfunktion erwies sich in vielen Reaktionen als empfindlich gegenüber reduktiven Bedingungen. Je nach Reaktionsführung wurde entweder der Aldehyd oder der primäre Alkohol als Produkt erhalten.

Um Nebenreaktionen zu verhindern, könnte der erhaltene Aldehyd **343** bzw. primäre Alkohol **341** nach der Reduktion geschützt werden. Der Alkohol lässt sich beispielsweise als Silylether schützen oder der Aldehyd **343** könnte in eine Vinylgruppe **345**

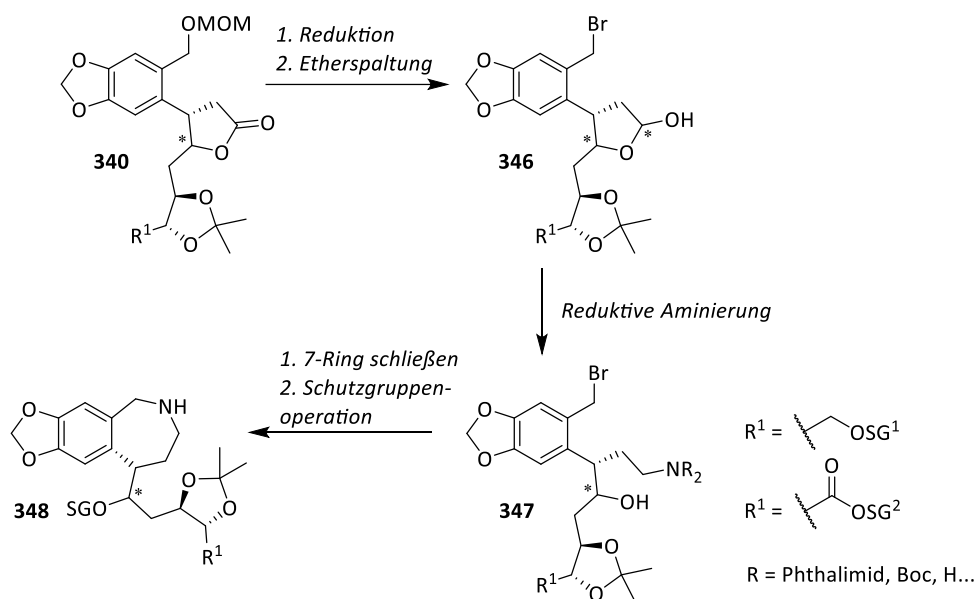
umgewandelt werden. Dies kann mit Hilfe einer *Wittig*-Reaktion oder mit dem *Petasis*-Reagenz erfolgen. Anstelle eines Weinrebamids können alternativ Ester oder geschützte Alkohole vorab in den Phosphonatbaustein **339** eingebaut werden. Nach der Kupplung der Bausteine kann mit weiteren Reaktionen der Schlüsselbaustein **340** erhalten werden.

Die im späteren Reaktionsverlauf benötigte Säurefunktion **342** könnte durch Oxidation wieder dargestellt werden. Die zum Schutz dienende Vinylgruppe kann dann durch Ozonolyse und Glycolspaltung mit folgender *Pinnick*-Oxidation wieder zur gewünschten Säurefunktion aufgebaut werden (Schema 148).



Schema 148: Alternative Reaktionen zum Erhalt der Säurefunktion.

Unter diesen Bedingungen kann es möglich sein, dass ausgehend vom Lacton **340** nur eine Reduktion zum Lactol **346** erfolgt, ohne Reduktion des Esters. Die folgende Ringschließung über reduktive Aminierung zum Amin **347** bspw. mit Natriumcyanoborhydrid könnte zum Benzazepinring **348** führen (Schema 149).

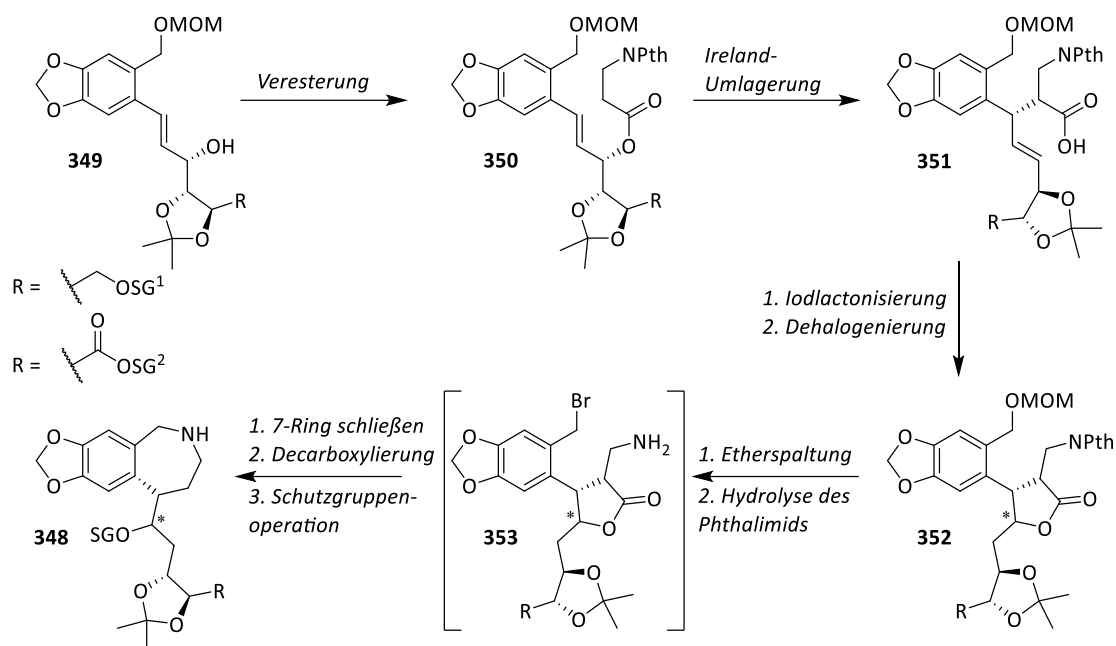


Schema 149: Darstellung des 7-Rings **348** über reduktive Aminierung ausgehend vom Lacton **340**.

Des Weiteren kann der Aufbau des Ringsystems über das  $\alpha$ -Methylenlacton erfolgen. Die Synthese des  $\alpha$ -Methylenlactons und die Aza-Michael-Reaktion zum Phthalimid wurden bereits erfolgreich durchgeführt.

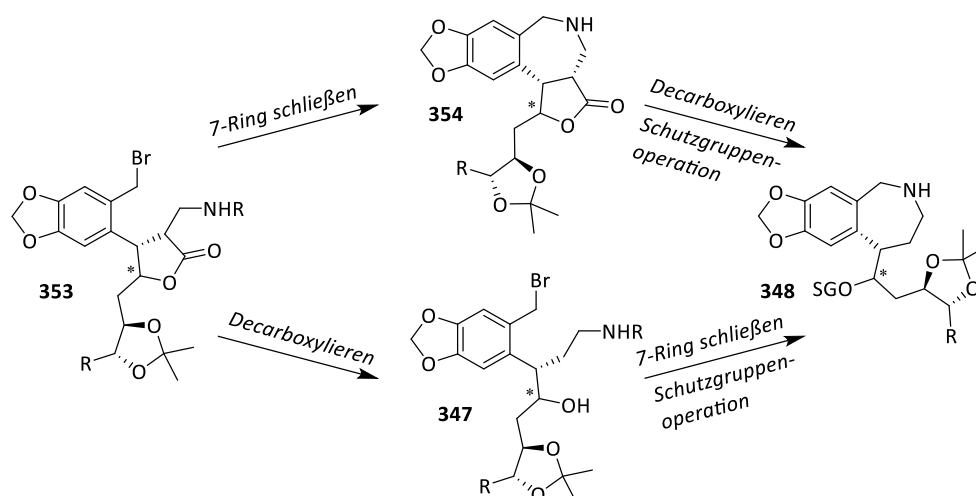
Alternativ kann der Aufbau des Phthalimid-Derivates **352** über eine Ireland-Umlagerung erfolgen. Zunächst soll der aus der Luche-Reduktion erhaltene Alkohol **349** zu der Verbindung **350** verestert werden, damit anschließend die Ireland-Umlagerung zur  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Carbonsäure **351** durchgeführt werden kann.

Das Phthalimid-Derivat **352** würde nach der Iodlactonisierung und Dehalogenierung erhalten werden. Die Etherspaltung und Hydrolyse des Phthalimids sollen das Amin **353** bilden, welches nach Schließung des 7-Rings, Decarboxylierung und Schutzgruppenoperation zum cyclischen Amin **348** führen kann (siehe Schema 150).

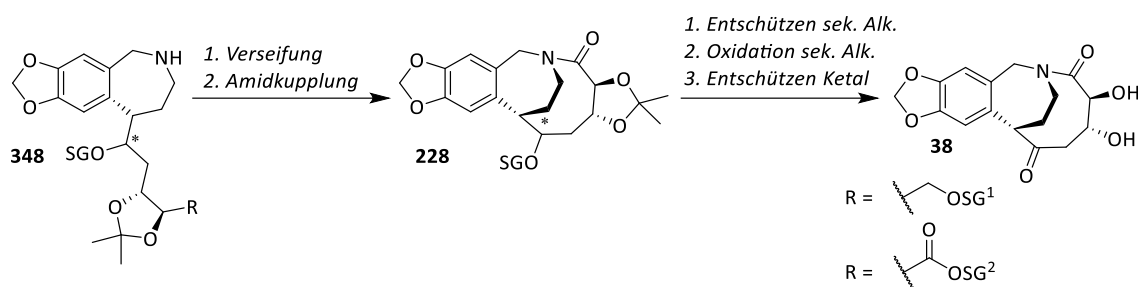


Schema 150: Darstellung des 7-Rings über eine Ireland-Umlagerung ausgehend vom Allylalkohol **349**.

Die Reaktionsschritte zur Bildung des 7-Rings ausgehend von der Verbindung **353** sollten erprobt werden. Entweder kann zuerst der Bicyclus **354** gebildet und anschließend die Säure des geöffneten Lactons zum 7-Ring **348** decarboxyliert werden oder das Lacton kann vor der Schließung des 7-Rings geöffnet und zur Verbindung **347** decarboxyliert werden und im Anschluss kann die Bildung des 7-Rings **348** erfolgen (Schema 151). Die weiteren Reaktionsschritte sollen analog zum Synthesepan 1 verlaufen.



Schema 151: Mögliche Reaktionswege zur Darstellung des 7-Rings **348**.



Schema 152: Möglicher Reaktionsweg zur Darstellung des Cripowellin-Aglycons **38**.

Sollte der primäre Alkohol vorliegen, so müsste nach dem Entschützen dieser in einer TEMPO-Oxidation zum Aldehyd und in einer darauffolgenden *Pinnick*-Oxidation zur Carbonsäure oxidiert werden, um die Amidkupplung einzugehen. Liegt der Ester vor, so müsste dieser zur Carbonsäure verseift werden, um im Anschluss die Amidkupplung zum 9-Ring **228** durchzuführen. Das Cripowellin-Aglycon **38** könnte aus der Reaktionskaskade aus dem Entschützen des sekundären Alkohols, der Oxidation zum Keton und dem Spalten des Acetonids zu den beiden freien Alkoholgruppen erhalten werden (Schema 152).



## 4. Experimenteller Teil

Dieser Abschnitt umfasst alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Synthesen. Zunächst werden die Rahmenbedingungen der Synthesen und die zur Aufarbeitung verwendeten Materialien erläutert (Kapitel 4.1). Es folgt eine Beschreibung der zur Reaktionskontrolle verwendeten analytischen Methoden und Messgeräte (Kapitel 4.2), bevor die einzelnen Synthesen beschrieben werden (Kapitel 4.3).

### 4.1. Material und Methoden

#### 4.1.1. Reaktionen

Alle Reaktionen in organischen Lösungsmitteln wurden unter Argonatmosphäre und, falls nicht anders angegeben, unter Ausschluss von Wasser durchgeführt. Dazu wurde die Apparatur im Ölpumpenvakuum evakuiert, mit einer Heißluftpistole ausgeheizt und anschließend mit Argon geflutet.

Für Zugaben und Entnahmen von Flüssigkeiten wurde ein Kunststoffseptum aufgesetzt und eine Spritze benutzt. Die Feststoffzugaben erfolgten im Argon-Gegenstrom-Verfahren. Soweit nicht anders angegeben, wurde mit einem Magnetrührkern gerührt.

Für die Reaktionskontrolle wurden Verfahren der Chromatographie (Kapitel 4.2.1) und der Spektroskopie (Kapitel 4.2.2) verwendet.

#### 4.1.2. Chemikalien und Lösungsmittel

Die Lösungsmittel Acetonitril, Dichlormethan, Diethylether, Toluol und Tetrahydrofuran wurden mit Hilfe der Trocknungsanlage *MB SPS-800* der Firma *MBraun* getrocknet, entgast entnommen und ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt.

Methanol *p.a.*, Ethanol *p.a.*, DMF über Molsieb und Methanol über Molsieb sind in ausreichender Reinheit kommerziell erhältlich. Der verwendete Reinheitsgrad ist bei den jeweiligen Reaktionen angegeben.

Synthetisierte Substanzen wurden mit Magnesiumsulfat ( $\text{MgSO}_4$ ) in Lösung oder in Substanz unter Einsatz eines Ölpumpenvakuums getrocknet.

## 4.2. Methoden und Messgeräte

---

Alle weiteren Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, von kommerziellen Anbietern (*Abcr, Acros, Alfa Aesar, BLD, Carbolution, Fluka, Fluorochem, Janssen, Merck, Sigma Aldrich, TCI*) bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

### 4.2. Methoden und Messgeräte

Je nach Reaktion wurden die nachfolgend beschriebenen analytischen Methoden und Messgeräte verwendet.

#### 4.2.1. Chromatographie

##### 4.2.1.1. Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die Bestimmung des Retentionsfaktors ( $R_f$ -Wert) wurden Dünnschichtchromatogramme angefertigt. Als stationäre Phase wurden kommerziell erhältliche DC-Fertigfolien (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) der Firma *Merck* und *Macherey-Nagel* eingesetzt. Als Laufmittel bzw. mobile Phase wurden verschiedene Lösungsmittelgemische verwendet. Diese sind bei den Reaktionen jeweils angegeben. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$  und  $\lambda = 365 \text{ nm}$ ) oder mit Hilfe folgender Färbereagenzien:

Tabelle 20: Dünnschichtchromatographie - verwendete Färbereagenzien

Färbereagenz	Herstellung	Anwendung
KMnO <sub>4</sub>	KMnO <sub>4</sub> (0.05% in Wasser)	leicht oxidierbare Substanzen
DNPH	0.4 g DNPH, 72 mL H <sub>2</sub> O, 28 mL 25%ige HCl	Aldehyde, Ketone
Vanillin	<ul style="list-style-type: none"><li>5.0 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 100 mL Ethanol</li><li>1.0 g Vanillin in 100 mL Ethanol</li></ul>	Alkohole, Amine, Amide, Phenole
Ninhydrin	0.2 g Ninhydrin in 100 mL	Amine, Aminosäuren
Seebach-Reagenz	1.0 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat und 2.5 g Molybdätophosphorsäure, gelöst in 96 mL Wasser und 4 mL konz. Schwefelsäure	viele organische oxidierbare Substanzen
Bromkresolgrün	40 mg Bromkresolgrün gelöst in 100 mL Ethanol mit ca. 1 mL 0.1 M Natronlauge aufgefüllt, bis Lösung blau wird	Säuren, Basen

#### 4.2.1.2. Säulenchromatographie (SC)

Die Säulenchromatographie wurde für eine präparative Reinigung von Substanzen verwendet. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 der Firma *Macherey-Nagel* mit einer Korngrößenverteilung von 40 - 63  $\mu\text{m}$  (230 - 400 mesh ATM) verwendet. Die als mobile Phase eingesetzten Lösungsmittelzusammensetzungen sind bei den jeweiligen Reaktionen angeben. Bei der Wahl der Mischungsverhältnisse wurde darauf geachtet, dass der  $R_f$ -Wert der zu trennenden Substanz möglichst unter 0.35 lag.

#### 4.2.1.3. HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Bei der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, kurz HPLC, wurden folgende Geräte und Säulen verwendet:

Tabelle 21: Analytische und präparative Trennungen

Analytische Trennungen			
Geräte	Pumpe	<i>Pump 64</i>	Firma <i>Knauer</i>
	UV-Detektor	<i>variable Wavelength</i>	Firma <i>Knauer</i>
	RI-Detektor	<i>Differential-Refractometer</i>	Firma <i>Knauer</i>
Säulen	Normalphasensäule	<i>Nucleosil® 50-5, 4 x 250 mm, 5 <math>\mu\text{m}</math></i>	
	chirale Trennungen	<i>Whelk-O®-1-(S,S) Säule 4.6 x 250 mm, 5 <math>\mu\text{m}</math></i> <i>Reprosil-NR-R® 50-5, 4 x 250 mm, 5 <math>\mu\text{m}</math></i>	
	reversed phased	<i>Gemini NX C18 Säule 4.6 x 250 mm, 5 <math>\mu\text{m}</math></i>	
Präparative Trennungen			
Geräte	Pumpe	<i>Preparative Pump K-1800 Well Chrome</i>	Firma <i>Knauer</i>
	UV-Detektor	<i>variable Wavelength</i>	Firma <i>Knauer</i>
	RI-Detektor	<i>Differential-Refractometer</i>	Firma <i>Knauer</i>
	Fraktionssammler	<i>Fraction controller 201-202</i> <i>ABIMED Fraction collector 201</i>	Firma <i>Gilson</i> Firma <i>Gilson</i>
Säulen	Normalphasensäule	<i>Nucleosil® 50-5, 32 x 238 mm, 5 <math>\mu\text{m}</math></i>	<i>präparativ</i>
	chirale Trennungen	<i>Whelk-O®-1-(S,S) Säule 4.6 x 250 mm, 5 <math>\mu\text{m}</math></i> <i>Reprosil-NR-R® 50-5, 20 x 250 mm, 5 <math>\mu\text{m}</math></i>	<i>analytisch</i> <i>präparativ</i>
	reversed phased	<i>Gemini NX C18 Säule 30 x 250 mm, 5 <math>\mu\text{m}</math></i>	<i>präparativ</i>

Für beide Trennmethode sind die entsprechenden Vorschriften zu beachten.

Der Retentionsfaktor  $k$  berechnet sich nach der Formel:

$$k = \frac{RT - t_0}{t_0} = \frac{RT}{t_0} - 1$$

mit  $k$  = Retentionsfaktor,  $RT$  = Retentionszeit,  $t_0$  = Totzeit.

## 4.2.2. Spektroskopie

4.2.2.1.  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektroskopie

Mit Hilfe der NMR-Kernspinresonanz-Spektroskopie wurde die elektronische Umgebung einzelner Atome und deren Wechselwirkungen mit den Nachbaratomen untersucht. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur.

Tabelle 22: Daten für die NMR-Spektroskopie

NMR-Spektroskopie			
<b>Spektrometer</b>	AV-III HD 300		Firma Bruker
	AV-II 400		Firma Bruker
	AV-III HD 400		Firma Bruker
	AV-III 600		Firma Bruker
<b>Lösungsmittel</b>	deuterierte Lösungsmittel (siehe Auswertung der Spektren)		Firma Deutero GmbH Firma Sigma Aldrich
	<b>Spektren</b>	<b><math>^1\text{H}</math>-NMR</b>	<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b>
		300 MHz	75.5 MHz
		400 MHz	100.6 MHz
		600 MHz	151 MHz
<b>Verschiebungen</b>	<b><math>^1\text{H}</math>-NMR</b>		<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b>
		$\text{CDCl}_3$ $\delta = 7.26$ ppm	$\text{CDCl}_3$ $\delta = 77.16$ ppm
		$\text{DMSO-}d_6$ $\delta = 2.50$ ppm	$\text{DMSO-}d_6$ $\delta = 39.52$ ppm
		$\text{CD}_3\text{OD}$ $\delta = 3.31$ ppm	$\text{CD}_3\text{OD}$ $\delta = 49.00$ ppm
		$\text{Aceton-}d_6$ $\delta = 2.05$ ppm	$\text{Aceton-}d_6$ $\delta = 29.84$ ppm
Bei zentrosymmetrischen Signalen wurde die chemische Verschiebung des Mittelpunkts des Signals angegeben, bei Multipletts die des gesamten Signalbereichs.			

**Abkürzungen**

Folgende Abkürzungen werden für die Multiplizität benutzt.

s	= Singulett	Kombinationen /Aufspaltungen
d	= Dublett	dd = Dublett von Dublett
t	= Triplet	dt = Dublett von Triplet
q	= Quartett	etc.
p	= Pentett / Quintett	
sext	= Sextett	
m	= Multiplett.	

Die Kopplungskonstanten  ${}^nJ$  werden in Hertz (Hz) angegeben. Der Parameter  $n$  gibt die Zahl der Bindungen zwischen den Kopplungspartnern an. So steht  ${}^2J$  für eine geminale Kopplung,  ${}^3J$  für eine vicinale und  ${}^4J$  für eine Fernkopplung.

Die  ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden an den Geräten AV 300, AV 400 und AV 600 der Firma *Bruker* gemessen, wobei die aufgenommenen Spektren  ${}^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt sind.

Für eine genauere Zuordnung bei komplexeren und literaturunbekannten Verbindungen wurden COSY-, HMBC- und HSQC-Spektren aufgenommen.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der NMR-Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research*.

#### 4.2.2.2. IR-Spektroskopie

Alle IR-Spektren wurden mit einem Fourier Transform Spectrometer (*FT/IR-400plus*) in Kombination mit der „*single reflection horizontale ATR*“ (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma *Jasco* gemessen. Für die Auswertung wurde das Programm *Jasco Spectra Manager* für *Windows* verwendet.

Die Absorptionsbanden wurden nach absteigender Wellenzahl ( $\tilde{\nu}$ ) in der Einheit  $\text{cm}^{-1}$  geordnet angegeben. Zur Charakterisierung von Intensität und Gestalt dienen folgende Abkürzungen:

s	=	stark	(strong)
m	=	mittelstark	(medium)
w	=	schwach	(weak)
br	=	breit	(broad)
sh	=	Schulter	(shoulder).

#### 4.2.3. Massenspektrometrie (MS)

Die Art der Ionisierung ist den analytischen Daten angefügt. Die Massenspektren wurden mit folgenden Massenspektrometern erstellt:

FD-Modus	MAT 95	Firma <i>Finnigan</i>
ESI-Modus	Q-ToF-Ultima 3 mit einem Lockspray-Interface	Firma <i>Waters</i>
	6545 Q-ToF-MS	Firma <i>Agilent</i>
APCI-Modus	CMS Firma	Firma <i>espression-L</i>

## 4.2. Methoden und Messgeräte

---

Bei hochauflösenden ESI-Massen sind sowohl die berechnete als auch die tatsächlich gemessene Masse des Moleküls angegeben. Bei den FD-Massen sind in den Auswertungen die physikalischen Masse/Ladungsverteilungen ( $m/z$ -Werte) der Molekülkationen angegeben.  $M^+$  wurde als Kennzeichnung für den Molekülpeak verwendet und  $MX^+$  für die anderen Peaks.

Des Weiteren beinhalten die analytischen Daten auch die genauen Messbedingungen wie Temperatur und Art der Ionisierung.

### 4.2.4. Polarimetrie

Die spezifischen Drehwerte von optisch aktiven Verbindungen wurden mit einem Polarimeter *Typs 241 MC* der Firma *Perkin-Elmer* und mit Hilfe einer Natriumdampflampe  $\lambda = 589$  nm gemessen. Als Lösungsmittel wurde Dichlormethan der Firma *Uvasol* verwendet. Temperatur und genaue Einwaage der gelösten Substanz pro 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sind in den analytischen Daten angegeben.

Bei Angabe des spezifischen Drehwertes  $\alpha$  sind zur klaren Definition der Messgröße neben dem Vorzeichen („+“ oder „-“) auch die Messbedingungen angegeben.

### 4.2.5. Kristallstrukturanalyse

Die Kristallstrukturen wurden auf einem *IPDS 2T-Diffraktometer* der Firma *STOE* mittels  $\text{Mo-K}\alpha$  Graphitmonochromator analysiert und mit der Software *Mercury* ausgewertet. Die Daten der Messung sind im Anhang enthalten.

### 4.2.6. Schmelzpunktbestimmung

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurden folgende Schmelzpunktmessgeräte verwendet:

Typ IA 9100

Firma *Electrothermal Engineering Ltd.*

Schmelzpunktmessgerät *nach Dr. Tottoli*

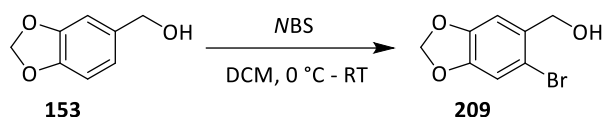
Firma *Büchi*

Bei literaturbekannten Substanzen wurde zusätzlich der Literaturwert des Schmelzpunktes in Klammern angegeben.

### 4.3. Synthesen

#### 4.3.1. Aromatenbaustein

##### 4.3.1.1. 2-Brompiperonylalkohol (209)

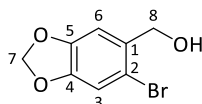


Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Piperonylalkohol (**153**) (10.0 g, 65.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 100 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. In einem Zeitraum von 30 min wurde *N*-Bromsuccinimid (11.7 g, 65.7 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 30 min bei 0 °C sowie 20 min bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde mit 50 mL 10%-ige Natriumthiosulfat-Lösung gequenchet. Die organische Phase wurde zweimal mit jeweils 50 mL 1 M Natronlauge sowie dreimal mit jeweils 50 mL Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Es wurden weiße Kristalle erhalten, welche keiner weiteren Aufreinigung bedurften.



**Ausbeute:** 14.0 g (60.5 mmol, 92%) weiße Kristalle.

**C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>3</sub>:** (229.96 g/mol) [231.05]

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (CH/EE 2:1, UV, Cer).

**Schmelzbereich:** 90 °C. Lit.<sup>[128,129]</sup>: 91 °C und 85 - 90 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

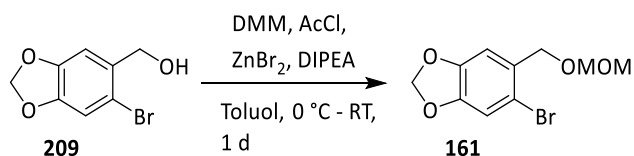
2908 (br), 2360 (w), 1685 (m), 1609 (m), 1505 (m), 1485 (m), 1349 (w), 1267 (s),  
1148 (w), 1102 (w), 1037 (s), 929 (m), 726 (w), 646 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

7.01 (s, 1H, H-3), 6.98 (s, 1H, H-6), 5.98 (s, 2H, H-7), 4.65 (s, 2H, H-8).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[128,129]</sup>

## 4.3.1.2. 5-Brom-6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol (161)



*Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>*

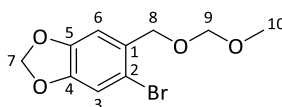
Methoxymethylchlorid ist hochgradig krebserregend und sollte nur mit größter Vorsicht gehandhabt werden.

Zinkbromid (38.9 mg, 0.173 mmol, 0.002 Äq.) wurde in 250 mL Toluol bei Raumtemperatur vorgelegt. Unter Rühren wurden langsam Dimethoxymethan (17.1 g, 225 mmol, 19.9 mL, 2.6 Äq.) über 15 min und folgend Acetylchlorid (16.3 g, 208 mmol, 14.8 mL, 2.4 Äq.) hinzuge tropft und für 2.5 h gerührt.

Zur oben beschriebenen Lösung wurden Brompiperonylalkohol **209** (20.0 g, 86.6 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Es wurde auf 0 °C gekühlt und langsam Diisopropylethylamin (21.3 g, 164 mmol, 28.0 mL, 1.9 Äq.) hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung taute über Nacht auf.

Anschließend wurde mit 200 mL einer gesättigten aq. Ammoniumchlorid-Lösung gequench und für 1.5 h gerührt. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Es wurde ein gelbes Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel PE/EE 4:1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 23.2 g (84.8 mmol, 98%) weißer Feststoff.

**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub>:** (273.98 g/mol) [275.10]

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (PE/EE 4:1, Cer).

**Schmelzbereich:** 45 °C.

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

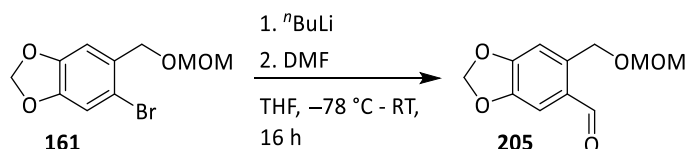
2908 (br), 1667 (s), 1502 (m), 1485 (s), 1267 (s), 1040 (s), 930 (m), 794 (w),  
646 (w).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

7.01 (s, 1H, H-3), 6.97 (s, 1H, H-6), 5.97 (s, 2H, H-7), 4.73 (s, 2H, H-9), 4.58 – 4.48  
(m, 2H, H-8), 3.43 (s, 3H, H-10).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[80]</sup>

#### 4.3.1.3. 6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehyd (**205**)

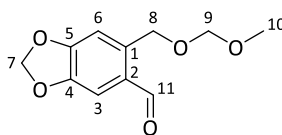


Nach einer Synthesevorschrift von Dai et al.<sup>[130]</sup>

Zu einer Lösung des geschützten Brompiperonylalkohols (**161**) (15.0 g, 54.5 mmol, 1.0 Äq.) in 200 mL THF wurde bei  $-78\text{ °C}$  *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 7.99 g, 65.4 mmol, 24.2 mL, 1.2 Äq.) langsam zur Reaktionsmischung zugetropft und für 30 min gerührt. Anschließend wurde DMF (12.0 g, 164 mmol, 12.6 mL, 3.0 Äq.) langsam hinzugegeben und die Reaktionsmischung weitere 15 h gerührt und dabei auftauen gelassen.

Die Reaktionslösung wurde mit 50 mL gesättigter aq. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet, mit 100 mL Wasser verdünnt und für 1 h gerührt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal 200 mL mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Der orange-braune Feststoff wurde per Säulenchromatographie (Laufmittel PE/EE 10:1 bis 4:1) gereinigt, sodass ein hellgelber Feststoff erhalten wurde.



**Ausbeute:** 9.41 g (42.0 mmol, 77%) hellgelber Feststoff.

**C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>:** (224.21 g/mol) [226.07]

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (PE/EE 4:1, UV, Cer, DNPH).

**Schmelzbereich:** 38 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2908 (br), 1667 (br), 1502 (m), 1480 (s), 1245 (m), 1109 (m), 1040 (s), 930 (m),  
646 (w).

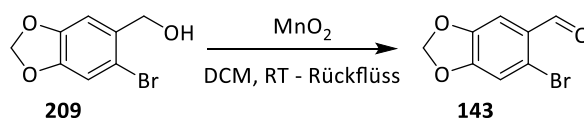
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

10.11 (s, 1H, H-11), 7.34 (s, 1H, H-3), 7.06 (s, 1H, H-6), 6.07 (s, 2H, H-7), 4.92  
(s, 2H, H-8), 4.74 (s, 2H, H-9), 3.41 (s, 3H, H-10).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 247.0577, gef.: 247.0577.

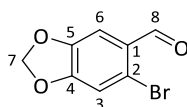
#### 4.3.1.4. 2-Brompiperonal (143)



Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79,129]</sup>

Eine Lösung von 2-Brompiperonylalkohol (**209**) (5.00 g, 21.7 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL DCM wurde portionsweise mit Braunstein (13.2 g, 152 mmol, 7.0 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über eine mit Kieselgel bepakte Glasfritte filtriert, mit Dichlormethan nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer aus dem Filtrat entfernt.

Es wurden weiße Kristalle erhalten, welche keiner weiteren Aufreinigung bedurften.



**Ausbeute:** 4.56 g (20.0 mmol, 92%) weiße Kristalle.

**C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>3</sub>:** (227.94 g/mol) [229.03]

**R<sub>f</sub>:** 0.42 (CH/EE 4:1, UV, Cer, DNPH).

**Schmelzbereich:** 124 - 125 °C. Lit.<sup>[129]</sup>: 124 - 125 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3094 (br), 2919 (m), 2866 (m), 1672 (s), 1615 (m), 1488 (s), 1412 (s), 1392 (m),  
1259 (s), 1112 (s), 1031 (s), 978 (m), 924 (s), 889 (m), 837 (m), 785 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

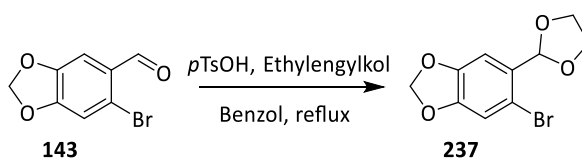
10.18 (s, 1H, H-8), 7.36 (s, 1H, H-3), 7.06 (s, 1H, H-6), 6.08 (s, 2H, H-7).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 228.9495, gef.: 228.9487.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[129]</sup>

#### 4.3.1.5. 2-Brompiperonal-ethylenacetal (**237**)



Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

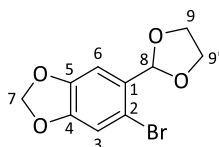
Eine Lösung von 2-Brompiperonal (**143**) (4.48 g, 19.7 mmol, 1.0 Äq.), Ethylenglycol (1.83 g, 29.5 mmol, 1.65 mL, 1.2 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (74.9 mg, 0.394 mmol, 1.0 Äq.) in 200 mL Benzol wurde unter Verwendung eines Wasserabscheiders über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung abgekühlt, mit 100 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die erhaltene wässrige Phase einmal mit 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten

### 4.3. Synthesen

---

organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Es wurde ein hellgelber kristalliner Feststoff erhalten, welcher keine weitere Aufreinigung bedurfte.



**Ausbeute:** 4.18 g (15.5 mmol, 79%) hellgelber kristalliner Feststoff.

**C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>4</sub>:** (271.97 g/mol) [273.08]

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (CH/EE 4:1, UV, Cer.).

**Schmelzbereich:** 65 °C, Lit.<sup>[131]</sup>: 65.5 - 66.3 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2882 (br, m), 1676 (s), 1614 (w), 1501 (m), 1471 (s), 1410 (s), 1245 (s), 1110 (m),  
1079 (m), 1033 (s), 977 (m), 875 (m), 720 (w).

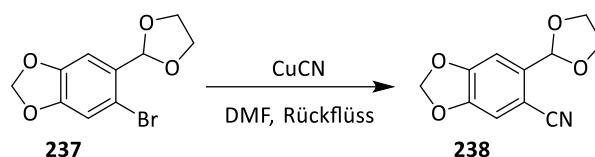
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

7.07 (s, 1H, H-3), 6.99 (s, 1H, H-6), 6.01 (s, 1H, H-8), 5.98 (s, 2H, H-7), 4.18 – 4.09  
(m, 2H, H-9), 4.09 – 4.01 (m, 2H, H-9').

**ESI-HRMS:**

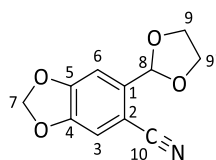
$m/z$  für [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 272.9757, gef.: 272.9756.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[79,131,132]</sup>

4.3.1.6. 2-Cyanopiperonal-ethylenacetal (**238**)

Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79,133]</sup>

Kupfer(I)-cyanid (1.65 g, 18.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde im Hochvakuum ausgeheizt und zusammen mit dem Acetal **237** (4.18 g, 15.3 mmol, 1.0 Äq.) in 12 mL trockenem DMF gelöst. Anschließend wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, bis die Dünnschichtchromatogramme kein Edukt mehr zeigten. Das noch heiße Reaktionsgemisch wurde zügig auf 200 mL halbkonzentrierten wässrigen Ammoniak gegossen und 20 Minuten gerührt. Die blaue Lösung wurde fünfmal mit jeweils 50 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der ölige Rückstand wurde nach dem Abdestillieren am Rotationsverdampfer in 15 mL heißem Ethanol gelöst und das Produkt kristallisierte bei  $-34\text{ °C}$  aus.



**Ausbeute:** 2.78 g (12.7 mmol, 83%) hellgelber Feststoff.

**C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>:** (219.05 g/mol) [219.20]

**R<sub>f</sub>:** 0.42 (CH/EE 2:1, UV, Cer).

**Schmelzbereich:** 93 °C. Lit.<sup>[133]</sup>: 92 - 93 °C.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

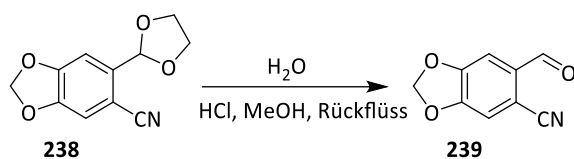
2897 (br, m), 2224 (m), 1714 (m), 1616 (m), 1506 (s), 1485 (s), 1379 (m), 1267 (s),  
1098 (s), 1036 (s), 929 (m), 873 (m), 742 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =

7.06 (s, 1H, H-3), 7.04 (s, 1H, H-6), 6.07 (s, 2H, H-7), 5.93 (s, 1H, H-8), 4.26 – 4.12  
(m, 2H, H-9), 4.08 – 4.00 (m, 2H, H-9').

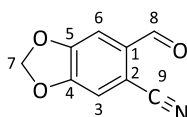
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[79,133]</sup>

## 4.3.1.7. 2-Cyanopiperonal (239)



Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79,133]</sup>

Das Acetal **238** (2.78 g, 12.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL 10%-iger Salzsäure und 5 mL Methanol unter Erhitzen auf 60 °C gelöst. Nach 40 Minuten wurde abgekühlt, wobei das Produkt aus dem Reaktionsgemisch kristallisierte. Der Feststoff wurde über eine Glasfritte abfiltriert und mit 5 mL Methanol gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet.



**Ausbeute:** 1.80 g (10.3 mmol, 81%) beiger helloranger kristalliner Feststoff.

**C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>:** (175.03 g/mol) [175.14]

**R<sub>f</sub>:** 0.32 (CH/EE 4:1, UV, Cer, DNPH).

**Schmelzbereich:** 162 °C. Lit.<sup>[133]</sup>: 162 - 164 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2983 (br, m), 2224 (m), 1689 (s), 1591 (w), 1508 (m), 1490 (s), 1371 (m), 1292 (s),  
1036 (m), 928 (m), 745 (w), 669 (s), 595 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

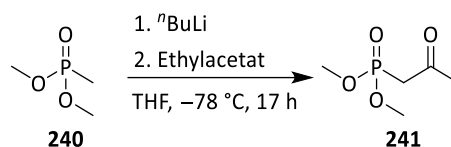
10.24 (s, 1H, H-8), 7.44 (s, 1H, H-3), 7.16 (s, 1H, H-6), 6.20 (s, 2H, H-7).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 176.0342, gef.: 176.0342.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[79,133]</sup>

## 4.3.1.8. Dimethyl-(2-oxopropyl)phosphonat (241)

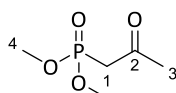


Nach einer Synthesevorschrift von Pietruszka & Witt.<sup>[38,89]</sup>

Dimethylmethanphosphonat **240** (1.16 g, 9.35 mmol, 1.00 mL, 1.0 Äq.) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in 40 mL THF gelöst und für 10 min gerührt. Anschließend wurde *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 1.20 g, 18.7 mmol, 6.93 mL, 2.0 Äq.) langsam zugetropft. Nach 15 min wurde Ethylacetat (2.55 g, 29.0 mmol, 2.86 mL, 3.10 Äq.) hinzugetropft und für 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Kühlung wurde entfernt, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgetaut und für weitere 18 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit gesättigter aq. Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das hellbraune Öl wurde mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 2:1) gereinigt, sodass ein hellgelbes Öl erhalten wurde.



**Ausbeute:** 528 mg (3.18 mmol, 34%) hellgelbes Öl.

**C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>P:** (166.04 g/mol) [166.11]

**R<sub>f</sub>:** 0.25 (CH/EE 2:1, Cer).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

2958 (br), 1714 (w), 1465 (w), 1371 (w), 1231 (m), 1027 (s), 959 (m), 838 (w), 644 (w).

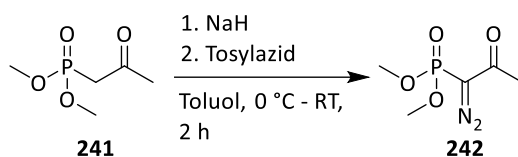
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =

3.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> = 11.2 Hz, 6H, H-4, H-4'), 3.10 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 22.8 Hz, 2H, H-1), 2.32 (s, 3H, H-3).

**ESI-MS:**

*m/z* für [C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>P + H]<sup>+</sup> ber.: 167.0468, gef.: 167.0468.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[88]</sup>

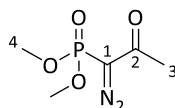
4.3.1.9. Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (**242**)

Nach einer Synthesevorschrift von Pietruszka & Witt.<sup>[38,89]</sup>

Unter Eiskühlung wurde Natriumhydrid 60% in Mineralöl (79.7 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL THF suspendiert und das Phosphonat **241** (0.331 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL THF gelöst zugetropft. Es wurde bei 0 °C für 2 h gerührt. Anschließend wurde Tosylazid (0.393 g, 2.00 mmol, 0.31 mL, 1.0 Äq.) gelöst in 2 mL THF langsam zugetropft. Nach 1 h wurde die Lösung auf Raumtemperatur aufgetaut und für 24 h bei dieser Temperatur rühren gelassen.

Die Reaktionslösung wurde über Kieselgur abgesaugt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Es wurde ein orange-gelbes Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 6:1) gereinigt wurde. Im Eisfach kristallisierte es langsam zu gelben nadelförmigen Kristallen aus.



**Ausbeute:** 0.283 g (1.47 mmol, 74%) gelbe nadelförmige Kristalle.

**C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P:** (192.03 g/mol) [192.11]

**R<sub>f</sub>:** 0.33 (CH/EE 1:4, Cer).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2952 (br), 2124 (m), 1660 (m), 1450 (w), 1364 (w), 1272 (s), 1182 (w), 1028 (s),  
838 (m), 780 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

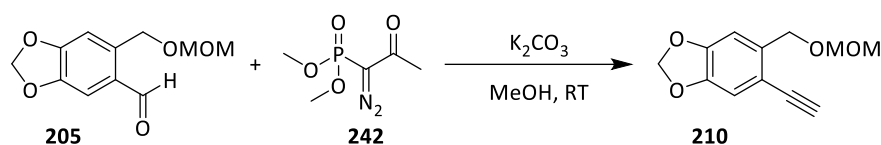
3.84 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 11.8 Hz, 6H, H-4), 2.26 (s, 3H, H-3).

**ESI-MS:**

*m/z* für [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P + H]<sup>+</sup> ber.: 193.0373, gef.: 193.0373.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[88]</sup>

## 4.3.1.10. 5-Ethynyl-6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol (210)

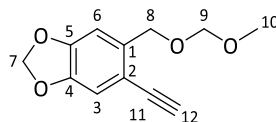


Nach einer Synthesevorschrift von Kümmerer.<sup>[58]</sup>

Bei Raumtemperatur wurde Aldehyd (**205**) (1.26 g, 5.64 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL Methanol gelöst und mit Kaliumcarbonat (2.73 g, 19.7 mmol, 3.5 Äq.) versetzt. Das in 10 mL Methanol gelöste *Bestmann-Ohira*-Reagenz **242** (3.25 g, 16.9 mmol, 3.0 Äq.) wurde hinzugegotropft. Das Gemisch rührte über Nacht für 14 h bei Raumtemperatur.

Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet. Es wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Es wurden rote Kristalle erhalten, welche mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt wurden, sodass hellgelbe sternförmige Kristalle erhalten wurden.



**Ausbeute:** 1.24 g (5.64 mmol, 100%) hellgelbe sternförmige Kristalle.

**C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>:** (220.22 g/mol) [220.17]

**R<sub>f</sub>:** 0.8 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**Schmelzbereich:** 30 - 32 °C.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

2929 (br), 1770 (w), 1504 (w), 1484 (s), 1389 (w), 1257 (m), 1149 (s), 1038 (s), 837 (m), 703 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =

6.95 (s, 1H, H-3), 6.93 (s, 1H, H-6), 5.98 (s, 2H, H-7), 4.73 (s, 2H, H-9), 4.69 (s, 2H, H-8), 3.42 (s, 3H, H-10), 3.21 (s, 1H, H-12).

### 4.3. Synthesen

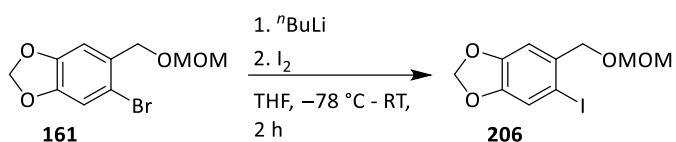
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

148.7 (C-6), 146.8 (C-4), 135.8 (C-1), 114.1 (C-2), 112.3 (C-3), 108.7 (C-7),  
101.7 (C-5), 96.2 (C-9), 81.4 (C-11), 80.4 (C-12), 67.5 (C-8), 55.6 (C-10).

ESI-HRMS:

*m/z* für [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 221.0809, gef.: 221.0808.

#### 4.3.1.11. 5-Iod-6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol (206)

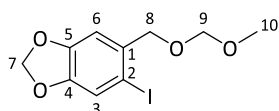


Nach einer Synthesevorschrift von He.<sup>[134]</sup>

Zu einer Lösung des geschützten Brompiperonylalkohols (**161**) (1.50 g, 5.46 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL THF wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 1.32 g, 10.8 mmol, 4.00 mL, 1.98 Äq.) langsam zur Reaktionsmischung zugetropft und für 1 h gerührt. Anschließend wurde Iod (2.70 g, 10.6 mmol, 1.95 Äq.) in 5 mL THF langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 2.5 h weitergerührt.

Die Reaktionslösung wurde mit 15 mL 1 M Natriumthiosulfat-Lösung gequenchet und für 30 min gerührt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 30 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Der orange-braune Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 10:1 bis 4:1) gereinigt, sodass ein weißer Feststoff erhalten wurde.



**Ausbeute:** 1.35 g (42.0 mmol, 77%) weißer Feststoff.

**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>:** (321.87 g/mol) [322.10]

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (CH/EE 10:1, UV, Cer).

**Schmelzbereich:** 38 °C.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

2898 (br, w), 1478 (m), 1245 (s), 1387 (m), 1108 (w), 1036 (s), 907 (s), 750 (m),  
631 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =

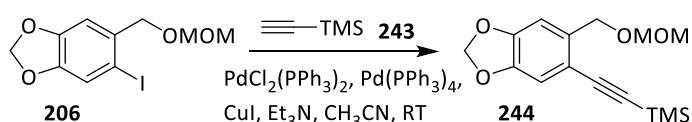
7.25 (s, 1H, H-3), 6.98 (s, 1H, H-6), 5.97 (s, 2H, H-7), 4.74 (s, 2H, H-9), 4.51 (s, 2H,  
H-8), 3.43 (s, 3H, H-10).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 344.9594, gef.: 344.9598.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[79]</sup>

#### 4.3.1.12. ((6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethinyl)trimethylsilan (**244**)



Nach einer Synthesevorschrift von Tsuji.<sup>[92]</sup>

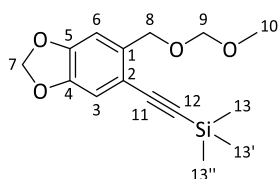
Iodpiperonylalkohol (**206**) (0.634 mg, 1.97 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei Raumtemperatur in 5 mL Triethylamin gelöst. Zum Reaktionsgemisch wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid (34.6 mg, 49.2  $\mu$ mol, 0.025 Äq.), (Triphenylphosphin)palladium(0) (114 mg, 98.5  $\mu$ mol, 0.05 Äq.) und Kupfer(I)iodid (13.5 mg, 70.9  $\mu$ mol, 0.036 Äq.) hinzugegeben und für 5 min gerührt. Anschließend wurde 98%iges Trimethylsilylacetylen (**243**) (256 mg, 2.61 mmol, 0.361 mL, 1.33 Äq.) hinzuge tropft. Die Reaktionslösung rührte für 12 h.

### 4.3. Synthesen

---

Die Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert, mit Natriumhydrogencarbonat gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Es wurde ein braunes Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel PE/EE 6:1) gereinigt wurde. Im Eisfach kristallisierte es langsam zu gelben nadelförmigen Kristallen aus.



**Ausbeute:** 430 mg (1.46 mmol, 93%) gelbe nadelförmige Kristalle.

**C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Si:** (292.11 g/mol) [292.41]

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (PE/EE 6:1, Cer).

**Schmelzbereich:** 84 - 85 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2959 (br), 1503 (m), 1483 (s), 1384 (w), 1250 (m), 1149 (m), 1098 (w), 1038 (s),  
934 (w), 866 (s), 845 (s), 762 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.93 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.5 Hz, 1H, H-3), 6.90 (s, 1H, H-6), 5.96 (s, 2H, H-7), 4.74 (s, 2H,  
H-9), 4.67 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.5 Hz, 2H, H-8), 3.43 (s, 3H, H-10), 0.24 (s, 9H, H-13, H-13',  
H-13'').

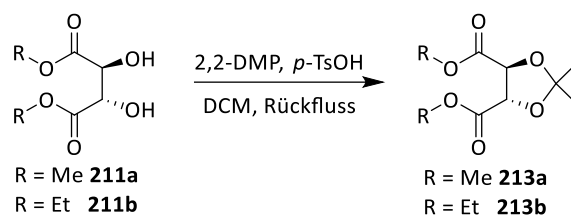
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

148.5 (C-5), 146.8 (C-4), 135.6 (C-1), 121.8 (C-2), 111.9 (C-6), 108.6 (C-3),  
102.7 (C-11), 101.6 (C-7), 101.2 (C-12), 96.4 (C-9), 67.7 (C-8), 55.6 (C-10),  
0.2 (C-13, C-13', C-13'').

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup> ber.: 331.0763, gef.: 331.0765.

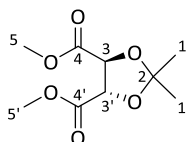
## 4.3.2. Dioxolan-/Dioxan-Baustein

4.3.2.1. (4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (**213a**)

Nach einer Synthesevorschrift von Gao et al.<sup>[93,135]</sup>

Dimethyl-(2*S*,3*S*)-tartrat (**211a**) (5.00 g, 28.1 mmol, 4.04 mL, 1.0 Äq.), 2,2-Dimethoxypropan (3.39 g, 32.6 mmol, 3.99 mL, 1.16 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.0998 g, 0.561 mmol, 0.02 Äq.) wurden in 40 mL DCM gelöst und für 6 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Quentschen mit Wasser wurde die organische Phase zweimal mit DCM extrahiert, zweimal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Es wurde ein rot-braunes Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 10:1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 5.76 g (26.4 mmol, 94%) gelbes Öl.

**C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>:** (218.08 g/mol) [218.21]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.29 (CH/EE 10:1, Cer).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : +44.87° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Lit.<sup>[136]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +44.93° (*c* = 1.0, CDCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

2997 (w), 2960 (w), 1761 (s), 1439 (m), 1375 (m), 1270 (m), 1212 (s, w),

1113 (s), 1023 (m), 859 (m), 726 (w), 656 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

4.81 (s, 2H, H-3, H-3'), 3.83 (s, 6H, H-5, H-5'), 1.50 (s, 6H, H-1, H-1').

**ESI-HRMS:**

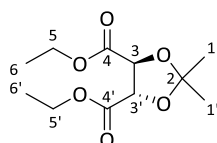
*m/z* für [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 219.0863, gef.: 219.0860.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[93,136]</sup>

**4.3.2.2. (4S,5S)-2,2-Diethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarbonsäure-diethylester (213b)**

Diethyl-(2S,3S)-tartrat (**211b**) (5.00 g, 24.3 mmol, 4.17 mL, 1.0 Äq.) und 2,2-Dimethoxypropan (2.93 g, 28.1 mmol, 3.45 mL, 1.16 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.100 g, 4.81 mmol, 0.02 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.2.1 durchgeführt und aufgearbeitet.

Es wurde ein orange-gelbes Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 10:1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 7.82 g (26.2 mmol, 95%) gelbes Öl.

**C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>:** (246.11 g/mol) [246.26]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.29 (CH/EE 10:1, Cer).

$[\alpha]_D^{22}$ : +39.3° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Lit.<sup>[137]</sup>:  $[\alpha]_D^{20}$ : +39.4° (*c* = 1.05, CH<sub>3</sub>Cl).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

2994 (w), 2935 (w), 1756 (s), 1457 (w), 1374 (m), 1259 (w), 1206 (s), 1107 (s),  
1026 (m), 854 (m), 783 (w), 694 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

4.85 – 4.73 (m, 2H, H-3, H-3'), 4.37 – 4.23 (m, 4H, H-5, H-5'), 1.50 (s, 6H, H-1, H-1'), 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 6H, H-6, H-6').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

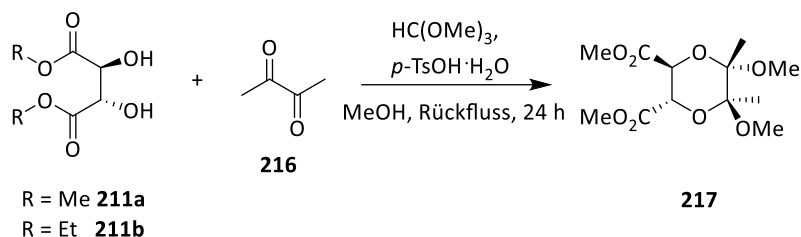
172.7 (C-4, C-4'), 114.0 (C-2), 77.31 (C-3, C-3'), 62.7 (C-5, C-5'), 26.5 (C-1, C-1'),  
14.3 (C-6, C-6').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>11</sub>H<sub>18</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 269.0995, gef.: 269.0994.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[137]</sup>

### 4.3.2.3. (2S,3S,5S,6S)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-[1,4]-dioxan-2,3-dicarbonsäuredimethylester (**217**)



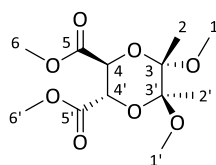
*Nach einer Synthesevorschrift von Barlow et al.<sup>[97]</sup>*

*Methode A: ausgehend von (2S,3S)-(-)-Dimethyl tartrate/ D-Weinsäuredimethylester **211a***

Dimethyl-(2S,3S)-tartrat (**211a**) (5.00 g, 28.1 mmol, 4.04 mL, 1.0 Äq.), 2,3-Butandion (**216**) (2.90 g, 33.7 mmol, 2.93 mL, 1.2 Äq.), Orthoameisensäuretrimethylester (8.94 g, 84.2 mmol, 9.21 mL, 3.0 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.531 g, 2.83 mmol, 0.1 Äq.) wurden in 40 mL Methanol gelöst und für 18 h unter Rückfluss gerührt.

Die organische Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, zweimal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene rote Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel CH/EE 10:1) und es wurde ein weißer Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 7.71 g (26.4 mmol, 94%) weißer Feststoff.

**C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>:** (292.12 g/mol) [292.28]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.58 (CH/EE 4:1, Cer).

$[\alpha]_D^{19}$ : +145.4° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Lit.<sup>[138]</sup>:  $[\alpha]_D^{20}$ : +147.9° (*c* = 1.06, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 108 - 109 °C. Lit.<sup>[138]</sup>: 108 - 110 °C.

### 4.3. Synthesen

---

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2997 (w), 2960 (w), 1761 (s), 1439 (m), 1375 (m), 1270 (m), 1212 (s), 1113 (s),  
1023 (m), 858 (w), 781 (w), 684 (w).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

4.54 (s, 2H, H-4, H-4'), 3.77 (s, 6H, H-6, H-6'), 3.33 (s, 6H, H-1, H-1'), 1.36 (s, 6H,  
H-2, H-2').

ESI-HRMS:

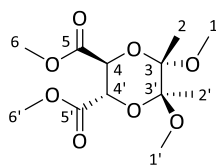
$m/z$  für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_8 + \text{Na}]^+$  ber.: 315.1050, gef.: 315.1045.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[138]</sup>

*Methode B: ausgehend von (2S,3S)-(-)-Diethyl tartrate/ D-Weinsäurediethylester **211b***

Diethyl-(2S,3S)-tartrat (**211b**) (5.00 g, 24.2 mmol, 4.16 mL, 1.0 Äq.), 2,3-Butandion (**255**) (2.51 g, 29.1 mmol, 2.53 mL, 1.2 Äq.), Orthoameisensäuretrimethylester (5.15 g, 48.5 mmol, 5.31 mL, 2.0 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.464 g, 2.43 mmol, 0.1 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.2.3 (Methode A) durchgeführt und aufgearbeitet.

Das erhaltene rote Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel CH/EE 10:1) und es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

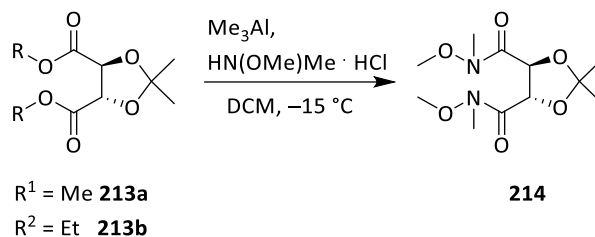


**Ausbeute:** 7.38 g (23.3 mmol, 95%) weißer Feststoff.

**$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_8$ :** (292.12 g/mol) [292.28]

Für weitere analytischen Daten siehe Abschnitt 4.3.2.3 Methode A.<sup>[138]</sup>

#### 4.3.2.4. (4*S*,5*S*)-*N,N'*-Dimethoxy-*N,N'*,2,2-tetramethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarbonsäureamid (**214**)

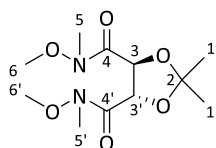


*Nach einer Synthesevorschrift von Olpp et al.*<sup>[94,95]</sup>

Zu einer Lösung von *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (2.37 g, 29.7 mmol, 3.0 Äq.) wurden 30 mL in DCM bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  Trimethylaluminium (2.0 M in Toluol, 2.14 g, 29.7 mmol, 14.9 mL, 3.0 Äq.) über 30 min zugegeben. Nach 15-minütigem Rühren wurde zu der Lösung das Dioxolan **213a** (2.16 g, 9.90 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL DCM über 30 min zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Es wurde mit Kaliumtartrat-Lösung gequenchet und für 10 min gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert.

Es wurde ein gelbliches Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 2.27 g (8.20 mmol, 83%) farblose nadelförmige Kristalle.

**C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>:** (276.13 g/mol) [276.29]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (CH/EE 1:1, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +32.8° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 79 - 80 °C.<sup>[95]</sup>

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2981 (br), 1668 (s), 1459 (br), 1332 (w), 1072 (m), 850 (m), 726 (w), 681 (w).

### 4.3. Synthesen

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

5.17 (s, 2H, H-3, H-3'), 3.69 (s, 6H, H-6, H-6'), 3.22 (s, 6H, H-5, H-5'), 1.52 (s, 6H, H-1, H-1').

**ESI-HRMS:**

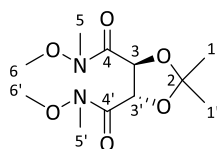
*m/z* für [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 299.1213, gef.: 299.1211.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[95]</sup>

#### Arbeitsvorschrift ausgehend vom Diethyl-dioxolan **213b**:

*N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (2.97 g, 37.1 mmol, 3.0 Äq.), Trimethylaluminium (2.0 M in Toluol, 2.68 g, 37.1 mmol, 18.6 mL, 3.0 Äq.) und Dioxolan **213b** (3.42 g, 12.4 mmol, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.2.4 durchgeführt und aufgearbeitet.

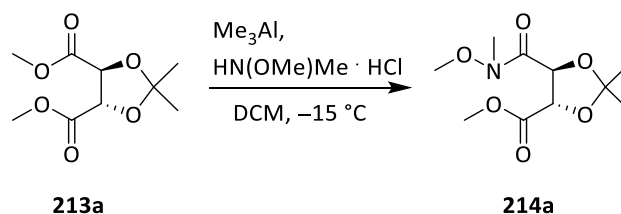
Es wurde ein gelbliches Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 2.94 g (10.6 mmol, 86%) farblose nadelförmige Kristalle.

**C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>:** (276.13 g/mol) [276.29]

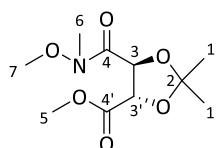
#### 4.3.2.5. (4*S*,5*S*)-5-(*N*-Methoxy-*N*-Methylcarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäuremethylester (**214a**)



Nach einer Synthesevorschrift von Olpp et al.<sup>[94,95]</sup>

*N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (2.54 g, 31.7 mmol, 2.0 Äq.), Trimethylaluminium (2.0 M in Toluol, 2.29 g, 31.7 mmol, 15.9 mL, 2.0 Äq.) und das Dioxolan **213a** (3.46 g, 15.9 mmol, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.2.4 durchgeführt und aufgearbeitet.

Es wurde ein gelbliches Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 0.698 g (2.82 mmol, 18%) farbloses Öl.

**C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>:** (247.11 g/mol) [247.25]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.25 (CH/EE 1:1, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +10.1° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2943 (m), 1758 (s), 1672 (s), 1440 (m), 1375 (m), 1211 (s), 1106 (s), 1012 (w),  
865 (w), 747 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

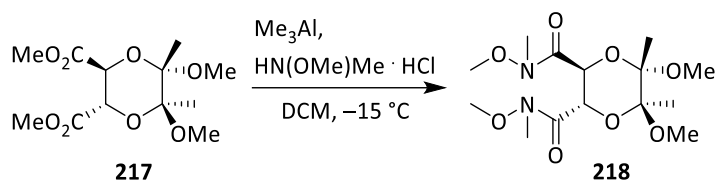
5.08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-3'), 4.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, H-5),  
3.72 (s, 3H, H-7), 3.24 (s, 3H, H-6), 1.50 (s, 3H, H-1), 1.49 (s, 3H, H-1').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

170.8 (C-4'), 113.5 (C-2), 78.9 (C-3'), 75.7 (C-3), 61.9 (C-7), 52.7 (C-5), 32.7 (C-6),  
169.3 (C-4), 26.6 (C-1), 26.5 (C-1').

**ESI-HRMS:**

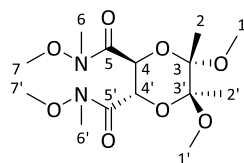
*m/z* für [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 248.1129, gef.: 248.1129.

**4.3.2.6. (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-*N,N'*-Dimethoxy-2,2-dimethyl-1,4-dioxan-2,3-dicarbonsäure-*N,N'*-dimethylamid (**218**)**


Nach einer Synthesevorschrift von Olpp et al.<sup>[94]</sup>

*N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (3.42 g, 42.8 mmol, 3.0 Äq.), Trimethylaluminium (2.0 M in Toluol, 3.09 g, 42.8 mmol, 21.4 mL, 1.0 Äq.) und Dioxan **217** (4.17 g, 14.3 mmol, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.2.4 durchgeführt und aufgearbeitet.

Es wurde ein weißer Feststoff erhalten, welcher mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 4.15 g (11.8 mmol, 83%) farblose kreisförmige Kristalle.

**C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>:** (350.37 g/mol) [350.17]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (CH/EE 1:1, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +146.0° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 191 - 192 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2955 (br, m), 1656 (s), 1444 (br, m), 1368 (m), 1199 (m), 1108 (br, s), 1028 (s),  
995 (m), 960 (s), 861 (w), 733 (m), 576 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

5.04 (s, 2H, H-4, H-4'), 3.83 (s, 6H, H-7, H-7'), 3.40 (s, 6H, H-1, H-1'), 3.19 (s, 6H, H-6, H-6'), 1.35 (s, 6H, H-2, H-2').

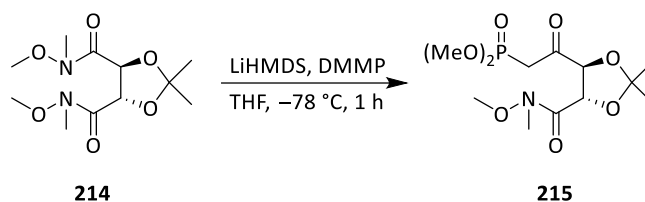
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

160.6 (C-5, C-5'), 99.4 (C-3, C-3'), 65.4 (C-4, C-4'), 61.7 (C-7, C-7'), 48.5 (C-1, C-1'),  
32.1 (C-6, C-6'), 17.7 (C-2, C-2').

ESI-HRMS:

*m/z* für [C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 351.1762, gef.: 351.1763.

#### 4.3.2.7. 2-((4*S*,5*S*)-5-(Methoxy(methyl)carbamoyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-oxoethan)-phosphonsäuredimethylester (215)

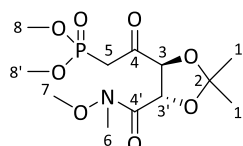


Nach einer Synthesevorschrift von Prasad et al.<sup>[96]</sup>

Zu einer gerührten Lösung von Dimethylmethanphosphonat (3.34 g, 26.9 mmol, 2.88 mL, 2.0 Äq.) in 30 mL THF wurde Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (1.0 M in THF, 3.38 g, 20.2 mmol, 20.2 mL, 1.5 Äq.) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei gleicher Temperatur 40 min lang gerührt. Eine Lösung des Weinrebamids **214** (3.68 g, 13.5 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL THF wurde tropfenweise über 30 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zugegeben und bei gleicher Temperatur für 1 h gerührt.

Nach Abschluss der Reaktion (überwacht durch TLC) wurde vorsichtig durch die Zugabe von 40 mL gesättigter aq. Ammoniumchlorid-Lösung bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gequencht und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert.

Es wurde ein gelbliches Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel EE) gereinigt wurde.



### 4.3. Synthesen

**Ausbeute:** 3.15 g (9.28 mmol, 76%) weiße kreisförmige Kristalle.

**C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>8</sub>P:** (339.11 g/mol) [339.28]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.26 (EE, Cer).

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-30.5^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Lit.<sup>[96]</sup>:  $[\alpha]_D^{24}$ :  $-31.5^\circ$  ( $c = 1.3$ , CH<sub>3</sub>Cl).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu} =$

2959 (br), 1723 (m), 1666 (m), 1461 (w), 1386 (w), 1259 (m), 1190 (w), 1053 (s),  
1028 (s), 858 (m), 729 (w), 684 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =

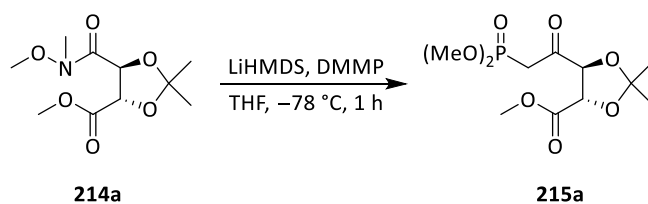
5.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-3), 4.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-3'), 3.80 (dd,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 6H, H-8, H-8'), 3.75 (s, 3H, H-7), 3.61 – 3.47 (m, 1H,  
H-5a), 3.30 – 3.16 (m, 1H, H-5b), 3.22 (s, 3H, H-6), 1.51 (s, 6H, H-1, H-1').

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>8</sub>P + H]<sup>+</sup> ber.: 299.1213, gef.: 299.1211.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[96]</sup>

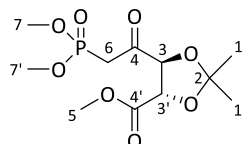
#### 4.3.2.8. 2-((4S,5S)-5-(Methoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-oxoethan)-phosphorsäuredimethylester (215a)



Nach einer Synthesevorschrift von Prasad et al.<sup>[96]</sup>

Dimethylmethanphosphonat (0.079 g, 0.64 mmol, 0.068 mL, 2.0 Äq.), Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (1.0 M in THF, 0.080 g, 0.48 mmol, 0.48 mL, 1.5 Äq.) und Weinrebamid **214a** (0.079 g, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.2.7 durchgeführt und aufgearbeitet.

Es wurde ein gelbliches Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel EE/CH 1:1 bis EE/CH 4:1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 0.021 g (0.073 mmol, 23%) hellgelbes Wachs.

**C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>8</sub>P:** (310.08 g/mol) [310.24]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.1 (EE/CH 4:1, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** -2.5° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2931 (br), 1734 (s), 1666 (m), 1458 (m), 1378 (m), 1263 (s), 1107 (m), 1030 (s),  
863 (w), 799 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

4.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-3'), 4.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-3), 3.82 (s, 3H, H-5),  
3.85 – 3.77 (m, 6H, H-7, H-7'), 3.55 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 22.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.1 Hz, 1H, H-6'),  
3.32 – 3.13 (m, 1H, H-6''), 1.49 (s, 3H, H-1'), 1.45 (s, 3H, H-1).

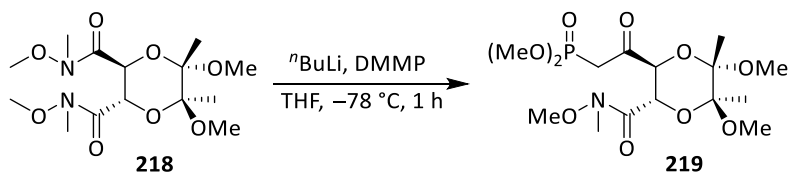
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

199.7 (C-4), 170.7 (C-4'), 113.6 (C-2), 82.9 (C-3), 75.5 (C-3'), 53.3 (C-7), 53.3 (C-7'),  
53.0 (C-6), 37.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 130.5 Hz, C-5), 26.6 (C-1), 26.2 (C-1').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>8</sub>P + H]<sup>+</sup>      ber.: 312.0927,      gef.: 312.0925.

**4.3.2.9. 2-((2S,3S,5S,6S)-5,6-Dimethoxy-3-(methoxy(methyl)carbamoyl)-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-2-oxoethan)-phosphonsäuredimethylester (219)**

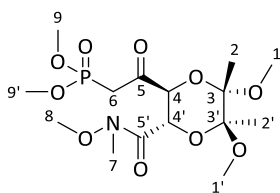


Nach einer Synthesevorschrift von Trippe et al.<sup>[98]</sup>

Zu einer gerührten Lösung von Dimethylmethanphosphonat (2.40 g, 19.4 mmol, 2.07 mL, 4.67 Äq.) in 20 mL THF wurde *n*-Buthyllithium (2.7 M in Toluol, 2.36 g, 19.4 mmol, 7.17 mL, 4.67 Äq.) bei  $-78\text{ °C}$  zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei gleicher Temperatur 1 h lang gerührt. Eine Lösung des Weinrebamids **218** (1.45 g, 4.17 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL THF wurde tropfenweise bei  $-78\text{ °C}$  zugegeben und bei gleicher Temperatur für 1 h gerührt.

Nach Abschluss der Reaktion (überwacht durch TLC) wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser gequencht und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert.

Es wurde ein gelbliches Öl erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel EE) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 1.49 g (3.6 mmol, 87%) gelbliches Öl.

**C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>10</sub>P:** (413.15 g/mol) [413.36]

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.17 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>:** +54.7° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 123 °C.

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2962 (w, br), 1670 (m), 1255 (m), 1184 (m, br), 1113 (m), 1028 (s), 818 (m),  
739 (m).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

4.79 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.7$  Hz, 1H, H-4'), 4.69 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.7$  Hz, 1H, H-4), 3.77 – 3.76 (m, 6H, H-9, H-9'), 3.72 (s, 3H, H-8), 3.71 – 3.58 (m, 1H, H-6a), 3.41 (s, 3H, H-1), 3.34 (s, 3H, H-1'), 3.22 (s, 3H, H-7), 3.10 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 22.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 14.3$  Hz, 1H, H-6b), 1.35 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 17.4$  Hz, 6H, H-2, H-2').

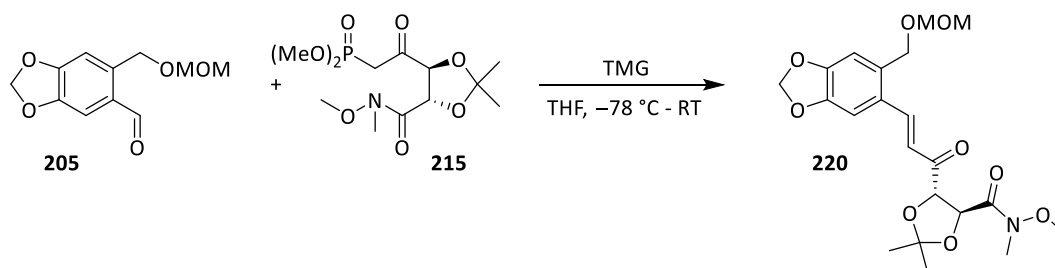
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

199.7 (C-5), 168.0 (C-5'), 100.0 (C-3), 99.0 (C-3'), 72.4 (s, C-4'), 64.4 (C-4), 61.7 (C-8), 52.4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.3$  Hz, C-9, C-9'), 48.5 (C-1, C-1'), 36.9 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 131.6$  Hz, C-6), 32.2 (C-7), 17.5 (C-2, C-2').

**ESI-HRMS:**

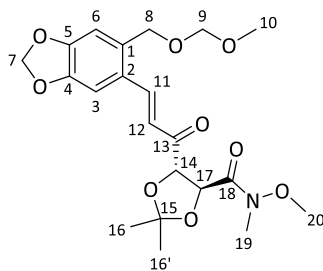
$m/z$  für  $[\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_{10}\text{P} + \text{H}]^+$  ber.: 414.1524, gef.: 414.1520.

## 4.3.3. Kupplung der Bausteine via Horner-Olefinierung

4.3.3.1. (4*S*,5*S*)-5-((*E*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acryloyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (**220**)Methode A: mit TMG<sup>[98,99]</sup>Nach einer Synthesevorschrift von Trippe.<sup>[98,99]</sup>

Das Phosphonat **215** (0.19 g, 0.56 mmol, 1.2 Äq.) wurde zusammen mit dem Aldehyd **205** (0.11 g, 0.47 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL THF gelöst und auf  $-78\text{ °C}$  gekühlt. In die kalte Lösung wurde Tetramethylguanidin (0.065 g, 0.56 mmol, 0.074 mL, 1.2 Äq.) getropft und 2 h bei  $-78\text{ °C}$  gerührt. Dann wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung eine Woche bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde mit aq. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde ein tiefrotes Öl erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde (CH/EE 1:1).



**Ausbeute:** 109 mg (0.25 mmol, 53%) gelbes Öl.

**C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub>:** (437.17 g/mol) [437.45]

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +3.6° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2937 (br), 1761 (m), 1676 (s), 1591 (s), 1501 (w), 1485 (s), 1382 (w), 1272 (s),  
1158 (w), 1035 (s), 879 (w), 639 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

8.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, 1H, H-11), 7.19 (s, 1H, H-3), 6.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, 1H,  
H-12), 6.91 (s, 1H, H-6), 6.02 (s, 2H, H-7), 5.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-17), 5.07  
(d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-14), 4.70 (s, 2H, H-9), 4.65 (s, 2H, H-8), 3.73 (s, 3H, H-20),  
3.42 (s, 3H, 10), 3.25 (s, 3H, H-19), 1.55 (s, 3H, H-16), 1.48 – 1.44 (s, 3H, H-16').

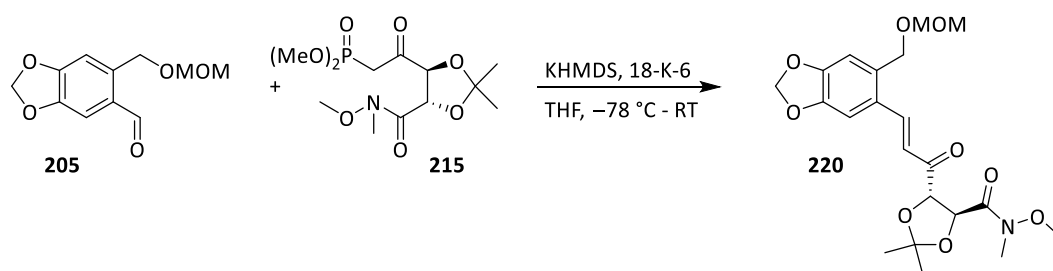
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

196.5 (C-13), 170.2 (C-18), 150.1 (C-4), 148.1 (C-5), 141.2 (C-11), 133.8 (C-1),  
127.6 (C-2), 121.3 (C-12), 113.1 (C-15), 110.3 (C-6), 106.1 (C-3), 101.9 (C-7),  
96.0 (C-9), 82.1 (C-14), 74.6 (C-17), 66.7 (C-8), 61.8 (C-20), 55.8 (C-10),  
32.7 (C-19), 27.0 (C-16), 26.6 (C-16').

**ESI-HRMS:**

m/z für [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 438.1759, gef.: 438.1764.

Methode B: mit KHMDS/18-Krone-6<sup>[98,139]</sup>



Nach einer Synthesevorschrift von Trippe.<sup>[98,139]</sup>

### 4.3. Synthesen

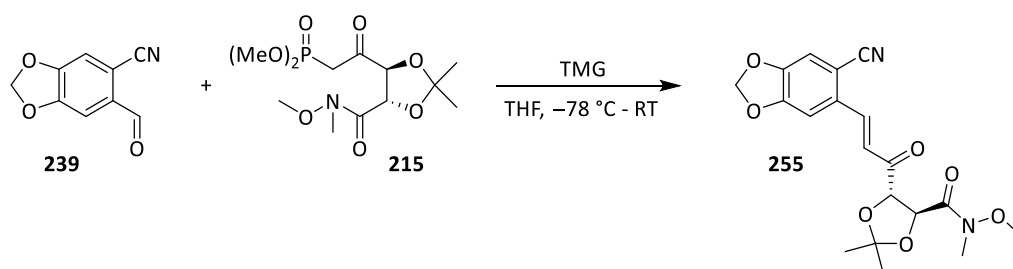
Das Phosphonat **215** (0.28 g, 0.83 mmol, 1.5 Äq.) wurde zusammen mit 18-Krone-6 (0.19 g, 0.72 mmol, 1.3 Äq) in 2 mL THF gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Hierzu wurde Kaliumbis(trimethylsilyl)amid (0.5 M in Toluol, 0.14 g, 0.72 mmol, 1.4 mL, 1.3 Äq.) getropft und 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **205** (0.12 g, 0.55 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL THF zugetropft und für 1.5 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließend für eine Woche bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde mit aq. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde ein tiefrotes Öl erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde (CH/EE 1:1).

**Ausbeute:** 87 mg (0.20 mmol, 36%) gelbes Öl.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 4.3.3.1 Methode A.

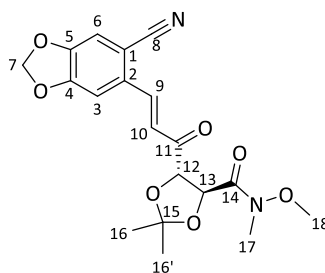
#### 4.3.3.2. ((4*S*,5*S*)-5-((*E*)-3-(6-Cyanobenzod[1,3]dioxol-5-yl)acryloyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (**255**))



Nach einer Synthesevorschrift von Trippe.<sup>[98,99]</sup>

Das Phosphonat **215** (1.32 g, 3.25 mmol, 1.2 Äq.), Aldehyd **239** (0.568 g, 3.90 mmol, 1.0 Äq.) und Tetramethylguanidin (0.449 g, 3.90 mmol, 0.490 mL, 1.2 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.3.1 (Methode A) durchgeführt und aufgearbeitet.

Es wurde ein tiefrotes Öl erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde (CH/EE 1:1).



**Ausbeute:** 47.1 mg (123  $\mu\text{mol}$ , 4%) gelbes Wachs.

**C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>:** (388.13 g/mol) [388.38]

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +6.6° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2981 (br, m), 2363 (s), 2343 (s), 1772 (s), 1684 (s), 1507 (s), 1486 (s), 1395 (m),  
1262 (m), 1151 (w), 1088 (s), 1029 (s), 669 (m), 656 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

7.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.9 Hz, 1H, H-9), 7.07 (s, 1H, H-3), 7.02 (s, 1H, H-6), 6.17 (d,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.9 Hz, 1H, H-10), 6.08 (s, 2H, H-7), 4.55 – 4.51 (m, 1H, H-12), 3.73 (s, 3H,  
H-18), 3.16 (s, 1H, H-13), 2.78 (s, 3H, H-17), 1.52 (s, 6H, H-16', H-16).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

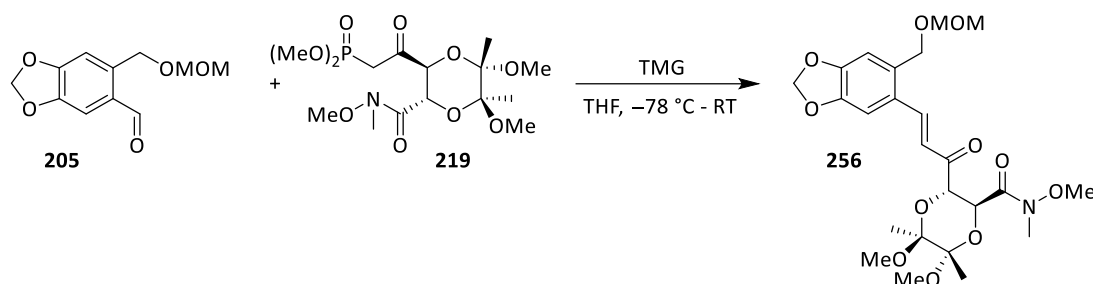
171.7 (C-11), 167.8 (C-14), 152.1 (C-4), 148.1 (C-5), 135.8 (C-2), 130.1 (C-9),  
128.4 (C-10), 117.8 (C-8), 115.3 (C-15), 111.5 (C-6), 106.0 (C-3), 105.2 (C-1),  
102.74 (C-7), 87.2 (C-12), 72.1 (C-13), 53.2 (C-18), 27.2 (C-17), 25.9 (C-16),  
25.1 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 411.1163, gef.: 411.1165.

**4.3.3.3. (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-5,6-Dimethoxy-3-((*E*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)acryloyl)-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (256)**

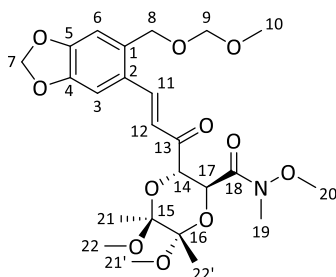
Methode A: mit TMG<sup>[98,99]</sup>



Nach einer Synthesevorschrift von Trippe.<sup>[98,99]</sup>

Das Phosphonat **219** (1.1 g, 0.27 mmol, 1.2 Äq.), der Aldehyd **205** (0.50 g, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) und Tetramethylguanidin (0.31 g, 0.27 mmol, 0.34 mL, 1.2 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.3.1 (Methode A) durchgeführt und aufgearbeitet.

Es wurde ein tiefrotes Öl erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde (Laufmittel CH/EE 1:1).



**Ausbeute:** 0.48 g (0.094 mmol, 42%) hellgelbe Flüssigkeit.

**C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>11</sub>:** (511.21 g/mol) [511.52]

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +69.0° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2976 (br), 1661 (m), 1587 (w), 1485 (s), 1374 (w), 1273 (w), 1112 (br, s), 1036 (s),  
950 (m), 810 (w), 707 (w).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =**

7.96 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 15.7$  Hz, 1H, H-11), 7.14 (s, 1H, H-6), 6.92 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 15.7$  Hz, 1H, H-12), 6.91 (s, 1H, H-3), 6.00 (s, 2H, H-7), 4.87 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 4.4$  Hz, 2H, H-14, H-17), 4.67 (s, 2H, H-9), 4.61 (s, 2H, H-8), 3.80 (s, 3H, H-20), 3.42 (s, 3H, H-10), 3.39 (s, 3H, H-22), 3.37 (s, 3H, H-22'), 3.24 (s, 3H, H-19), 1.40 (s, 3H, H-21), 1.35 (s, 3H, H-21').

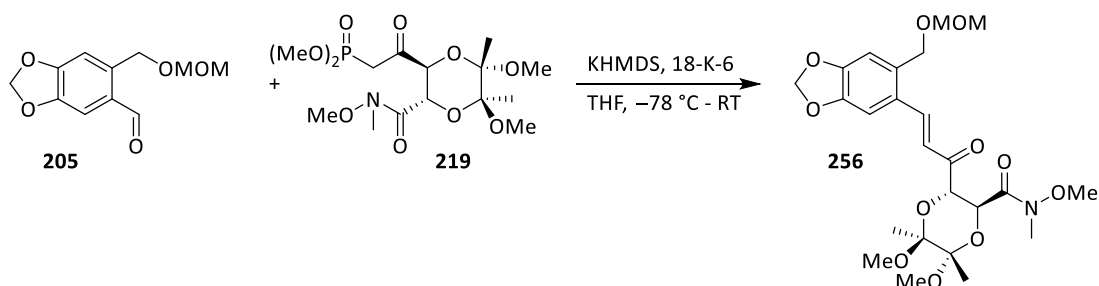
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =**

195.4 (C-13), 171.3 (C-18), 149.8 (C-4), 147.9 (C-5), 140.3 (C-11), 133.6 (C-1), 127.7 (C-2), 121.8 (C-12), 110.1 (C-6), 106.2 (C-3), 101.8 (C-7), 95.8 (C-9), 72.1 (C-14), 66.5 (C-8), 64.9 (C-17), 60.5 (C-20), 32.2 (C-19), 48.7 (C-22), 48.5 (C-22'), 99.7 (C-15), 99.1 (C-16), 17.8 (C-21), 17.6 (C-21').

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_{11} + \text{Na}]^+$  ber.: 534.1964, gef.: 534.1938.

**Methode B: mit KHMDS/18-Krone-6** <sup>[98,139]</sup>



Nach einer Synthesevorschrift von Trippe. <sup>[98,139]</sup>

Das Phosphonat **219** (5.90 g, 17.4 mmol, 1.5 Äq.), 18-Krone-6 (3.98 g, 15.1 mmol, 1.3 Äq.), Kaliumhexamethyldisilazid (0.5 M in Toluol, 3.01 g, 15.1 mmol, 30.2 mL, 1.3 Äq.) und Aldehyd **205** (2.62 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.3.1 (Methode B) durchgeführt und aufgearbeitet.

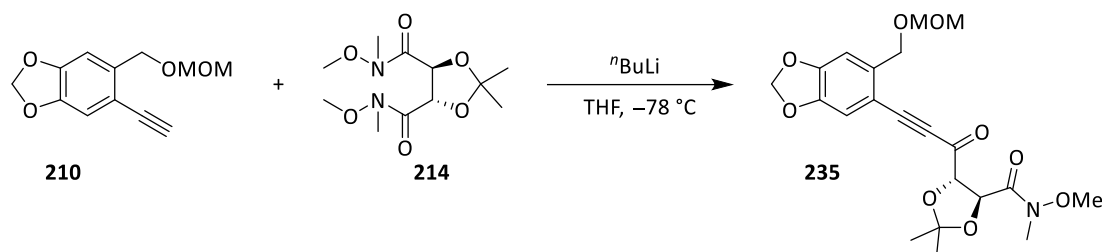
Es wurde ein tiefrotes Öl erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde (CH/EE 1:1).

**Ausbeute:** 0.533 g (1.04 mmol, 9%) gelbes Öl.

Für weitere analytische Daten siehe Abschnitt 4.3.3.3 Methode A.

## 4.3.4. Kupplung der Bausteine via metallorganischer Kupplung

## 4.3.4.1. (4S,5S)-5-(3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propioloyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-N,O-dimethyl-hydroxylamid (235)

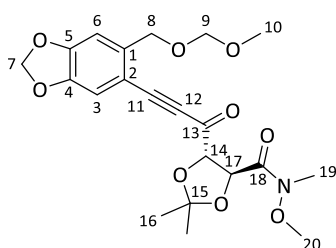


Nach einer Synthesevorschrift von Bali und Prasad.<sup>[102]</sup>

Zu einer Lösung des Alkyls **210** (84 mg, 0.38 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL THF wurde bei  $-78\text{ °C}$  *n*-Butyllithium (2.7 M in Toluol, 43 mg, 0.35 mmol, 0.13 mL, 0.93 Äq.) langsam zur Reaktionsmischung zugetropft und für 1 h gerührt. Anschließend wurde das in 5 mL THF gelöste Weinrebamid **214** (74 mg, 0.27 mmol, 0.7 Äq.) zur Reaktionsmischung bei  $-78\text{ °C}$  hinzugegeben und für weitere 2 h gerührt.

Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter aq. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das orange-braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt, sodass ein hellgelbes Öl erhalten wurde.



**Ausbeute:** 83 mg (0.19 mmol, 50%) hellgelbes Öl.

**C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub>:** (435.15 g/mol) [435.43]

**R<sub>f</sub>:** 0.51 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>:** +27.7° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 32 - 33 °C.

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2924 (br), 2187 (m), 1674 (s), 1486 (s), 1384 (w), 1243 (br, w), 1038 (s), 865 (w),  
655 (w), 612 (w).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

7.02 (s, 1H, H-3), 7.01 (s, 1H, H-6), 6.04 (s, 2H, H-7), 5.20 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5.4$  Hz, 1H,  
H-17), 5.00 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5.4$  Hz, 1H, H-14), 4.74 (s, 2H, H-9), 4.73 (s, 2H, H-8), 3.73 (s,  
3H, H-20), 3.41 (s, 3H, H-10), 3.25 (s, 3H, H-19), 1.54 (s, 3H, H-16), 1.53 (s, 3H,  
H-16').

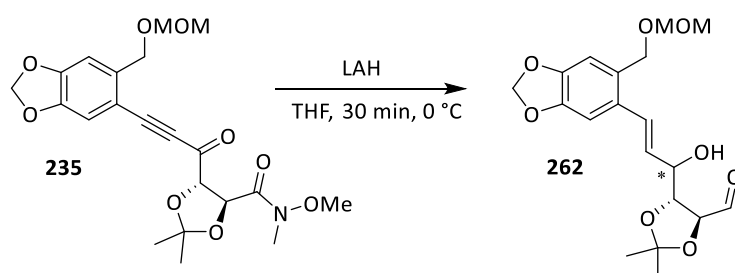
$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

184.8 (C-13), 167.9 (C-18), 151.1 (C-4), 147.1 (C-5), 139.4 (C-1), 113.8 (C-2),  
113.0 (C-6), 111.0 (C-15), 109.0 (C-3), 102.2 (C-7), 96.3 (C-9), 90.0 (C-11),  
83.3 (C-14), 77.4 (C-12), 75.2 (C-17), 67.1 (C-8), 61.8 (C-20), 55.7 (C-10),  
32.7 (C-19), 27.1 (C-16), 26.6 (C-16').

ESI-HRMS:

$m/z$  für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_9 + \text{Na}]^+$  ber.: 436.1602, gef.: 436.1606.

#### 4.3.4.2. (4*S*,5*R*)-5-((*E*)-1-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (262)

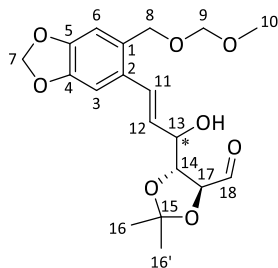


Nach einer Synthesevorschrift von Alexandrov et al.<sup>[140]</sup>

Zu einer Lösung aus dem Propynylketon **235** (0.27 g, 0.63 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 10 mL THF wurde LAH (0.036 g, 0.95 mmol, 1.5 Äq.) bei 0 °C langsam in Portionen zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Brine versetzt und dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt.

### 4.3. Synthesen

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde ein milchiger Auszug erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde (Laufmittel CH/EE 1:1).



**Ausbeute:** 0.15 g (0.38 mmol, 61%) milchiges Wachs.

**C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>:** (380.15 g/mol) [380.39]

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (CH/EE 1:1, UV, Cer, Vanillin).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +11.1° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 78.8 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3483 (br), 2981 (s), 2890 (br, m), 1485 (s), 1382 (m), 1251 (m), 1147 (m),  
1033 (br, s), 969 (w), 669 (w), 517 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

9.79 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-18), 7.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-3),  
6.98 – 6.90 (m, 1H, H-11), 6.83 (s, 1H, H-6), 6.03 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz,  
1H, H-12), 5.95 (s, 2H, H-7), 4.66 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 2H, H-9), 4.56 (s, 2H, H-8), 4.43  
(dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-13), 4.35 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz,  
1H, H-17), 4.21 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-14), 3.40 (s,  
3H, H-10), 1.54 (s, 3H, H-16), 1.40 (s, 3H, H-16').

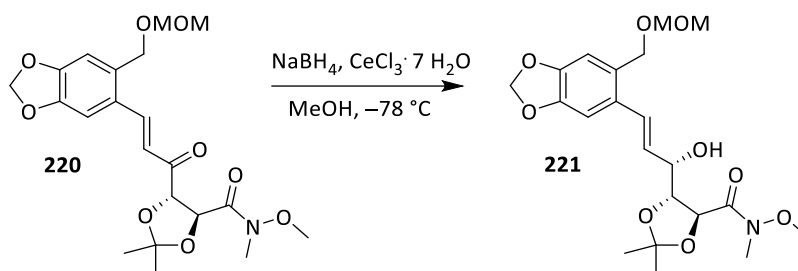
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

201.6 (C-18), 147.9 (C-4), 147.6 (C-5), 130.0 (C-11), 129.3 (C-2), 127.6 (C-12),  
126.8 (C-1), 111.7 (C-15), 109.9 (C-6), 106.2 (C-3), 101.4 (C-7), 95.5 (C-9),  
79.8 (C-17), 73.1 (C-13), 71.7 (C-14), 66.8 (C-8), 55.7 (C-10), 27.0 (C-16'),  
26.0 (C-16).

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 403.1373, gef.: 403.1373.

## 4.3.5. Aufbau der Iod(lactone)

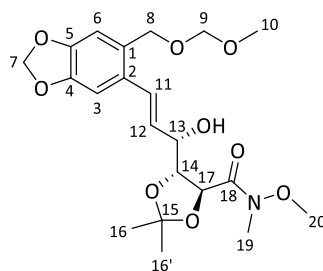
4.3.5.1. (4*S*,5*R*)-5-((*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (221)

Nach einer Synthesevorschrift von Prasad.<sup>[89]</sup>

Zu einer Lösung von Cer(III)-chlorid-Heptahydrat (2.13 g, 5.72 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL MeOH wurde portionsweise NaBH<sub>4</sub> (0.207 g, 5.43 mmol, 0.95 Äq.) gegeben und für 15 min bei -78 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Keton **220** (2.49 g, 5.72 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 10 mL MeOH hinzugegeben und bei der gleichen Temperatur für 1 h gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 mL Wasser bei -78 °C gequencht. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen.

Das gelbe Öl wurde per Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt, sodass ein hellgelbes Öl erhalten wurde.



**Ausbeute:** 2.31 g (5.26 mmol, 92%) hellgelbes Öl.

**C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub>:** (439.46 g/mol) [439.18]

### 4.3. Synthesen

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (CH/EE 1:1, UV, Cer, Vanillin).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -0.24° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2925 (br), 1674 (s), 1485 (m), 1382 (w), 1255 (m), 1150 (w), 1036 (s), 764 (w),  
649 (w), 620 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.97 (s, 1H, H-3), 6.92 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-11), 6.83 (s, 1H,  
H-6), 6.04 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-12), 5.94 (s, 2H, H-7), 4.79 –  
4.75 (m, 1H, H-17), 4.66 (s, 2H, H-9), 4.55 (s, 2H, H-8), 4.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H,  
H-14), 4.38 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-13), 3.70 (s, 3H,  
H-20), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.19 (s, 3H, H-19), 1.51 (s, 3H, H-16), 1.47 (s, 3H, H-16').

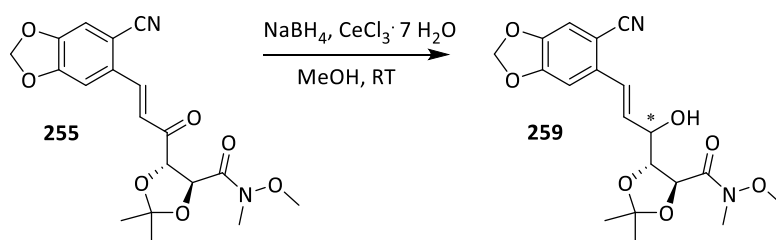
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

170.3 (C-18), 147.8 (C-4), 147.5 (C-5), 129.9 (C-1), 129.2 (C-11), 129.1 (C-2),  
128.6 (C-12), 111.7 (C-15), 109.8 (C-6), 106.1 (C-3), 101.3 (C-7), 95.5 (C-9),  
81.1 (C-14), 74.0 (C-17), 72.5 (C-13), 66.8 (C-8), 61.9 (C-10), 55.6 (C-20),  
32.5 (C-19), 27.4 (C-16), 26.4 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub> + K]<sup>+</sup> ber.: 479.1507, gef.: 479.1508.

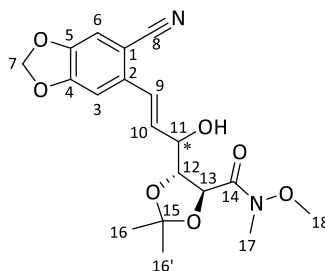
#### 4.3.5.2. (4*S*,5*R*)-5-((*E*)-3-(6-Cyanobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-hydroxyallyl)- 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl- hydroxylamid (259)



Nach einer Synthesevorschrift von Prasad.<sup>[89]</sup>

Keton **255** (83.8 mg, 216  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), Cer(III)-chlorid-Heptahydrat (80.4 g, 216  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und  $\text{NaBH}_4$  (7.76 mg, 205  $\mu\text{mol}$ , 0.95 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.1 durchgeführt und aufgearbeitet.

Das gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt, sodass ein gelbes Wachs erhalten wurde.



**Ausbeute:** 14.3 mg (36.7  $\mu\text{mol}$ , 17%) gelbes Wachs.

**$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ :** (390.14 g/mol) [390.39]

**$R_f$ :** 0.10 (CH/EE 1:1, UV, Cer, Vanillin).

**$[\alpha]_D^{19}$ :**  $-9.68^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\bar{\nu} =$

3343 (br, m), 2925 (m), 1671 (s), 1653 (m), 1506 (m), 1485 (s), 1378 (w), 1263 (s),  
1105 (m), 1063 (m), 1038 (s), 932 (w), 651 (w).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) =

7.26 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 15.9$  Hz, 1H, H-9), 7.07 (s, 1H, H-3), 7.02 (s, 1H, H-6), 6.17 (d,  
 $^2J_{\text{HH}} = 15.9$  Hz, 1H, H-10), 6.08 (s, 2H, H-7), 4.55 – 4.51 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 2.0$  Hz, 1H, H-12),  
3.73 (s, 3H, H-18), 3.16 (s, 1H, H-13), 2.78 (s, 3H, H-17), 1.52 (s, 6H, H-16, H-16').

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) =

171.7 (C-11), 167.8 (C-14), 152.1 (C-4), 148.1 (C-5), 135.8 (C-2), 130.1 (C-9),  
128.4 (C-10), 117.8 (C-8), 115.3 (C-15), 111.5 (C-6), 106.0 (C-3), 105.2 (C-1),  
102.7 (C-7), 87.2 (C-12), 72.1 (C-13), 53.2 (C-18), 27.2 (C-17), 25.9 (C-16),  
25.1 (C-16').

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, DMSO):**  $\delta$  (ppm) =

7.35 (s, 1H, H-3), 7.35 (s, 1H, H-6), 6.75 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, 1H, H-9), 6.51 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8$  Hz, 1H, H-10), 6.17 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz, 2H, H-7), 5.07 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 1H, H-19), 4.38 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz, 1H, H-11), 4.13 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5$  Hz, 1H, H-12), 3.62 – 3.53 (m, 1H, H-13), 3.33 (s, 3H, H-18), 3.11 (s, 3H, H-17), 1.54 (s, 3H, H-16), 1.44 (s, 3H, H-16').

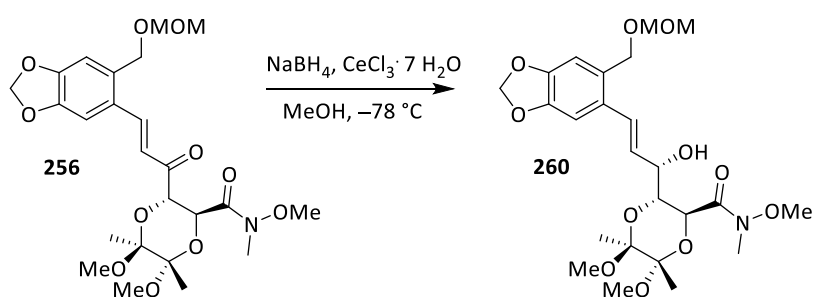
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO):**  $\delta$  (ppm) =

166.7 (C-14), 152.0 (C-4), 147.1 (C-5), 136.7 (C-2), 134.8 (C-10), 129.7 (C-1), 124.6 (C-9), 117.9 (C-8), 111.0 (C-6), 105.1 (C-3), 105.0 (C-15), 102.8 (C-7), 87.5 (C-13), 78.8 (C-12), 68.6 (C-11), 50.2 (C-18), 27.1 (C-17), 26.4 (C-16), 26.0 (C-16').

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{K}]^+$  ber.: 413.1319, gef.: 413.1322.

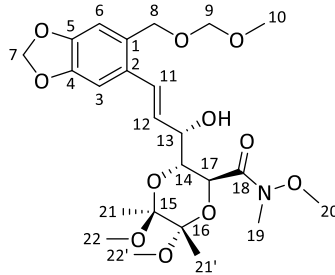
**4.3.5.3. (2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-((*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)allyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (260)**



Nach einer Synthesevorschrift von Prasad.<sup>[89]</sup>

Cer(III)-chlorid-Heptahydrat (0.10 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.),  $\text{NaBH}_4$  (0.010 g, 0.27 mmol, 0.95 Äq.) und Keton **256** (0.14 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.1 durchgeführt und aufgearbeitet.

Das gelbe Öl wurde per Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt, sodass ein hellgelbes Wachs erhalten wurde.



**Ausbeute:** 49 mg (0.11 mmol, 34%) hellgelbes Wachs.

**C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>11</sub>:** (513.22 g/mol) [513.54]

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (CH/EE 1:1, UV, Cer, Vanillin).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +64.4° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2938 (br), 1662 (m), 1484 (m), 1374 (w), 1262 (w), 1144 (br, s), 1119 (br, s), 1036 (s), 971 (w), 735 (m), 682 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.96 (s, 1H, H-3), 6.86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-11), 6.84 (s, 1H, H-6), 6.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-12), 5.94 (s, 2H, H-7), 4.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, 1H, H-17), 4.67 (s, 2H, H-9), 4.55 (s, 2H, H-8), 4.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-14), 4.22 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-13), 3.75 (s, 3H, H-10), 3.40 (s, 3H, H-20), 3.36 (s, 3H, H-22), 3.25 (s, 3H, H-22'), 3.15 (s, 3H, H-19), 1.34 (s, 3H, H-21), 1.32 (s, 3H, H-21').

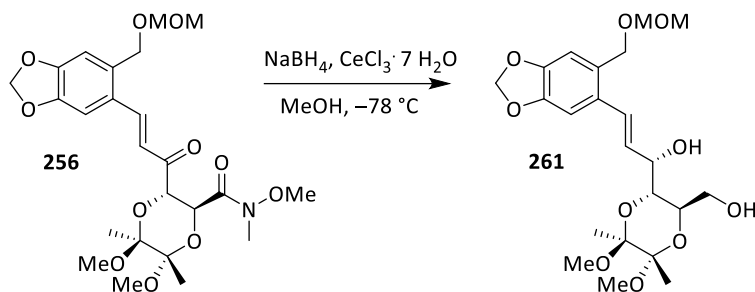
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

168.8 (C-18), 147.7 (C-2), 147.4 (C-1), 130.2 (C-4), 129.4 (C-12), 129.2 (C-11), 128.4 (C-5), 109.7 (C-6), 106.1 (C-3), 101.3 (C-7), 95.7 (C-9), 71.8 (C-13), 71.2 (C-14), 66.8 (C-8), 65.2 (C-17), 61.9 (C-10), 55.6 (C-20), 31.7 (C-19), 17.8 (C-21), 17.6 (C-21'), 99.1 (C-16), 99.1 (C-15), 48.5 (C-22), 48.3 (C-22').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>11</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 516.2102, gef.: 516.1092.

**4.3.5.4. (S,E)-1-((2R,3R,5S,6S)-3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-en-1-ol (261)**

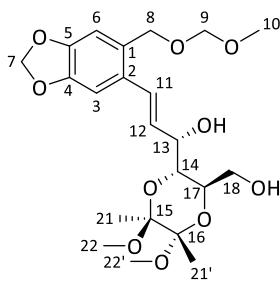


Nach einer Synthesevorschrift von Prasad.<sup>[89]</sup>

Zu einer Lösung von Cer(III)-chlorid-Heptahydrat (1.06 g, 28.3 mmol, 1.0 Äq.) in 40 mL MeOH wurde portionsweise NaBH<sub>4</sub> (0.102 g, 26.9 mmol, 0.95 Äq.) gegeben und für 15 min bei -78 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Keton **256** (1.45 g, 28.3 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 10 mL MeOH hinzugegeben und bei gleicher Temperatur für 2 h gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde analog der Vorschrift 4.3.5.1 aufgearbeitet.

Das gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt, sodass ein hellgelbes Wachs erhalten wurde.



**Ausbeute:** 0.362 g (0.793 mmol, 28%) hellgelbes Wachs.

**C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>10</sub>:** (456.20 g/mol) [456.49]

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (CH/EE 1:1, Cer).

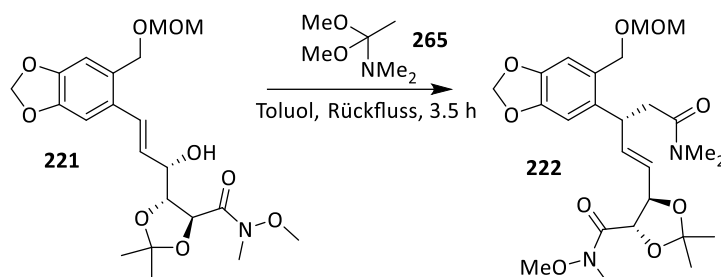
**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3428 (br), 2961 (br, w), 2888 (br, w), 1748 (w), 1485 (s), 1378 (w), 1269 (m),  
1127 (br, m), 1036 (s), 930 (w), 760 (w).

**ESI-HRMS:**

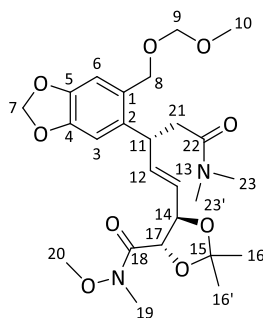
$m/z$  für [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>10</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 479.1887, gef.: 479.1892.

**4.3.5.5. (4*S*,5*R*)-5-((*R*,*E*)-5-(Dimethylamino)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxopent-1-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (**222**)**



Nach einer Synthesevorschrift von Kümmerer.<sup>[58]</sup>

Zu einer Lösung aus Allylalkohol **221** (3.06 g, 6.96 mmol, 1.0 Äq.) in 70 mL Toluol wurde *N,N*-Dimethylacetamidimethylacetal (90%ig, 8.30 mL, 51.1 mmol, 6.81 g, 7.34 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend 3.5 h unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Rohsubstanz säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH/EE 1:1) und das Produkt **222** als gelbes Öl erhalten.



**Ausbeute:** 3.36 g (6.61 mmol, 95%) gelbes Öl.

**C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>:** (508.24 g/mol) [508.57]

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +4.4° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2960 (br), 1652 (s), 1485 (s), 1386 (w), 1259 (s, br), 1147 (w), 1037 (s), 865 (w),  
709 (w), 635 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.84 (s, 1H, H-3), 6.67 (s, 1H, H-6), 6.00 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 1H, H-12), 5.92 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H, H-7), 5.44 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-13), 4.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.3 Hz, 1H, H-14), 4.66 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H, H-9), 4.65 – 4.50 (m, 2H, H-8), 4.47 (s, 1H, H-17), 4.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-11), 3.61 (s, 3H, H-20), 3.39 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, 3H, H-10), 3.18 (s, 3H, H-19), 2.95 (s, 6H, H-23, H-23'), 2.69 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, 2H, H-21), 1.47 (s, 6H, H-16, H-16').

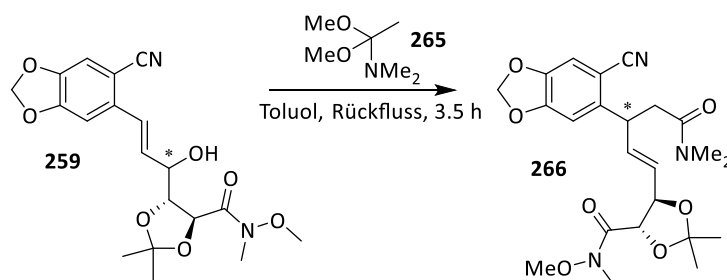
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

170.7 (C-22), 169.8 (C-18), 147.5 (C-4), 141.5 (C-5), 138.2 (C-12), 135.7 (C-13), 128.4 (C-2), 126.6 (C-1), 111.1 (C-15), 110.0 (C-3), 107.6 (C-6), 101.2 (C-7), 95.7 (C-9), 77.4 (C-14), 77.1 (C-17), 67.0 (C-8), 64.1 (C-20), 55.6 (C-10), 38.9 (C-11), 37.4 (C-21), 35.7 (C-23, C-23'), 29.9 (C-19), 27.4 (C-16'), 26.3 (C-16).

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 531.2313, gef.: 531.2305.

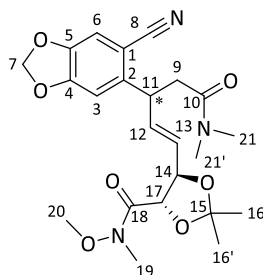
**4.3.5.6. (4*S*,5*R*)-5-((*R*,*E*)-3-(6-Cyanobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-(dimethylamino)-5-oxopent-1-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (266)**



Nach einer Synthesevorschrift von Kümmerer.<sup>[58]</sup>

Allylalkohol **259** (58.1 mg, 0.132 mmol, 1.0 Äq.) und *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal (90%ig, 1.58 mL, 0.970 mmol, 0.129 g, 7.34 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.5 durchgeführt und aufgearbeitet.

Die Rohsubstanz wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH/EE 1:1) und das Produkt **266** als gelb-braunes Öl erhalten.



**Ausbeute:** 27.2 mg (55.5  $\mu\text{mol}$ , 42%) gelb-braunes Öl.

**C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>:** (459.20 g/mol) [459.50]

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +5.4° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2937 (br), 2216 (m), 2207 (m), 1685 (m), 1636 (br, s), 1487 (s), 1404 (m),  
1262 (m), 1140 (w), 1036 (m), 669 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.96 (s, 1H, H-3), 6.74 (s, 1H, H-6), 6.08 – 6.04 (m, 1H, H-12), 6.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz,  
2H, H-7), 5.29 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H, H-13), 4.67 –  
4.65 (m, 1H, H-14), 4.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 1H, H-17), 4.34 – 4.26 (m, 1H, H-11),  
3.27 (s, 3H, H-20), 3.01 (s, 3H, H-19), 2.88 (s, 3H, H-21', H-21), 2.77 – 2.71 (m, 2H,  
H-9), 1.56 (s, 3H, H-16'), 1.52 (s, 3H, H-16).

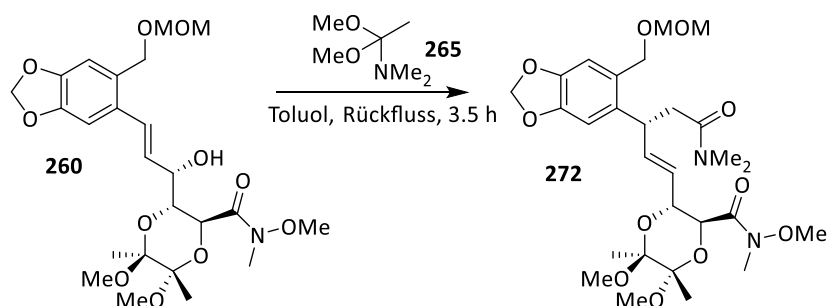
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

169.8 (C-10), 167.0 (C-18), 151.74 (C-4), 146.5 (C-5), 143.0 (C-2), 135.4 (C-12),  
130.0 (C-13), 118.3, 111.7 (C-3), 111.7 (C-15), 108.8 (C-6), 107.6 (C-8), 104.9 (C-1),  
102.4 (C-7), 85.6 (C-14), 77.4 (C-17), 51.8 (C-20), 42.0 (C-11), 38.8 (C-9),  
37.4 (C-19), 35.6 (C-21', C-21), 27.9 (C-16'), 25.7 (C-16).

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 483.1929, gef.: 483.1925.

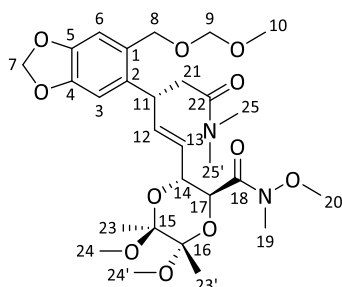
**4.3.5.7. (2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-((*R*,*E*)-5-(Dimethylamino)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxopent-1-en-1-yl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (**272**)**



Nach einer Synthesevorschrift von Kümmerer.<sup>[58]</sup>

Allylalkohol **260** (38.7 mg, 0.0754 mmol, 1.0 Äq.) und *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal (90%ig, 0.0899 mL, 0.553 mmol, 73.7 mg, 7.34 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.5 durchgeführt und aufgearbeitet.

Das braune Öl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH/EE 2:1) und das Produkt **272** als gelbes Öl erhalten.



**Ausbeute:** 40.8 mg (0.0701 mmol, 92%) gelbes Öl.

**C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>:** (582.28 g/mol) [582.65]

**R<sub>f</sub>:** 0.1 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +51.5° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2937 (br, m), 1646 (s), 1488 (br, m), 1395 (w), 1262 (w), 1142 (m), 1110 (m),  
1038 (s), 929 (m), 863 (w), 731 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.84 (s, 1H, H-3), 6.63 (s, 1H, H-6), 5.96 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-12), 5.90 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 2H, H-7), 5.31 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-13), 4.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, 2H, H-9), 4.64 – 4.55 (m, 2H, H-8), 4.54 (s, 1H, H-14), 4.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-15), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-11), 3.59 (s, 3H, H-10), 3.39 (s, 3H, H-20), 3.31 (s, 3H, H-24), 3.25 (s, 3H, H-24'), 3.09 (s, 3H, H-19), 2.89 (s, 6H, H-25, H-25'), 2.64 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, 2H, H-21), 1.33 (s, 3H, H-23), 1.29 (s, 3H, H-23').

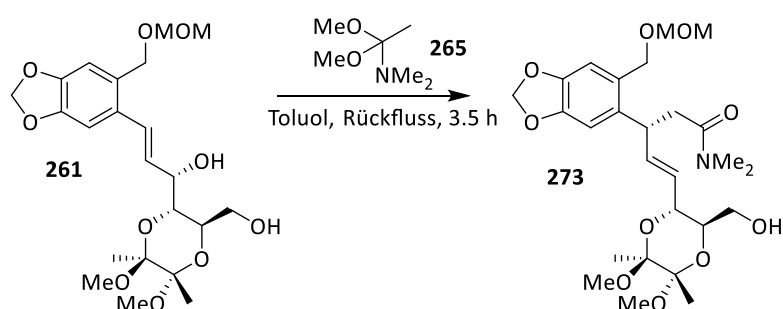
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

170.8 (C-22), 168.6 (C-18), 147.3 (C-4), 145.9 (C-5), 138.4 (C-12), 138.0 (C-2), 135.7 (C-1), 125.0 (C-13), 109.8 (C-3), 107.8 (C-6), 101.1 (C-7), 99.0 (C-17), 98.8 (C-16), 95.8 (C-9), 70.2 (C-15), 68.1 (C-14), 67.0 (C-8), 61.8 (C-10), 55.6 (C-20), 48.4 (C-24), 48.3 (C-24'), 39.1 (C-21), 38.8 (C-11), 37.4 (C-25), 36.5 (C-25'), 32.1 (C-19), 17.9 (C-23), 17.7 (C-23').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 583.2862, gef.: 583.2859.

**4.3.5.8. (R,E)-5-((2R,3R,5S,6S)-3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N,N-dimethylpent-4-enamid (273)**

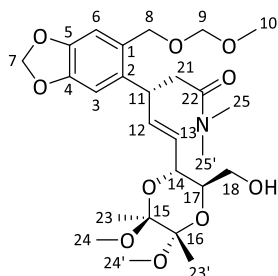


Nach einer Synthesevorschrift von Kümmerer.<sup>[58]</sup>

Allylalkohol **261** (987 mg, 1.92 mmol, 1.0 Äq.) und *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal (90%ig, 2.28 mL, 14.1 mmol, 7.34 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.5 durchgeführt und aufgearbeitet.

### 4.3. Synthesen

Das braune Öl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH/EE 2:1) und das Produkt **273** als gelbes Öl erhalten.



**Ausbeute:** 28.0 mg (0.481 mmol, 25%) gelbes Öl.

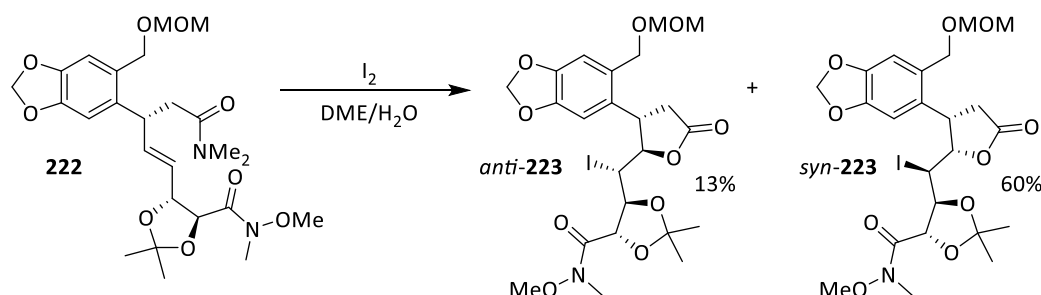
**C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>10</sub>:** (525.26 g/mol) [525.60]

**R<sub>f</sub>:** 0.1 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>10</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 526.2647, gef.: 526.2645.

#### 4.3.5.9. (4*S*,5*S*)-5-(Iod((3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid *anti*-(**223**) und *syn*-**223**



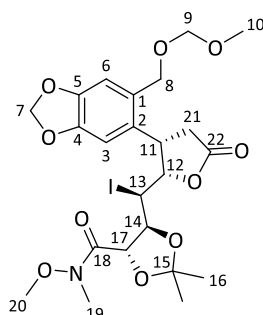
Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Das Amid **222** (14.9 g, 29.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Dimethoxyethan (DME) und Wasser (DME/H<sub>2</sub>O = 4:1,  $c = 20$  mg/mL) gelöst und mit Iod (14.9 g, 58.7 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Unter Lichtausschluss wurde über Nacht gerührt, bevor gesättigte Natriumthiosulfat-Lösung zugesetzt und das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert wurde. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (CH/EE 1:1) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als leicht gelbes Öl erhalten.

Die erhaltenen Diastereomere Gemische wurden per präparativer HPLC getrennt.

**Verbindung 1:** (4*S*,5*S*)-5-((*S*)-Iod((2*S*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (*syn*-**223**)



**Ausbeute:** 10.6 g (17.6 mmol, 60%) gelbe Kristalle.

**C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>10</sub>:** (607.09 g/mol) [607.39]

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** 30.9° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 68 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2941 (br, w), 1792 (s), 1661 (m), 1489 (m), 1354 (w), 1212 (w), 1146 (m), 1034 (s), 971 (m), 857 (w), 734 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.86 (s, 1H, H-3), 6.67 (s, 1H, H-6), 5.98 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-7a), 5.95 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-7b), 5.03 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-12), 4.87 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-8a), 4.63 (s, 2H, H-9), 4.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-17), 4.47 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-8b), 4.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, 1H, H-13), 4.15 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 2H, H-11, H-14), 3.58 (s, 3H, H-20), 3.39 (s, 3H, H-10), 3.23 (s, 3H, H-19), 3.09 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-21a), 2.51 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.8 Hz, 1H, H-21b), 1.57 (s, 3H, H-16), 1.46 (s, 3H, H-16').

### 4.3. Synthesen

---

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

176.0 (C-22), 170.4 (C-18), 148.0 (C-4), 147.1 (C-5), 130.8 (C-2), 130.0 (C-1),  
112.0 (C-15), 111.0 (C-3), 106.3 (C-6), 101.6 (C-7), 95.4 (C-9), 83.6 (C-12),  
79.8 (C-17), 77.4 (C-14), 67.9 (C-8), 61.4 (C-20), 55.7 (C-10), 39.9 (C-11),  
39.3 (C-21), 35.6 (C-13), 32.7 (C-19), 26.9 (C-16), 26.6 (C-16').

**ESI-HRMS:**

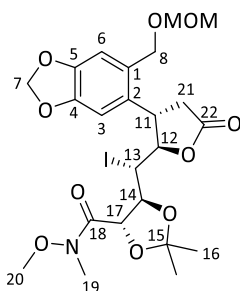
*m/z* für [C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>10</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 630.0806, gef.: 630.0797.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 10% *i*-Propanol/Hexan

2 mL/min, 122 bar, UV 254 nm, *k*<sub>(2S,3S)</sub> = 3.23, *t*<sub>0</sub> = 1.16.

**Verbindung 2:** (4*S*,5*S*)-5-((*R*)-Iod((2*R*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (*anti*-**223**)



**Ausbeute:** 2.23 g (3.70 mmol, 13%) weißer Feststoff.

**C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>10</sub>:** (607.09 g/mol) [607.39]

**R<sub>f</sub>:** 0.49 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -64.5° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 198 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2940 (br), 2883 (br), 1789 (m), 1685 (w), 1506 (m), 1458 (s), 1383 (m),  
1253 (br, w), 1147 (m), 1101 (m), 1035 (s), 926 (m), 879 (w), 735 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.81 (s, 2H, H-3, H-6), 5.97 (q, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 2H, H-7), 4.75 – 4.71 (m, 1H, H-12), 4.70 (s, 1H, H-17), 4.70 (s, 2H, H-9), 4.67 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-8a), 4.62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-13), 4.54 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-8b), 4.47 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, H-14), 4.14 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz, 1H, H-11), 3.84 (s, 3H, H-20), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.23 (s, 3H, H-19), 3.05 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz, 1H, H-21a), 2.57 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, 1H, H-21b), 1.44 (s, 3H, H-16), 1.18 (s, 3H, H-16').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

173.9 (C-22), 168.9 (C-18), 148.6 (C-4), 146.9 (C-5), 132.3 (C-2), 129.9 (C-1), 111.4 (C-15), 111.1 (C-3), 106.9 (C-6), 101.7 (C-7), 95.4 (C-9), 87.1 (C-12), 77.4 (C-17), 75.7 (C-14), 67.6 (C-8), 62.1 (C-20), 55.7 (C-10), 40.9 (C-11), 39.1 (C-21), 35.1 (C-13), 32.5 (C-19), 27.2 (C-16), 26.1 (C-16').

**ESI-HRMS:**

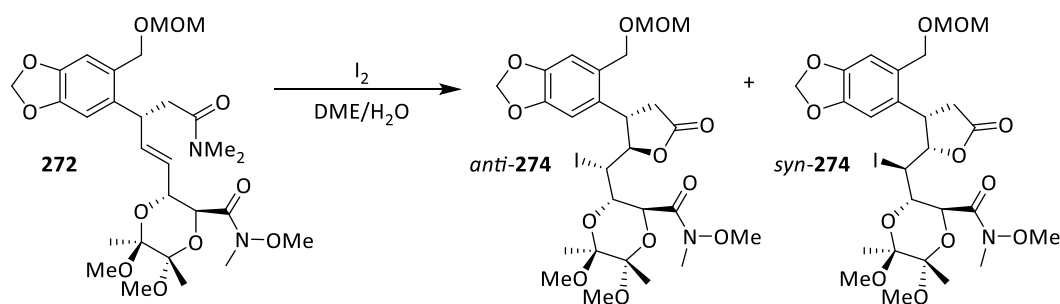
*m/z* für [C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>10</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 630.0806, gef.: 630.0797.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 10% *i*-Propanol/Hexan

2 mL/min, 122 bar, UV 254 nm, *k*<sub>(2R,3S)</sub> = 5.37, *t*<sub>0</sub> = 1.16.

**4.3.5.10. (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-3-(Iod(3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid *anti*-(274) und *syn*-(274)**



Nach einer Synthesvorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

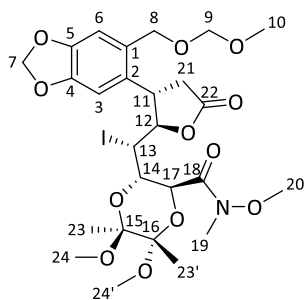
### 4.3. Synthesen

---

Amid **272** (505 mg, 99.4  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und Iod (50.4 mg, 0.199 mmol, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.9 durchgeführt und aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (CH/EE 1:1) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als milchiges Wachs erhalten. Die erhaltenen Diastereomerenmische wurden gegebenenfalls per präparativer HPLC getrennt.

**Verbindung 1:** (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-3-((*R*)-Iod((2*R*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo-[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carboxamid-*N,O*-dimethylhydroxylamid *anti*-**274**



**Ausbeute:** 146 mg (23.9  $\mu\text{mol}$ , 25%) milchiges Wachs.

**C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>INO<sub>12</sub>:** (681.13 g/mol) [681.47]

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** 84.0° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

2980 (br, s), 1783 (s), 1649 (m), 1490 (m), 1376 (m), 1262 (m), 1143 (br, s),  
1108 (br, m), 1034 (s), 987 (w), 723 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.81 (s, 1H, H-3), 6.80 (s, 1H, H-6), 5.98 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.95 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7''), 4.87 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 1H, H-12), 4.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-14), 4.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 1H, H-8'), 4.65 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 2H, H-9), 4.61 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-13), 4.54 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-17), 4.40 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-8''), 4.01 – 3.92 (m, 1H, H-11), 3.78 (s, 3H, H-20), 3.40 (s, 3H, H-10), 3.33 (s, 3H, H-23'), 3.24 (s, 3H, H-23), 3.22 (s, 3H, H-19), 3.06 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, 1H, H-21'), 2.34 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-21''), 1.27 (s, 3H, H-24'), 1.25 (s, 3H, H-24).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

175.0 (C-22), 168.2 (C-18), 148.4 (C-4), 146.5 (C-5), 135.6 (C-2), 129.0 (C-1), 110.6 (C-3), 106.5 (C-6), 101.5 (C-7), 100.3 (C-15), 99.6 (C-16), 95.6 (C-9), 84.3 (C-12), 72.5 (C-14), 68.0 (C-8), 67.4 (C-17), 61.8 (C-20), 55.7 (C-10), 49.1 (C-23'), 48.5 (C-23), 43.0 (C-11), 38.9 (C-21), 33.8 (C-13), 32.3 (C-19), 17.7 (C-24'), 17.4 (C-24).

**ESI-HRMS:**

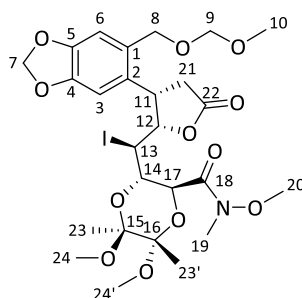
*m/z* für [C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>INO<sub>12</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 704.1174, gef.: 704.1161.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 10% *i*-Propanol/Hexan

2 mL/min, 135 bar, UV 254 nm, *k* = 3.92, *t*<sub>0</sub> = 1.14.

**Verbindung 2:** (2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-3-((*S*)-Iod((2*S*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carboxamid-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid  
*syn-274*



### 4.3. Synthesen

---

**Ausbeute:** 107 mg (17.5  $\mu$ mol, 18%) milchiges Wachs.

**C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>INO<sub>12</sub>:** (681.13 g/mol) [681.47]

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** 39.7° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2960 (br, s), 1782 (m), 1661 (m), 1488 (m), 1380 (m), 1248 (m), 1145 (br, s),  
1113 (br, m), 1037 (s), 969 (br, m), 742 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.82 (s, 1H, H-3), 6.72 (s, 1H, H-6), 5.96 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7''), 5.93 (d,  
<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.18 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-12), 4.84 (d,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.9 Hz, 1H, H-8'), 4.62 (s, 2H, H-9), 4.62 (s, 1H, H-14), 4.43 (d,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.9 Hz, 1H, H-8''), 4.18 – 4.14 (m, 1H, H-13), 4.13 – 4.10 (m, 1H, H-11),  
3.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz, 1H, H-17), 3.74 (s, 3H, H-20), 3.38 (s, 3H, H-10), 3.38 (s, 3H,  
H-24), 3.35 (s, 3H, H-24'), 3.14 (s, 3H, H-19), 3.07 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz,  
1H, H-21''), 2.46 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.1 Hz, 1H, H-21'), 1.33 (s, 3H, H-23),  
1.31 (s, 3H, H-23').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

176.0 (C-22), 168.0 (C-18), 148.3 (C-4), 147.1 (C-5), 131.0 (C-2), 129.4 (C-1),  
110.8 (C-3), 106.6 (C-6), 101.5 (C-7), 99.4 (C-15), 99.2 (C-16), 95.4 (C-9),  
82.2 (C-12), 70.9 (C-14), 68.0 (C-8), 66.1 (C-17), 61.7 (C-20), 55.7 (C-10),  
49.1 (C-24), 48.5 (C-24'), 39.7 (C-11), 39.5 (C-21), 32.6 (C-13), 32.3 (C-19),  
17.7 (C-23), 17.6 (C-23').

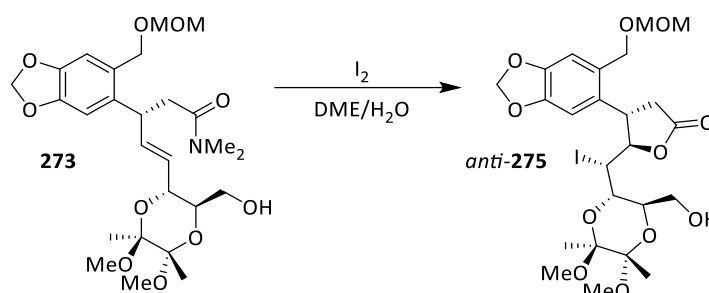
**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>INO<sub>12</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 704.1174, gef.: 704.1161.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 10% *i*-Propanol/Hexan  
2 mL/min, 135 bar, UV 254 nm, *k* = 5.27, *t*<sub>0</sub> = 1.14.

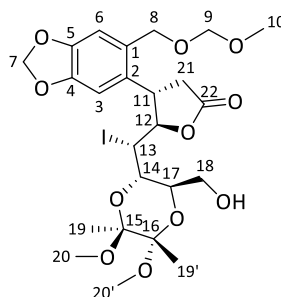
**4.3.5.11. (4*S*,5*R*)-5-((*S*)-((2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)iodomethyl)-4-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (275)**



Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Amid **273** (0.49 g, 0.93 mmol, 1.0 Äq.) und Iod (0.47 g, 1.9 mmol, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.9 durchgeführt und aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (CH/EE 1:1) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als ein milchig-trübes Wachs erhalten.



**Ausbeute:** 93 mg (1.5 mmol, 16%) milchig-trübes Wachs.

**C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>INO<sub>11</sub>:** (624.11 g/mol) [624.42]

**R<sub>f</sub>:** 0.42 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** 76.7° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3429 (br), 2949 (br, m), 1786 (m), 1655 (w), 1489 (m), 1376 (w), 1273 (w),  
1146 (br, m), 1110 (br, m), 1037 (s), 925 (m), 732 (m), 672 (w).

### 4.3. Synthesen

---

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

6.81 (s, 1H, H-3), 6.79 (s, 1H, H-6), 5.99 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.95 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7''), 4.81 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, 1H, H-8'), 4.73 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, 1H, H-12), 4.70 – 4.68 (m, 1H, H-13), 4.67 – 4.62 (m, 2H, H-9), 4.38 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, 1H, H-8''), 4.19 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.7 Hz, 1H, H-14), 4.04 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, 1H, H-11), 3.84 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, 1H, H-17), 3.70 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, 2H, H-18), 3.41 (s, 3H, H-10), 3.35 (s, 3H, H-20'), 3.14 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.3 Hz, 1H, H-21a), 3.02 (s, 3H, H-20), 2.34 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 1H, H-21b), 1.22 (s, 3H, H-19), 1.21 (s, 3H, H-19').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

175.3 (C-22), 148.5 (C-4), 146.5 (C-5), 135.7 (C-2), 128.9 (C-1), 110.6 (C-3), 106.6 (C-6), 101.5 (C-7), 100.3 (C-15), 99.2 (C-16), 95.6 (C-9), 84.4 (C-12), 77.4 (C-14), 70.0 (C-17), 68.0 (C-8), 62.7 (C-18), 55.8 (C-10), 49.1 (C-20), 47.9 (C-20'), 42.7 (C-11), 39.1 (C-21), 34.9 (C-13), 17.5 (C-19), 17.4 (C-19').

**ESI-HRMS:**

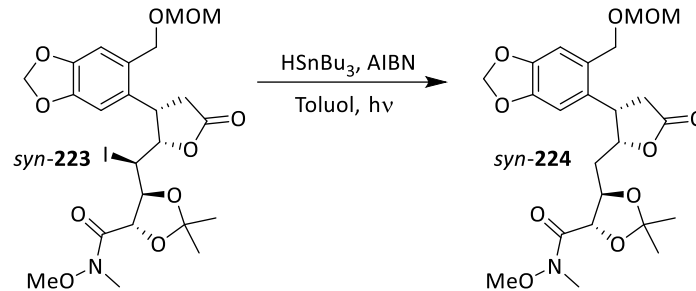
*m/z* für [C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>INO<sub>11</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 647.0960, gef.: 647.0957.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 10% *i*-Propanol/Hexan  
2 mL/min, 142 bar, UV 254 nm, *k* = 2.09, *t*<sub>0</sub> = 1.10.

**4.3.5.12. (4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (224)**

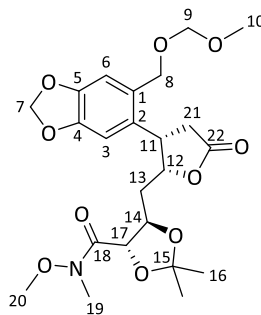
Methode A:



Nach einer Synthesevorschrift von Rauscher.<sup>[141]</sup>

Das Iodlacton **syn-223** (0.35 g, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit AIBN (0.019 g, 0.011 mmol, 0.2 Äq.) und Tributylzinnhydrid (0.33 g, 1.1 mmol, 0.31 mL, 2.0 Äq.) in 10 mL Toluol gelöst. Das Lösungsmittelgemisch wurde mit einer 378 nm UV-Lampe bei Raumtemperatur über Nacht bestrahlt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingedampft und der milchig-ölige Rückstand durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 0.24 g (0.49 mmol, 85%) weißer Schaum.

**C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub>:** (481.19 g/mol) [481.50]

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +71.3° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 68 - 72 °C.

### 4.3. Synthesen

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2980 (br, s), 2885 (br, s), 1774 (s), 1665 (m), 1489 (m), 1381 (m), 1237 (w),  
1172 (br, m), 1149 (br, m), 1033 (s), 925 (m), 739 (w).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

6.83 (s, 1H, H-3), 6.64 (s, 1H, H-6), 5.98 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$  Hz, 1H, H-7''), 5.97 (d,  
 $^4J_{\text{HH}} = 1.4$  Hz, 1H, H-7'), 4.97 – 4.90 (m, 1H, H-12), 4.64 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 0.7$  Hz, 2H, H-9),  
4.58 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 1H, H-14), 4.48 (s, 2H, H-8), 4.36 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 1H, H-17),  
4.09 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.2$  Hz, 1H, H-11), 3.71 (s, 3H, H-20),  
3.40 (s, 3H, H-10), 3.24 (s, 3H, H-19), 2.93 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.9$  Hz, 1H,  
H-21''), 2.67 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.3$  Hz, 1H, H-21'), 1.63 (ddt,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  
 $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 2H, H-13), 1.40 (s, 3H, H-16'), 1.38 (s, 3H, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

176.1 (C-22), 169.9 (C-18), 148.3 (C-4), 146.9 (C-5), 131.0 (C-2), 129.5 (C-1),  
110.9 (C-3), 110.4 (C-15), 107.1 (C-6), 101.6 (C-7), 95.5 (C-9), 80.7 (C-12),  
77.4 (C-17), 75.8 (C-14), 67.3 (C-8), 61.7 (C-20), 55.8 (C-10), 39.2 (C-11),  
36.0 (C-21), 35.6 (C-13), 32.5 (C-19), 27.4 (C-16), 26.2 (C-16').

ESI-HRMS:

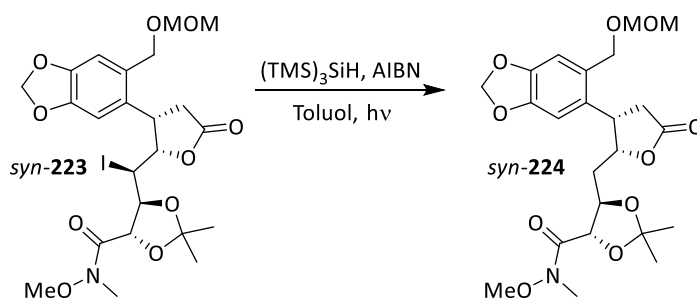
$m/z$  für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{INO}_{10} + \text{Na}]^+$  ber.: 630.0806, gef.: 630.0797.

HPLC:

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 15% *i*-Propanol/Hexan

2 mL/min, 143 bar, UV 254 nm,  $k = 1.57$ ,  $t_0 = 1.07$ .

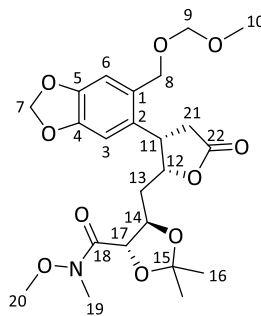
Methode B:



Nach einer Synthesevorschrift von Rauscher.<sup>[141]</sup>

Das Iodlacton *syn-223* (78 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit AIBN (4.7 mg, 0.028 mmol, 0.2 Äq.) und Tris(trimethylsilyl)silan (71 mg, 0.28 mmol, 0.088 mL, 2.0 Äq.) in 10 mL Toluol gelöst. Das Lösungsmittelgemisch wurde mit einer 378 nm UV-Lampe bei Raumtemperatur über Nacht bestrahlt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingedampft und der milchig-ölige Rückstand durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.

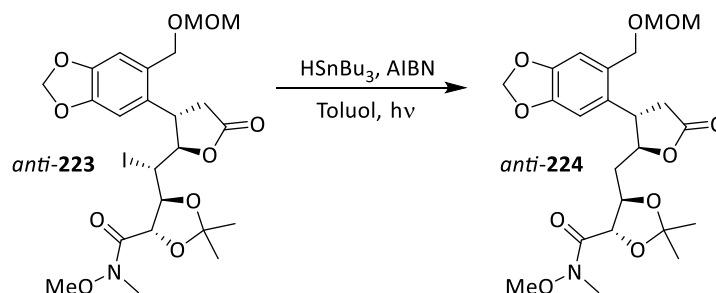


**Ausbeute:** 53 mg (0.11 mmol, 78%) weißer Schaum.

**C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub>:** (481.19 g/mol) [481.50]

Die analytischen Daten siehe Abschnitt 4.3.5.11 Methode A.

**4.3.5.13. (4*S*,5*R*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (224)**



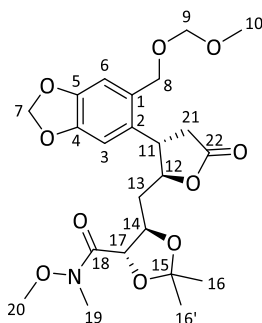
Nach einer Synthesevorschrift von Rauscher.<sup>[141]</sup>

### 4.3. Synthesen

---

Das Iodlacton *anti*-**223** (0.28 g, 0.57 mmol, 1.0 Äq.), AIBN (0.015 g, 0.094 mmol, 0.2 Äq.) und Tributylzinnhydrid (0.27 g, 0.94 mmol, 0.25 mL, 2.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.12 (Methode A) durchgeführt und aufgearbeitet.

Der milchig-ölige Rückstand wurde per Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 0.19 g (0.40 mmol, 85%) farbloses Wachs.

**C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub>:** (481.19 g/mol) [481.50]

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -22.6° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

2934 (br), 1784 (m), 1671 (m), 1493 (m), 1381 (w), 1203 (m), 1148 (br, m),  
1099 (br, m), 1038 (s), 922 (w), 739 (m), 688 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

6.81 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 2H, H-3, H-6), 5.96 (s, 2H, H-7), 4.76 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-12), 4.65 (s, 2H, H-9), 4.59 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-8''), 4.56  
(d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.9 Hz, 1H, H-14), 4.48 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-8'), 4.47 (d,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, 1H, H-17), 3.85 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-11), 3.75 (s,  
3H, H-20), 3.39 (s, 3H, H-10), 3.22 (s, 3H, H-19), 2.92 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1H, H-21a), 2.53 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.5 Hz, 1H, H-21b), 2.12  
(t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 2H, H-13), 1.43 (s, 3H, H-16), 1.33 (s, 3H, H-16').

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

175.3 (C-22), 171.7 (C-18), 148.5 (C-4), 146.8 (C-5), 132.1 (C-2), 129.7 (C-1),  
110.9 (C-3), 110.4 (C-15), 106.4 (C-6), 101.6 (C-7), 95.4 (C-9), 82.7 (C-12),  
76.5 (C-17), 74.4 (C-14), 67.2 (C-8), 61.9 (C-20), 55.7 (C-10), 41.8 (C-11),  
38.5 (C-21), 35.5 (C-13), 32.4 (C-19), 27.3 (C-16), 26.98 (C-16').

**ESI-HRMS:**

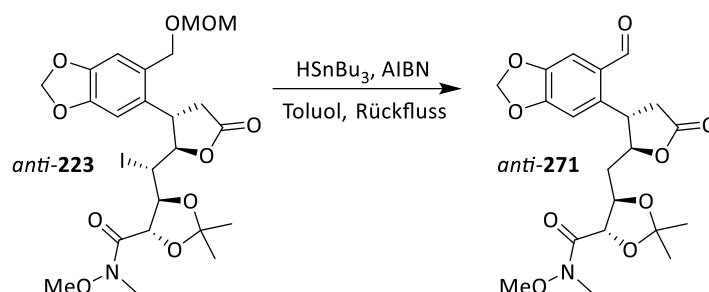
*m/z* für [C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>10</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 630.0806, gef.: 630.0797.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 15% *i*-Propanol/Hexan

2 mL/min, 155 bar, UV 254 nm, *k*<sub>(2R,3S)</sub> = 0.68, *t*<sub>0</sub> = 1.38.

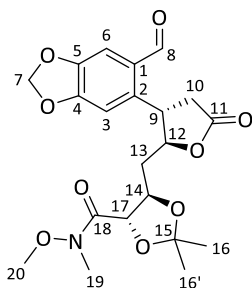
**4.3.5.14. (4*S*,5*R*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-Formylbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (224) und (271)**



Nach einer Synthesevorschrift von Rauscher.<sup>[141]</sup>

Das Iodlacton *anti*-**223** (0.42 g, 0.69 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit AIBN (0.023 g, 0.14 mmol, 0.2 Äq.) und Tributylzinnhydrid (0.40 g, 1.4 mmol, 0.37 mL, 2.0 Äq.) in 10 mL Toluol gelöst. Das Lösungsmittelgemisch wurde über Nacht refluxiert.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingedampft. Der milchig-ölige Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt und anschließend einer HPLC-Trennung unterzogen.

**Verbindung 1:**

**Ausbeute:** 11.1 mg (27.5  $\mu\text{mol}$ , 4%) farbloses Wachs.

**C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub>:** (435.15 g/mol) [435.43]

**R<sub>f</sub>:** 0.23 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**$[\alpha]_D^{19}$ :** +28.6° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2960 (br, m), 1631 (m), 1503 (s), 1489 (s), 1267 (s), 1038 (br, s), 999 (br, m),  
926 (m), 877 (w), 669 (m), 619 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

10.02 (s, 1H, H-8), 7.26 (s, 1H, H-6), 6.92 (s, 1H, H-3), 6.09 (s, 2H, H-7), 4.79 (dt,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-12), 4.70 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-9), 4.60 (dd,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-17), 4.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-14), 3.74 (s,  
3H, H-20), 3.21 (s, 3H, H-19), 3.02 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-10'),  
2.56 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.3 Hz, 1H, H-10''), 2.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 2H, H-13),  
1.43 (s, 3H, H-16), 1.34 (s, 3H, H-16').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

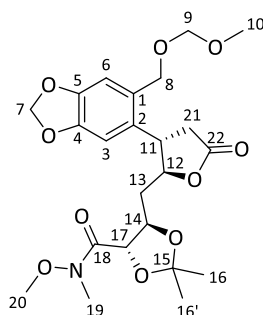
190.4 (C-8), 175.1 (C-11), 169.8 (C-18), 152.9 (C-4), 147.7 (C-5), 138.0 (C-2),  
129.0 (C-1), 112.9 (C-3), 110.7 (C-15), 107.5 (C-6), 102.6 (C-7), 82.3 (C-12),  
77.4 (C-17), 76.5 (C-14), 61.7 (C-20), 40.5 (C-9), 37.4 (C-10), 35.7 (C-13),  
32.4 (C-19), 27.3 (C-16), 26.0 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 436.1602, gef.: 436.1597.

**HPLC:**

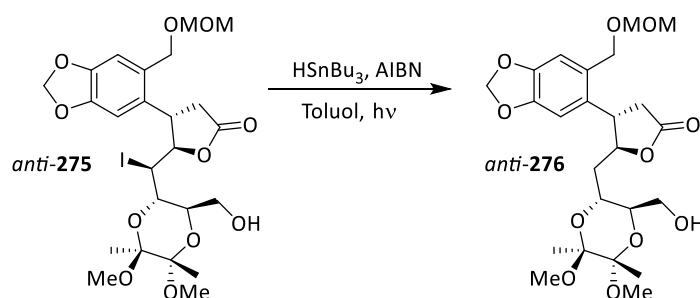
Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 15% *i*-Propanol/Hexan  
2 mL/min, 155 bar, UV 254 nm, *k*<sub>(2R,3S)</sub> = 4.07, *t*<sub>0</sub> = 1.38.

**Verbindung 2:**

**Ausbeute:** 9.1 mg (20.6  $\mu\text{mol}$ , 3%) farbloses Wachs.

Weitere analytische Daten siehe Kapitel 4.3.5.13.

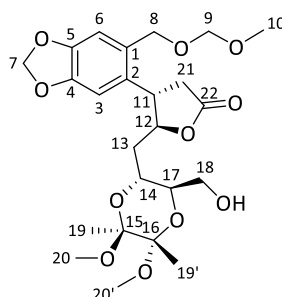
**4.3.5.15. (4*S*,5*S*)-5-(((2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)methyl)-4-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (276)**



Nach einer Synthesevorschrift von Rauscher.<sup>[141]</sup>

Das Iodlacton *anti*-**275** (46.8 mg, 75.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), AIBN (2.46 mg, 15.0  $\mu\text{mol}$ , 0.2 Äq.) und Tributylzinnhydrid (43.7 mg, 150  $\mu\text{mol}$ , 0.0404 mL, 2.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.12 (Methode A) durchgeführt und aufgearbeitet.

Der milchig-ölige Rückstand wurde per Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt und anschließend einer HPLC-Chromatographie zur finalen Aufreinigung unterzogen.



### 4.3. Synthesen

---

**Ausbeute:** 7.10 mg (14.3  $\mu\text{mol}$ , 19%) farbloses Wachs.

**C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>11</sub>:** (498.21 g/mol) [498.53]

**R<sub>f</sub>:** 0.16 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[\alpha]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +70.3° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2980 (br, s), 1775 (m), 1490 (w), 1380 (m), 1254 (w), 1144 (m), 1037 (br, m),  
952 (m), 806 (w), 684 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.82 (s, 1H, H-3), 6.81 (s, 1H, H-6), 5.97 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.95 (d,  
<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7''), 4.84 – 4.77 (m, 1H, H-12), 4.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 2H, H-9),  
4.58 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-8''), 4.45 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-8'), 3.88 (ddd,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 1H, H-14), 3.74 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-11), 3.70 – 3.68 (m, 1H, H-17), 3.66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-18'), 3.63 – 3.56 (m, 1H, H-18''), 3.39 (s, 3H, H-10), 3.23 (s,  
3H, H-20), 3.05 (s, 3H, H-20'), 2.94 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-21''),  
2.52 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-21'), 1.96 (dt, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.9 Hz,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-13''), 1.84 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.7 Hz, 1H,  
H-13'), 1.27 (s, 3H, H-19'), 1.24 (s, 3H, H-19).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

175.6 (C-22), 148.5 (C-4), 146.8 (C-5), 132.7 (C-2), 129.4 (C-1), 110.8 (C-6),  
106.4 (C-3), 101.6 (C-7), 99.0 (C-15, C-16), 95.4 (C-9), 83.0 (C-12), 71.4 (C-17),  
67.1 (C-8), 65.3 (C-14), 62.3 (C-18), 55.7 (C-10), 48.13 (C-20), 28.12 (C-20'),  
42.4 (C-11), 38.4 (C-21), 35.6 (C-13), 17.7 (C-19, C-19').

**ESI-HRMS:**

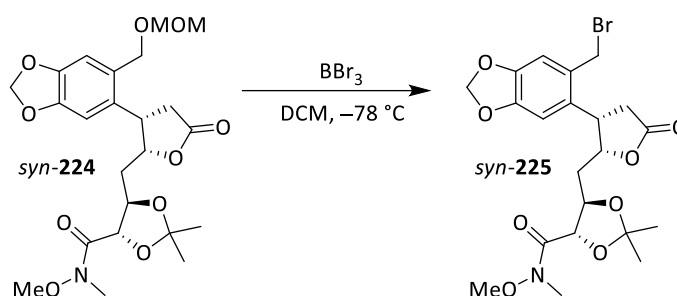
*m/z* für [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>11</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 521.1993, gef.: 521.1991.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 15% *i*-Propanol/Hexan

2 mL/min, 135 bar, UV 254 nm, *k* = 3.89, *t*<sub>0</sub> = 1.53.

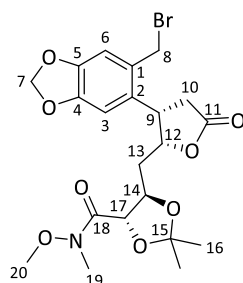
## 4.3.6. N-Einbau ausgehend vom Lacton

4.3.6.1. (4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-(Brommethyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (225)

Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Das Lacton *syn*-**224** (0.21 g, 0.44 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 7 mL DCM gelöst, auf  $-78\text{ °C}$  gekühlt und Bortribromid (0.11 g, 0.44 mmol, 0.44 mL, 1.0 Äq.) hinzuge tropft. Nach 5-minütigem Rühren wurde bei  $-78\text{ °C}$  5 mL Wasser zugegeben und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (CH/EE 1:1) als Laufmittel gereinigt und das Produkt nach HPLC-Trennung als gelber Schaum erhalten.



**Ausbeute:** 0.12 g (0.24 mmol, 55%) gelblicher schaumiger Feststoff.

**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>8</sub>:** (499.08 g/mol) [500.34]

### 4.3. Synthesen

---

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +42.0° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 68 - 70 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3608 (br), 2987 (m), 1774 (s), 1653 (s), 1490 (s), 1200 (m), 1038 (br, s), 750 (w),  
667 (w), 570 (w), 496 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.81 (s, 1H, H-3), 6.64 (s, 1H, H-6), 6.01 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.99 (d,  
<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7''), 5.17 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H,  
H-12), 4.45 (s, 2H, H-8), 4.23 (s, 1H, H-14), 4.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4 Hz, 1H, H-17), 4.13  
– 4.09 (m, 1H, H-9), 3.72 (s, 3H, H-20), 3.26 (s, 3H, H-19), 3.06 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-10'), 2.70 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6 Hz, 1H, H-10''), 1.64 –  
1.57 (m, 2H, H-13), 1.45 – 1.32 (m, 6H, H-16, H-16').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

176.3 (C-11), 172.3 (C-18), 149.1 (C-4), 147.1 (C-5), 131.4 (C-2), 129.2 (C-1),  
111.0 (C-15), 110.9 (C-3), 107.5 (C-6), 101.9 (C-7), 80.3 (C-12), 71.1 (C-14),  
68.8 (C-17), 61.6 (C-20), 39.2 (C-9), 36.5 (C-10), 32.6 (C-19), 32.2 (C-8),  
28.4 (C-13), 26.9 (C-16, C-16').

**ESI-HRMS:**

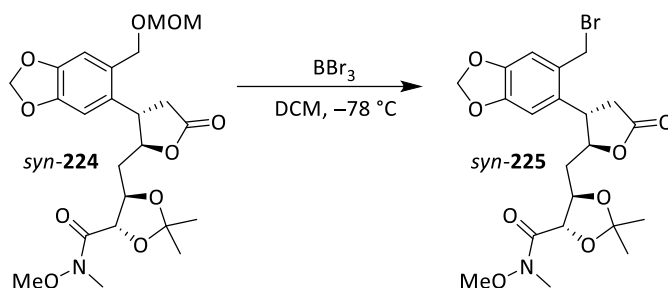
*m/z* für [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 500.0915, gef.: 500.0913.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 15% Ethylacetat/Hexan

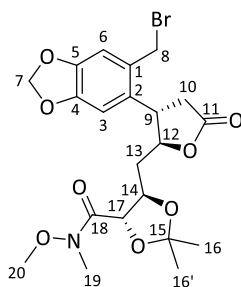
2 mL/min, 125 bar, UV 254 nm, *k*<sub>(2R,3S)</sub> = 2.19, *t*<sub>0</sub> = 1.72.

**4.3.6.2. (4*S*,5*R*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-(Brommethyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (225)**



Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Das Lacton *anti*-**224** (0.37 g, 0.76 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 7 mL DCM gelöst, auf  $-78\text{ °C}$  gekühlt und Bortribromid (0.078 g, 0.31 mmol, 0.31 mL, 1.0 Äq.) hinzuge tropft. Nach 5-minütigem Rühren wurde bei  $-78\text{ °C}$  5 mL gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und 5 mL 2 M NaOH zugegeben und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan / Ethylacetat (CH/EE 1:1) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als leicht gelbes Öl erhalten.



**Ausbeute:** 0.13 g (0.21 mmol, 30%) gelbliches Öl.

**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>8</sub>:** (499.08 g/mol) [500.34]

### 4.3. Synthesen

---

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -21.5° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 128 - 130 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3441 (br), 2361 (s), 1774 (s), 1654 (s), 1489 (s), 1262 (m), 1202 (m), 1038 (br, s),  
930 (w), 664 (w), 556 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.85 (s, 1H, H-3), 6.82 (s, 1H, H-6), 5.95 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7''), 5.92 (d,  
<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 4.79 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, 1H,  
H-12), 4.66 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-8''), 4.55 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-8'), 4.42 –  
4.32 (m, 1H, H-17), 4.19 – 4.12 (m, 1H, H-14), 3.96 (dt, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 20.2 Hz,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.2 Hz, 1H, H-9), 3.73 (s, 3H, H-20), 3.20 (s, 3H, H-19), 2.90 (dd,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.3 Hz, 1H, H-10'), 2.58 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz,  
1H, H-10''), 2.20 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.3 Hz, 1H, H-13'), 2.12  
– 2.05 (m, 1H, H-13''), 1.38 (s, 3H, H-16'), 1.09 (s, 3H, H-16).

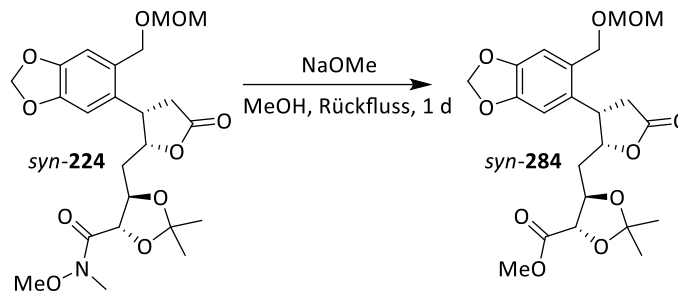
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

173.6 (C-11), 169.0 (C-18), 149.3 (C-4), 147.1 (C-5), 132.3 (C-2), 129.9 (C-1),  
111.8 (C-15), 110.7 (C-3), 107.42 (C-6), 101.9 (C-7), 85.5 (C-12), 77.4 (C-14),  
76.1 (C-17), 62.2 (C-20), 41.4 (C-13), 38.8 (C-10), 35.2 (C-9), 32.6 (C-8),  
32.4 (C-19), 27.0 (C-16), 25.9 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 522.0734, gef.: 522.0733.

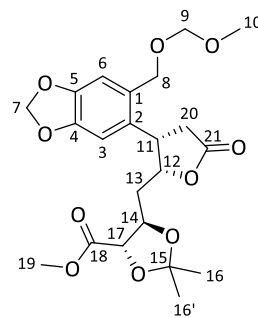
**4.3.6.3. (4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäuremethylester (284)**



Nach einer Synthesevorschrift von Mogi et al.<sup>[109]</sup>

Zu einer Lösung aus Natriummethanolat (3.1 mg, 0.058 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL MeOH wurde das Lacton *syn-224* (28 mg, 0.058 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 3 mL MeOH tropfenweise bei Raumtemperatur hinzugegeben. Das Gemisch wurde für einen Tag unter Rückfluss erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingedampft und der braun-ölige Rückstand durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 2:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 19 mg (0.049 mmol, 85%) farbloses Wachs.

**C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>:** (452.17 g/mol) [452.46]

**R<sub>f</sub>:** 0.47 (CH/EE 2:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +88.1° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2981 (s, br), 2923 (s, br), 1779 (s), 1507 (m), 1490 (m), 1383 (m), 1149 (s, br),  
1110 (s), 1035 (s), 939 (m), 860 (w), 669 (w).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

6.84 (s, 1H, H-3), 6.67 (s, 1H, H-6), 5.99 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ , 2H, H-7), 5.03  
(ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H, H-12), 4.64 (s, 2H, H-9), 4.49  
(d,  $^2J_{\text{HH}} = 4.5$  Hz, 2H, H-8), 4.32 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$  Hz, 1H,  
H-14), 4.12 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Hz, 1H, H-11), 3.99 (d,  
 $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz, 1H, H-17), 3.76 (s, 3H, H-19), 3.39 (s, 3H, H-10), 2.95 (dd,  
 $^2J_{\text{HH}} = 17.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz, 1H, H-20''), 2.72 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Hz, 1H,  
H-20'), 1.76 – 1.70 (m, 1H, H-13'), 1.48 – 1.44 (m, 1H, H-13''), 1.41 (s, 3H, H-16'),  
1.39 (s, 3H, H-16).

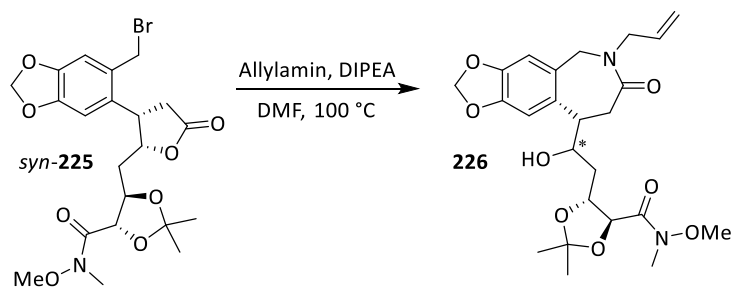
$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

176.2 (C-21), 170.7 (C-18), 148.4 (C-4), 147.0 (C-5), 130.7 (C-2), 129.5 (C-1),  
111.2 (C-15), 111.0 (C-3), 107.1 (C-6), 101.7 (C-7), 95.5 (C-9), 80.5 (C-12),  
79.2 (C-17), 75.9 (C-14), 67.3 (C-8), 55.8 (C-10), 52.7 (C-19), 39.2 (C-11),  
35.8 (C-20), 35.8 (C-13), 27.3 (C-16'), 25.8 (C-16).

ESI-HRMS:

$m/z$  für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{10} + \text{Na}]^+$  ber.: 476.1607, gef.: 476.1609.

**4.3.6.4. (4*S*,5*R*)-5-(2-((*S*)-6-Allyl-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-  
[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9-yl)-2-hydroxyethyl)-2,2-  
dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (226)**

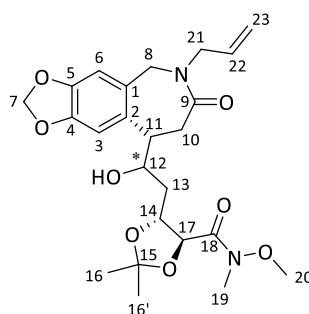


Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Bromid *syn*-**225** (29 mg, 58  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL DMF gelöst und mit Allylamin (3.3 mg, 58  $\mu$ mol, 4.5  $\mu$ L, 1.0 Äq.) sowie DIPEA (15 mg, 0.12 mmol, 0.020 mL, 2.0 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde 16 h bei 100 °C gerührt.

Anschließend wurde die Lösung mit 5 mL DCM verdünnt, mit 10 mL Wasser und 5 mL Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 19 mg (0.41 mmol, 70%) Rohausbeute - braunes Wachs.

**C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>:** (476.22 g/mol) [476.53]

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (CH/EE 1:1, UV, Cer, Vanillin).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3429 (br), 2928 (br), 1653 (br, s), 1487 (br, m), 1374 (w), 1230 (m), 1173 (m),  
1036 (s), 919 (s), 728 (m), 649 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.71 (s, 1H, H-3), 6.52 (s, 1H, H-6), 5.93 – 5.92 (m, 2H, H-7), 5.67 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 16.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Hz, 1H, H-22), 5.22 – 5.13 (m, 2H, H-23), 4.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 15.3 Hz, 1H, H-8'), 4.39 – 4.29 (m, 1H, H-17), 4.26 (m, 1H, H-21'), 4.12 – 3.99 (m, 3H, H-8'', H-12, H-14), 3.70 (s, 3H, H-20), 3.67 – 3.65 (m, 1H, H-21''), 3.22 (s, 4H, H-9, H-19), 3.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, 1H, H-10''), 2.95 – 2.88 (m, 1H, H-10'), 1.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.6 Hz, 1H, H-13''), 1.68 – 1.54 (m, 1H, H-13'), 1.25 (s, 6H, H-16, H-16').

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

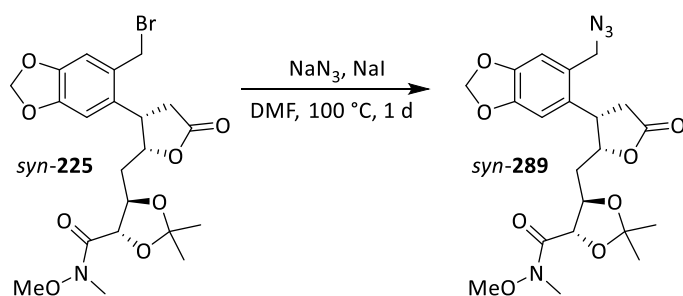
172.8 (C-11), 162.7 (C-18), 147.2 (C-4), 146.0 (C-5), 133.6 (C-2), 133.6 (C-22),  
130.9 (C-1), 118.1 (C-23), 112.0 (C-3), 109.7 (C-15), 109.5 (C-6), 101.4 (C-7),  
73.1 (C-12), 72.2 (C-17), 69.2 (C-14), 61.5 (C-20), 51.5 (C-8), 49.0 (C-21),  
44.9 (C-9), 36.6 (C-10), 35.9 (C-13), 29.8 (C-19), 27.2 (C-16, C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 499.2051, gef.: 499.2047.

#### 4.3.6.5. (4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (289)

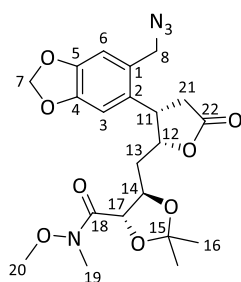
Methode A:



Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Das Bromid *syn*-225 (29.8 mg, 59.7 μmol, 1.0 Äq.) wurde in 4 mL DMF gelöst und mit Natriumazid (5.04 mg, 77.6 μmol, 1.3 Äq.) sowie Natriumiodid (2.23 mg, 14.9 μmol, 0.25 Äq.) versetzt und 16 Stunden bei 100 °C erhitzt. Anschließend wurde zum erkalteten Reaktionsgemisch 5 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und das Gemisch wurde dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit jeweils 10 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan / Ethylacetat (CH/EE 1:1 bis EE) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als orangebraunes Wachs erhalten.



**Ausbeute:** 18.8 mg (40.6  $\mu\text{mol}$ , 68%) orangenbraunes Wachs.

**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>:** (462.18 g/mol) [462.46]

**R<sub>f</sub>:** 0.46 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**$[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ :** +40.8° ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 68 - 70 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu} =$

2925 (br, m), 2080 (m), 1779 (s), 1669 (m), 1507 (m), 1490 (s), 1381 (m),  
1265 (m), 1239 (m), 1173 (br, m), 1041 (s), 926 (w), 860 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.77 (s, 1H, H-3), 6.67 (s, 1H, H-6), 6.03 – 5.98 (m, 2H, H-7), 4.94 (ddd,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-12), 4.60 – 4.53 (m, 1H, H-17),  
4.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H, H-14), 4.30 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.7 Hz, 1H, H-8''), 4.23 (d,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.7 Hz, 1H, H-8'), 3.97 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H,  
H-9), 3.71 (s, 3H, 20), 3.23 (s, 3H, H-19), 2.97 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H,  
H-10'), 2.66 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.6 Hz, 1H, H-10''), 1.69 – 1.55 (m, 2H,  
H-13), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.38 (s, 3H, H-16').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

175.8 (C-11), 171.3 (C-18), 148.8 (C-4), 147.2 (C-5), 131.0 (C-2), 128.9 (C-1),  
110.9 (C-3), 110.5 (C-15), 107.5 (C-6), 101.9 (C-7), 80.4 (C-12), 77.4 (C-14),  
75.7 (C-17), 61.7 (C-20), 53.0 (C-8), 39.4 (C-9), 36.3 (C-10), 35.5 (C-13),  
32.5 (C-19), 27.3 (C-16), 26.2 (C-16').

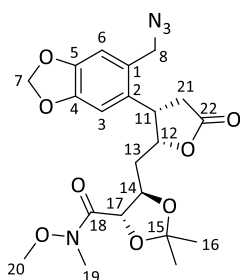
**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 463.1823, gef.: 463.1828.

#### Methode B:

Das Bromid *syn*-**225** (52.4 mg, 0.109 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL DMF gelöst und mit Natriumazid (9.18 mg, 0.141 mmol, 1.3 Äq.) sowie Natriumiodid (4.07 mg, 21.5  $\mu$ mol, 0.25 Äq.) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 5 mL gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und das Gemisch dreimal mit jeweils 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit jeweils 10 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

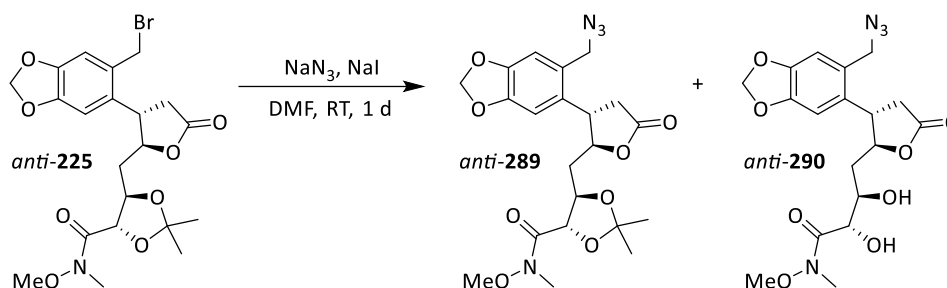
Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan / Ethylacetat (CH/EE 1:1 bis EE) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als orangebraunes Wachs erhalten.



**Ausbeute:** 112 mg (25.0  $\mu$ mol, 23%) orangenbraunes Wachs.

**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>:** (462.18 g/mol) [462.46]

**4.3.6.6. (4*S*,5*R*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (289) und (290)**

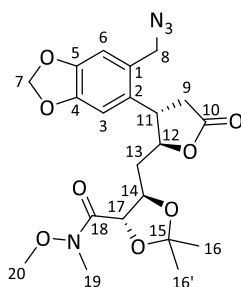


Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Bromid *anti*-225 (82.3 mg, 0.165 mmol, 1.0 Äq.), Natriumazid (13.9 mg, 0.214 mmol, 1.3 Äq.) sowie Natriumiodid (8.18 mg, 4.12 mmol, 0.25 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.6.5 (Methode B) durchgeführt und aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (CH/EE 1:1 bis EE) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als orangebraunes Öl erhalten.

**Verbindung 1:**



**Ausbeute:** 7.76 mg (13.2  $\mu$ mol, 8%) orangebraunes Öl.

**C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>:** (462.18 g/mol) [462.46]

**R<sub>f</sub>:** 0.44 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -2.6° (*c* = 1.0, 7.5 mg, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### 4.3. Synthesen

---

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2925 (br), 2359 (m), 2098 (s), 1781 (s), 1675 (s), 1506 (m), 1489 (s), 1382 (m),  
1321 (w), 1268 (m), 1213 (m), 1170 (s), 1139 (w), 1038 (s), 985 (m), 730 (s),  
671 (w).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

6.84 (s, 1H, H-3), 6.77 (s, 1H, H-6), 6.00 (s, 2H, H-7), 4.77 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  
 $^3J_{\text{HH}} = 5.4$  Hz, 1H, H-12), 4.54 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz, 1H, H-14), 4.44 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 1H,  
H-17), 4.38 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$  Hz, 1H, H-8'), 4.28 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$  Hz, 1H, H-8''), 3.75 (d,  
 $^3J_{\text{HH}} = 10.2$  Hz, 1H, H-11), 3.75 (s, 3H, H-20), 3.21 (s, 3H, H-19), 2.95 (dd,  
 $^2J_{\text{HH}} = 17.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz, 1H, H-9''), 2.55 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.2$  Hz, 1H,  
H-9'), 2.12 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5$  Hz, 2H, H-13', H-13''), 1.43 (s, 3H, H-16'),  
1.32 (s, 3H, H-16).

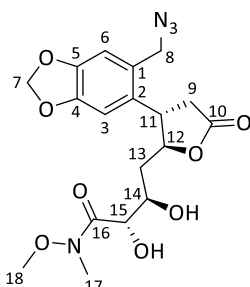
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

175.0 (C-10), 169.6 (C-18), 148.9 (C-4), 147.0 (C-5), 131.9 (C-2), 127.2 (C-1),  
110.9 (C-6), 110.5 (C-15), 106.8 (C-3), 101.8 (C-7), 82.8 (C-12), 76.5 (C-14),  
74.2 (C-17), 61.9 (C-20), 53.0 (C-8), 41.8 (C-11), 38.2 (C-9), 35.4 (C-13),  
32.4 (C-19), 27.2 (C-16'), 25.9 (C-16).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8 + \text{H}]^+$  ber.: 463.1824, gef.: 463.1821.

**Verbindung 2:** (2*S*,3*R*)-4-((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-2,3-dihydroxy-butansäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid **290**



**Ausbeute:** 22.3 mg (37.9  $\mu\text{mol}$ , 23%) orangebraunes Öl.

**C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>:** (422.14 g/mol) [422.39]

**R<sub>f</sub>:** 0.14 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:**  $-19.5^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu} =$

3436 (br), 2981 (br), 2357 (m), 2099 (s), 1775 (s), 1662 (s), 1510 (m), 1490 (s), 1378 (m), 1243 (m), 1153 (s), 1042 (s), 994 (m), 672 (m), 590 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.84 (s, 1H, H-3), 6.76 (s, 1H, H-6), 6.01 (m, 2H, H-7), 4.70 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-12), 4.39 – 4.36 (m, 1H, H-15), 4.34 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.8 Hz, 1H, H-8'), 4.22 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.8 Hz, 1H, H-8''), 4.16 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-14), 3.80 (td, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-11), 3.74 (s, 3H, H-18), 3.27 (s, 3H, H-17), 3.02 – 2.97 (m, 1H, H-9''), 2.57 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.4 Hz, 1H, H-9'), 2.04 (s, 2H, H-13).

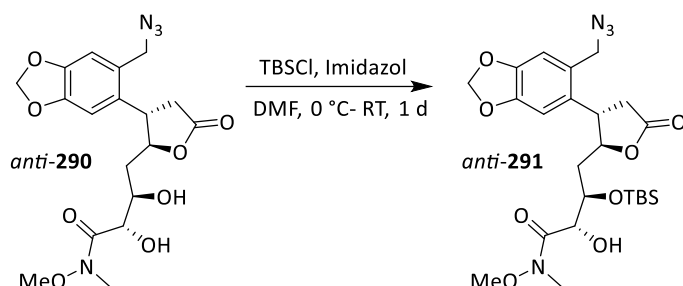
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

175.2 (C-10), 162.7 (C-16), 149.1 (C-4), 147.1 (C-5), 132.3 (C-2), 127.0 (C-1), 110.9 (C-6), 106.7 (C-3), 101.9 (C-7), 84.1 (C-12), 70.5 (C-15), 68.6 (C-14), 61.6 (C-18), 53.0 (C-8), 41.9 (C-11), 38.1 (C-9), 36.7 (C-13), 32.6 (C-17).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 423.1511, gef.: 423.1519.

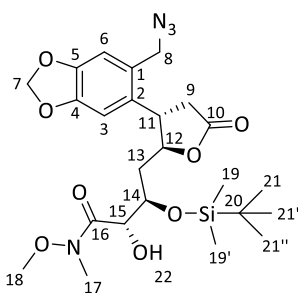
**4.3.6.7. (2*S*,3*R*)-4-((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-hydroxy-butansäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (291)**



Nach einer Synthesevorschrift von Trippe.<sup>[98]</sup>

Das Diol *anti*-**290** (23.2 mg, 55.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 3 mL DMF gelöst und mit Eis gekühlt. Zur kalten Lösung wurden nacheinander Imidazol (11.2 mg, 0.165 mmol, 3.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (43.6 mg, 0.165 mmol, 37.9  $\mu\text{L}$ , 3.0 Äq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung Wasser und 1 M Salzsäure zugesetzt und das Gemisch dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünfmal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Laufmittel CH/EE 1:1) und dann über HPLC gereinigt.



**Ausbeute:** 3.8 mg (7.14  $\mu\text{mol}$ , 13%) hellgelbes Wachs.

**C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Si:** (536.23 g/mol) [536.66]

**R<sub>f</sub>:** 0.20 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -25.8° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

3507 (br), 2927 (br, s), 1780 (s), 1671 (m), 1491 (s), 1255 (s), 1195 (m), 1041 (br, s), 929 (w), 838 (m), 785 (m), 669 (s), 631 (w).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

6.83 (s, 1H, H-3), 6.75 (s, 1H, H-6), 6.00 (s, 2H, H-7), 4.70 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Hz, 1H, H-12), 4.56 – 4.48 (m, 1H, H-15), 4.38 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 13.7$  Hz, 1H, H-8'), 4.23 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 13.7$  Hz, 1H, H-8''), 3.99 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.3$  Hz, 1H, H-14), 3.83 – 3.76 (m, 1H, H-11), 3.72 (s, 3H, H-18), 3.20 (s, 3H, H-17), 2.99 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.3$  Hz, 1H, H-9'), 2.56 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.3$  Hz, 1H, H-9''), 2.06 – 1.89 (m, 2H, H-13', H-13''), 0.84 (s, 9H, H-21, H-21', H-21''), 0.07 (s, 3H, H-19), 0.01 (s, 3H, H-19').

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

175.3 (C-10), 168.5 (C-16), 149.0 (C-4), 147.0 (C-5), 132.6 (C-2), 127.1 (C-1), 110.8 (C-6), 106.7 (C-3), 101.9 (C-7), 84.1 (C-12), 71.3 (C-15), 69.2 (C-14), 61.6 (C-18), 53.0 (C-8), 41.7 (C-11), 38.3 (C-9), 37.1 (C-13), 31.7 (C-17), 25.8 (C-21, C-21', C-21''), 18.5 (C-20), -4.5 (C-19, C-19').

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz, DMSO):  $\delta$  (ppm) =

7.27 (s, 1H, H-3), 6.97 (s, 1H, H-6), 6.03 – 6.01 (m, 2H, H-7), 4.66 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H, H-12, H-15), 4.50 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 13.5$  Hz, 1H, H-8'), 4.44 (s, 1H, H-14), 4.39 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 13.5$  Hz, 1H, H-8''), 3.72 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$  Hz, 1H, H-22), 3.70 – 3.63 (m, 1H, H-11), 3.62 (s, 3H, H-18), 3.07 (s, 3H, H-17), 2.74 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$  Hz, 2H, H-9), 1.87 (dt,  $^2J_{\text{HH}} = 14.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.2$  Hz, 1H, H-13''), 1.78 (dt,  $^2J_{\text{HH}} = 14.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 1H, H-13'), 0.76 (s, 9H, 21, H-21', H-21''), -0.02 (s, 3H, H-19), -0.07 (s, 3H, H-19').

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO):  $\delta$  (ppm) =

175.3 (C-10), 166.5 (C-16), 148.0 (C-4), 146.0 (C-5), 132.2 (C-2), 127.3 (C-1), 110.3 (C-6), 107.5 (C-3), 101.4 (C-7), 83.3 (C-12), 68.5 (C-14), 60.9 (C-18), 51.4 (C-8), 42.3 (C-11), 40.1 (C-13), 38.2 (C-9), 36.6 (C-15), 32.0 (C-17), 25.6 (C-21, C-21', C-21''), 18.0 (C-20), -4.7 (C-19), -5.2 (C-19').

**ESI-HRMS:**

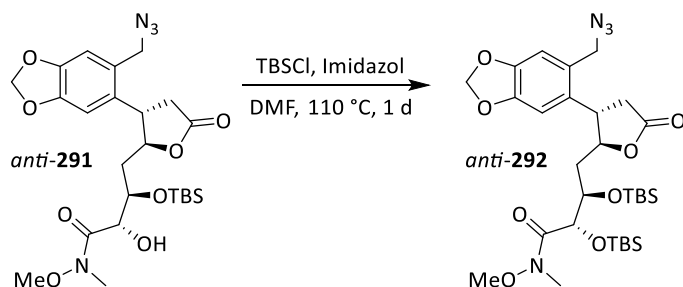
$m/z$  für  $[C_{24}H_{36}N_4O_8Si + H]^+$  ber.: 537.2364, gef.: 537.2375.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 10% *i*-Propanol/Hexan

2 mL/min, 131 bar, UV 254 nm,  $k_{(2R,3S)} = 3.44$ ,  $t_0 = 1.26$ .

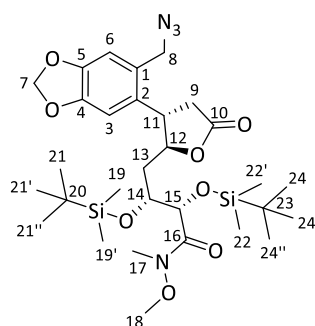
**4.3.6.8. (2*S*,3*R*)-4-((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-2,3-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (292)**



Nach eigener Synthesevorschrift.

Alkohol *anti*-**291** (2.60 mg, 5.0  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL DMF gelöst und mit Eis gekühlt. Zur kalten Lösung wurden nacheinander Imidazol (1.00 mg, 14.6  $\mu$ mol, 3.0 Äq.) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (3.84 mg, 14.6  $\mu$ mol, 3.30  $\mu$ L, 3.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei 0 °C und anschließend über Nacht bei 110 °C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde analog der Vorschrift 4.3.6.7 aufgearbeitet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 2.80 mg (4.36  $\mu\text{mol}$ , 90%) hellgelbes Wachs.

**$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}_2$ :** (650.32 g/mol) [650.92]

**$R_f$ :** 0.25 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**$[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ :**  $-76.1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =**

6.84 (s, 1H, H-3), 6.75 (s, 1H, H-6), 5.99 (q,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$  Hz, 2H, H-7), 4.80 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 10.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1H, H-12), 4.32 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$  Hz, 1H, H-8''), 4.28 – 4.25 (m, 1H, H-14), 4.22 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$  Hz, 1H, H-8'), 4.23 – 4.16 (m, 1H, H-15), 3.70 (s, 3H, H-18), 3.48 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 1H, H-11), 3.17 (s, 3H, H-17), 2.95 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.9$  Hz, 1H, H-9''), 2.55 (dd,  $^1J_{\text{HH}} = 17.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.9$  Hz, 1H, H-9'), 2.35 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz, 1H, H-13''), 1.74 – 1.69 (m, 1H, H-13'), 0.85 (s, 9H, H-24', H-24'', H-24), 0.77 (s, 9H, H-21, H-21', H-21''), 0.02 (s, 6H, H-22, H-22'), 0.01 (s, 6H, H-19', H-19).

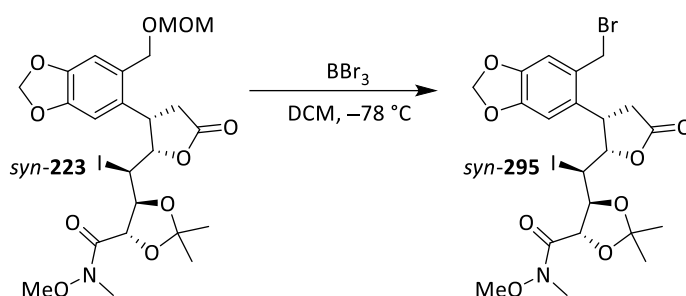
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =**

175.5 (C-10), 166.1 (C-16), 149.0 (C-4), 147.0 (C-5), 132.6 (C-2), 126.8 (C-1), 110.8 (C-6), 106.9 (C-3), 101.8 (C-7), 77.4 (C-12), 71.0 (C-15), 67.9 (C-14), 61.1 (C-18), 53.0 (C-8), 43.0 (C-11), 39.3 (C-13), 37.8 (C-9), 32.1 (C-17), 26.0 (C-24', C-24'', C-24), 25.9 (C-21, C-21', C-21''), 18.4 (C-23), 18.1 (C-20),  $-4.4$  (C-22, C-22'),  $-4.6$  (C-19', C-19).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für  $[\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}_2 + \text{H}]^+$  ber.: 673.3052, gef.: 673.3051.

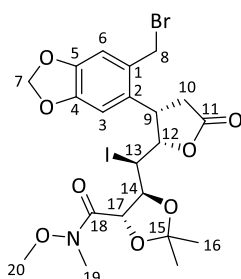
## 4.3.7. N-Einbau ausgehend vom Iodlacton

4.3.7.1. (4*S*,5*S*)-5-((*S*)-((2*S*,3*S*)-3-(6-(Brommethyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)iodmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (295)

Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Iodlacton *syn*-**223** (0.12 g, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und Bortribromid (0.050 g, 0.20 mmol, 0.20 mL, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.6.1 durchgeführt und aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt und das Produkt als gelb-grüner Schaum erhalten.



**Ausbeute:** 0.087 g (0.14 mmol, 71%) gelb-grüner Schaum.

**C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrINO<sub>8</sub>:** (624.98 g/mol) [626.24]

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +31.3° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 80 - 82 °C

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2942 (br), 1472 (m), 1147 (m), 1035 (s), 908 (m), 771 (w), 694 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.80 (s, 1H, H-3), 6.65 (s, 1H, H-6), 5.99 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-7''), 5.96 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 1H, H-7'), 5.07 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-12), 4.90 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, 1H, H-8'), 4.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-14), 4.34 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.8 Hz, 1H, H-8''), 4.25 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-9), 4.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-17), 4.16 – 4.14 (m, 1H, H-13), 3.58 (s, 3H, H-20), 3.22 (s, 3H, H-19), 3.21 – 3.14 (m, 1H, H-10'), 2.58 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz, 1H, H-10''), 1.56 (s, 3H, H-16), 1.45 (s, 3H, H-16').

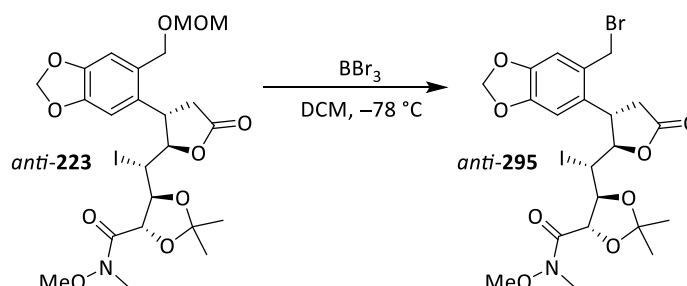
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

175.7 (C-11), 171.3 (C-18), 148.9 (C-4), 147.2 (C-5), 131.3 (C-2), 129.9 (C-1), 112.0 (C-15), 110.9 (C-3), 106.8 (C-6), 101.9 (C-7), 82.9 (C-12), 79.6 (C-14), 77.6 (C-17), 61.4 (C-20), 40.2 (C-13), 39.0 (C-10), 36.0 (C-9), 33.1 (C-8), 32.7 (C-19), 26.9 (C-16), 26.6 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>10</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 630.0806, gef.: 630.0797.

**4.3.7.2. (4*S*,5*S*)-5-((*R*)-((2*R*,3*S*)-3-(6-(Brommethyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)iodmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (295)**



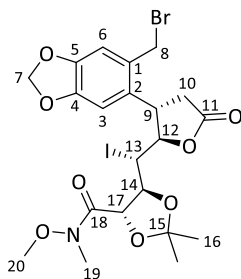
Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Iodlacton *anti*-**223** (0.16 g, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) und Bortribromid (0.066 g, 0.26 mmol, 0.26 mL, 1.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.6.1 durchgeführt und aufgearbeitet.

### 4.3. Synthesen

---

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt und das Produkt als gelber Schaum erhalten.



**Ausbeute:** 0.11 g (0.17 mmol, 65%) gelber Schaum.

**C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrINO<sub>8</sub>:** (624.98 g/mol) [626.24]

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -32.1° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 198 °C

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2942 (br), 1788 (s), 1682 (m), 1508 (w), 1264 (w), 1173 (m), 1035 (s), 907 (m),  
735 (w), 644 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.82 (s, 1H, H-3), 6.80 (s, 1H, H-6), 5.98 – 5.97 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz, 2H, H-7), 4.78 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, 1H, H-8'), 4.73 – 4.70 (m, 1H, H-13), 4.66 (s, 1H, H-17), 4.63 – 4.61 (m, 1H, H-12), 4.60 – 4.58 (m, 1H, H-9), 4.52 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-14), 4.49 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, 1H, H-8''), 3.82 (s, 3H, H-20), 3.23 (s, 3H, H-19), 3.22 – 3.15 (m, 1H, H-10'), 2.59 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.2, 1H, H-10''), 1.41 – 1.39 (m, 3H, H-16), 1.08 (s, 3H, H-16').

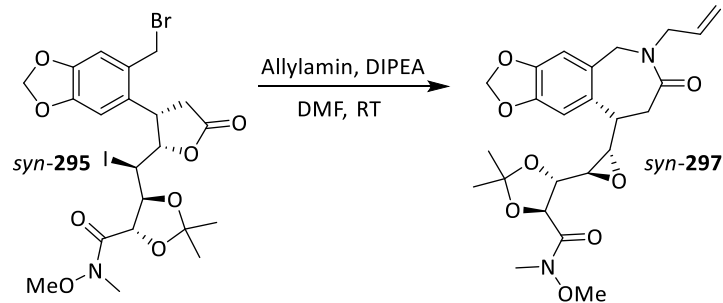
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

173.6 (C-11), 169.0 (C-18), 149.3 (C-4), 147.1 (C-5), 132.3 (C-2), 129.9 (C-1),  
111.8 (C-15), 110.7 (C-3), 107.4 (C-6), 101.9 (C-7), 85.5 (C-12), 77.4 (C-14),  
76.1 (C-17), 62.2 (C-20), 41.4 (C-13), 38.8 (C-10), 35.2 (C-9), 32.6 (C-8),  
32.4 (C-19), 27.2 (C-16), 25.9 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>10</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 630.0806, gef.: 630.0797.

**4.3.7.3. (4*S*,5*R*)-5-((2*R*,3*S*)-3-((*S*)-6-Allyl-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9-yl)oxiran-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (297)**

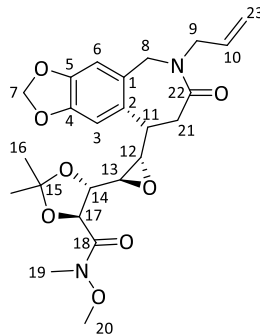


Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Bromid *syn*-295 (24 mg, 0.038 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL DMF gelöst und mit Allylamin (2.1 mg, 0.038 mmol, 2.8  $\mu$ L, 1.0 Äq.) sowie DIPEA (9.8 mg, 0.075 mmol, 0.013 mL, 2.0 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde die Lösung mit 5 mL DCM verdünnt, mit 10 mL Wasser und 5 mL Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 16 mg (0.33 mmol, 87%) gelb-brauner Schaum.

**C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>:** (474.20 g/mol) [474.51]

**R<sub>f</sub>:** 0.11 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -4.4° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 83 - 85 °C.

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2993 (br), 1663 (br, m), 1488 (w), 1382 (w), 1253 (w), 1114 (br, m), 1065 (m),  
1052 (m), 991 (s), 874 (w), 737 (m), 624 (m).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

6.97 (s, 1H, H-3), 6.51 (s, 1H, H-6), 5.95 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-7'), 5.93 (d,  
 $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-7''), 5.68 (dddd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz,  
 $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Hz, 1H, H-10), 5.18 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-23'), 5.14 (t,  
 $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-23''), 4.86 (s, 1H, 14), 4.45 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 15.3$  Hz, 2H, H-8', H-17),  
4.27 – 4.18 (m, 2H, H-8'', H-9''), 3.86 (ddt,  $^2J_{\text{HH}} = 15.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz,  
 $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-9'''), 3.78 (s, 3H, H-20), 3.24 (s, 3H, H-19), 3.17 – 3.14 (m, 1H,  
H-11), 3.06 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H, H-12), 2.99 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 2H,  
H-21), 2.91 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 1H, H-13), 1.46 (s, 6H, H-16, H-16').

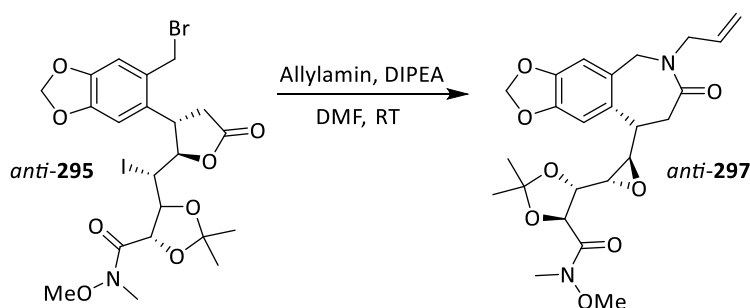
$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

171.0 (C-22), 169.8 (C-18), 147.7 (C-4), 146.4 (C-5), 133.4 (C-10), 131.2 (C-2),  
128.1 (C-1), 118.0 (C-23), 112.0 (C-15), 111.3 (C-3), 109.2 (C-6), 101.4 (C-7),  
77.36 (C-17), 75.0 (C-14), 62.0 (C-20), 60.6 (C-12), 57.6 (C-11), 51.4 (C-8),  
49.5 (C-9), 41.4 (C-13), 37.0 (C-21), 32.6 (C-19), 26.4 (C-16, C-16').

ESI-HRMS:

$m/z$  für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{Na}]^+$  ber.: 497.1894, gef.: 497.1890.

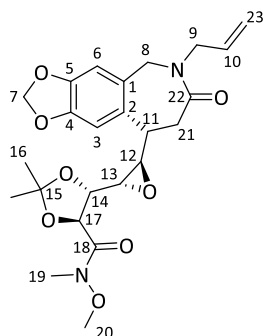
**4.3.7.4. (4*S*,5*R*)-5-((2*S*,3*R*)-3-((*S*)-6-Allyl-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-  
[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9-yl)-1-methyl-1,3-oxiran-2-yl)-  
2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-  
hydroxylamid (297)**



Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

Bromid *anti*-**295** (59 mg, 0.095 mmol, 1.0 Äq.), Allylamin (5.4 mg, 0.095 mmol, 7.1  $\mu$ L, 1.0 Äq.) und DIPEA (24 mg, 0.19 mmol, 0.033 mL, 2.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.7.3 durchgeführt und aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 37 mg (0.079 mmol, 83%) gelb-brauner Schaum.

**C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>:** (474.20 g/mol) [474.51]

**R<sub>f</sub>:** 0.11 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -8.4° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 133 - 134 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2949 (br), 1783 (w), 1504 (s), 1489 (m), 1262 (m), 1169 (w), 1036 (m), 991 (m),  
732 (w), 629 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.80 (s, 1H, H-3), 6.53 (s, 1H, H-6), 5.94 (s, 2H, H-7), 5.69 (dddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, 1H, H-10), 5.20 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-23'), 5.16 (t, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-23''), 4.62 (s, 1H, H-14), 4.35 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.2 Hz, 2H, H-8), 4.29 (ddt, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-9'), 3.99 – 3.91 (m, 1H, H-13), 3.86 – 3.79 (m, 1H, H-9''), 3.74 (s, 3H, H-20), 3.71 – 3.65 (m, 1H, H-17), 3.38 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-12), 3.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-11), 3.29 (s, 3H, H-19), 3.16 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-21'), 3.05 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-21''), 1.28 – 1.23 (m, 6H, H-16, H-16').

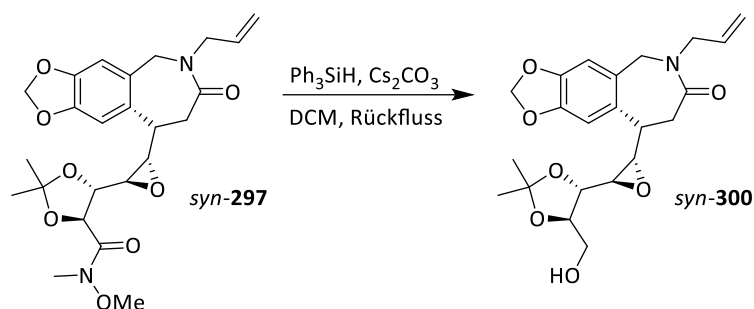
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

172.9 (C-22), 171.3 (C-18), 147.5 (C-4), 146.3 (C-5), 133.4 (C-10), 131.0 (C-2),  
129.0 (C-1), 118.2 (C-23), 117.0 (C-15), 111.7 (C-3), 109.2 (C-6), 101.5 (C-7),  
77.4 (C-14), 74.4 (C-17), 66.2 (C-12), 61.5 (C-20), 56.0 (C-11), 51.6 (C-8),  
49.3 (C-9), 43.8 (C-13), 35.1 (C-21), 32.8 (C-19), 29.9 (C-16, C-16').

ESI-HRMS:

*m/z* für [C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ber.: 492.2340, gef.: 492.2345.

**4.3.7.5. (S)-6-Allyl-9-((2S,3R)-3-((4S,5R)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-yl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-c]azepin-7-on (300)**

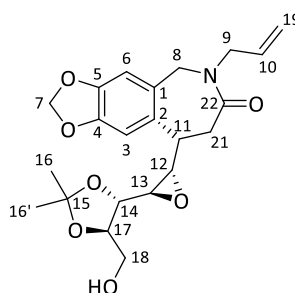


Nach einer Synthesevorschrift von Xie et al.<sup>[116]</sup>

Azepin *syn-297* (56.7 mg, 0.119 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL DCM gelöst und mit Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19.5 mg, 59.8 μmol, 0.5 Äq.) und Phenylsilan (13.5 mg, 0.125 mmol, 0.0115 mL, 1.0 Äq.) versetzt. Die Mischung wurde für 48 h unter Rückfluss erhitzt.

Anschließend wurde mit 10 mL Brine versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit (CH/EE 1:1) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als milchig-trübes Öl erhalten.



**Ausbeute:** 26.7 mg (64.5  $\mu\text{mol}$ , 54%) milchig-trübes Öl.

**C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>:** (417.18 g/mol) [417.46]

**R<sub>f</sub>:** 0.1 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** -23.8° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3023 (br), 2993 (br), 1656 (br), 1505 (w), 1456 (w), 1428 (s), 1381 (w), 1234 (br),  
1130 (w), 1123 (w), 1076 (w), 1042 (m), 995 (s), 916 (w), 758 (m), 660 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.96 (s, 1H, H-3), 6.52 (s, 1H, H-6), 5.96 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7'), 5.94 (d,  
<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-7''), 5.69 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, 1H,  
H-10), 5.19 (dq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-19''), 5.16 – 5.14 (m, 1H, H-19'),  
4.44 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.5 Hz, 1H, H-8'), 4.27 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.5 Hz, 1H, H-8''), 4.20 (ddt,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-9'), 4.01 – 3.99 (m, 1H, H-14),  
3.98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-17), 3.92 (ddt, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz,  
<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-9''), 3.75 (s, 2H, H-18), 3.14 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz,  
2H, H-13, H-21'), 2.98 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-12), 2.93 – 2.83 (m,  
2H, H-11, H-21''), 1.41 (s, 6H, H-16, H-16').

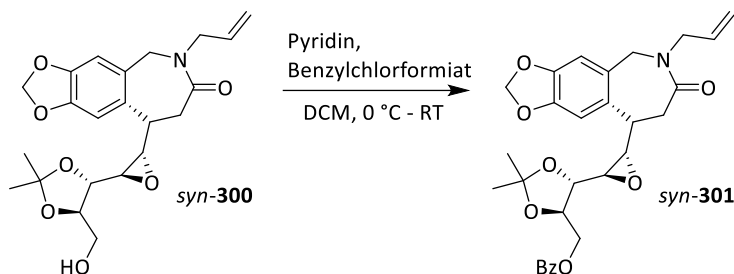
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

171.5 (C-22), 147.8 (C-4), 146.5 (C-5), 134.3 (C-2), 133.2 (C-10), 131.1 (C-1),  
118.2 (C-19), 111.3 (C-3), 109.8 (C-15), 109.2 (C-6), 101.5 (C-7), 78.1 (C-14),  
77.4 (C-17), 62.7 (C-18), 61.0 (C-12), 57.3 (C-13), 51.7 (C-8), 49.7 (C-9),  
41.6 (C-11), 36.8 (C-21), 27.0 (C-16), 26.73 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 440.1680, gef.: 440.1680.

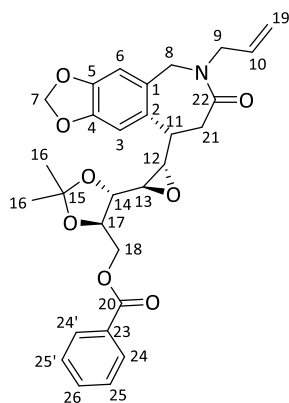
**4.3.7.6. ((4*R*,5*S*)-5-((2*R*,3*S*)-3-((*S*)-6-Allyl-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-7-on)oxiran-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylbenzylester (301)**



Nach einer Synthesevorschrift von Nguyen van Nhien.<sup>[142]</sup>

Azepin *syn-300* (26.7 mg, 64.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DCM gelöst und mit Pyridin (0.256 mg, 0.290 mmol, 0.0206 mL, 4.0 Äq.) versetzt. Bei 0 °C wurde Benzoylchlorid (0.0704 mg, 0.29 mmol, 8.1  $\mu\text{L}$ , 1.0 Äq.) zugegeben und für 19 h bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wurden Wasser und Diethylether zugegeben. Die organische Phase wurde mit Brine gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (CH/EE 1:1) gereinigt und das Produkt *syn-301* als weißer Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 28.6 mg (55.0  $\mu\text{mol}$ , 86%) weiß-milchiges Wachs.

**$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_8$ :** (521.20 g/mol) [521.57]

**$R_f$ :** 0.46 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**$[\alpha]_D^{20}$ :**  $-4.9^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2938 (br), 1717 (s), 1657 (br, m), 1489 (m), 1349 (w), 1234 (br, s), 1173 (br, m),  
1092 (br, m), 1038 (s), 909 (w), 732 (m), 629 (w).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

8.13 – 8.03 (m, 2H, H-24, H-24'), 7.64 – 7.53 (m, 1H, H-26), 7.52 – 7.40 (m, 2H,  
H-25, H-25'), 6.96 (s, 1H, H-3), 6.52 (s, 1H, H-6), 5.95 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-7'),  
5.93 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-7''), 5.69 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 22.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 11.4$  Hz,  
 $^2J_{\text{HH}} = 5.9$  Hz, 1H, H-10), 5.17 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-19'), 5.14 (t,  
 $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, 1H, H-19''), 4.57 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 11.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.4$  Hz, 1H, H-8'), 4.42 –  
4.38 (m, 1H, H-8''), 4.38 – 4.35 (m, 1H, H-18'), 4.35 – 4.31 (m, 1H, H-17), 4.28 (s,  
1H, H-18''), 4.27 – 4.18 (m, 1H, H-9'), 3.93 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$  Hz, 1H,  
H-14), 3.88 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Hz, 1H, H-9''), 3.13 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$  Hz,  
 $^3J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H, H-13), 3.09 – 3.05 (m, 1H, H-12), 3.04 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6$  Hz,  
 $^3J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1H, H-11), 2.98 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.3$  Hz, 1H, H-21'), 2.93 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  
1H, H-21''), 1.44 (s, 3H, H-16), 1.43 (s, 3H, H-16').

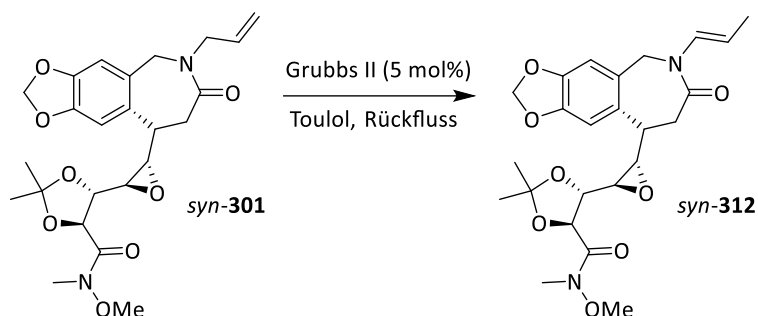
$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

171.1 (C-22), 166.4 (C-20), 147.7 (C-4), 146.4 (C-5), 133.8 (C-10), 133.4 (C-19),  
131.0 (C-2), 130.3 (C-23), 129.9 (C-24, C-24'), 128.6 (C-25), 128.5 (C-25'),  
128.0 (C-1), 118.0 (C-26), 111.3 (C-3), 110.7 (C-15), 109.2 (C-6), 101.5 (C-7),  
77.4 (C-14), 76.6 (C-17), 64.6 (C-8), 61.0 (C-12), 57.6 (C-13), 51.5 (C-18),  
49.5 (C-23), 41.5 (C-11), 36.9 (C-21), 27.1 (C-16), 26.9 (C-16').

ESI-HRMS:

$m/z$  für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_8 + \text{Na}]^+$  ber.: 522.2123, gef.: 522.2126.

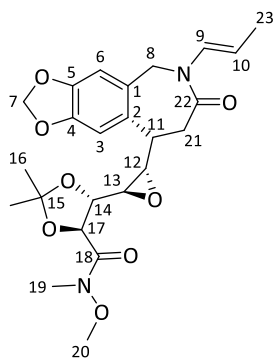
**4.3.7.7. (4*S*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-((2*R*,3*S*)-3-((*S*)-7-oxo-6-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9-yl)oxiran-2-yl)-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (312)**



Nach einer Synthesevorschrift von Alcaide et al.<sup>[121]</sup>

Zum in 10 mL in Toluol gelösten Azepin *syn-301* (50 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Ausschluss von Licht *Grubbs II*-Katalysator (50 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und unter Rückfluss für 12 h erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand einer Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) unterzogen, sodass ein bräunliches Öl gewonnen wurde.



**Ausbeute:** 5.5 mg (12  $\mu$ mol, 11%) braunes Öl.

**C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>:** (474.20 g/mol) [474.51]

**R<sub>f</sub>:** 0.12 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +1.6° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu}$  =

2924 (s, br), 1768 (m, br), 1748(m, br), 1669 (m, br), 1506 (s), 1489 (s), 1375 (m),  
1237 (m, br), 1161 (m), 1038 (s), 928 (w), 748 (w), 668 (m).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

6.64 (s, 1H, H-3), 6.60 (s, 1H, H-6), 5.95 (s, 2H, H-7), 5.94 – 5.88 (m, 1H, H-9), 5.60  
(dd,  $^2J_{\text{HH}} = 15.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 1H, H-10), 5.19 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 14.2$  Hz, 1H, H-8''), 5.06  
(d,  $^2J_{\text{HH}} = 14.2$  Hz, 1H, H-8'), 4.78 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 10.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.2$  Hz, 1H, H-17), 4.53  
(d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$  Hz, 1H, H-14), 3.93 – 3.83 (m, 1H, H-13), 3.81 – 3.77 (m, 1H, H-12),  
3.72 (s, 3H, H-20), 3.22 (s, 3H, H-19), 3.18 – 3.11 (m, 2H, H-11, H-21''), 2.76 (dd,  
 $^2J_{\text{HH}} = 16.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 1H, H-21'), 1.47 (s, 3H, H-23), 1.42 (s, 6H, H-16,  
H-16').

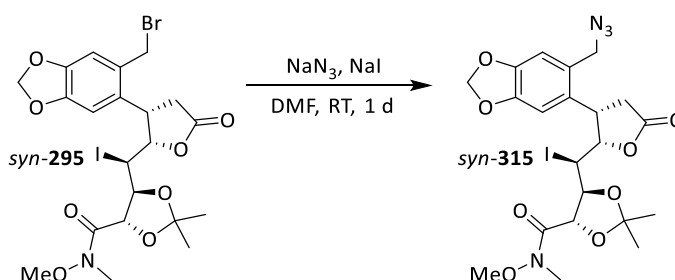
$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

172.3 (C-22), 160.6 (C-18), 148.5 (C-4), 146.5 (C-5), 137.0 (C-9), 132.0 (C-2),  
128.6 (C-10), 126.7 (C-1), 111.4 (C-15), 111.1 (C-3), 109.3 (C-6), 101.6 (C-7),  
75.5 (C-14), 70.0 (C-17), 60.6 (C-20), 53.6 (C-12), 45.4 (C-13), 42.1 (C-8),  
40.0 (C-11), 37.3 (C-21), 32.1 (C-19), 27.1 (C-16', C-16), 14.3 (C-23).

ESI-HRMS:

$m/z$  für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{Na}]^+$  ber.: 475.2075, gef.: 475.2079.

**4.3.7.8. (4*S*,5*S*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-  
5-oxotetrahydrofuran-2-yl)iodomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-  
4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (315)**



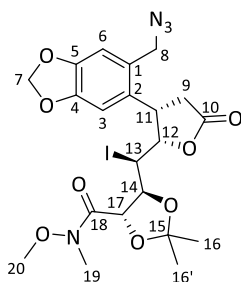
Nach einer Synthesevorschrift von Sperner.<sup>[79]</sup>

### 4.3. Synthesen

---

Bromid *syn*-**295** (75.1 mg, 0.120 mmol, 1.0 Äq.), Natriumazid (10.2 mg, 0.156 mmol, 1.3 Äq.) und Natriumiodid (4.50 mg, 3.00 mmol, 0.25 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.6.5 (Methode B) durchgeführt und aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (CH/EE 1:1 bis EE) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als orangebraunes Wachs erhalten.



**Ausbeute:** 22.8 mg (0.24 mmol, 33%) orangebraunes Wachs.

**C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>:** (588.08 g/mol) [588.36]

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +56.7° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

2925 (br), 2359 (m), 2098 (s), 1781 (s), 1675 (s), 1506 (m), 1489 (s), 1382 (m),  
1321 (w), 1268 (m), 1213 (m), 1170 (s), 1139 (w), 1038 (s), 985 (m), 670 (s),  
648 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.79 (s, 1H, H-3), 6.69 (s, 1H, H-6), 5.99 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 2H, H-7),  
5.03 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-12), 4.58 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.8 Hz, 1H, H-8'),  
4.53 – 4.43 (m, 1H, H-17), 4.27 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.8 Hz, 1H, H-8''), 4.29 – 4.21 (m, 1H,  
H-13), 4.17 – 4.14 (m, 1H, H-14), 4.03 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-11),  
3.58 (s, 3H, H-20), 3.22 (s, 3H, H-19), 3.15 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.9 Hz, 1H,  
H-9''), 2.53 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.7 Hz, 1H, H-9'), 1.55 (s, 3H, H-16), 1.44 (s,  
3H, H-16').

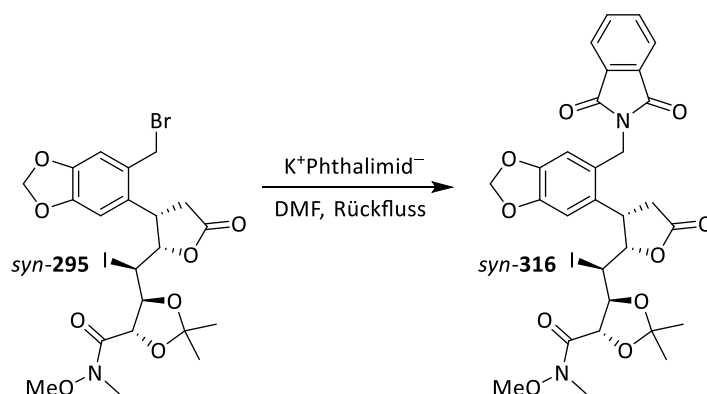
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

175.6 (C-10), 171.3 (C-18), 148.6 (C-4), 147.3 (C-5), 130.9 (C-2), 127.5 (C-1),  
112.0 (C-15), 111.2 (C-3), 106.7 (C-6), 101.9 (C-7), 83.3 (C-12), 79.7 (C-17),  
77.5 (C-14), 61.4 (C-20), 53.9 (C-8), 40.1 (C-11), 39.2 (C-9), 35.7 (C-13),  
32.7 (C-19), 26.9 (C-16), 26.6 (C-16').

ESI-HRMS:

*m/z* für [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 589.0790, gef.: 589.0787.

**4.3.7.9. (4*S*,5*S*)-5-((*S*)-((2*S*,3*S*)-3-(6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)iodomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxyamid (316)**

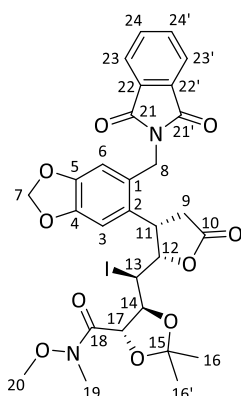


Nach einer Synthesevorschrift von Wang et al.<sup>[122]</sup>

Kaliumphthalimid (27.6 mg, 0.149 mmol, 1.0 Äq.) wurde zum in 3 mL DMF gelösten Benzylbromid *syn*-295 (73.6 mg, 0.149 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und für 16 h auf 90 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 0.2 M KOH und einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (CH/EE 1:1 bis EE) als Laufmittel gereinigt und das Produkt als gelbes Wachs erhalten.



**Ausbeute:** 9.30 mg (13.4  $\mu\text{mol}$ , 9%) gelbes Wachs.

**C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>:** (692.09 g/mol) [692.46]

**R<sub>f</sub>:** 0.40 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +11.3° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\bar{\nu}$  =

2922 (br, m), 2202 (m), 2167 (m), 1784 (m), 1714 (s), 1669 (sh, w), 1490 (m),  
1437 (m), 1327 (w), 1263 (br, w), 1036 (m), 886 (w), 720 (w), 688 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =

7.85 – 7.80 (m, 2H, H-23, H-23'), 7.74 – 7.68 (m, 2H, H-24, H-24'), 7.05 (s, 1H,  
H-3), 6.59 (s, 1H, H-6), 5.92 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 22.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.3 Hz, 2H, H-7), 5.12 (dd,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 1H, H-12), 5.00 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.9 Hz, 1H, H-8''), 4.85 (d,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.9 Hz, 1H, H-8'), 4.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 1H, H-9), 4.50 (d,  
<sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 1H, H-17), 4.14 (s, 2H, H-13, H-14), 3.56 (s, 3H, H-20), 3.29 – 3.17  
(m, 1H, H-10''), 3.22 (s, 3H, H-19), 2.50 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 18.0 Hz, 1H, H-10'), 1.57 (s, 3H,  
H-16), 1.46 (s, 3H, H-16').

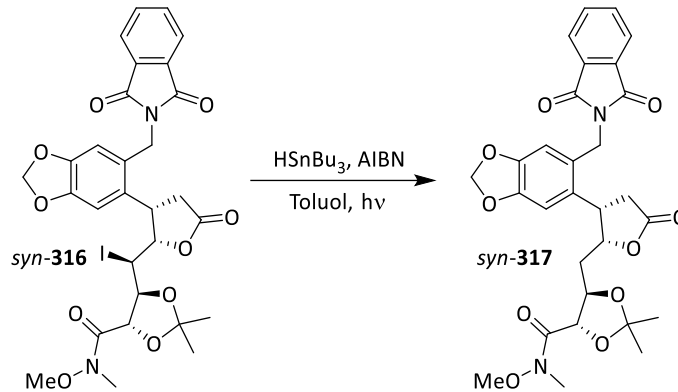
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) =

176.3 (C-11), 168.2 (C-18), 162.7 (C-21, C-21'), 147.9 (C-4), 147.3 (C-5),  
134.4 (C-24, C-24'), 132.0 (C-22, C-22'), 130.5 (C-2), 129.6 (C-1), 123.6 (C-23,  
C-23'), 112.01 (C-15), 111.4 (C-3), 106.0 (C-6), 101.7 (C-7), 83.6 (C-12),  
79.8 (C-17), 67.9 (C-14), 61.4 (C-8), 60.6 (C-20), 39.8 (C-9), 39.4 (C-10),  
36.1 (C-13), 31.6 (C-19), 26.9 (C-16), 26.6 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 693.0940, gef.: 693.0938.

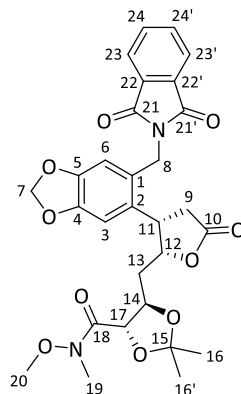
**4.3.7.10. (4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (317)**



Nach einer Synthesevorschrift von Rauscher.<sup>[141]</sup>

Iodolacton *syn*-316 (48.9 mg, 70.7  $\mu$ mol, 1.0 Äq.), AIBN (2.32 mg, 14.13  $\mu$ mol, 0.2 Äq.) und Tributylzinnhydrid (41.1 g, 141  $\mu$ mol, 0.0381 mL, 2.0 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.12 (Methode A) durchgeführt und aufgearbeitet.

Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingedampft und das gelbe Wachs durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 19.0 mg (33.9  $\mu$ mol, 48%) gelbes Wachs.

**C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>:** (566.19 g/mol) [566.56]

**R<sub>f</sub>:** 0.38 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

### 4.3. Synthesen

---

$[\alpha]_D^{19}$ : +7.9° ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\bar{\nu} =$

2928 (br, s), 1776 (s), 1714 (s), 1661 (s), 1506 (m), 1488 (s), 1382 (m), 1242 (m),  
1038 (s), 929 (m), 870 (m), 727 (s), 668 (w).

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

7.94 – 7.76 (m, 1H, H-23, H-23'), 7.72 (dh,  $^3J_{\text{HH}} = 10.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$  Hz, 1H, H-24,  
H-24'), 6.92 (s, 1H, H-3), 6.82 (s, 1H, H-6), 5.93 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$  Hz, 3H, H-7), 4.84 –  
4.74 (m, 2H, H-8', H-12), 4.49 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8$  Hz, 1H, H-8''), 4.22 – 4.15 (m, 1H,  
H-9), 4.06 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz, 1H, H-14), 3.90 – 3.84 (m, 1H, H-17), 3.74 (s, 2H, H-20),  
3.20 (s, 2H, H-19), 2.93 (dd,  $^2J_{\text{HH}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz, 1H, H-10''), 2.69 (dd,  
 $^2J_{\text{HH}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.1$  Hz, 1H, H-10'), 1.94 – 1.82 (m, 1H, H-13''), 1.63 (d,  
 $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 1H, H-13'), 1.36 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 6H, H-16', H-16).

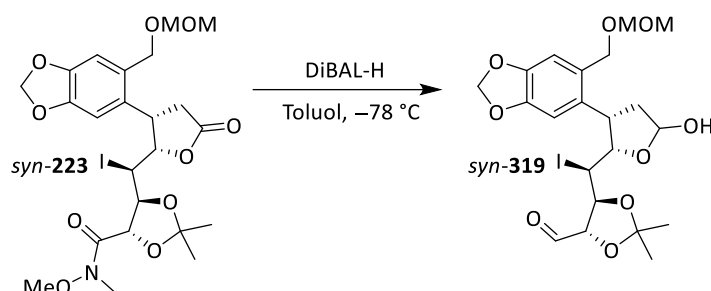
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) =

174.7 (C-11), 171.3 (C-18), 170.1 (C-21, C-21'), 148.4 (C-4), 146.9 (C-5),  
132.1 (C-24, C-24'), 131.0 (C-22, C-22'), 130.2 (C-2), 128.6 (C-1), 123.7 (C-23,  
C-23'), 111.1 (C-15), 110.6 (C-3), 107.3 (C-6), 101.6 (C-7), 85.9 (C-12), 75.2 (C-17),  
72.5 (C-14), 64.4 (C-8), 62.2 (C-20), 39.1 (C-10), 36.1 (C-9), 32.5 (C-19),  
28.0 (C-13), 27.0 (C-16', C-16).

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{10} + \text{H}]^+$  ber.: 567.1973, gef.: 567.1977.

## 4.3.8. Reduktionsweg vor N-Einbau

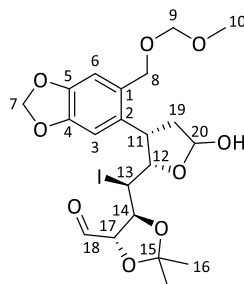
4.3.8.1. (4*S*,5*S*)-5-(((2*S*,3*S*)-5-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl)iodmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (319)

Nach einer Synthesevorschrift von Wang *et al.*<sup>[123]</sup>

Diisobutylaluminiumhydrid (1.0 M in Toluol, 0.15 g, 1.1 mmol, 1.1 mL, 3.89 Äq.) wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von Iodlacton *syn-223* (0.17 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL Toluol bei  $-78\text{ °C}$  gegeben und für 2 h bei gleicher Temperatur gerührt.

Die Reaktion wurde mit 20 mL Wasser gequencht und auf Raumtemperatur aufgewärmt. 2 mL gesättigte Natrium-/Kaliumtartratlösung wurde zugegeben und die resultierende Mischung 1 h lang gerührt. Das Produkt wurde dreimal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert.

Der vereinigten organischen Phasen wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene gelblich-ölige Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt. Über HPLC-Trennung wurde das farblose Wachs erhalten.



### 4.3. Synthesen

---

**Ausbeute:** 47 mg (0.085 mmol, 31%) farbloses Wachs.

**C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>IO<sub>9</sub>:** (550.07 g/mol) [550.34]

**R<sub>f</sub>:** 0.48 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +57.4° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 75 - 77 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3486 (br), 2898 (br, m), 1782 (m), 1732 (m), 1669 (m), 1506 (m), 1487 (s),  
1374 (m), 1212 (br, m), 1146 (m), 1087 (m), 1033 (s), 991 (m), 729 (s), 634 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

9.79 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 1H, H-18), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.75 (s, 1H, H-6), 5.96 (dd,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 2H, H-7), 5.84 – 5.76 (m, 2H, H-20), 4.87 (d,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-8''), 4.80 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, 1H, H-12), 4.66 (s,  
2H, H-9), 4.45 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, 1H, H-8'), 4.11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz,  
1H, H-14), 4.01 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.2 Hz, 1H, H-17), 3.91 (m,  
1H, H-11), 3.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-13), 3.40 (s, 3H, H-10), 2.38  
(ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-19'), 2.22 (ddd,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-19''), 1.56 (s, 3H, H-16'), 1.38 (s,  
3H, H-16).

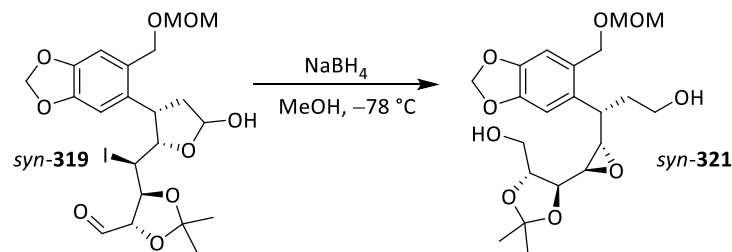
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

201.2 (C-18), 147.9 (C-4), 146.4 (C-5), 133.5 (C-2), 129.5 (C-1), 111.7 (C-15),  
110.2 (C-3), 107.4 (C-6), 101.3 (C-7), 99.0 (C-20), 95.6 (C-9), 85.4 (C-14),  
82.0 (C-12), 76.8 (C-17), 68.0 (C-8), 55.6 (C-10), 43.5 (C-19), 42.7 (C-11),  
35.8 (C-13), 26.8 (C-16), 25.5 (C-16').

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>IO<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 573.0592, gef.: 573.0595.

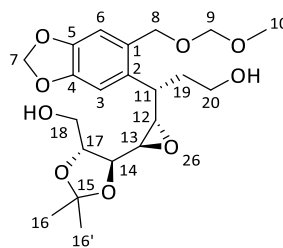
**4.3.8.2. (3S)-3-((2S,3R)-3-((4S,5R)-5-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-yl)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propan-1-ol (321)**



Nach eigener Synthesevorschrift.

Zu einer Lösung von Iodlactol *syn-319* (33.8 mg, 61.5  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in 3 mL MeOH wurde  $\text{NaBH}_4$  (2.07 mg, 54.7  $\mu\text{mol}$ , 0.89 Äq.) gegeben und für 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL Wasser bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gequencht. Die resultierende Mischung wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen.



**Ausbeute:** 22.2 mg (5.22  $\mu\text{mol}$ , 85%) farbloses Wachs.

**$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_9$ :** (426.19 g/mol) [426.46]

**$R_f$ :** 0.21 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**$[\alpha]_D^{19}$ :**  $+27.6^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\bar{\nu} =$

3412 (br), 2981 (br, s), 1512 (s), 1487 (m), 1282 (m), 1234 (m), 1149 (m), 1038 (s),  
668 (m), 657 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

7.05 (s, 1H, H-3), 6.80 (s, 1H, H-6), 5.95 (dd <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.4 Hz, 2H, H-7), 4.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, 1H, H-8'), 4.69 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.9 Hz, 2H, H-9), 4.45 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, 1H, H-8''), 4.35 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-13), 4.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7 Hz, 1H, H-12), 3.93 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz, 1H, H-17), 3.70 – 3.66 (m, 1H, H-20'), 3.66 – 3.60 (m, 1H, H-20''), 3.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, 1H, H-11), 3.60 – 3.52 (m, 1H, H-18'), 3.41 (s, 3H, H-10), 3.27 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-14), 3.24 – 3.18 (m, 1H, H-18''), 1.96 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0, 2H, H-19), 1.52 (s, 3H, H-16'), 1.39 – 1.33 (m, 3H, H-16).

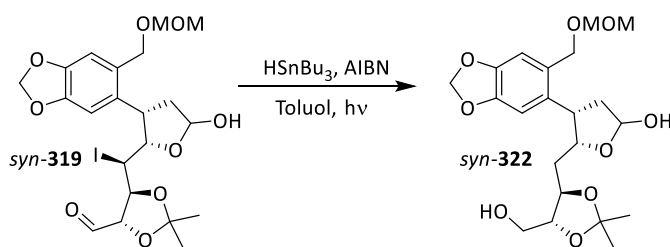
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

148.3 (C-4), 146.3 (C-5), 134.0 (C-2), 129.9 (C-1), 111.0 (C-6), 110.1 (C-15), 108.7 (C-3), 101.4 (C-7), 95.7 (C-9), 83.1 (C-17), 80.7 (C-12), 75.4 (C-14), 68.5 (C-8), 61.5 (C-20), 59.4 (C-18), 56.0 (C-10), 39.8 (C-11), 39.1 (C-13), 37.5 (C-19), 27.5 (C-16'), 27.4 (C-16).

**ESI-HRMS:**

*m/z* für [C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 449.1782, gef.: 449.1781.

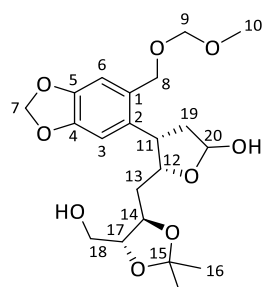
**4.3.8.3. (4*S*,5*R*)-5-(((4*R*,5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-4-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)tetrahydrofuran-2-ol (322)**



Nach einer Synthesevorschrift von Rauscher.<sup>[141]</sup>

Iodolactol **syn-319** (0.10 g, 0.18 mmol, 1.0 Äq.), AIBN (6.1 mg, 0.037 mmol, 0.2 Äq.) und Tributylzinnhydrid (0.11 g, 0.37 mmol, 0.10 mL, 2.0 Äq) wurden analog der Vorschrift 4.3.5.12 (Methode A) durchgeführt und aufgearbeitet.

Der milchig-ölige Rückstand durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 72 mg (0.11 mmol, 91%) farbloser Schaum.

**C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub>:** (426.19 g/mol) [426.46]

**R<sub>f</sub>:** 0.18 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +15.7° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Schmelzbereich:** 68 - 69 °C.

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3423 (br), 2981 (br, m), 2932 (br, m), 1731 (w), 1653 (w), 1505 (m), 1488 (s),  
1371 (w), 1238 (br, m), 1148 (w), 1097 (m), 1034 (s), 931 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.83 (s, 1H, H-3), 6.65 (s, 1H, H-6), 5.95 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 2H, H-7),  
5.74 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, 1H, H-20), 4.66 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5 Hz, 2H, H-9), 4.66 – 4.61 (m,  
1H, H-12), 4.52 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, 1H, H-8''), 4.47 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, 1H, H-8'), 3.99  
– 3.96 (m, 1H, H-14), 3.93 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, 1H, H-11), 3.75 (dd,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 1H, H-18''), 3.66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 1H,  
H-17), 3.63 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.5 Hz, 1H, H-18'), 3.41 (s, 3H, H-10), 2.34 – 2.21 (m, 2H,  
H-19), 1.37 (s, 3H, H-16'), 1.32 (s, 3H, H-16), 1.36 – 1.26 (m, 2H, H-13'', H-13').

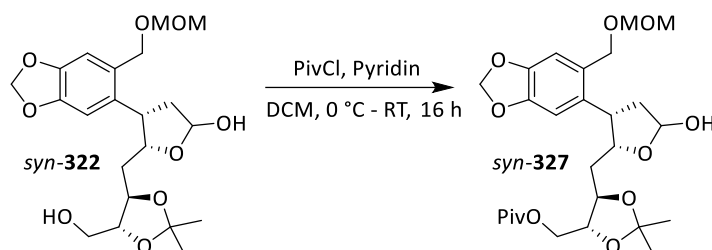
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

147.8 (C-4), 146.1 (C-5), 133.4 (C-2), 129.2 (C-1), 110.2 (C-15), 108.6 (C-3),  
108.0 (C-6), 101.3 (C-7), 97.8 (C-20), 95.6 (C-9), 81.9 (C-17), 77.7 (C-12),  
75.4 (C-14), 67.4 (C-8), 62.3 (C-18), 55.7 (C-10), 41.3 (C-11), 41.0 (C-19),  
35.8 (C-13), 27.4 (C-16'), 27.2 (C-16).

**ESI-HRMS:**

m/z für [C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 449.1782, gef.: 449.1784.

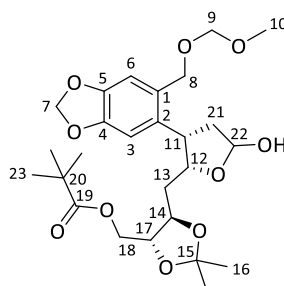
**4.3.8.4. ((4*R*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-5-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylpivalat (327)**



Nach einer Synthesevorschrift von Trippe.<sup>[98]</sup>

Das Lactol *syn-322* (27.9 mg, 65.5  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 5 mL DCM und 3 mL Pyridin gelöst und mit Eis gekühlt. Pivaloylchlorid (9.40 mg, 4.65  $\mu\text{mol}$ , 0.0100 mL, 0.71 Äq.) wurde langsam über einen Zeitraum von 15 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und taute dabei auf Raumtemperatur auf.

Am nächsten Tag wurde unter Eiskühlung mit Wasser gequenchet und mit 1 M Salzsäure leicht angesäuert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M Salzsäure, Wasser und Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel CH/EE 4:1).



**Ausbeute:** 13.3 mg (26.2  $\mu\text{mol}$ , 40%) hellgelbes Wachs.

**C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>:** (510.25 g/mol) [510.58]

**R<sub>f</sub>:** 0.37 (CH/EE 4:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +49.2° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3526 (br, w), 2926 (br, s), 2363 (w), 1728 (s), 1483 (m), 1380 (m), 1293 (m), 1250 (m), 1151 (s), 1036 (s), 934 (m), 648 (w).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

6.82 (s, 1H, H-3), 6.63 (s, 1H, H-6), 5.97 – 5.90 (m, 2H, H-7), 5.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-22), 4.66 (s, 2H, H-9), 4.59 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-12), 4.52 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, 1H, H-8''), 4.47 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.5 Hz, 1H, H-8'), 4.26 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0, 1H, H-18'), 4.18 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-18''), 3.92 (dtd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Hz, 2H, H-14, H-17), 3.71 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-11), 3.40 (s, 3H, H-10), 2.36 – 2.21 (m, 2H, H-21), 1.37 (s, 3H, H-16'), 1.37 – 1.27 (m, 2H, H-13), 1.32 (s, 3H, H-16), 1.20 (s, 9H, H-23'', H-23, H-23').

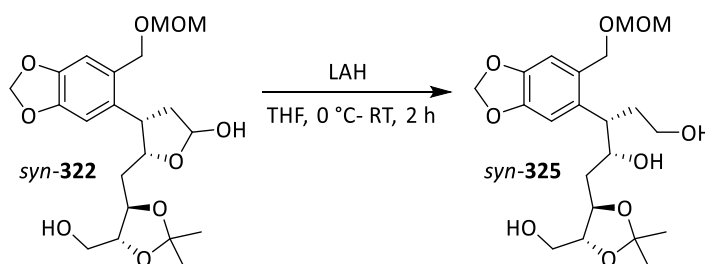
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

178.7 (C-19), 147.8 (C-4), 146.1 (C-5), 133.7 (C-2), 129.2 (C-1), 110.2 (C-3), 108.8 (C-15), 108.0 (C-6), 101.3 (C-7), 97.8 (C-22), 95.7 (C-9), 79.5 (C-12), 76.2 (C-14), 67.4 (C-17), 64.1 (C-8), 63.5 (C-18), 55.7 (C-10), 41.3 (C-11), 36.2 (C-21), 35.6 (C-20), 29.8 (C-13), 27.3 (C-23', C-23, C-23''), 27.2 (C-16), 27.0 (C-16').

ESI-HRMS:

*m/z* für [C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>+ Na]<sup>+</sup> ber.: 533.2357, gef.: 533.2343.

#### 4.3.8.5. (2*R*,3*R*)-4-((4*R*,5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)pentan-1,4-diol (325)



Nach einer Synthesevorschrift von Wu et al.<sup>[143]</sup>

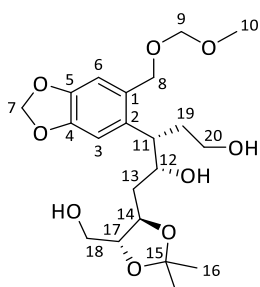
Das Lactol *syn-322* (45.4 mg, 0.107 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL THF gelöst und bei 0 °C portionsweise mit LAH (20.2 mg, 0.533 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Nach 15-minütigem Rühren bei 0 °C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionslösung für weitere 2 h rühren gelassen.

### 4.3. Synthesen

---

Zur Aufarbeitung wurde wieder auf 0 °C abgekühlt, mit Diethylether verdünnt und mit 15% NaOH-Lösung gequentscht. Es wurde mit Wasser verdünnt und für 15 min gerührt. Anschließend wurde dreimal mit Diethylether extrahiert.

Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingedampft und der milchig-ölige Rückstand durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



**Ausbeute:** 40.1 mg (0.0937 mmol, 88%) milchiges Wachs.

**C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>:** (428.20 g/mol) [428.48]

**R<sub>f</sub>:** 0.10 (CH/EE 1:1, UV, Cer, Vanillin).

**[α]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +16.8° (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3388 (br, s), 2925 (br, s), 1653 (w), 1506 (m), 1487 (m), 1380 (m), 1239 (m),  
1147 (m), 1097 (m), 1035 (br, s), 930 (m), 869 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) =

6.79 (s, 1H, H-3), 6.71 (s, 1H, H-6), 5.96 (s, 2H, H-7), 4.70 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2 Hz, 1H, H-8'), 4.67 (s, 2H, H-9), 4.39 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, 1H, H-8''), 4.03 – 3.94 (m, 1H, H-14), 3.94 – 3.87 (m, 1H, H-12), 3.74 (s, 1H, H-20'), 3.72 – 3.64 (m, 1H, H-17), 3.57 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1 Hz, 1H, H-18'), 3.51 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz, 1H, H-20''), 3.41 (s, 3H, H-10), 3.33 – 3.25 (m, 1H, H-18''), 3.18 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz, 1H, H-11), 2.32 (dt, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz, 1H, H-13''), 2.03 – 1.83 (m, 1H, H-19'), 1.70 (dddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 20.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.8 Hz, 1H, H-13'), 1.62 – 1.53 (m, 1H, H-19''), 1.40 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3 Hz, 6H, H-16', H-16).

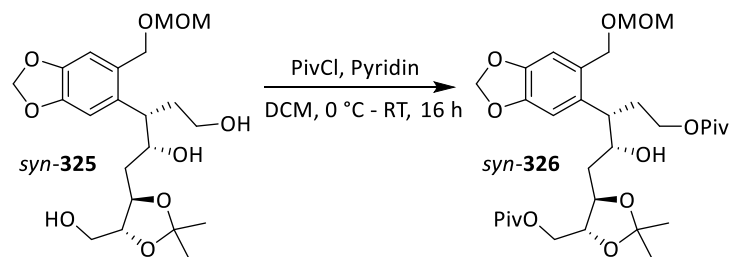
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

148.3 (C-4), 146.0 (C-5), 135.9 (C-2), 135.6 (C-1), 110.9 (C-15), 109.5 (C-3),  
107.6 (C-6), 101.4 (C-7), 95.5 (C-9), 81.8 (C-17), 77.4 (C-14), 75.6 (C-12),  
67.8 (C-8), 61.3 (C-20), 60.2 (C-18), 55.9 (C-10), 43.0 (C-11), 37.4 (C-19),  
35.6 (C-13), 27.4 (C-16), 27.0 (C-16').

ESI-HRMS:

*m/z* für [C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 451.1939, gef.: 451.1938.

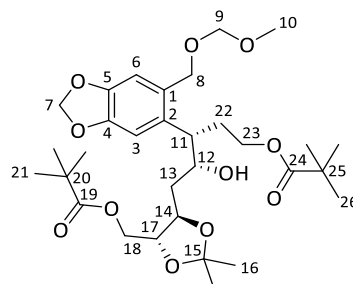
**4.3.8.6. (3*S*,4*R*)-5-((4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-((pivaloyloxy)methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)-4-hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pentylpivalat (326)**



Nach einer Synthesevorschrift von Trippe.<sup>[98]</sup>

Triol *syn*-**325** (22.3 mg, 52.1 μmol, 1.0 Äq.) und Pivaloylchlorid (45.4 mg, 37.0 μmol, 0.0110 mL, 0.71 Äq.) wurden analog der Vorschrift 4.3.8.4 durchgeführt und aufgearbeitet.

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel CH/EE 1:1).



### 4.3. Synthesen

---

**Ausbeute:** 15.0 mg (25.5  $\mu\text{mol}$ , 49%) hellgelbes Wachs.

**C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>11</sub>:** (596.32 g/mol) [596.71]

**R<sub>f</sub>:** 0.18 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**$[\alpha]_D^{19}$ :** +8.4° ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu} =$

3472 (br, w), 3901 (br, s), 2364 (m), 1730 (s), 1506 (m), 1489 (s), 1380 (m),  
1256 (m), 1161 (s), 1034 (s), 938 (w), 669 (s), 623 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.82 (s, 1H, H-3), 6.74 (s, 1H, H-6), 5.94 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.0 Hz, 2H, H-7), 4.64 (s, 2H,  
H-9), 4.53 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 1H, H-8'), 4.46 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, 1H, H-8''), 4.14 (dd,  
<sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 21.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.4 Hz, 1H, H-18'), 4.02 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.1 Hz, 1H,  
H-18''), 3.97 – 3.87 (m, 2H, H-12, H-23''), 3.85 – 3.73 (m, 2H, H-23'), 3.60 (d,  
<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-14), 3.41 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-17), 3.40 (s, 3H, H-10), 2.47  
– 2.37 (m, 1H, H-22'), 2.12 – 1.99 (m, 1H, H-13''), 1.94 – 1.81 (m, 1H, H-22''), 1.64  
– 1.60 (m, 1H, H-13'), 1.42 (s, 1H, H-11), 1.41 (s, 2H, H-16), 1.38 (s, 4H, H-16'),  
1.15 (s, 9H, H-21', H-21, H-21''), 1.10 (s, 9H, H-26, H-26', H-26'').

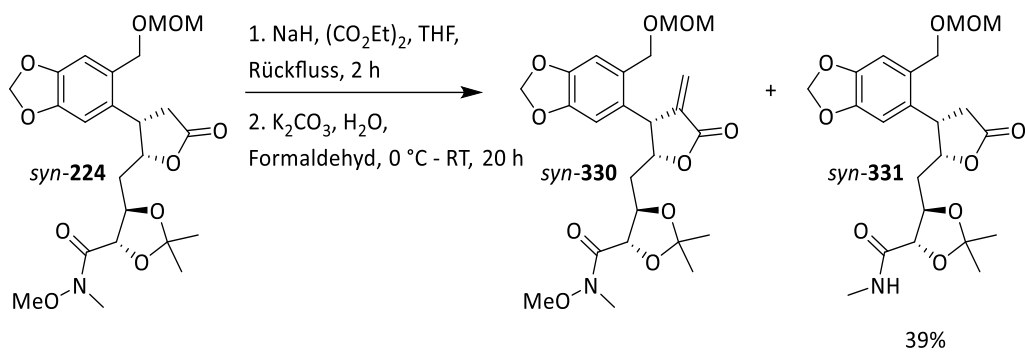
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

178.7 (C-19), 178.2 (C-24), 148.0 (C-4), 146.2 (C-5), 134.5 (C-2), 129.7 (C-1),  
110.4 (C-15), 109.8 (C-3), 109.1 (C-6), 101.3 (C-7), 95.4 (C-9), 79.1 (C-12),  
77.4 (C-17), 75.4 (C-14), 75.2 (C-23), 67.0 (C-8), 63.2 (C-18), 55.6 (C-10),  
38.8 (C-25), 37.6 (C-20), 32.1 (C-11), 31.3 (C-13), 30.5 (C-22), 27.3 (C-26, C-26',  
C-26''), 27.2 (C-21', C-21, C-21''), 27.0 (C-16), 26.66 (C-16').

**ESI-HRMS:**

m/z für [C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>11</sub> + Na]<sup>+</sup> ber.: 619.3089, gef.: 619.3089.

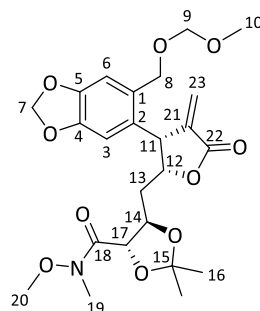
## 4.3.9. Olefinierung (Knoevenagel)

4.3.9.1. (4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*R*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4-methylene-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (330) und (331)

Nach einer Synthesevorschrift von Tanaka und Kyohei.<sup>[126]</sup>

Das Lacton *syn-224* (56.8 mg, 0.118 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit NaH 60% in Mineralöl (10.9 mg, 0.283 mmol, 2.4 Äq.) und (CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub> (86.3 mg, 0.590 mmol, 0.080 mL, 5.0 Äq.) in 4 mL THF in ein paar Tropfen EtOH gelöst und für 2 h unter Rückfluss gerührt. Zu dem resultierenden Natriumderivat wurde eine Lösung aus K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.196 g, 1.42 mmol, 12.0 Äq.) in 0.2 mL H<sub>2</sub>O und 37% Formalin (0.212 g, 7.08 mmol, 0.195 mL, 60.0 Äq.) unter Eiskühlung gegeben und die Reaktionsmischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingedampft und der gelblich-ölige Rückstand durch Säulenchromatographie (Laufmittel CH/EE 1:1) gereinigt.



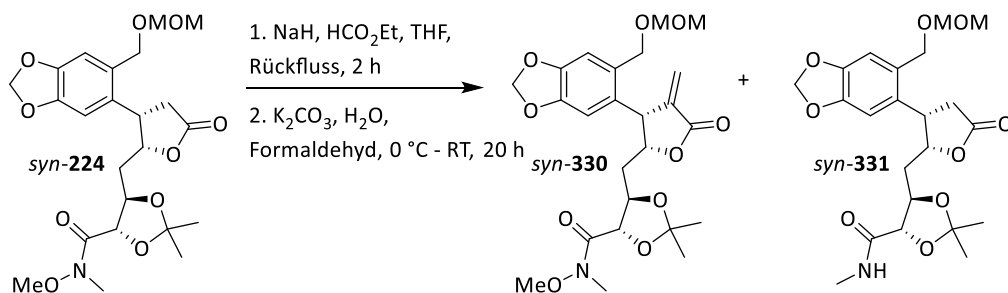
### 4.3. Synthesen

---

**Ausbeute:** 18.4 mg (0.042 mmol, 55%) gelbes Öl.

Weitere analytische Daten siehe Methode B im Kapitel 4.3.9.1.

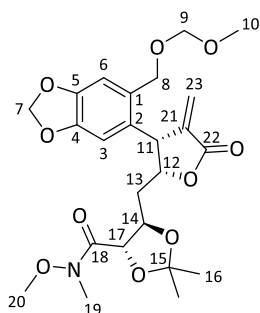
#### Methode B:



Nach einer Synthesevorschrift von Tanaka und Kyohei.<sup>[126]</sup>

Das Lacton **syn-224** (0.10 g, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit NaH 60% in Mineralöl (0.019 mg, 0.50 mmol, 2.4 Äq.) und HCO<sub>2</sub>Et (0.077 g, 1.0 mmol, 0.084 mL, 5.0 Äq.) in 10 mL THF in ein paar Tropfen EtOH gelöst und für 2 h unter Rückfluss gerührt. Zu dem resultierenden Natriumderivat wurde eine Lösung aus K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.35 g, 2.5 mmol, 12.0 Äq.) in 0.4 mL H<sub>2</sub>O und 37% Formalin (0.38 g, 12 mmol, 0.34 mL, 60.0 Äq.) unter Eiskühlung gegeben und die Reaktionsmischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer eingedampft und der gelblich-ölige Rückstand wurde zuerst säulenchromatographisch (Laufmittel CH/EE 1:1) und anschließend über HPLC gereinigt.

**Verbindung 1:**

**Ausbeute:** 2.1 mg (4.2  $\mu\text{mol}$ , 2%) milchig-trübes Wachs.

**C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub>:** (493.19 g/mol) [493.51]

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +58.2° ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu} =$

3382 (br, w), 2929 (br, m), 1765 (s), 1674 (s), 1506 (m), 1489 (m), 1383 (m),  
1218 (m), 1148 (m), 1099 (m), 1033 (s), 932 (m), 885 (w), 696 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.83 (s, 1H, H-3), 6.59 (s, 1H, H-6), 6.47 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-23'), 5.98 (s, 2H,  
H-7), 5.59 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 1H, H-23''), 4.99 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz,  
<sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-12), 4.73 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.9 Hz, 1H, H-11), 4.67 – 4.63  
(m, 2H, H-9), 4.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, OH, H-14), 4.55 – 4.47 (m, 2H, H-8), 4.36 (s,  
1H, H-17), 3.73 (s, 3H, H-10), 3.40 (s, 3H, H-20), 3.25 (s, 3H, H-19), 1.54 – 1.42 (m,  
1H, H-13'), 1.40 (s, 3H, H-16'), 1.38 (s, 3H, H-16).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

169.8 (C-22, C-18), 148.0 (C-4), 147.0 (C-5), 138.7 (C-2), 130.5 (C-21), 130.3 (C-1),  
125.2 (C-23), 110.9 (C-3), 110.3 (C-15), 109.1 (C-6), 101.6 (C-7), 95.5 (C-9),  
78.4 (C-12), 77.5 (C-17), 75.6 (C-14), 67.5 (C-8), 61.7 (C-10), 55.8 (C-20),  
44.2 (C-11), 37.2 (C-13), 29.9 (C-19), 27.4 (C-16'), 26.2 (C-16).

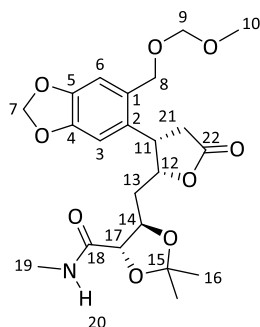
**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>10</sub> + H]<sup>+</sup> ber.: 494.2021, gef.: 494.2020.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 15% *i*-Propanol/Hexan  
2 mL/min, 131 bar, UV 254 nm,  $k = 3.43$ ,  $t_0 = 1.41$ .

**Verbindung 2:** (4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*-methylamid **331**



**Ausbeute:** 8.2 mg (17  $\mu$ mol, 8%) milchig-trübes Wachs.

**C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub>:** (451.18 g/mol) [451.47]

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (CH/EE 1:1, UV, Cer).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>:** +73.1° (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu}$  =

3407 (w, br), 2981 (s), 1772 (s), 1671 (s), 1506 (m), 1489 (m), 1383 (m),  
1218 (m, br), 1148 (m), 1032 (s), 941 (m), 862 (w), 735 (w).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

6.81 (s, 1H, H-3), 6.68 (s, 1H, H-6), 6.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2 Hz, 1H, H-19), 5.96 (s, 2H, H-7), 4.97 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3 Hz, 1H, H-12), 4.60 (s, 2H, H-9), 4.55 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H, H-14), 4.47 (s, 2H, H-8), 4.45 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-17), 4.13 – 4.07 (m, 1H, H-11), 3.39 (s, 3H, H-10), 2.86 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, 1H, H-21'), 2.76 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-21''), 2.69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.0 Hz, 3H, H-20), 1.73 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-13''), 1.46 (s, 3H, H-16'), 1.34 (s, 3H, H-16), 1.03 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-13').

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) =

176.2 (C-22), 169.5 (C-18), 148.2 (C-4), 146.9 (C-5), 130.2 (C-2), 129.3 (C-1),  
110.8 (C-3), 110.2 (C-15), 107.4 (C-6), 101.6 (C-7), 80.3 (C-12), 77.3 (C-17),  
73.9 (C-14), 67.1 (C-8), 55.7 (C-10), 39.5 (C-11), 35.1 (C-21), 32.3 (C-13),  
27.4 (C-16'), 25.5 (C-20), 24.7 (C-16).

**ESI-HRMS:**

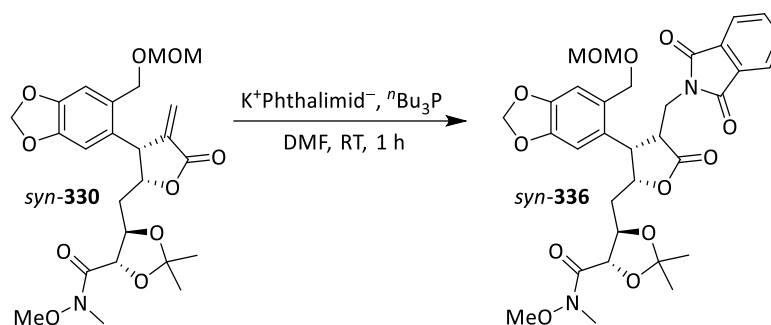
*m/z* für [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub>+ Na]<sup>+</sup> ber.: 475.1768, gef.: 475.1769.

**HPLC:**

Nucleosil 50/5, 4 x 250 mm, 10% *i*-Propanol/Hexan

2 mL/min, 131 bar, UV 254 nm, *k* = 8.26, *t*<sub>0</sub> = 1.41.

**4.3.9.2. (4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-4-((Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (336)**

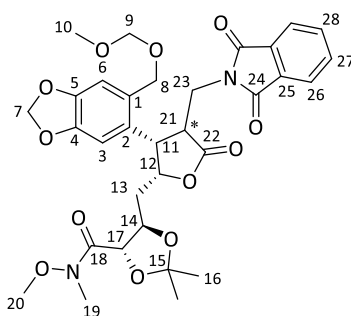


Nach einer Synthesevorschrift von Salin et al.<sup>[127]</sup>

Zu einer gerührten Mischung aus  $\alpha$ -Methylenlacton *syn*-**330** (18.4 mg, 37.3  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und dem Kaliumsalz des Phthalimids (5.49 mg, 37.3  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in 3 mL DMF wurde das Tributylphosphin (0.373 mg, 3.73  $\mu$ mol, 0.900  $\mu$ L, 0.10 Äq.) hinzugegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck an Rotationsverdampfer eingedampft. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Laufmittel CH/EE 4:1) gereinigt.

### 4.3. Synthesen



**Ausbeute:** 3.8 mg (6.0  $\mu\text{mol}$ , 16%) hellgelbes Wachs.

**C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>:** (640.23 g/mol) [640.64]

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (CH/EE 4:1, UV, Cer).

**$[\alpha]_D^{19}$ :**  $-80.1^\circ$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**IR (ATR, cm<sup>-1</sup>):**  $\bar{\nu} =$

2981 (s, br), 1718 (m), 1381 (s), 1252 (m), 1150 (s), 1070 (s), 953 (m), 851 (m).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

7.81 – 7.72 (m, 1H, H-26, H-26'), 7.68 (dtd,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 1H, H-27, H-27'), 6.83 (s, 1H, H-3), 6.63 (s, 1H, H-6), 5.97 (dd,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Hz, 2H, H-7), 4.96 – 4.90 (m, 1H, H-12), 4.64 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 0.7$  Hz, 2H, H-9), 4.48 (s, 2H, H-8), 4.30 – 4.24 (m, 1H, H-17), 4.14 – 4.06 (m, 1H, H-14), 3.71 (s, 3H, H-10), 3.39 (s, 3H, H-20), 3.39 – 3.36 (m, 1H, H-23''), 3.34 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H, H-23'), 3.24 – 3.22 (m, 3H, H-19), 2.91 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.9$  Hz, 1H, H-13''), 2.84 – 2.78 (m, 2H, 11, H-21), 2.65 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$  Hz, 1H, H-13'), 1.40 (s, 3H, H-16), 1.38 (s, 3H, H-16').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) =

176.1 (C-22), 170.1 (C-24, C-24'), 167.9 (C-18), 148.3 (C-4), 146.9 (C-5), 134.1 (C-27, C-27'), 133.7 (C-25, C-25'), 131.7 (C-2), 129.5 (C-1), 123.0 (C-26, C-26'), 111.3 (C-15), 110.9 (C-3), 107.1 (C-6), 101.6 (C-7), 95.5 (C-9), 80.7 (C-12), 77.4 (C-17), 75.8 (C-14), 67.3 (C-8), 60.6 (C-10), 55.8 (C-20), 55.6 (C-11), 42.6 (C-23), 39.2 (C-19), 36.0 (C-13), 26.2 (C-16), 25.7 (C-16').

**ESI-HRMS:**

$m/z$  für [C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>+ Na]<sup>+</sup> ber.: 663.2160, gef.: 663.2153.

**Literaturverzeichnis**

- [1] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2020**.
- [2] B. Watzl, *Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln*, Stuttgart: Hippokrates, **2005**.
- [3] M. Gehling, Göhrt, Axel, D. Gondol, O. Lockhoff, H. F. Moeschler, R. Velten, D. Wendisch, W. Andersch, C. Erdelen, A. Harder, N. Mencke, U. Wachendorff-Neumann, A. Turberg, J. G. Lenz, WO 1997/034910 A1 / PCT/EP97/01059 / DE19610279A1, **1996**.
- [4] M. A. Jordan, L. Wilson, *Nature Reviews. Cancer*, **2004**, 4, 253–265.
- [5] G. Brahmachari, Hrsg., *Bioactive Natural Products*, Weinheim: Wiley-VCH, **2015**.
- [6] C. Schmuck, *Chemie Für Mediziner*, Hallbergmoos: Pearson Education Deutschland GmbH, **2016**.
- [7] M. Hesse, *Alkaloide*, Zürich; Weinheim: Verl. Helvetica Chimica Acta;Wiley-VCH, **2000**.
- [8] E. Breitmaier, *Alkaloide*, Stuttgart: Teubner, **1997**.
- [9] O. Schaumann, *Morphin und Morphinähnlich Wirkende Verbindungen*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, **1957**.
- [10] G. Habermehl, P. Hammann, H.-C. Krebs, *Naturstoffchemie*, Berlin; Heidelberg: Springer, **2008**.
- [11] d. P.-R. Des der Psyhyrembel-Redaktion Verlages, Hrsg., *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*, Berlin: De Gruyter, **2023**.
- [12] G. Richter, *Stoffwechselphysiologie der Pflanzen*, Stuttgart: Thieme, **1997**.

- [13] A. Meerow, O. Seberg, „Angiosperm Phylogeny Group,“ **2012**. [Online]. Available: <https://www.mobot.org/mobot/research/APweb/>. [Zugriff am 14.12.2024].
- [14] C. W. Fennell, J. van Staden, *Journal of Ethnopharmacology*, **2001**, 78, 15–26.
- [15] C. A. M. Louw, T. J. C. Regnier, L. Korsten, *Journal of Ethnopharmacology*, **2002**, 82, 147–154.
- [16] N. Rønsted, V. Savolainen, P. Mølgaard, A. K. Jäger, *Biochemical Systematics and Ecology*, **2008**, 36, 417–422.
- [17] M. Baltisberger, *Einführung in die Systematik der Pflanzen*, Zürich: vdf Hochschul.-Verl. an der ETH, **1997**.
- [18] L. Cahlíková, I. Kawano, M. Řezáčová, G. Blunden, D. Hulcová, R. Havelek, *Phytochemistry Reviews*, **2021**, 20, 303–323.
- [19] M.-J. R. Howes, P. J. Houghton, *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, **2003**, 75, 513–527.
- [20] M. L. Leporatti, S. Ivancheva, *Journal of Ethnopharmacology*, **2003**, 87, 123–142.
- [21] A. Evidente, A. Kornienko, *Phytochemistry Reviews*, **2009**, 8, 449–459.
- [22] J. J. Nair, J. van Staden, *Planta Medica*, **2023**, 89, 99–115.
- [23] J. C. Cedrón, M. Del Arco-Aguilar, A. Estévez-Braun, A. G. Ravelo, *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, **2010**, 68, 1–37.
- [24] Z. Jin, *Natural Product Reports*, **2007**, 24, 886–905.
- [25] Z. Jin, *Natural Product Reports*, **2009**, 26, 363–381.
- [26] A. Reis, K. Magne, S. Massot, L. R. Tallini, M. Scopel, J. Bastida, P. Ratet, J. A. S. Zuanazzi, *Scientific Reports*, **2019**, 9, 8471.
- [27] H. Mucke, *Future Science OA*, **2015**, 1, FSO73.

- [28] A. Cimmino, M. Masi, M. Evidente, S. Superchi, A. Evidente, *Chirality*, **2017**, 29, 486–499.
- [29] G. van Goietsenoven, V. Mathieu, F. Lefranc, A. Kornienko, A. Evidente, R. Kiss, *Medicinal Research Reviews*, **2013**, 33, 439–455.
- [30] S. Berkov, J. Bastida, B. Sidjimova, F. Viladomat, C. Codina, *Chemistry & Biodiversity*, **2011**, 8, 115–130.
- [31] M. Heinrich, H. Lee Teoh, *Journal of Ethnopharmacology*, **2004**, 92, 147–162.
- [32] M. Heinrich, *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, 68, 157–165,
- [33] D. S. Woodruff-Pak, R. W. Vogel, G. L. Wenk, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2001**, 98, 2089–2094.
- [34] M. B. Kilgore, M. M. Augustin, C. M. Starks, M. O'Neil-Johnson, G. D. May, J. A. Crow, T. M. Kutchan, *PloS one*, **2014**, 9, e103223.
- [35] Z. Jin, G. Yao, *Natural Product Reports*, **2019**, 36, 1462–1488.
- [36] M. B. Kilgore, T. M. Kutchan, *Phytochemistry Reviews*, **2016**, 15, 317–337.
- [37] A. M. Takos, F. Rook, *International Journal of Molecular Sciences*, **2013**, 14, 11713–11741.
- [38] K. Schlägel, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2021**.
- [39] M. Backes, *Dissertation*, RWTH, Aachen, **2004**.
- [40] M. E. Borner, *Ab in die Botanik! Parkführer Stadtpark und Botanischer Garten Gütersloh*, Gütersloh: Vox Rindvieh, **2017**.
- [41] R. Velten, C. Erdelen, M. Gehling, A. Göhrt, D. Gondol, J. Lenz, O. Lockhoff, U. Wachendorff, D. Wendisch, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 1737–1740.
- [42] C. C. Presley, P. Krai, S. Dalal, Q. Su, M. Cassera, M. Goetz, D. G. I. Kingston, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2016**, 24, 5418–5422.

- [43] M.-X. Chen, J.-M. Huo, J. Hu, Z.-P. Xu, X. Zhang, *Fitoterapia*, **2018**, 130, 48–53.
- [44] R. Velten, P. Jeschke, H.-P. Antonick, WO 2006/136309 A1 / PCT/EP2006/005650 / EP1896480A1, **2006**.
- [45] M. Gehling, O. Weber, WO 2008/034580 A2 / PCT/EP2007/0081 10, **2006**.
- [46] B. Alberts, R. Heald, A. D. Johnson, D. Morgan, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molekularbiologie der Zelle*, Weinheim: Wiley-VCH, **2024**.
- [47] Y. Lu, J. Chen, M. Xiao, W. Li, D. D. Miller, *Pharmaceutical Research*, **2012**, 29, 2943–2971.
- [48] T. Schrader, „Arbeitsgruppe Prof. T. Schrader,“ . [Online]. Available: <https://www.uni-due.de/imperia/md/images/ak-schrader/vlneuneu.pdf>. [Zugriff am 09 02 2025].
- [49] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Weinheim/Bergstr.: Verl. Chemie, **1972**.
- [50] I. Fleming, *Molekülorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Weinheim: Wiley-VCH, **2012**.
- [51] S. Bräse, J. Bülle, A. Hüttermann, *Organische und bioorganische Chemie*, Weinheim: Wiley-VCH, **2008**.
- [52] M. Hiersemann und U. Nubbemeyer, Hrsg., *The Claisen rearrangement*, Weinheim: Wiley-VCH, **2007**.
- [53] L. Claisen, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1912**, 45, 3157–3166.
- [54] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Hoboken, New Jersey: Wiley, **2020**.
- [55] T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, New York: Harper & Row, **1990**.
- [56] F. E. Ziegler, *Accounts of Chemical Research*, **1977**, 10, 227–232.

- [57] J. Morrison, *Asymmetric Synthesis V1*, Oxford: Elsevier Science, **1983**.
- [58] N. Kümmerer, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2021**.
- [59] D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *Journal of the American Chemical Society*, **1973**, 95, 553–563.
- [60] S. Blechert, *Synthesis*, **1989**, 1989, 71–82.
- [61] W. Kimel, A. C. Cope, *Journal of the American Chemical Society*, **1943**, 65, 1992–1998.
- [62] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *Journal of the American Chemical Society*, **1970**, 92, 741–743.
- [63] F. E. Ziegler, G. B. Bennett, *Journal of the American Chemical Society*, **1973**, 95, 7458–7464.
- [64] D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick, A. Eschenmoser, *Helvetica Chimica Acta*, **1969**, 52, 1030–1042.
- [65] R. E. Ireland, R. H. Mueller, *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, 94, 5897–5898.
- [66] R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *Journal of the American Chemical Society*, **1985**, 107, 3279–3285.
- [67] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *Journal of the American Chemical Society*, **1976**, 98, 2868–2877.
- [68] H. Greuter, R. W. Lang, A. J. Romann, *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29, 3291–3294.
- [69] R. Malherbe, D. Belluš, *Helvetica Chimica Acta*, **1978**, 61, 3096–3099.
- [70] L. Claisen, E. Tietze, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **1925**, 58, 275–281.

- [71] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, **1961**, 641, 1–39.
- [72] A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helvetica Chimica Acta*, **1964**, 47, 2425–2429.
- [73] D. Enders, A. Lenzen, G. Raabe, *Angewandte Chemie*, **2005**, 117, 3832–3835.
- [74] D. Enders, A. Lenzen, M. Backes, C. Janeck, K. Catlin, M.-I. Lannou, J. Runsink, G. Raabe, *The Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 70, 10538–10551.
- [75] B. Moon, S. Han, Y. Yoon, H. Kwon, *Organic Letters*, **2005**, 7, 1031–1034.
- [76] C. F. Janeck, *Dissertation*, RWTH, Aachen, **2008**.
- [77] A. Lenzen, *Dissertation*, RWTH, Aachen, **2005**.
- [78] M. Meuser, *Staatsexamensarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2010**.
- [79] M. Sperner, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2018**.
- [80] M. Vanecek, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2010**.
- [81] E. Klöppel, *Staatsexamensarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2004**.
- [82] M. Vanecek, *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2006**.
- [83] T. Judt, *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2012**.
- [84] N. Friedemann, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2012**.
- [85] L. Trippe, *Bachelorarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2015**.
- [86] J. Lossjew, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2019**.
- [87] C. Schwabe, *Masterarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2021**.
- [88] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis*, **2006**, 2006, 4266–4268.
- [89] K. R. Prasad, V. A. Rangari, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 6689–6693.

- [90] D. A. Kummer, J. B. Brenneman, S. F. Martin, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11437–11449.
- [91] D. Fischer, H. Tomeba, N. K. Pahadi, N. T. Patil, Z. Huo, Y. Yamamoto, *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, 130, 15720–15725.
- [92] H. Tsuji, K.-i. Yamagata, Y. Itoh, K. Endo, M. Nakamura, E. Nakamura, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2007**, 46, 8060–8062.
- [93] X. Gao, J. Han, L. Wang, *Organic Letters*, **2015**, 17, 4596–4599.
- [94] T. Olpp, R. Brückner, *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, **2005**, 44, 1553–1557.
- [95] D. A. Nugiel, K. Jacobs, R. F. Kaltenbach, T. Worley, M. Patel, D. T. Meyer, P. K. Jadhav, G. V. Lucca, T. E. Smyser, R. M. Klabe, L. T. Bacheler, M. M. Rayner, S. P. Seitz, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1996**, 39, 2156–2169.
- [96] K. R. Prasad, K. Penchalaiah, *The Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 76, 6889–6893.
- [97] J. S. Barlow, D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, D. J. Reynolds, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1999**, 1627–1630.
- [98] L. Trippe, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, **2021**.
- [99] J. Liang, D. W. Hoard, V. van Khau, M. J. Martinelli, E. D. Moher, R. E. Moore, M. A. Tius, *The Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 64, 1459–1463.
- [100] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Letters*, **1984**, 25, 2183–2186.
- [101] D. Schauer, P. Helquist, *Synthesis*, **2006**, 2006, 3654–3660.
- [102] A. K. Bali, K. R. Prasad, *Tetrahedron*, **2020**, 76, 131708.
- [103] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 9, 2199–2204.

- [104] N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 17, 155–158.
- [105] D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *Journal of the American Chemical Society*, **1952**, 74, 5828–5835.
- [106] D. J. Cram, K. R. Kopecky, *Journal of the American Chemical Society*, **1959**, 81, 2748–2755.
- [107] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organische Chemie*, Berlin: Springer Spektrum, **2017**.
- [108] A. M. Shelke, G. Suryavanshi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 142–147.
- [109] M. Mogi, K. Yamada, K. Yasoshima, T. Kawanami, I. Umemura, Y. Iwaki, H. Qin, H. Imase, US20090118287A1, 07 05 **2009**.
- [110] G. Barbe, M. Saulnier, W. Greenlee, S. Ray, WO2022187693A1 / US2023406853A1, 09 09 **2022**.
- [111] J. X. Qiao, D. L. Cheney, R. S. Alexander, A. M. Smallwood, S. R. King, K. He, A. R. Rendina, J. M. Luetgen, R. M. Knabb, R. R. Wexler, P. Y. S. Lam, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2008**, 18, 4118–4123.
- [112] J. Cossy, L. Tresnard, D. Gomez Pardo, *ChemInform*, **1999**, 30.
- [113] H.-J. Knölker, S. Filali, *Synlett*, **2003**, 1752–1754.
- [114] N. Sakai, K. Fujii, T. Konakahara, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 6873–6875.
- [115] M. Harada, K. N. Asaba, M. Iwai, N. Kogure, M. Kitajima, H. Takayama, *Organic letters*, **2012**, 14, 5800–5803.
- [116] W. Xie, M. Zhao, C. Cui, *Organometallics*, **2013**, 32, 7440–7444.
- [117] S. Hou, Y. Tu, L. Liu, F. Zhang, S. Wang, X. Zhang, *Angewandte Chemie*, **2013**, 125, 11583–11586.

- [118] Y. Liao, S. Zhang, X. Jiang, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2023**, 62, e202303625.
- [119] R. Freund, E. Winterfeldt, *Liebigs Annalen der Chemie*, **1988**, 1988, 1007–1008.
- [120] R. Freund, *Dissertation*, Universität Hannover, Hannover, **1988**.
- [121] B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, **2006**, 12, 2874–2879.
- [122] Y. Wang, J. Zhao, T. Qiao, J. Zhang, G. Chen, *Chinese Journal of Chemistry*, **2021**, 39, 3297–3302.
- [123] J.-L. Wang, H.-J. Li, M. Wang, J.-H. Wang, Y.-C. Wu, *Tetrahedron Letters*, **2018**, 59, 945–948.
- [124] G.-J. Fan, Z. Wang, A. G. H. Wee, *Chemical communications (Cambridge, England)*, **2006**, 3732–3734.
- [125] T. Touge, K. Sakaguchi, N. Tamaki, H. Nara, T. Yokozawa, K. Matsumura, Y. Kayaki, *Journal of the American Chemical Society*, **2019**, 141, 16354–16361.
- [126] A. Tanaka, K. Yamashita, *Agricultural and Biological Chemistry*, **1978**, 42, 1585–1588.
- [127] A. V. Salin, A. A. Shabanov, K. R. Khayarov, R. I. Nugmanov, D. R. Islamov, *The Journal of organic chemistry*, **2023**, 88, 11954–11967.
- [128] J. Mann, S. E. Piper, L. K. P. Yeung, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1984**, 2081.
- [129] S. Bernhard, N. Kümmerer, D. Urgast, F. Hack, J. Ungelenk, A. Frank, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Synthesis*, **2024**, 56, 2537–2548.
- [130] Y. Dai, M. D. Guiver, G. P. Robertson, Y. S. Kang, K. J. Lee, *Macromolecules*, **2003**, 36, 6807–6816.

- [131] T. Kim, K. H. Jeong, K. S. Kang, M. Nakata, J. Ham, *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 2017, 1704–1712.
- [132] A. E. Gatland, B. S. Pilgrim, P. A. Procopiou, T. J. Donohoe, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2014**, 53, 14555–14558.
- [133] T. N. Le, W.-J. Cho, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **2006**, 54, 476–480.
- [134] F. He, Y. Ma, L. Zhao, W. Duan, J. Chen, Z. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 809–817.
- [135] L. Wang, W. Zhu, *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 6729–6731.
- [136] S. Raghavan, S. Nyalata, *The Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 81, 10698–10706.
- [137] S. Ganss, B. Breit, *Angewandte Chemie*, **2016**, 128, 9890–9894.
- [138] D. E. A. Brittain, C. M. Griffiths-Jones, M. R. Linder, M. D. Smith, C. McCusker, J. S. Barlow, R. Akiyama, K. Yasuda, S. V. Ley, *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, **2005**, 44, 2732–2737.
- [139] A. B. Smith, M. Frohn, *Organic Letters*, **2001**, 3, 3979–3982.
- [140] V. Alexandrov, C. A. Bowen, T. G. Hanania, N. A. Powell, WO2018023070A1, 01 02 **2018**.
- [141] N. Rauscher, C. Jandl, T. Bach, *Organic Letters*, **2023**, 25, 4247–4251.
- [142] A. van Nguyen Nhien, E. Soriano, J. Marco-Contelles, D. Postel, *Carbohydrate research*, **2009**, 344, 1605–1611.
- [143] F.-P. Wu, Y. Yang, D. P. Fuentes, X.-F. Wu, *Chem*, **2022**, 8, 1982–1992.

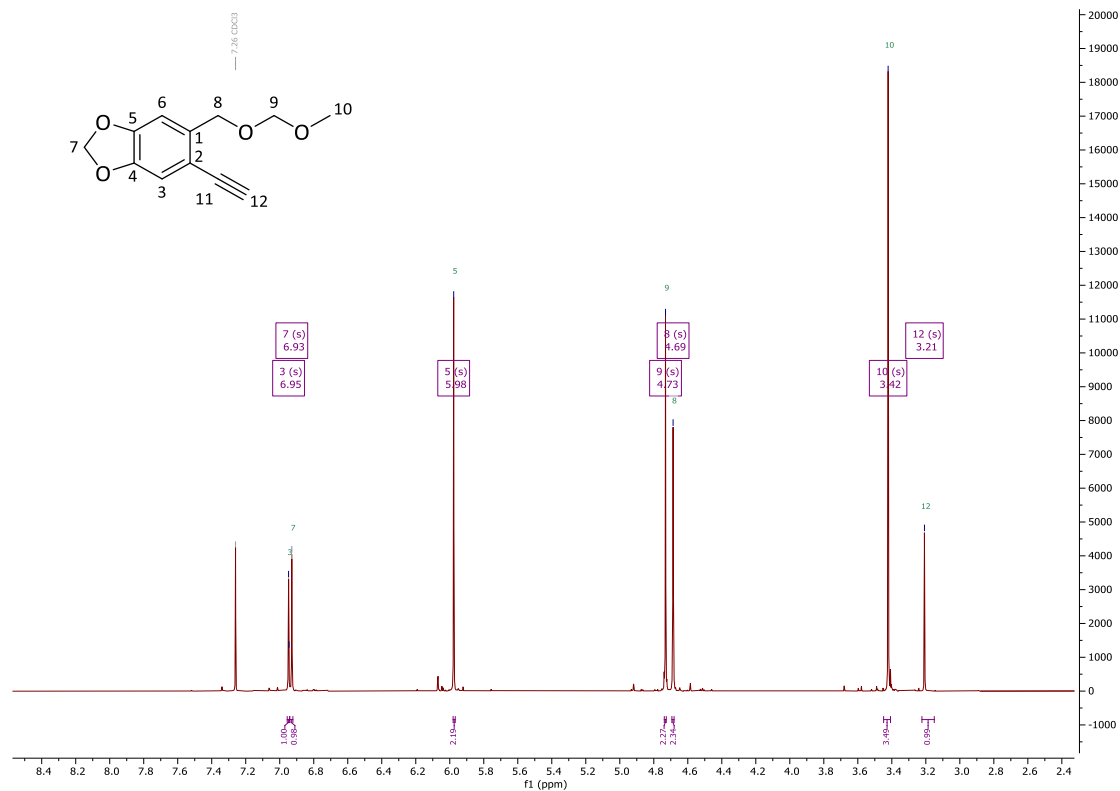
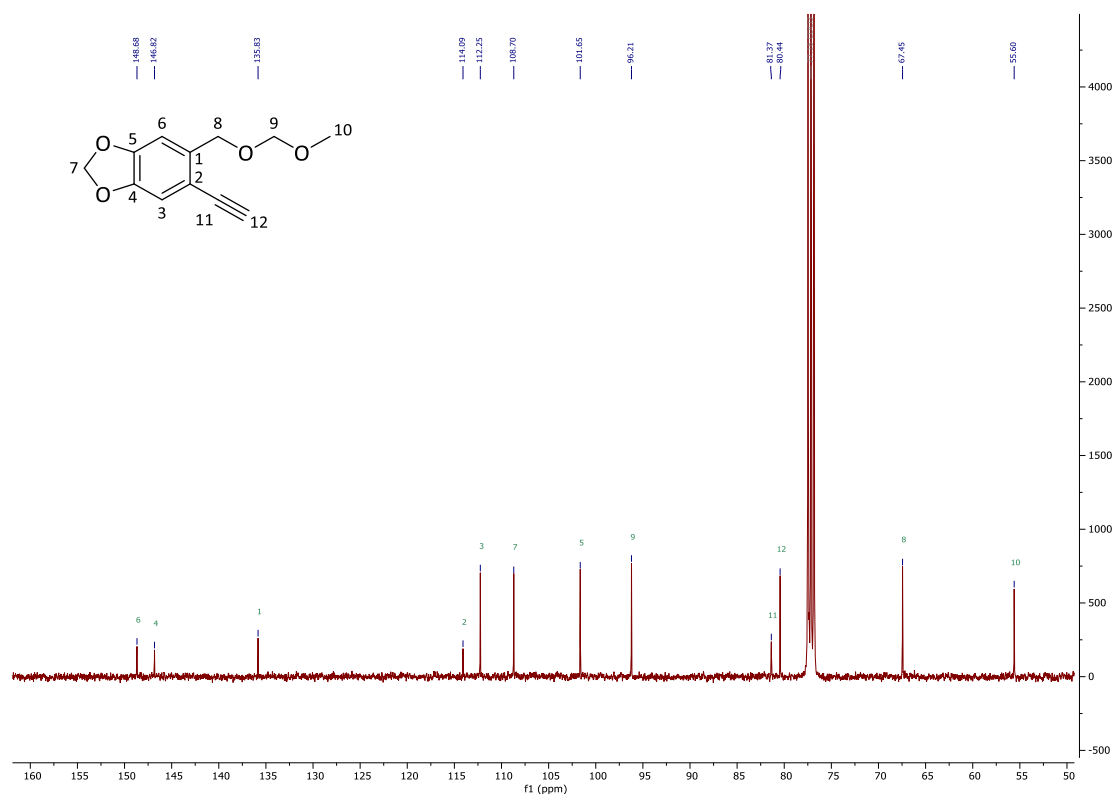
**Anhang**

NMR-Spektren

Kristallstrukturen

## NMR-Spektren

## 5-Ethynyl-6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol (210)

Abbildung 25:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Alkin (**210**).Abbildung 26:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Alkin (**210**).

**(4*S*,5*S*)-5-(*N*-Methoxy-*N*-Methylcarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäuremethylester (**214a**)**

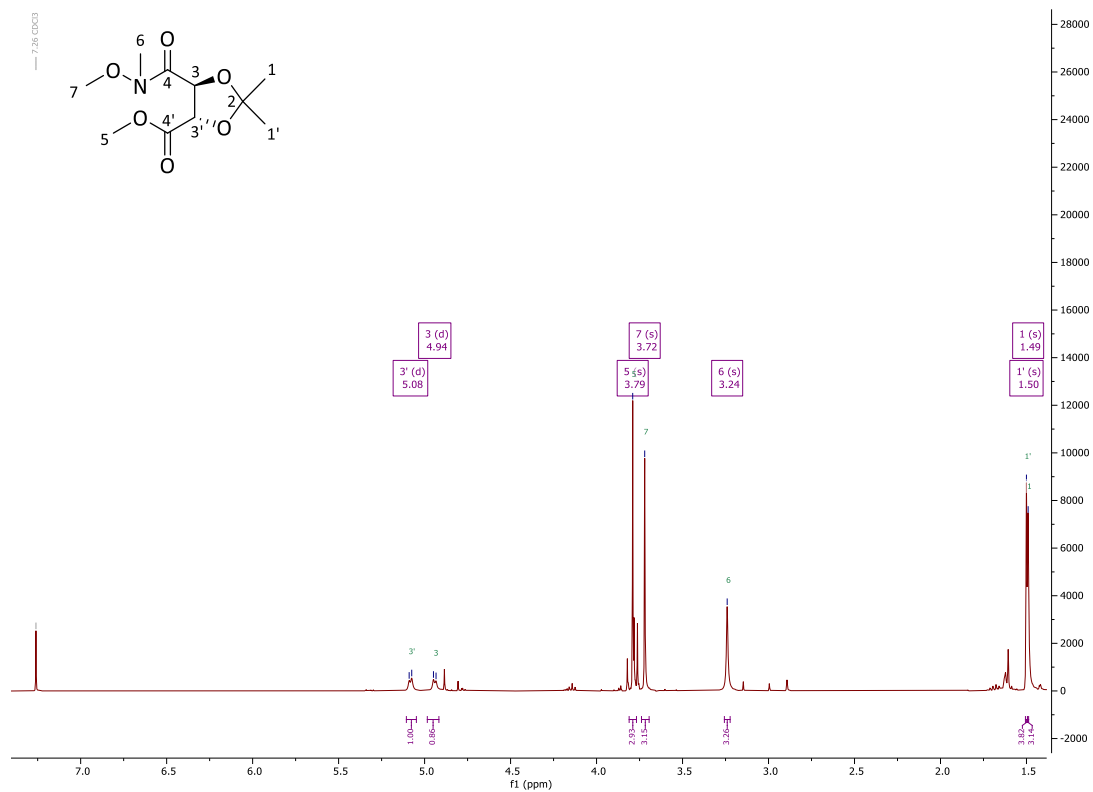


Abbildung 27: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Dioxolan (**214a**).

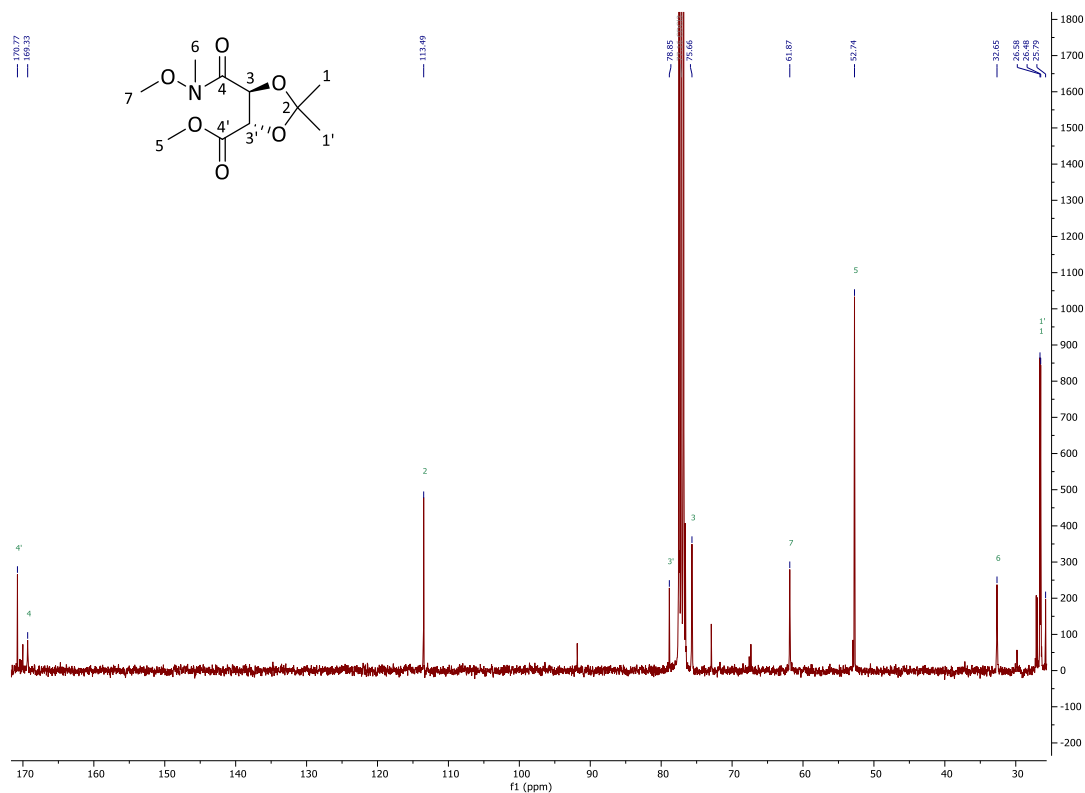


Abbildung 28: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Dioxolan (**214a**).

**2-((4S,5S)-5-(Methoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-oxoethan)-phosphorsäuredimethylester (215a)**

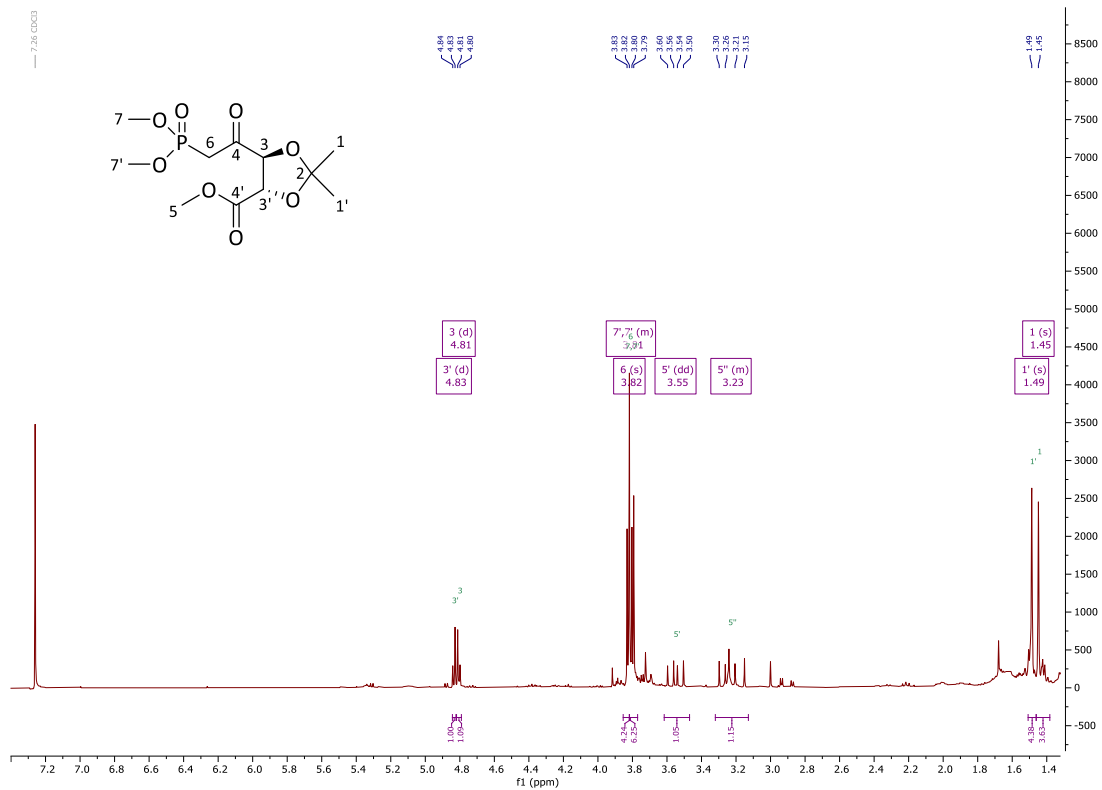


Abbildung 29: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Dioxolan (215a).

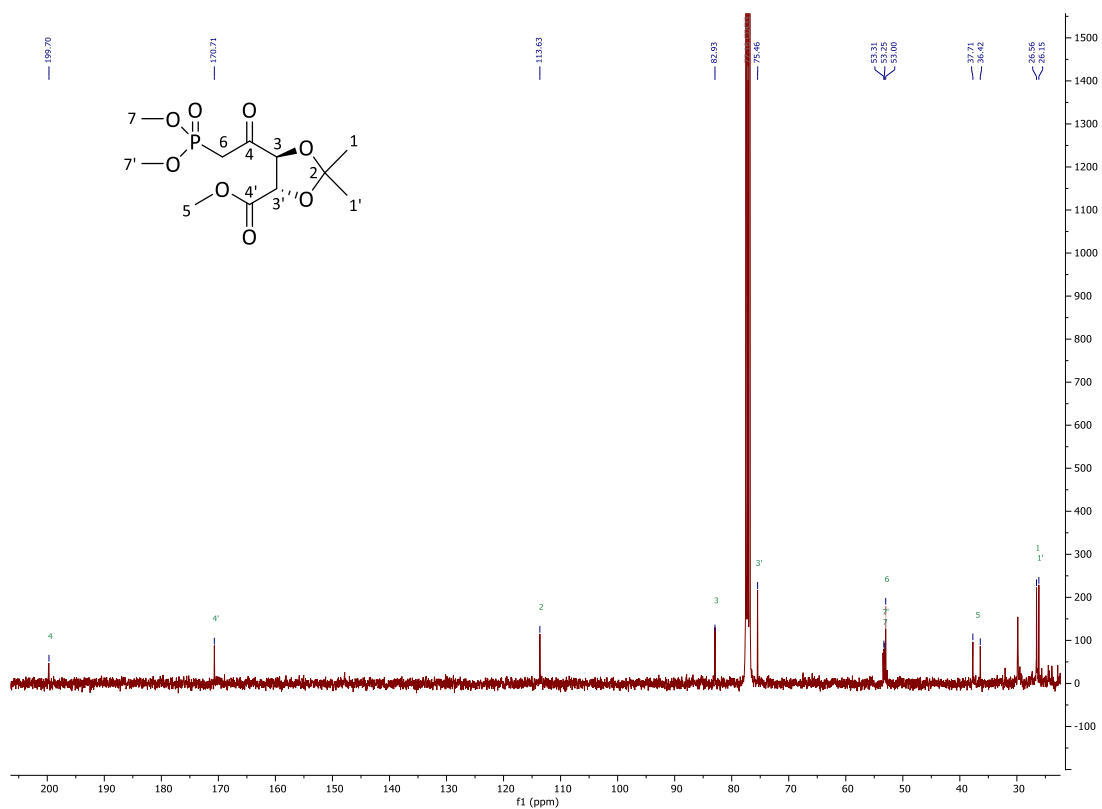


Abbildung 30: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Dioxolan (215a).

**(2S,3S,5S,6S)-N,N'-Dimethoxy-2,2-dimethyl-1,4-dioxan-2,3-dicarbonsäure-N,N'-dimethylamid (218)**

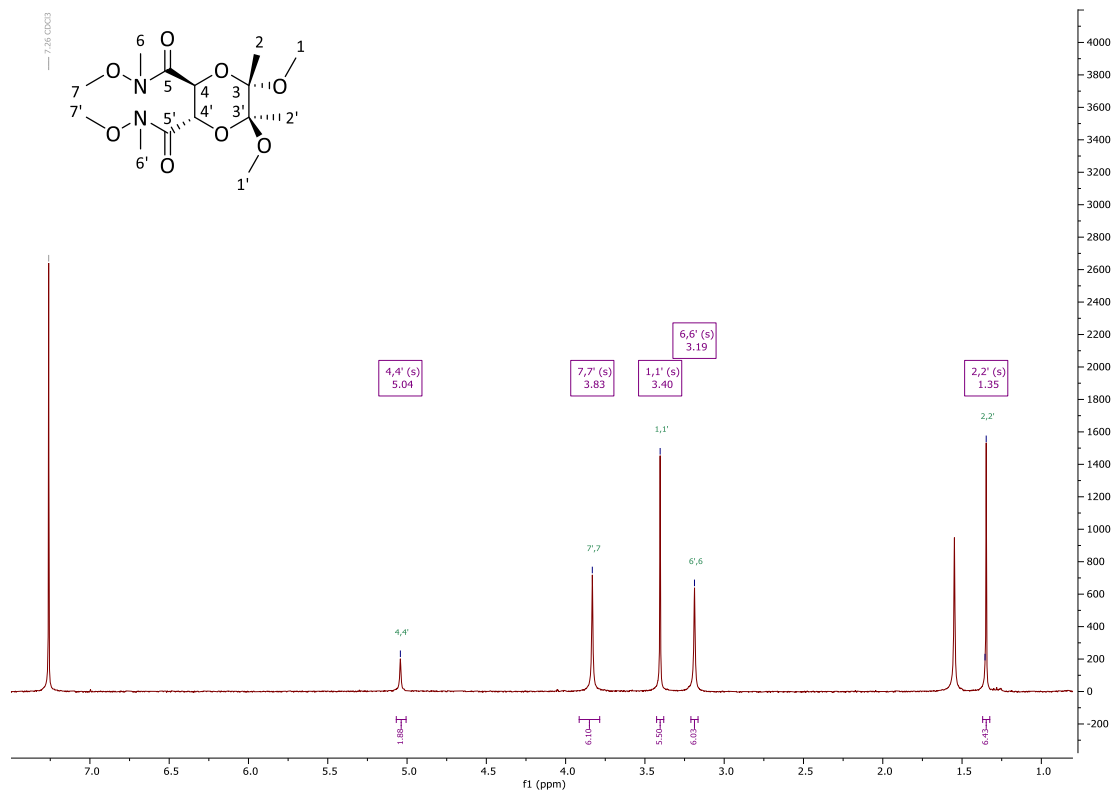


Abbildung 31:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Dioxan (218).

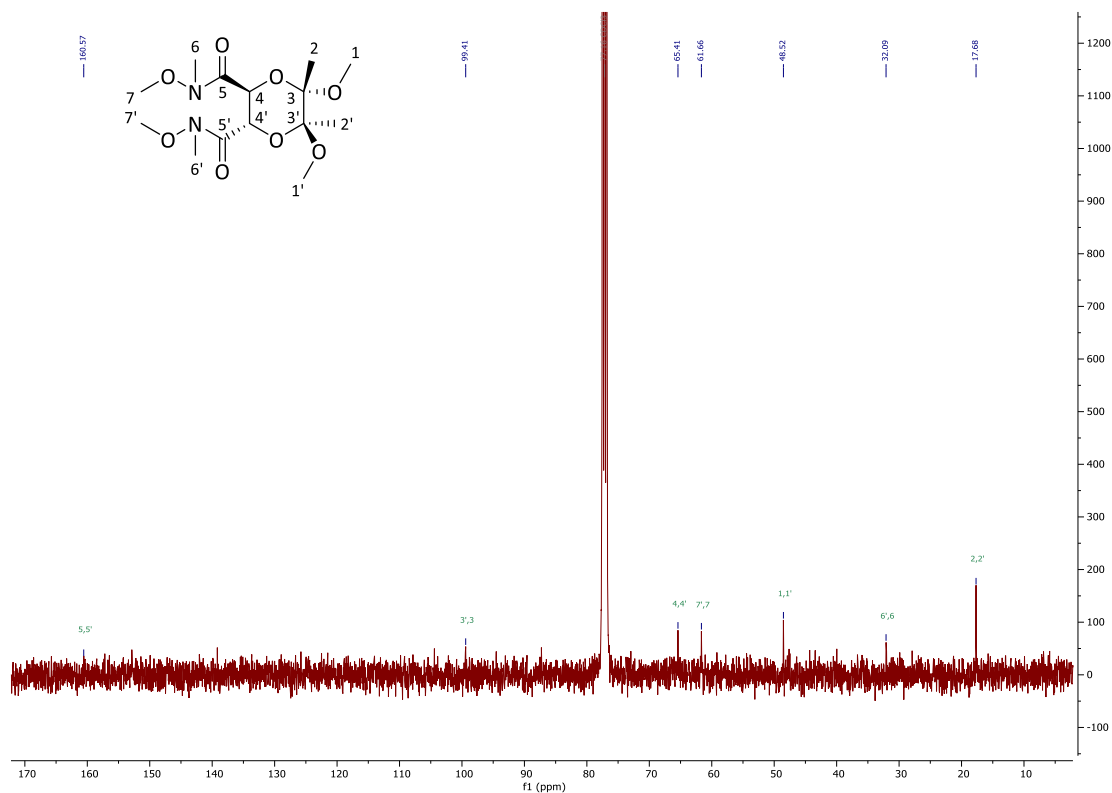
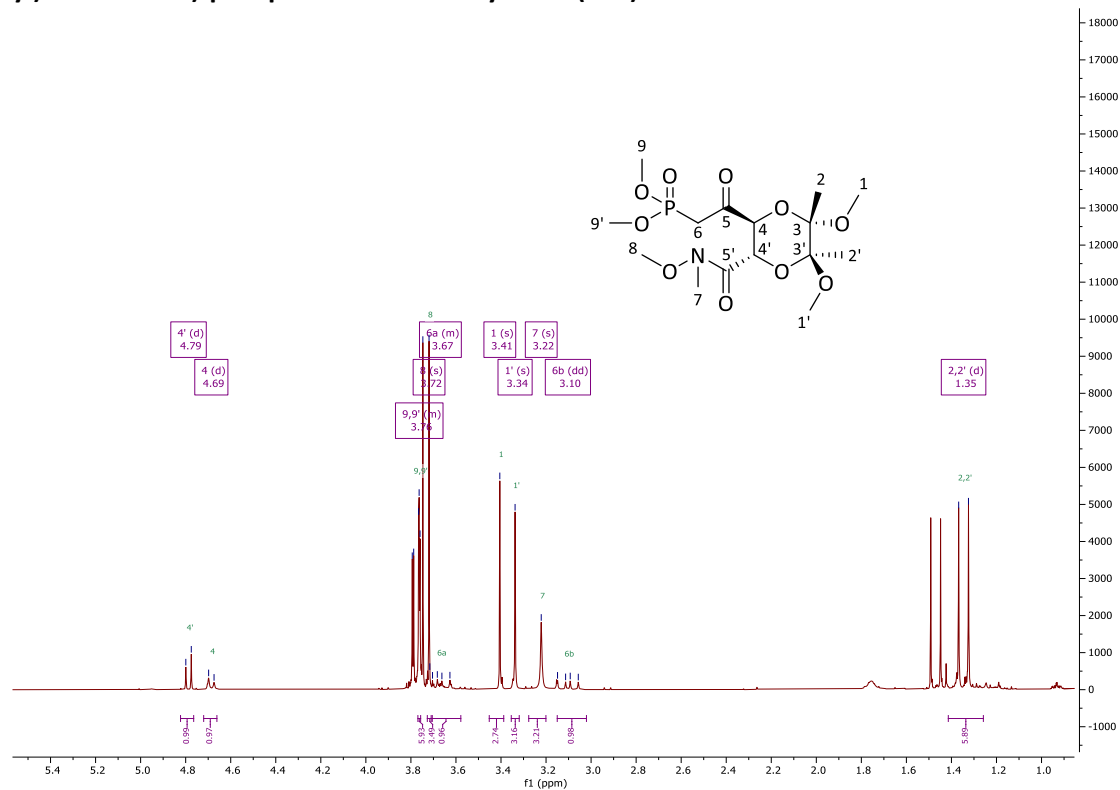
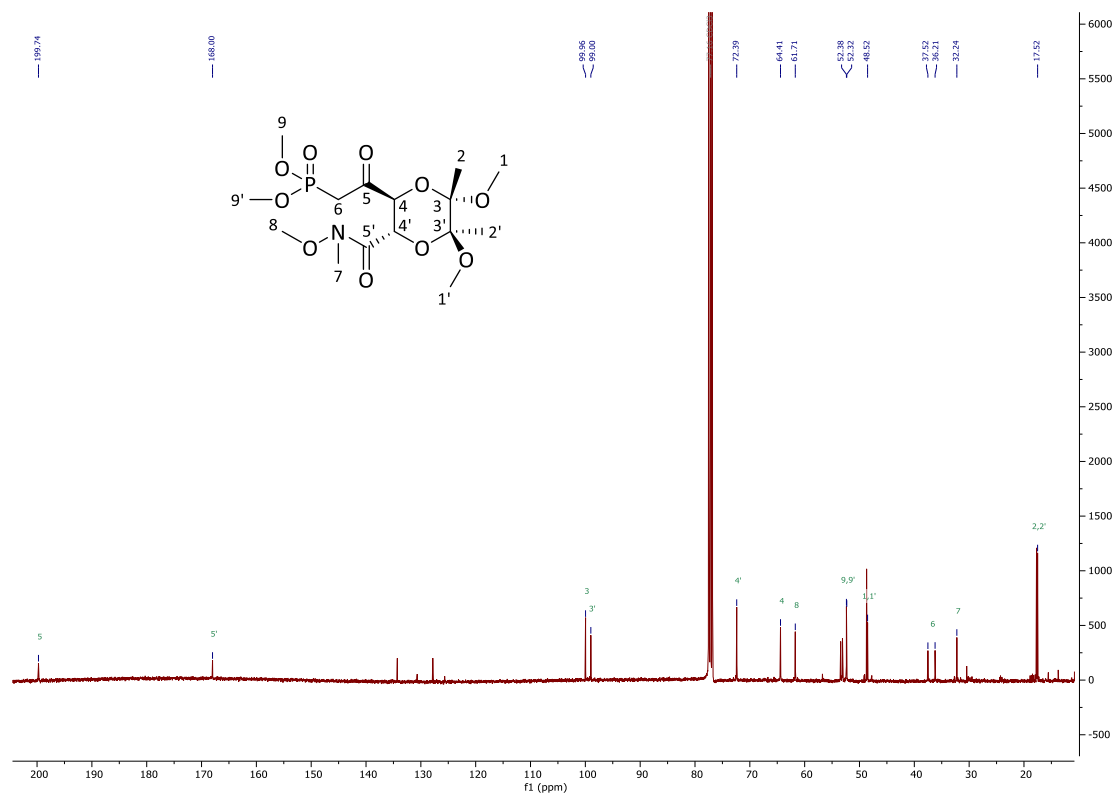


Abbildung 32:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Dioxan (218).

**2-((2S,3S,5S,6S)-5,6-Dimethoxy-3-(methoxy(methyl)carbamoyl)-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)-2-oxoethan)-phosphonsäuredimethylester (219)**Abbildung 33:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Dioxan (219).Abbildung 34:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Dioxan (219).

**(4*S*,5*S*)-5-((*E*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)acryloyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (**220**)**

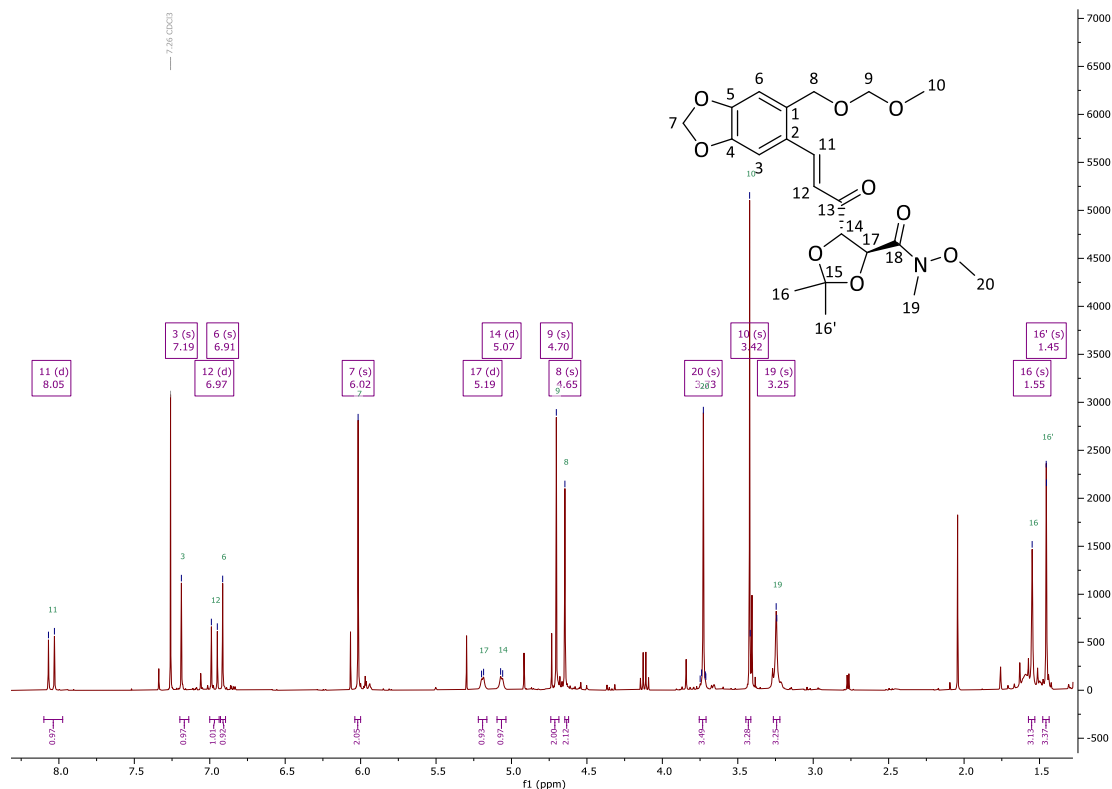


Abbildung 35:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Horner-Produkt Dioxolan (**220**).

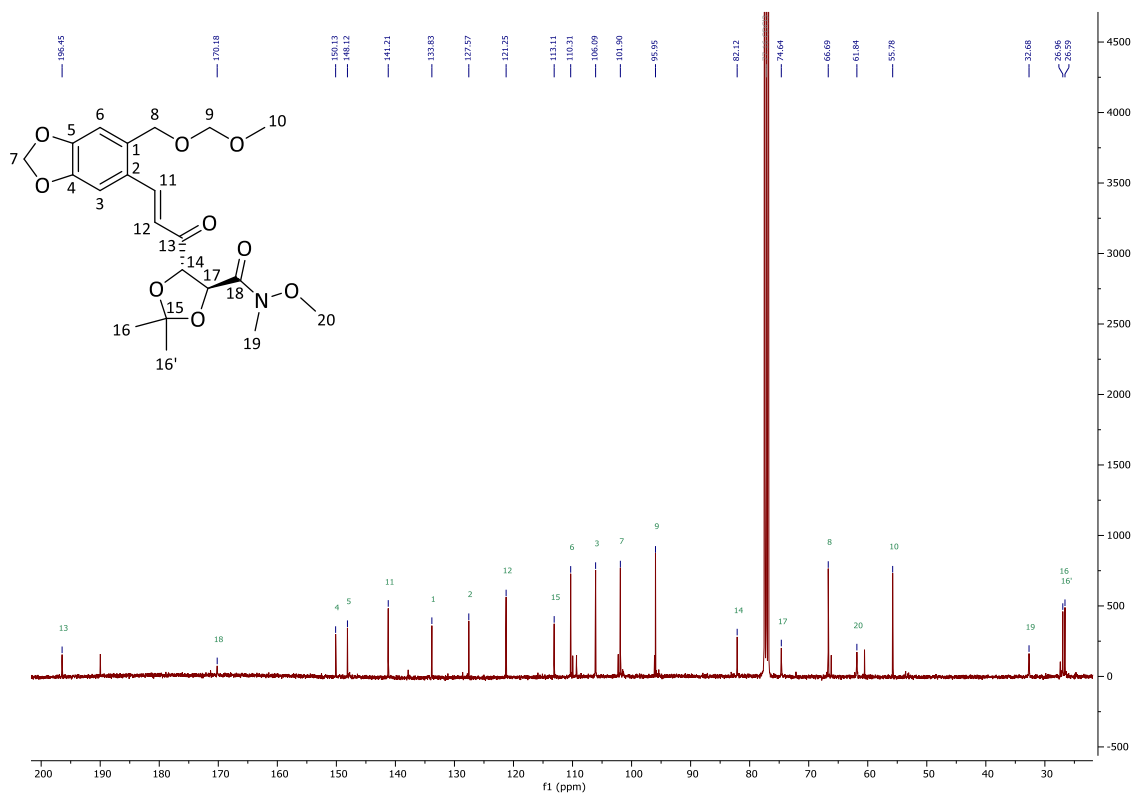
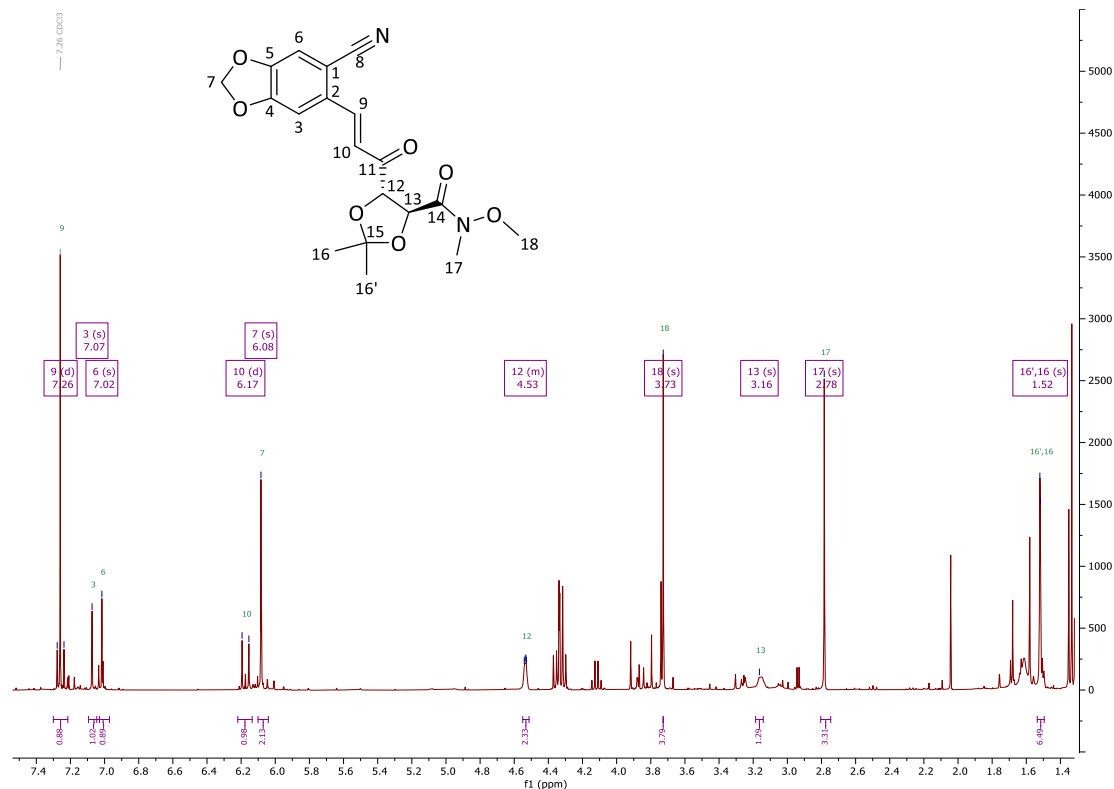
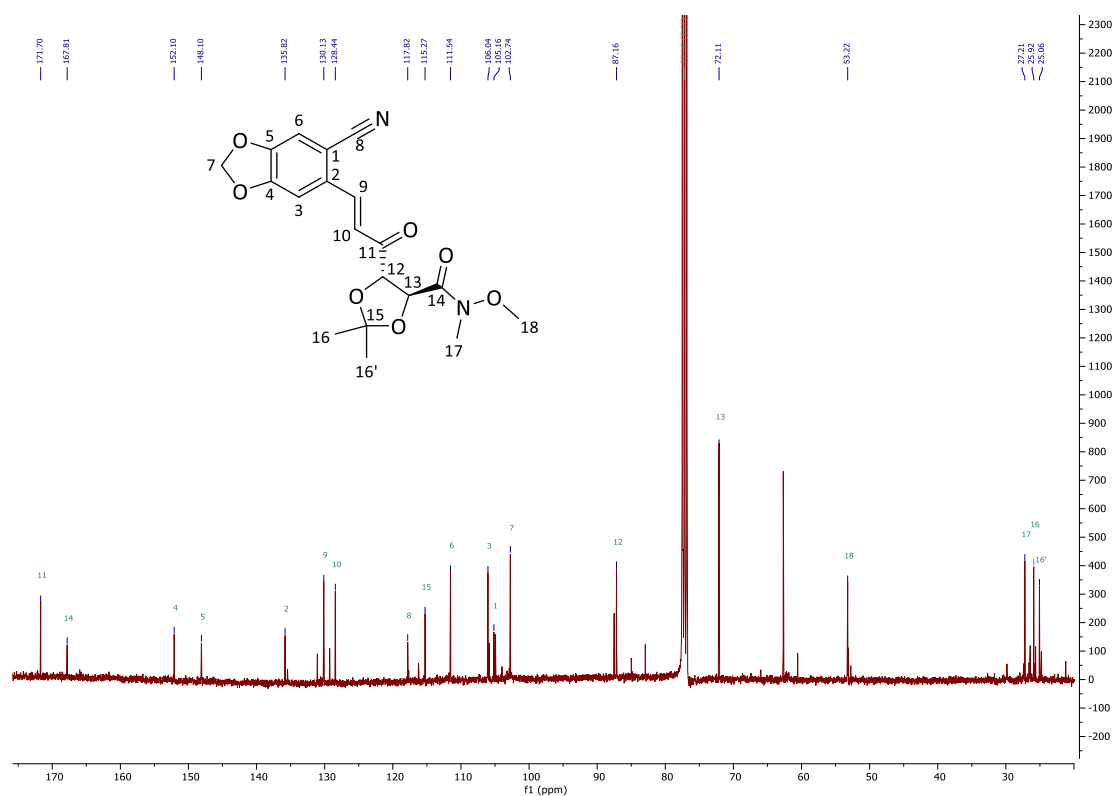


Abbildung 36:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Horner-Produkt Dioxolan (**220**).

**(4S,5S)-5-((E)-3-(6-Cyanobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acryloyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (255)**Abbildung 37: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Horner-Produkt (4S,5S)-Cyano-Dioxolan (255).Abbildung 38: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Horner-Produkt (4S,5S)-Cyano-Dioxolan (255).

**(2S,3S,5S,6S)-5,6-Dimethoxy-3-((E)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acryloyl)-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carbonsäure-N,O-dimethyl-hydroxylamid (256)**

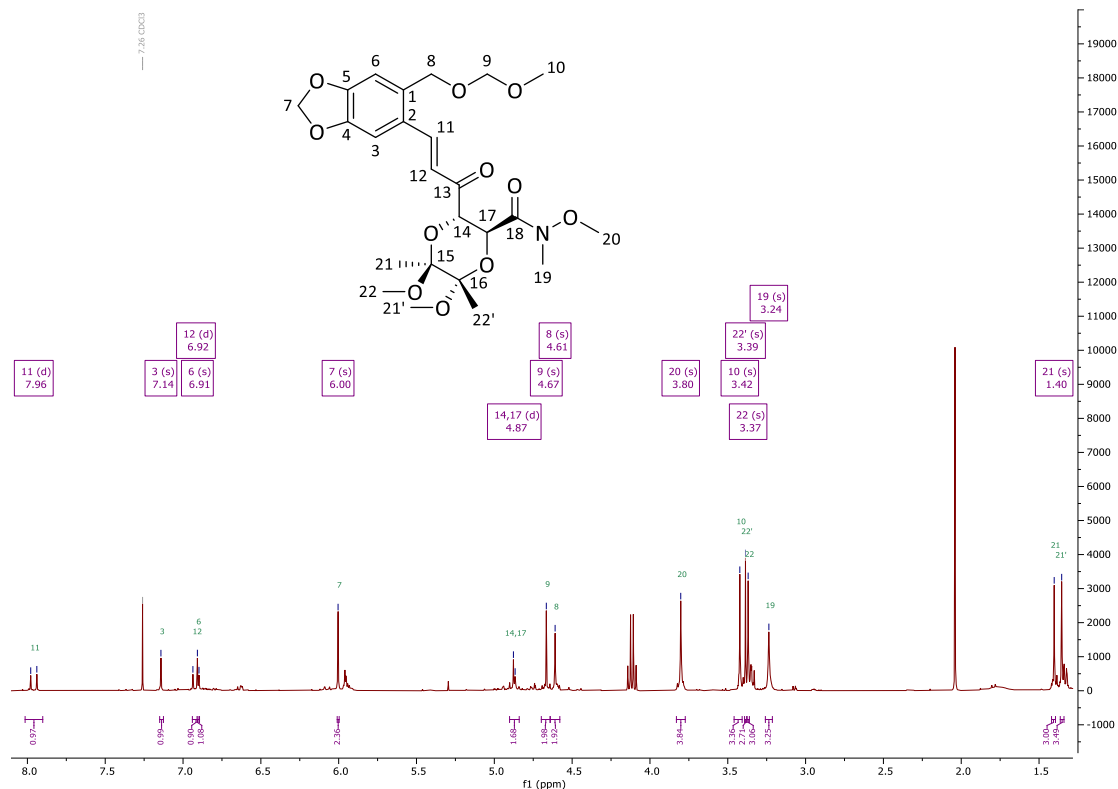


Abbildung 39: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Horner-Produkt Dioxan (256).

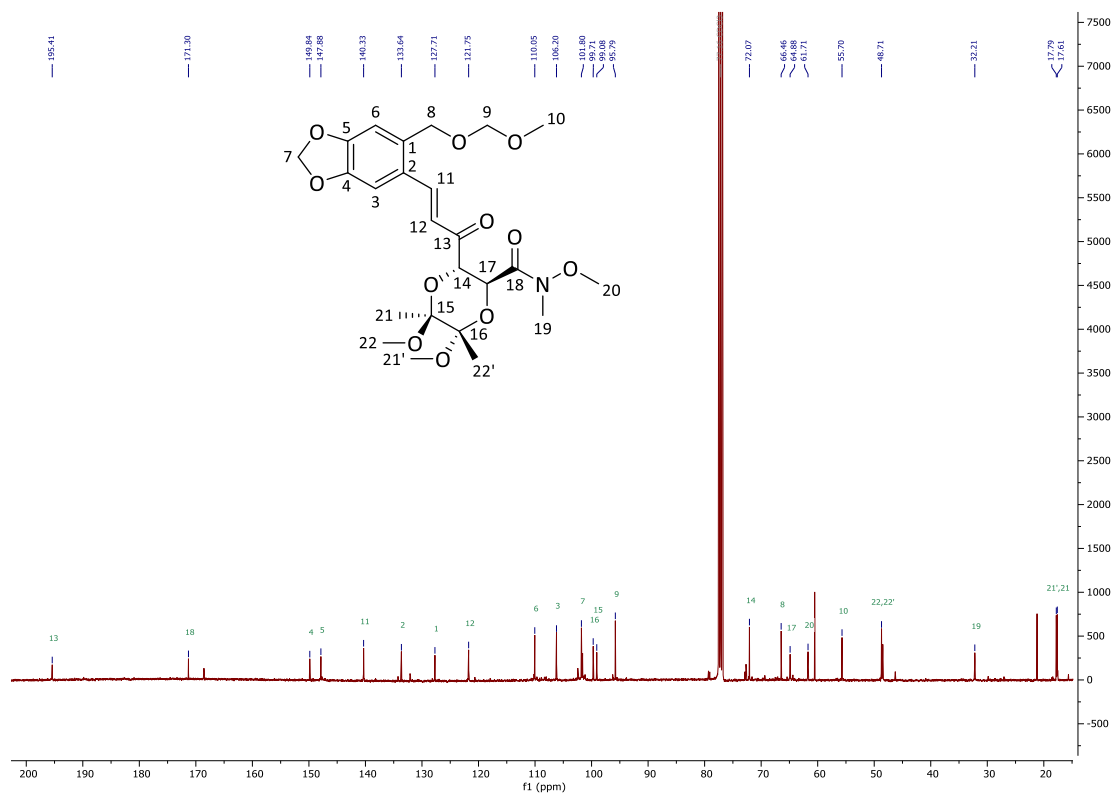


Abbildung 40: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Horner-Produkt Dioxan (256).

**(4S,5S)-5-(3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propioloyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (235)**

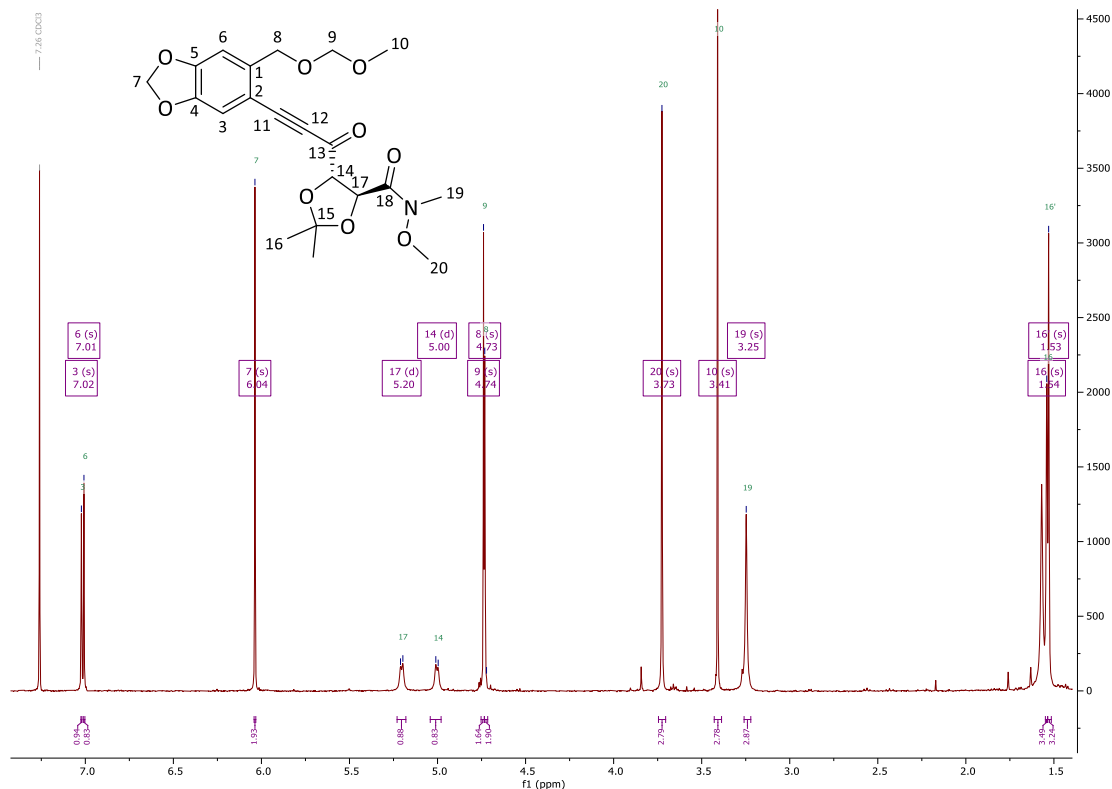


Abbildung 41: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Kupplungs-Produkt - Dioxolan (235).

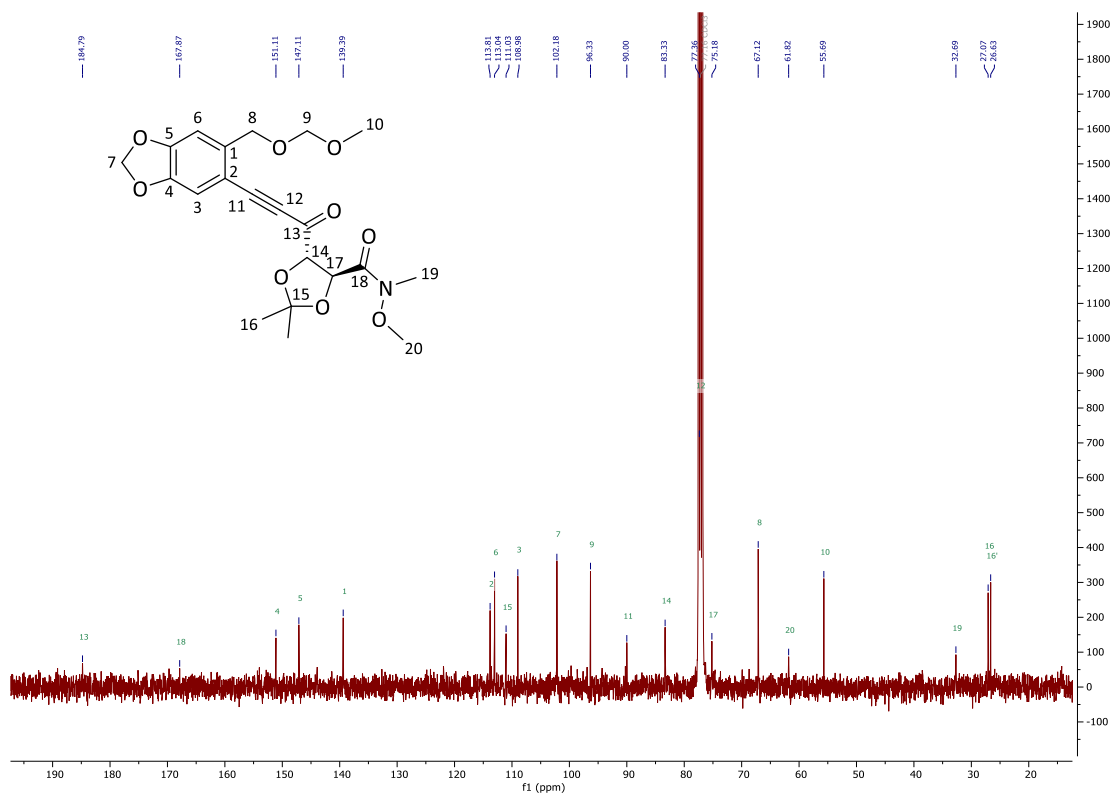


Abbildung 42: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Kupplungs-Produkt - Dioxolan (235).

**(4*S*,5*R*)-5-((*E*)-1-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (262)**

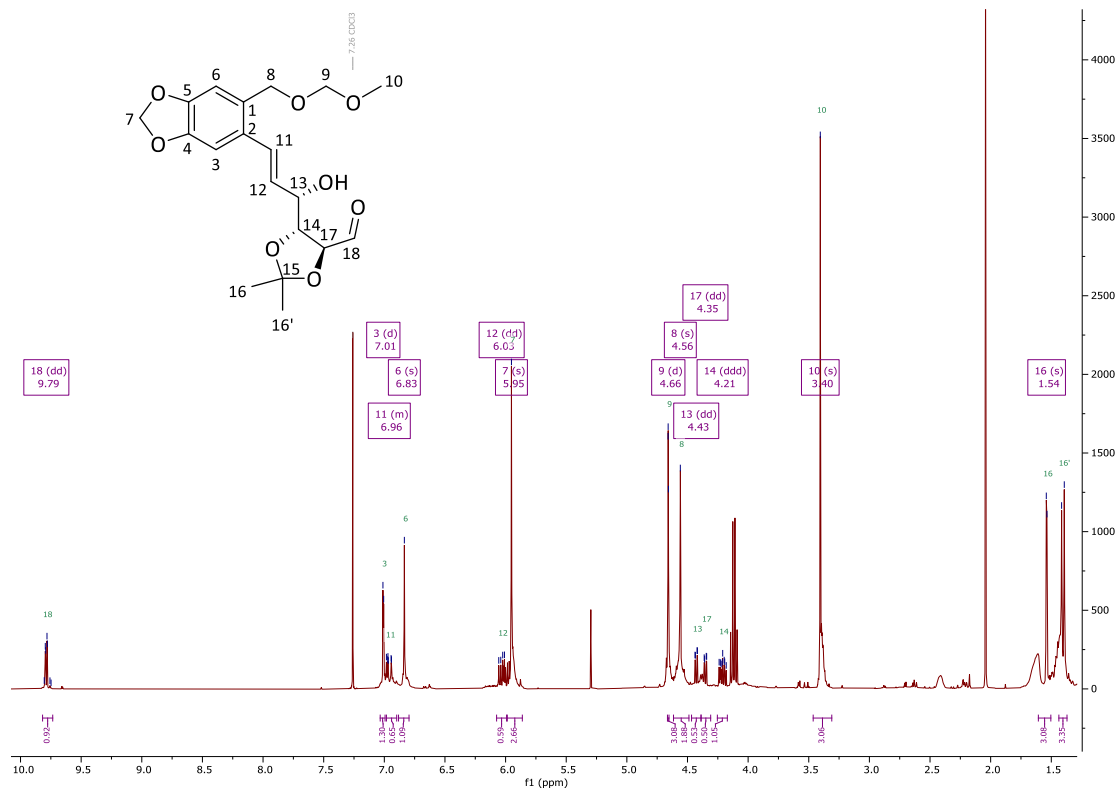


Abbildung 43: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Reduktionsprodukt Alkin (262).

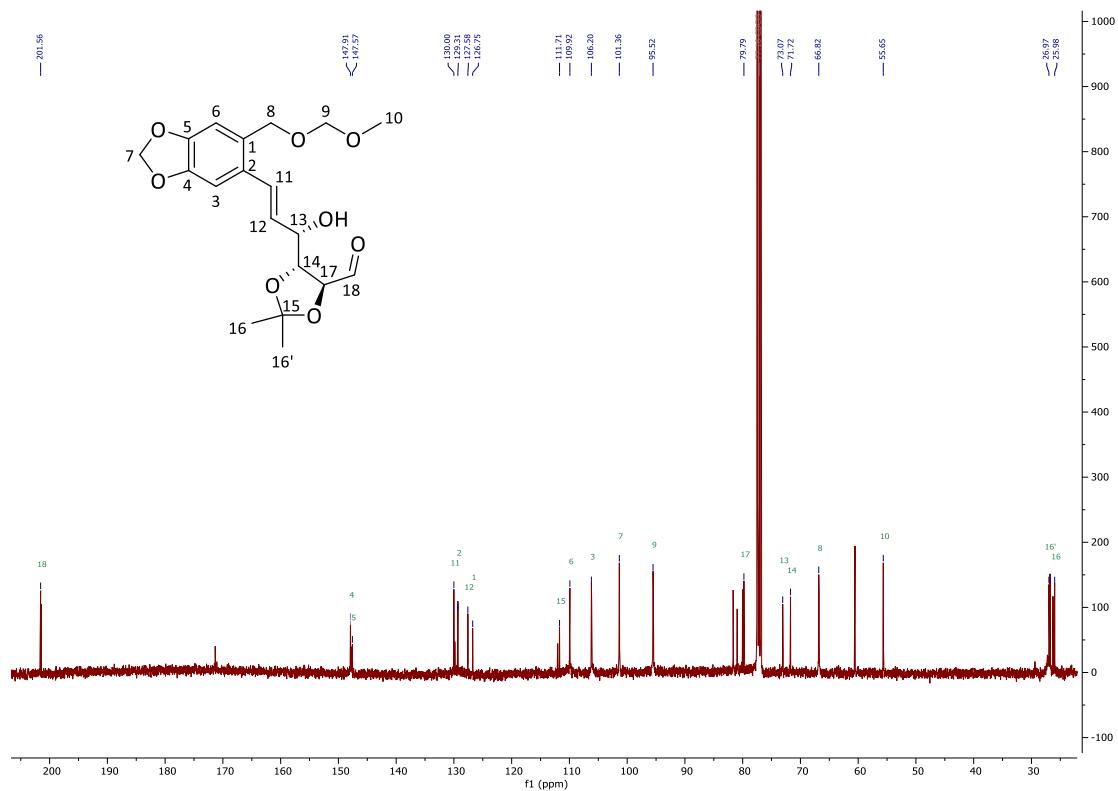


Abbildung 44: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Reduktionsprodukt Alkin (262).

**(4*S*,5*R*)-5-((*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)allyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (**221**)**

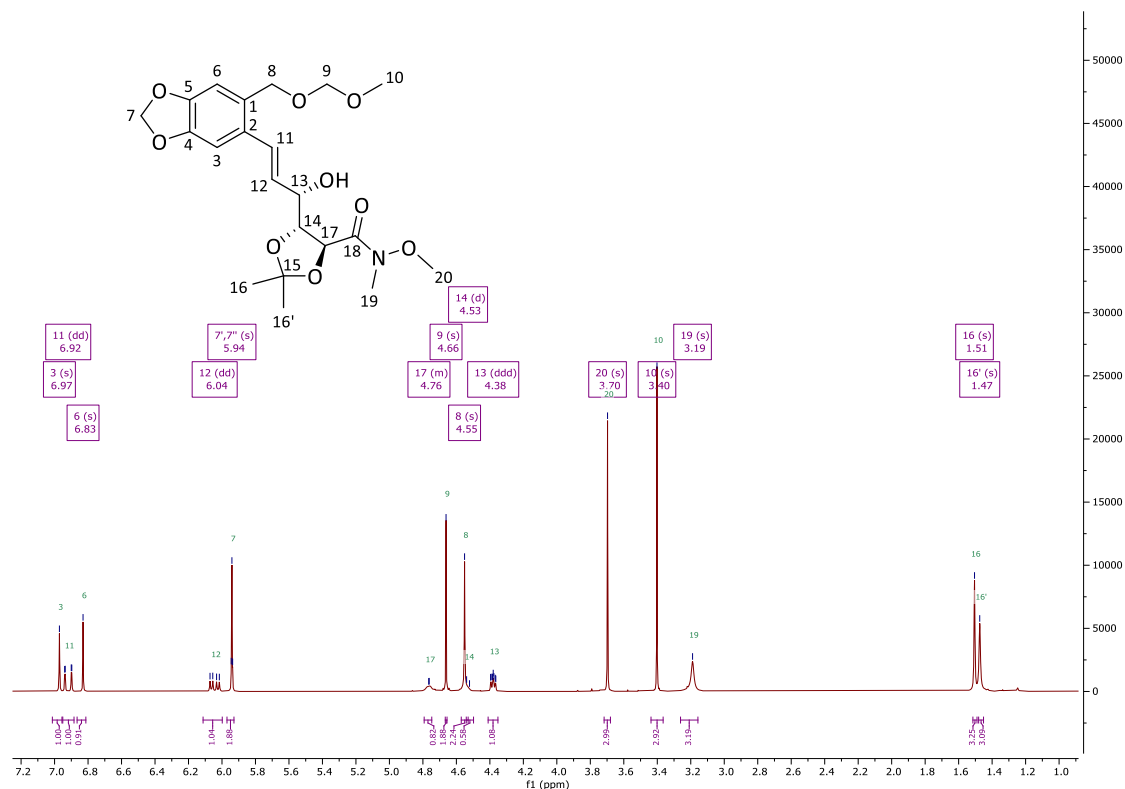


Abbildung 45: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Luche-Produkt Dioxolan (**221**).

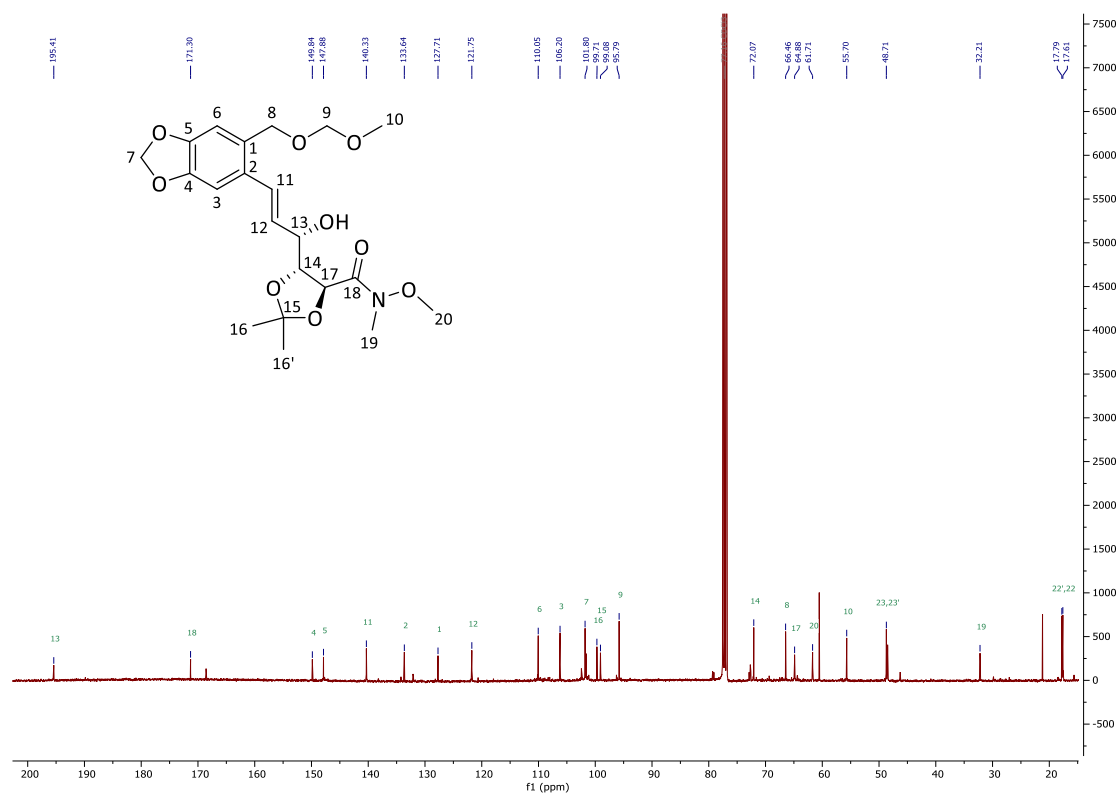


Abbildung 46: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Luche-Produkt Dioxolan (**221**).

**(4*S*,5*R*)-5-((*E*)-3-(6-Cyanobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (**259**) CDCl<sub>3</sub>**

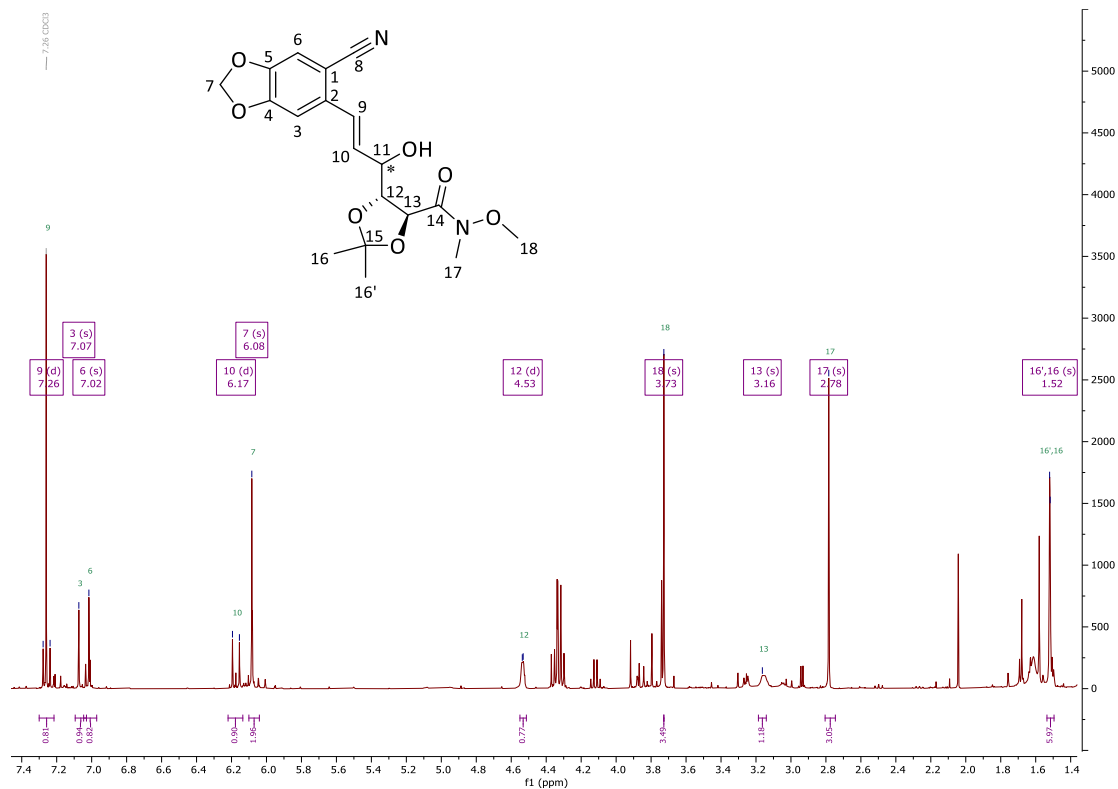


Abbildung 47: <sup>1</sup>H-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Luche-Produkt (*4S,5R*)-Cyano-Dioxolan (**259**).

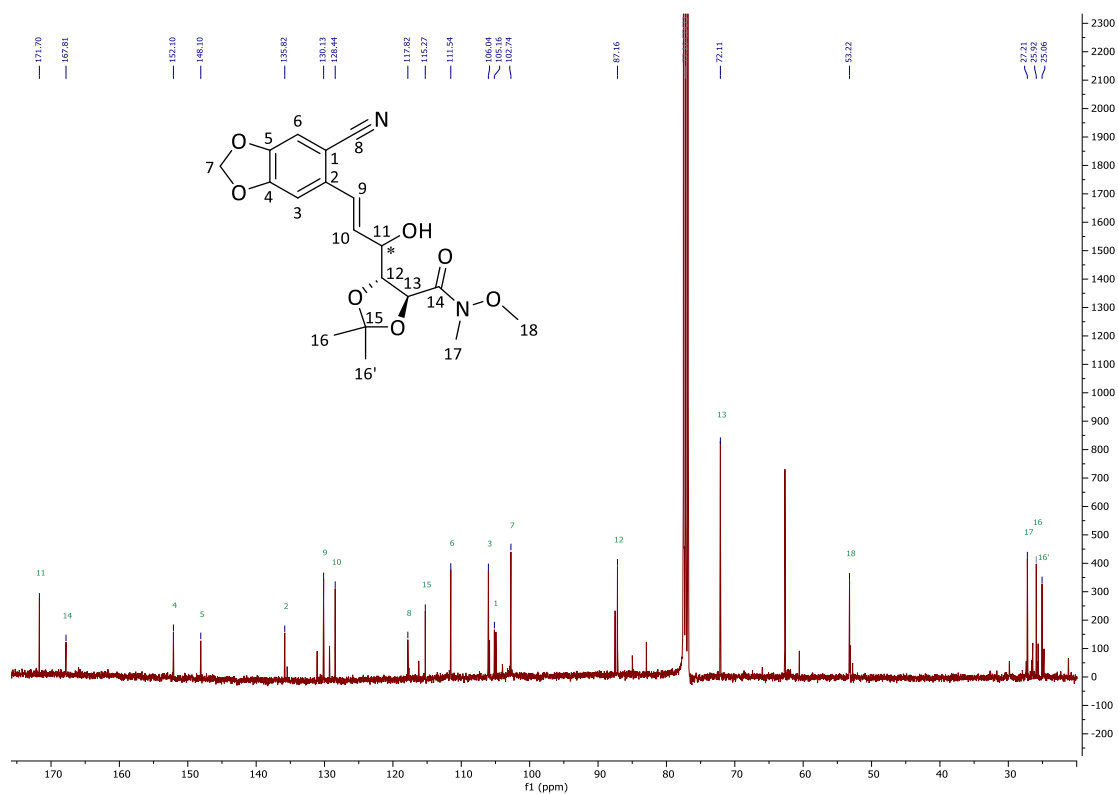


Abbildung 48: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Luche-Produkt (*4S,5R*)-Cyano-Dioxolan (**259**).

**(4*S*,5*R*)-5-((*E*)-3-(6-Cyanobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-hydroxyallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (259) DMSO**

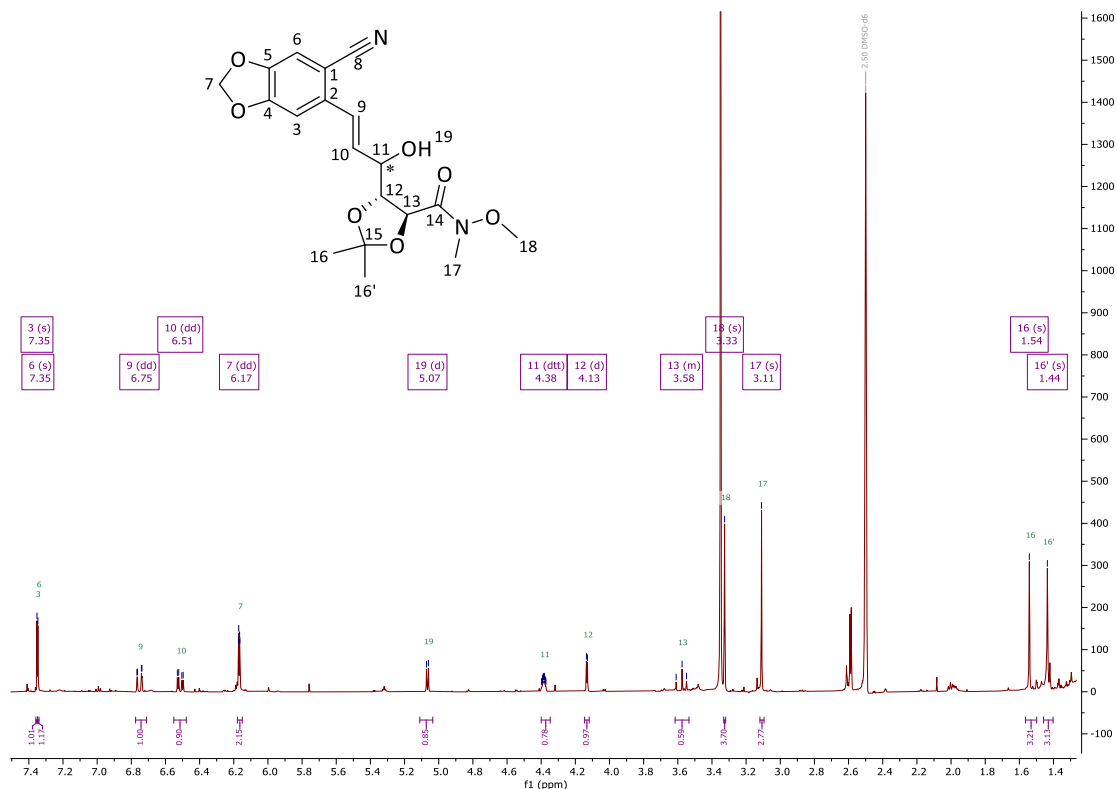


Abbildung 49: <sup>1</sup>H-NMR 600 MHz, DMSO, Luche-Produkt (4*S*,5*R*)-Cyano-Dioxolan (259).

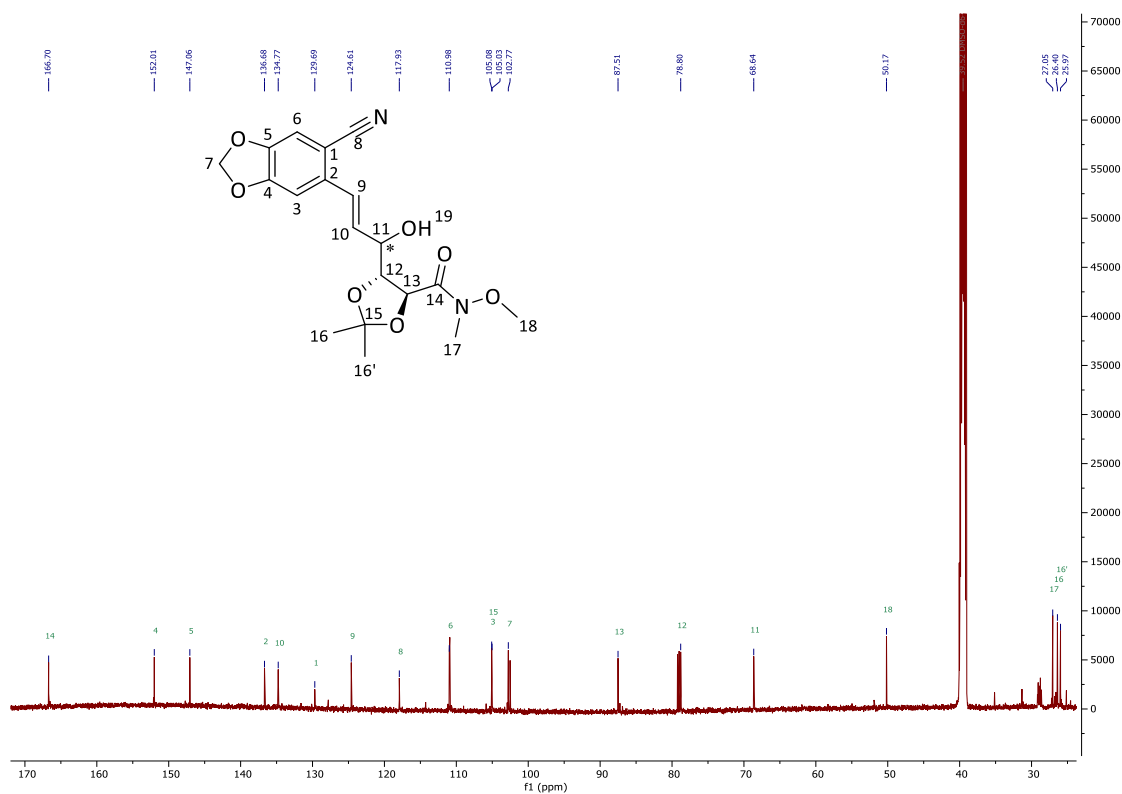


Abbildung 50: <sup>13</sup>C-NMR 151 MHz, DMSO, Luche-Produkt (4*S*,5*R*)-Cyano-Dioxolan (259).

**(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-((*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)allyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (260)**

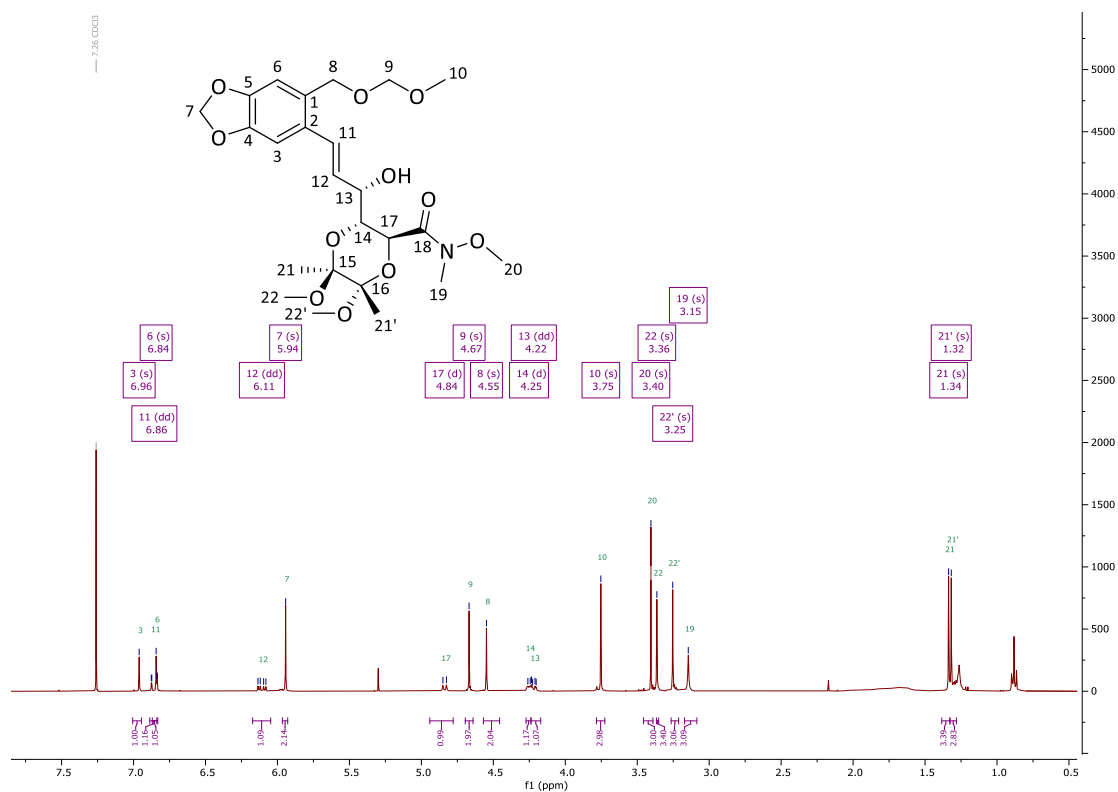


Abbildung 51: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, LuChe-Produkt Dioxan (260).

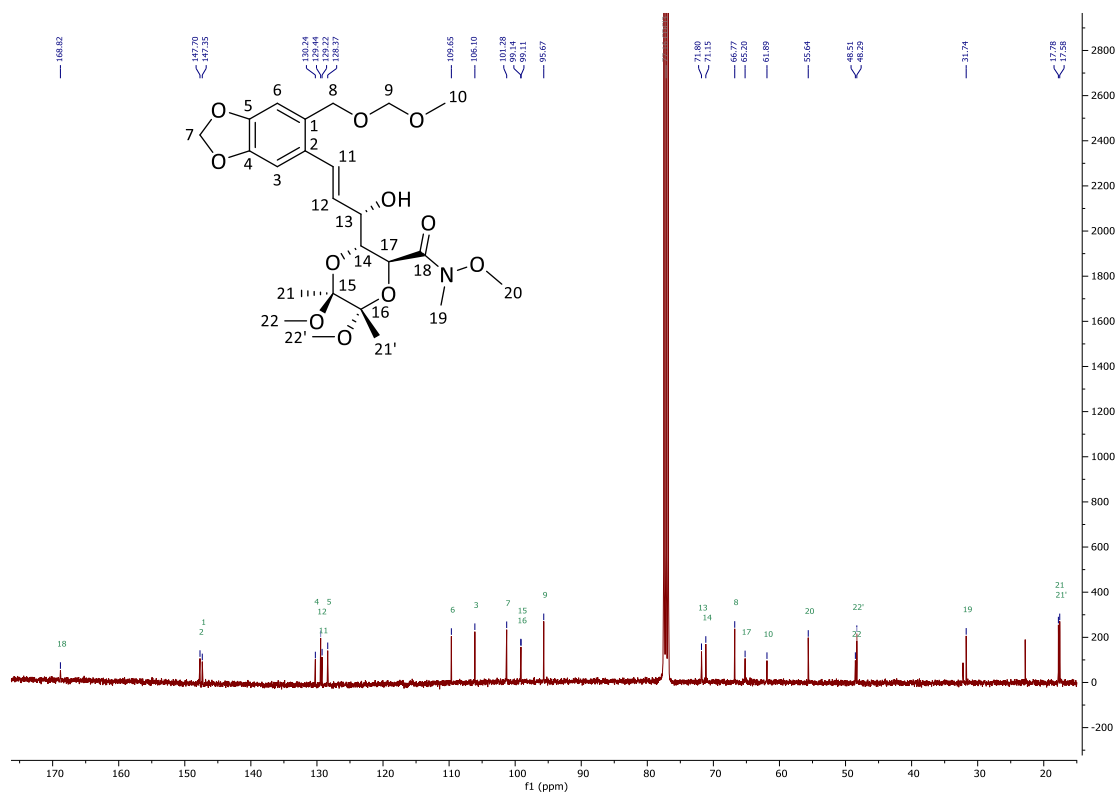


Abbildung 52: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, LuChe-Produkt Dioxan (260).

**(4*S*,5*R*)-5-((*R*,*E*)-5-(Dimethylamino)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxopent-1-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (222)**

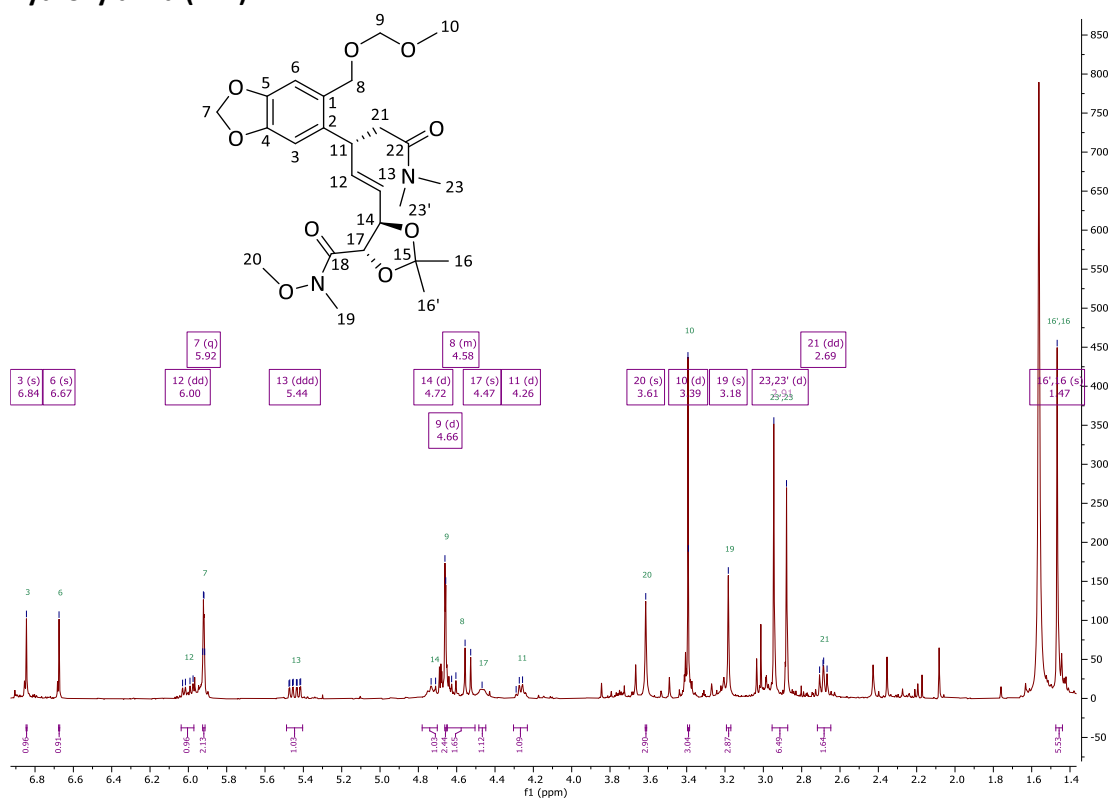


Abbildung 53: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Eschenmoser-Produkt Dioxolan (222).

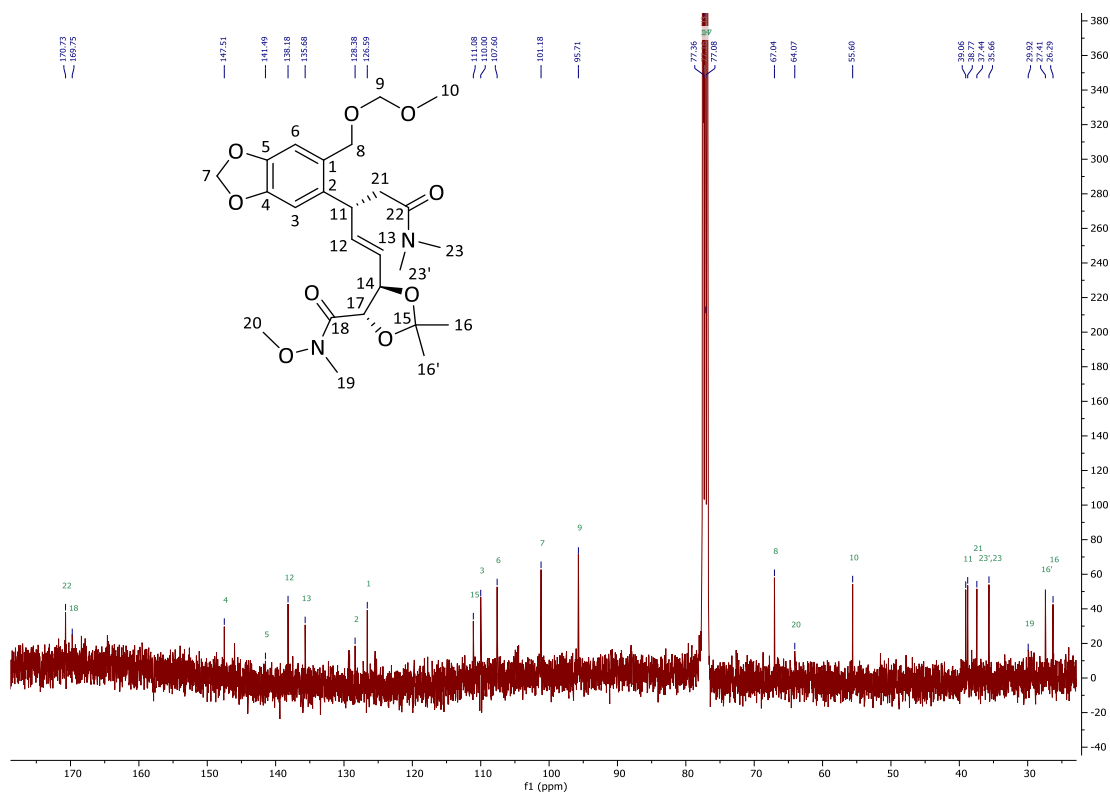


Abbildung 54: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Eschenmoser-Produkt Dioxolan (222).

**(4*S*,5*R*)-5-((*R,E*)-3-(6-Cyanobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-(dimethylamino)-5-oxopent-1-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (266)**

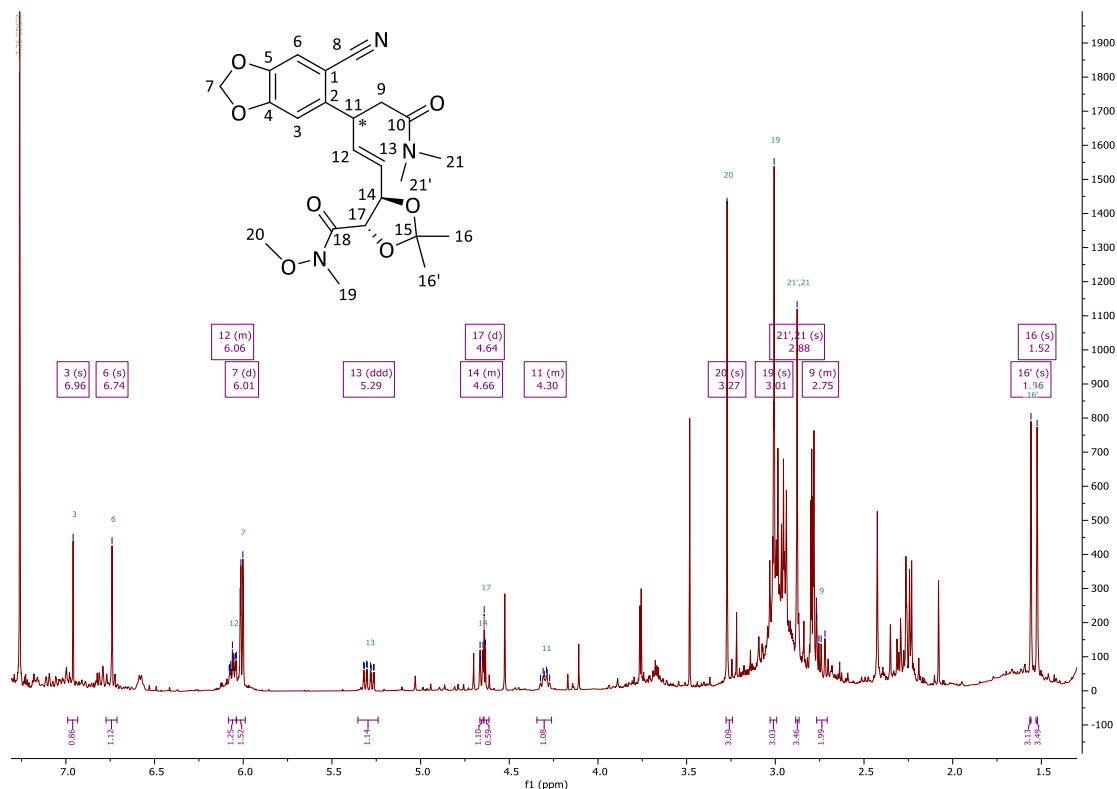


Abbildung 55: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Eschenmoser-Produkt (4*S*,5*R*)-Cyano-Dioxolan (266).

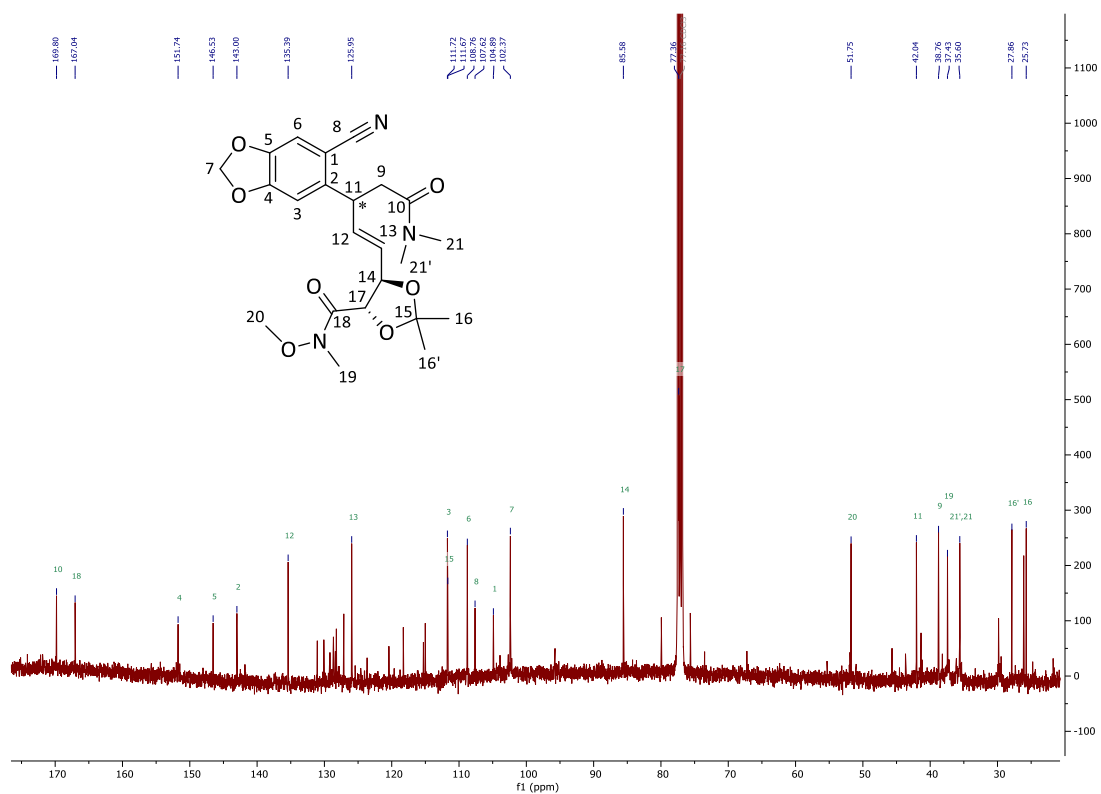


Abbildung 56: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Eschenmoser-Produkt (4*S*,5*R*)-Cyano-Dioxolan (266).

**(2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-((*R*,*E*)-5-(Dimethylamino)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxopent-1-en-1-yl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (272)**

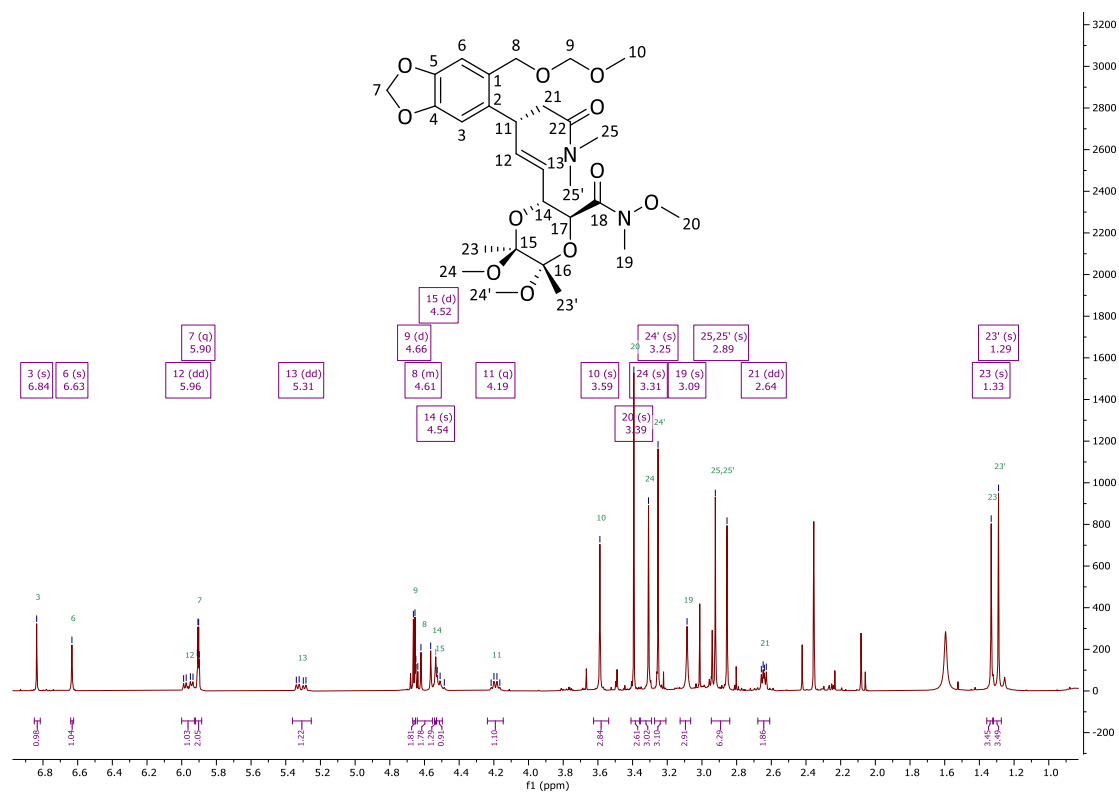


Abbildung 57: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Eschenmoser-Produkt Dioxan (272).

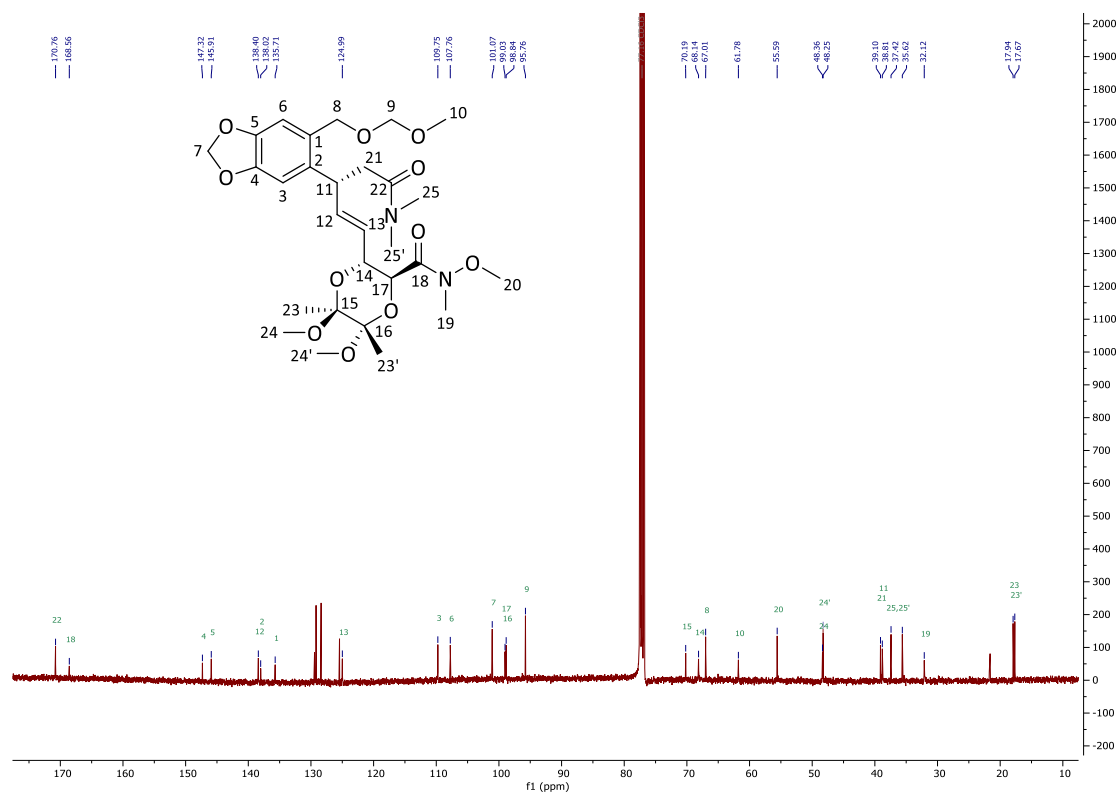


Abbildung 58: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Eschenmoser-Produkt Dioxan (272).

**(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-Iod((2*S*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (**223**)**

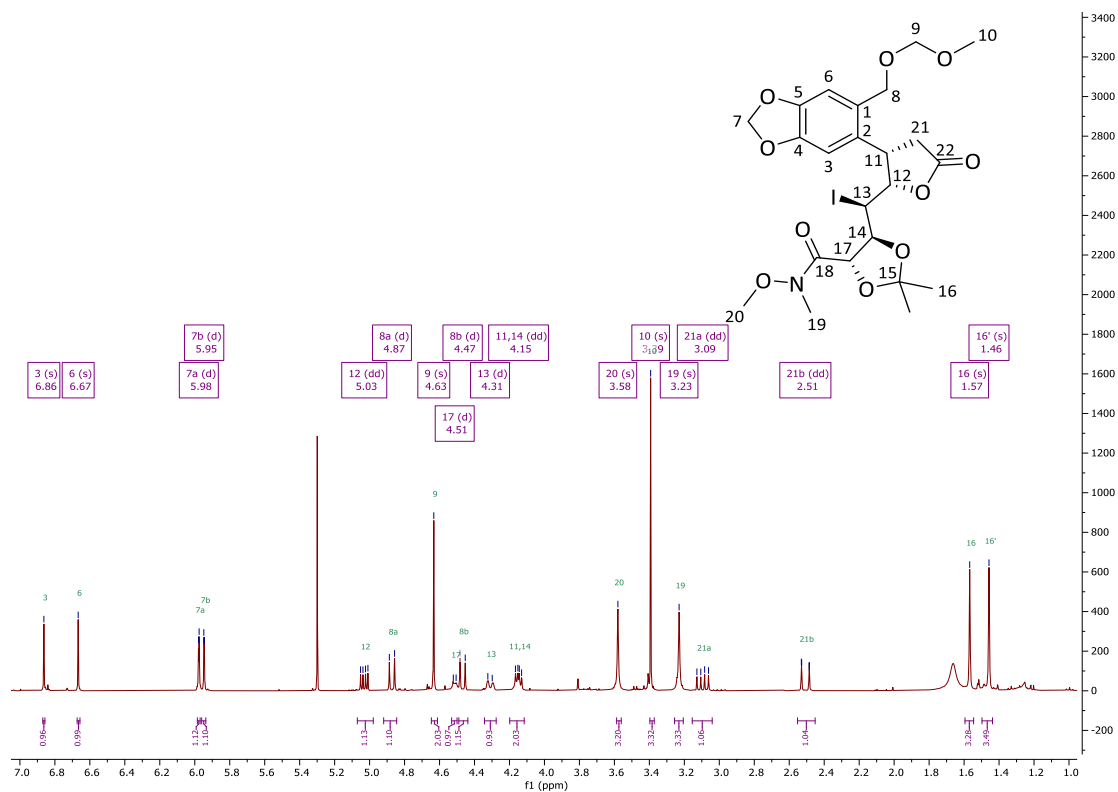


Abbildung 59:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Iodlacton Dioxolan (**223**).

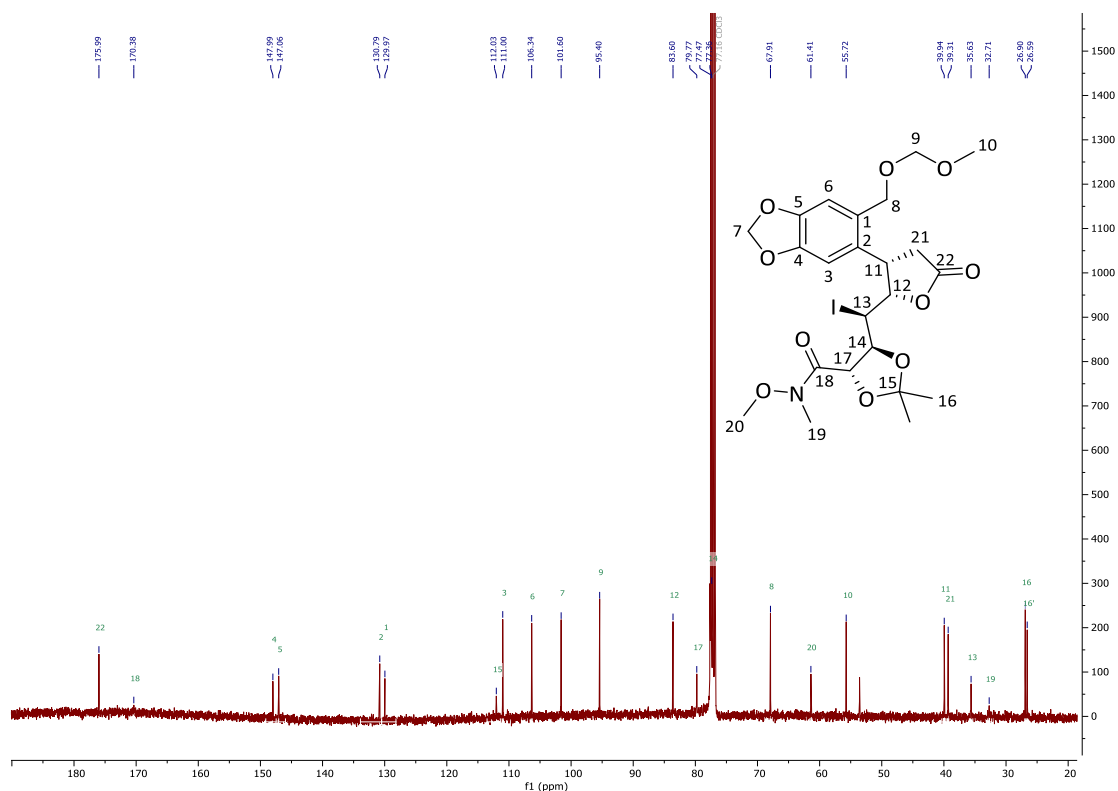


Abbildung 60:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Iodlacton Dioxolan (**223**).

**(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-Iod((2*R*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (**223**)**

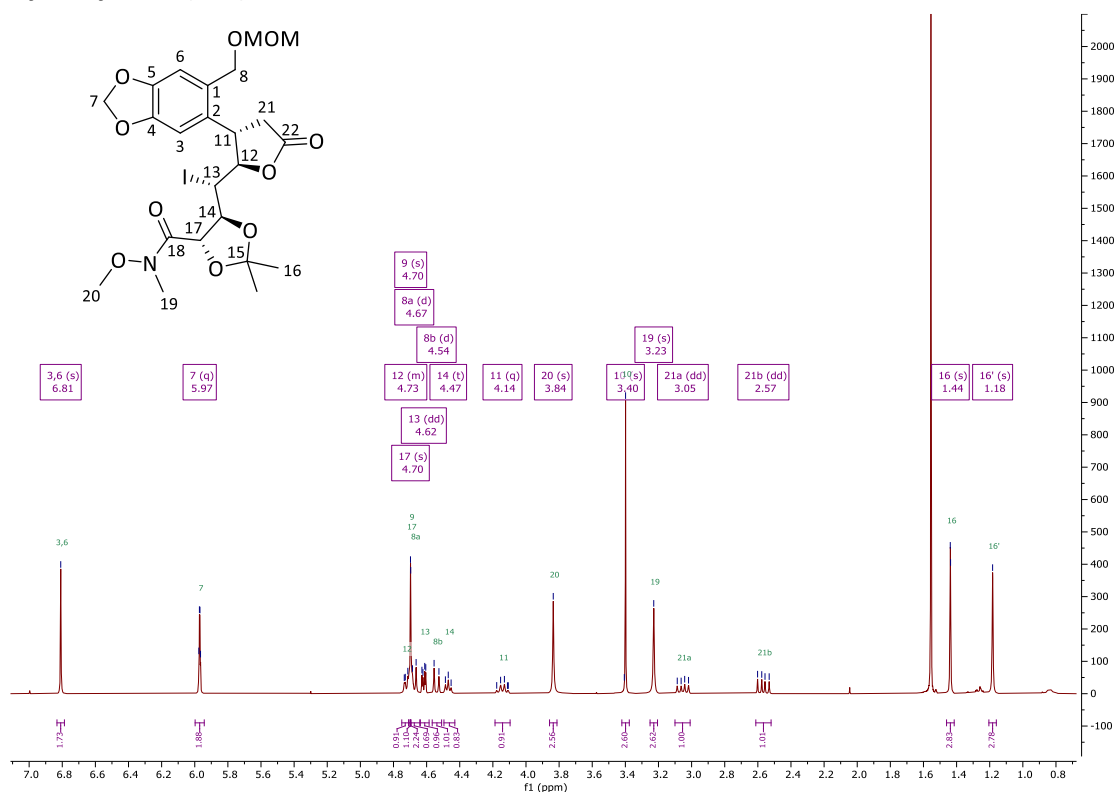


Abbildung 61: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Iodlacton Dioxolan (**223**).

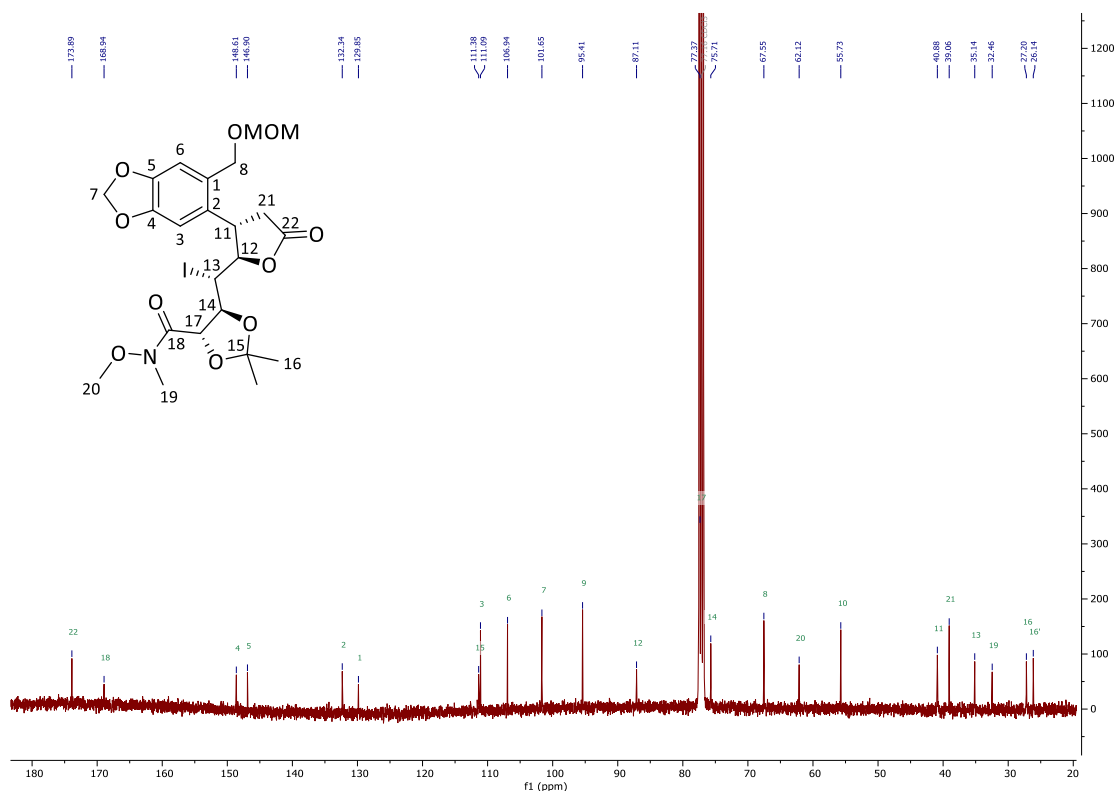


Abbildung 62: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Iodlacton Dioxolan (**223**).

**(2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-3-((*R*)-Iod((2*R*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo-[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carboxamid-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid **274****

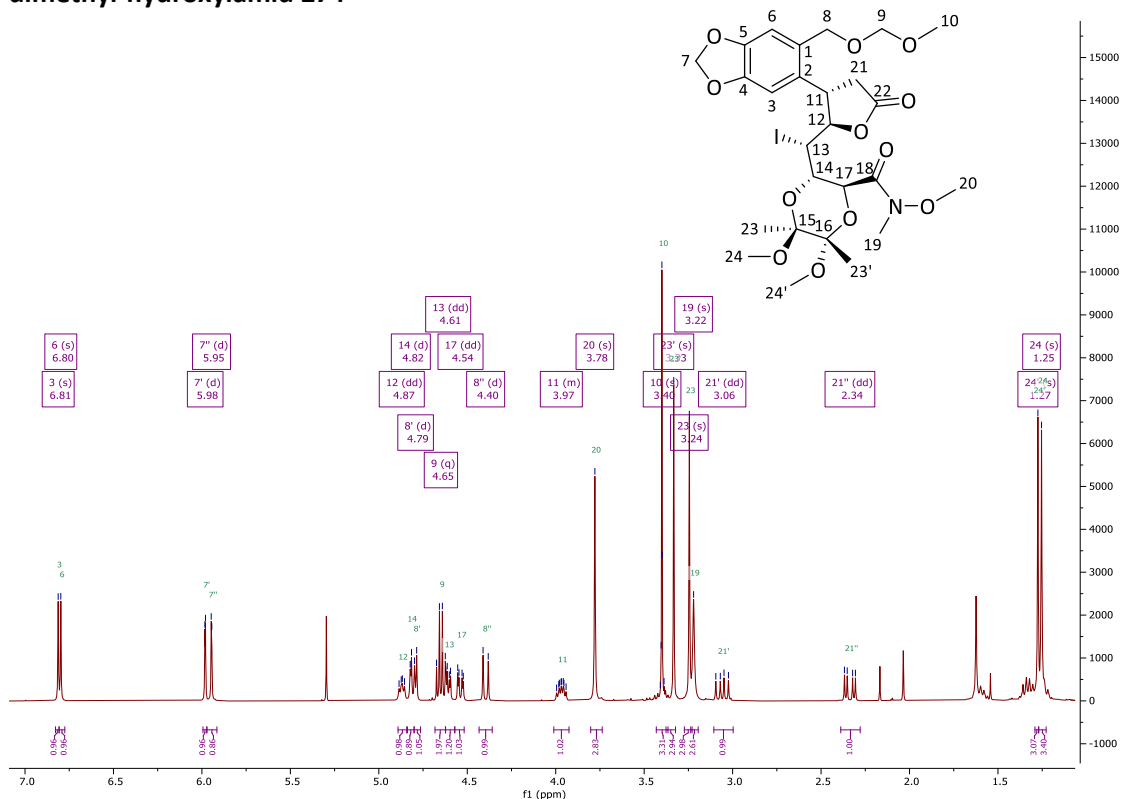


Abbildung 63:  $^1\text{H-NMR}$  400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Dioxan (**274**).

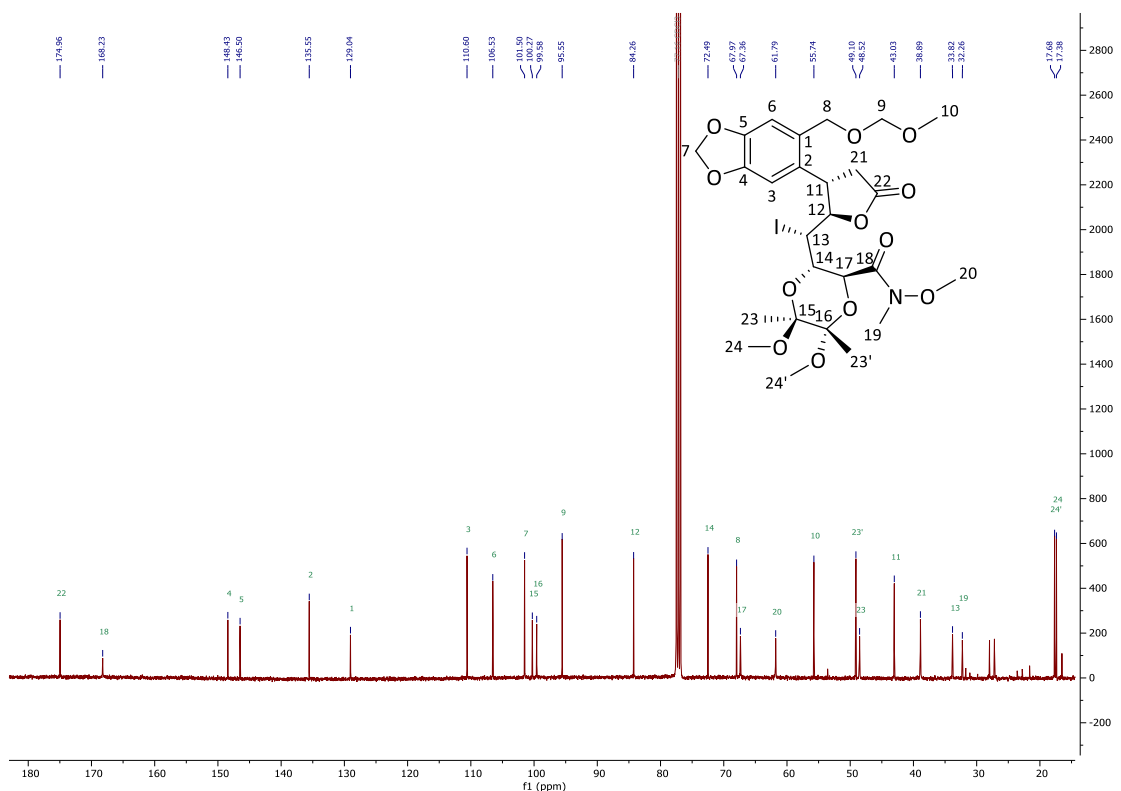


Abbildung 64:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodlacton Dioxan (**274**).

**(2S,3S,5S,6S)-3-((S)-Iod((2S,3S)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo-[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-carboxamid-N,O-dimethyl-hydroxylamid 274**

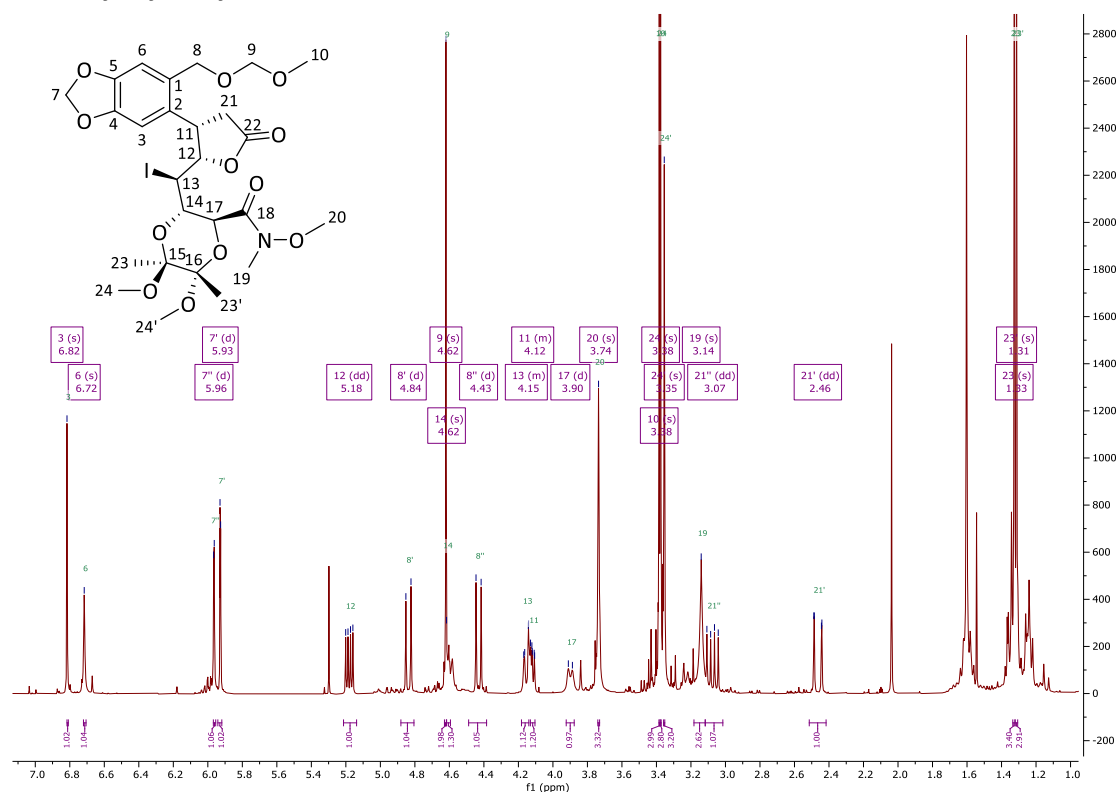


Abbildung 65:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Iodlacton Dioxan (**274**).

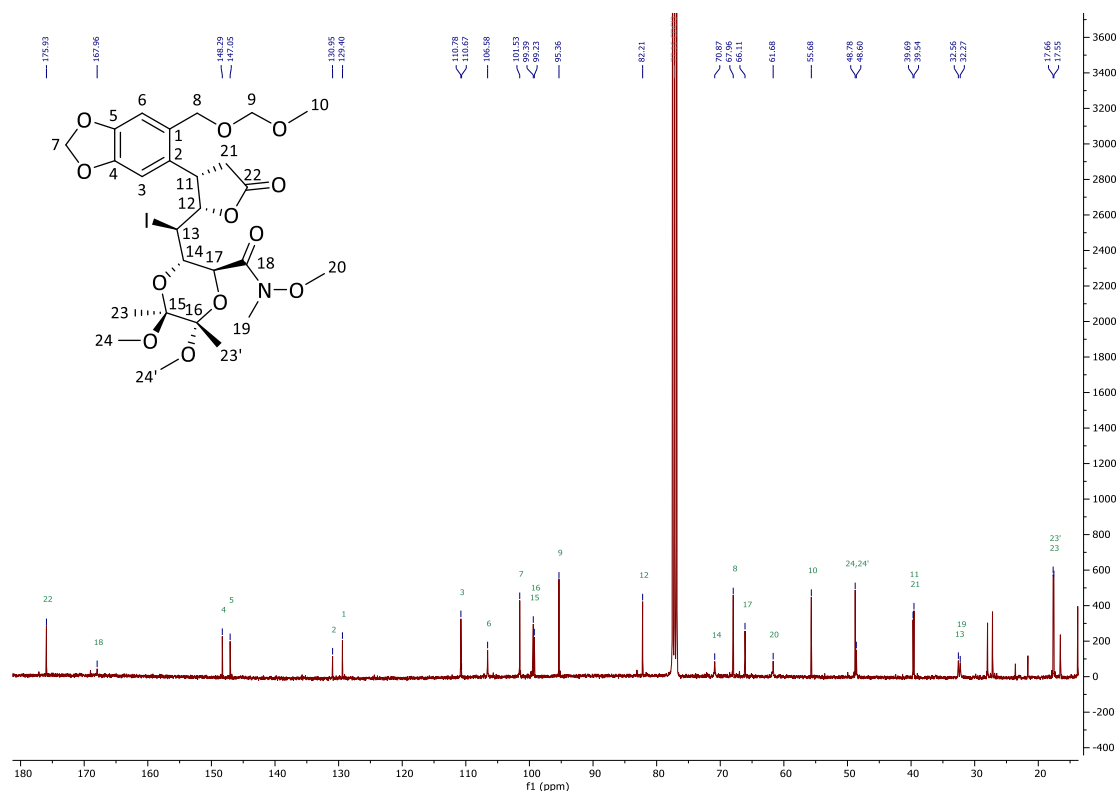


Abbildung 66:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Iodlacton Dioxan (**274**).

**(4*S*,5*S*)-5-((*S*)-((2*S*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)iodomethyl)-4-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (275)**

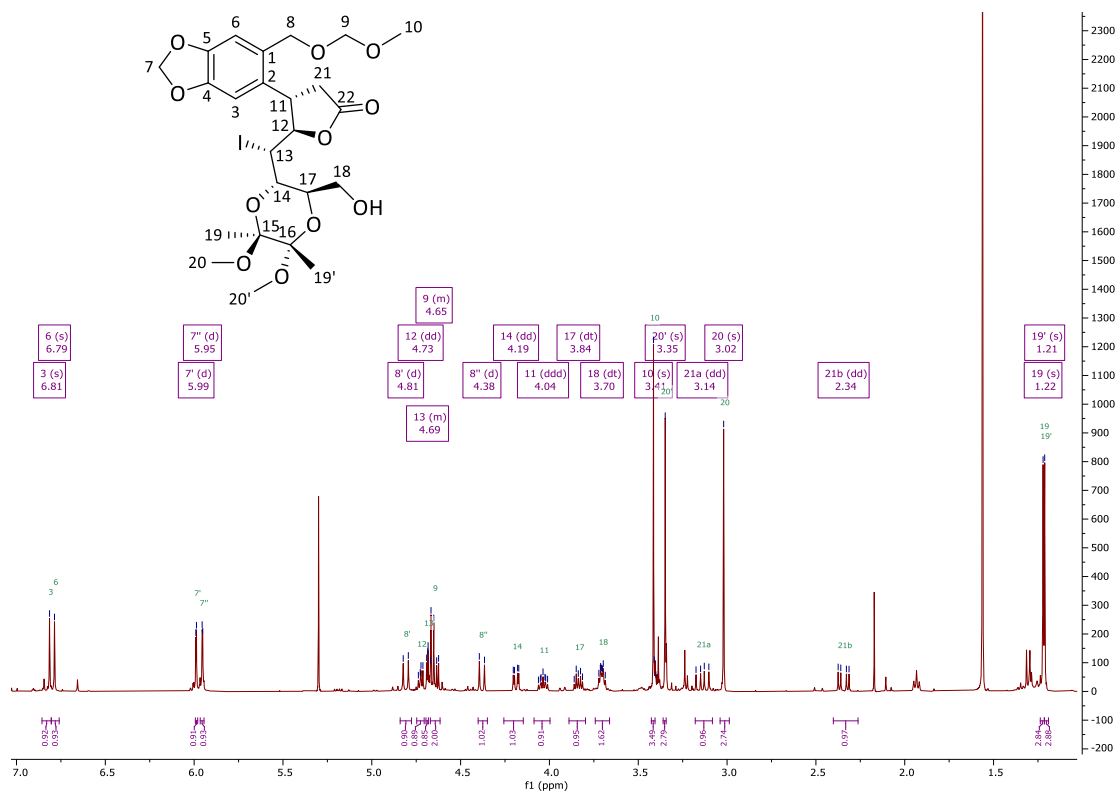


Abbildung 67:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodolacton Dioxolan (275).

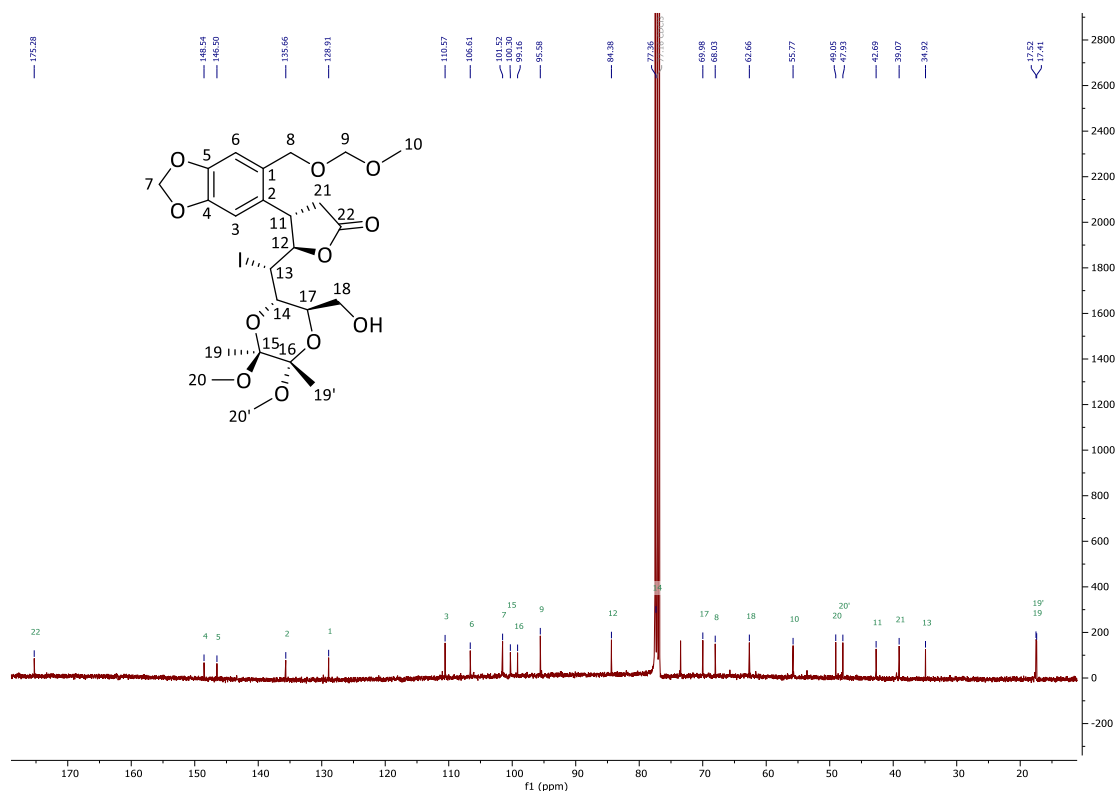


Abbildung 68:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , anti-Iodolacton Dioxolan (275).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (**224**)**

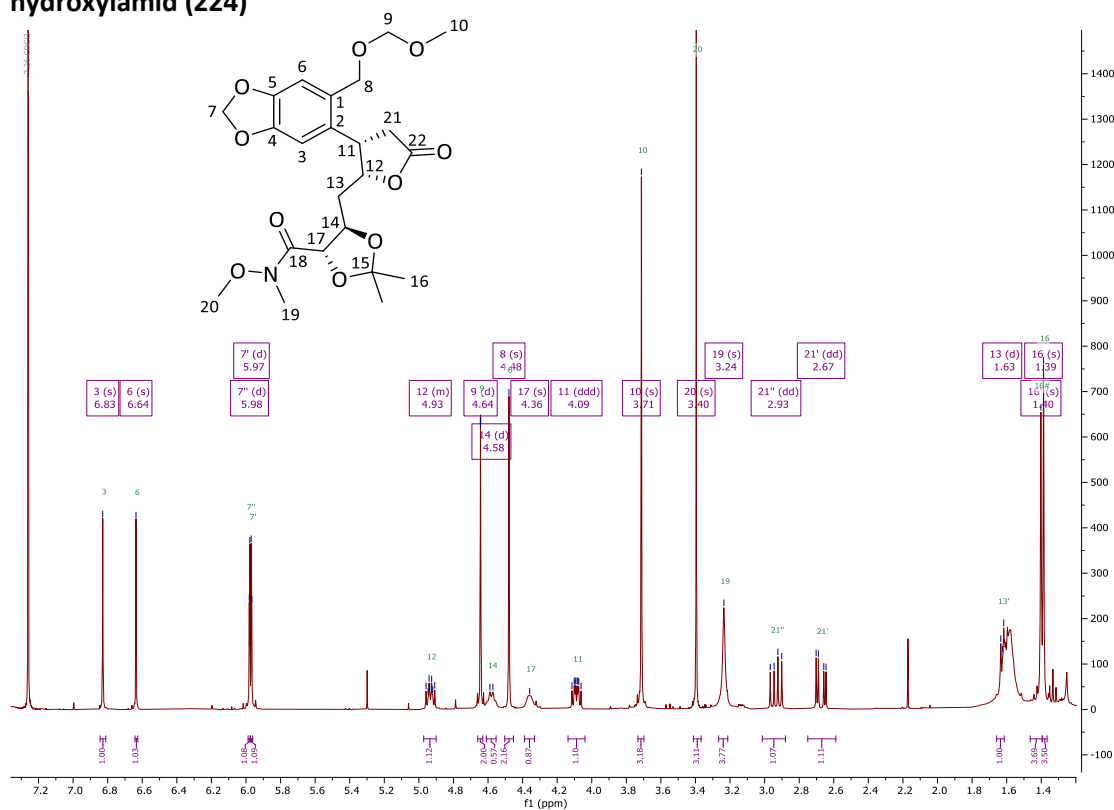


Abbildung 69: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn*-Lacton Dioxolan (**224**).

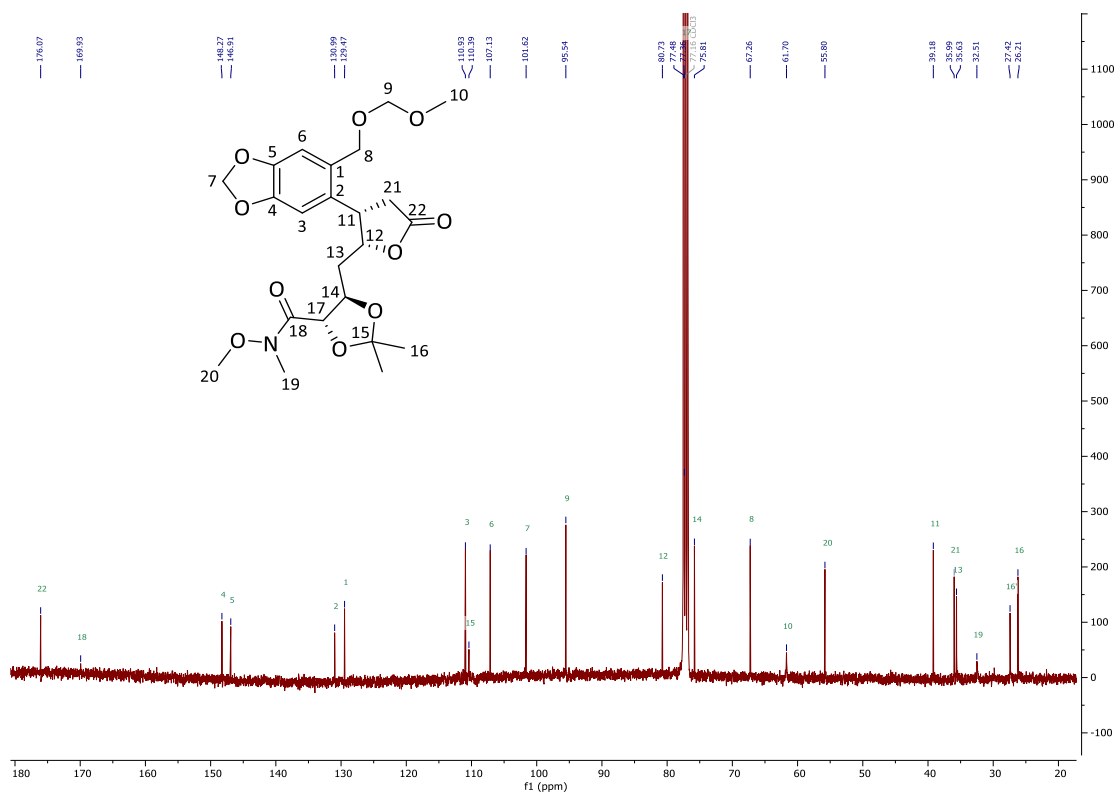


Abbildung 70: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn*-Lacton Dioxolan (**224**).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (**224**)**

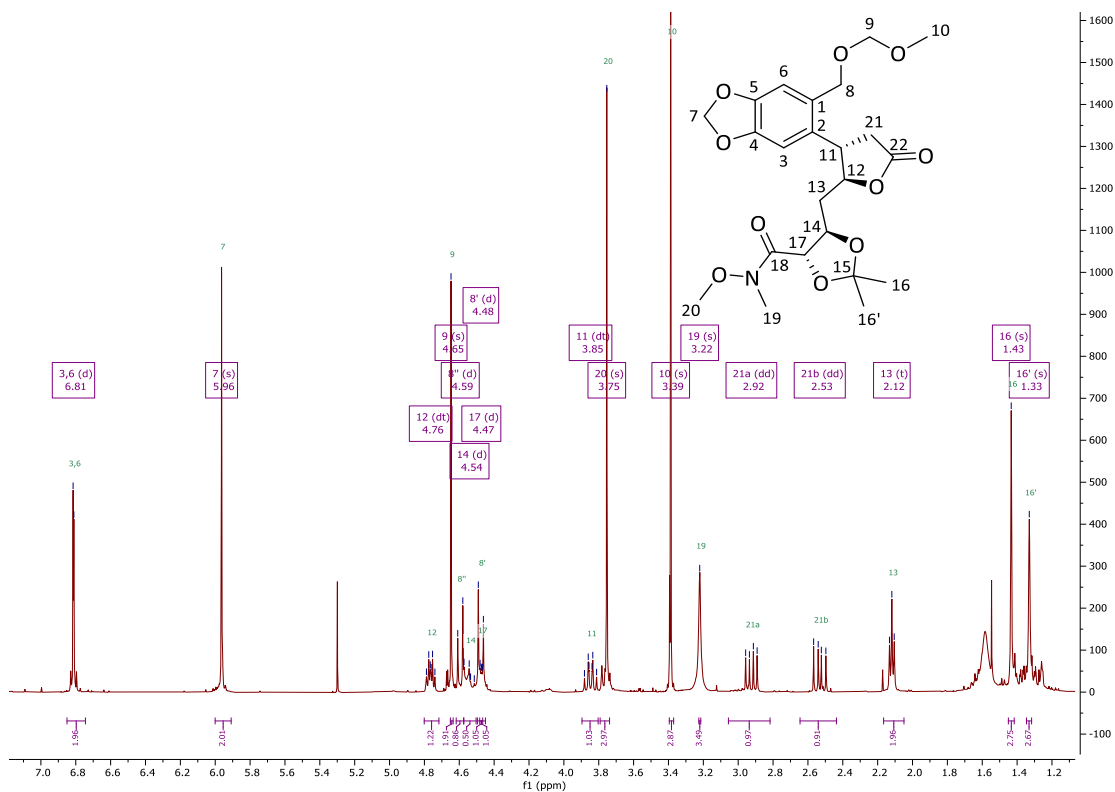


Abbildung 71:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Dioxolan (**224**).

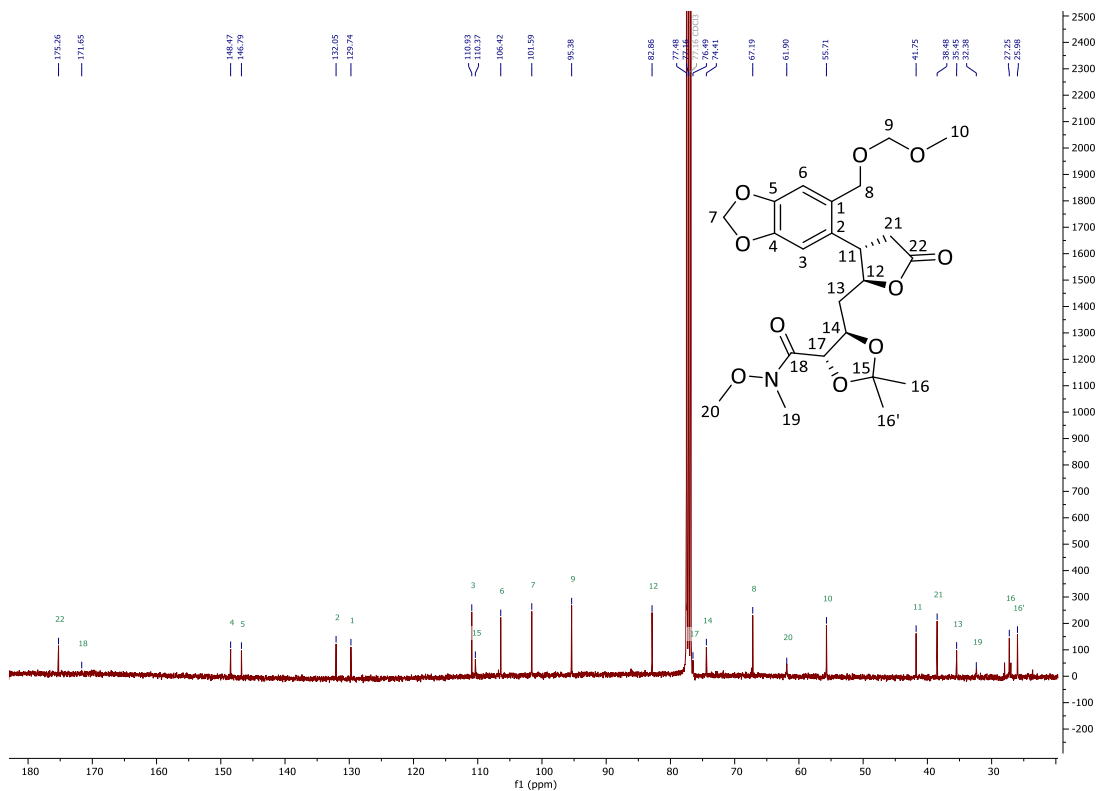


Abbildung 72:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , anti-Lacton Dioxolan (**224**).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-Formylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (271)**

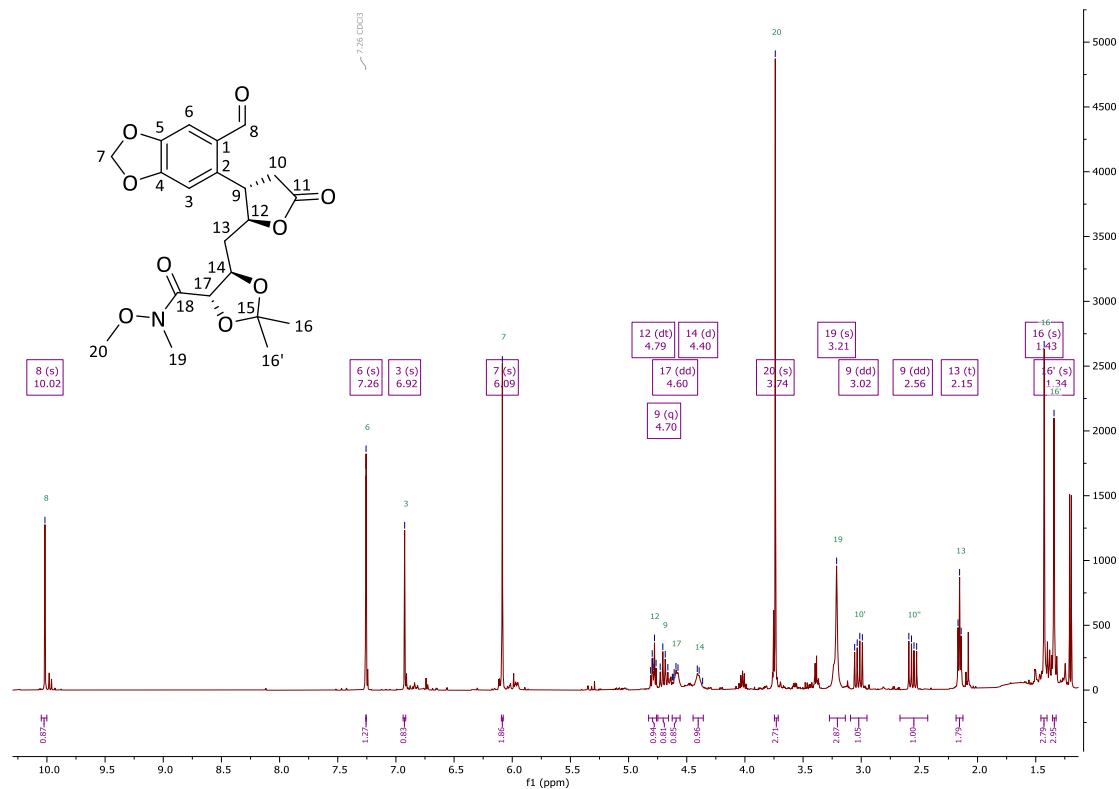


Abbildung 73: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Aldehyd Dioxolan (271).

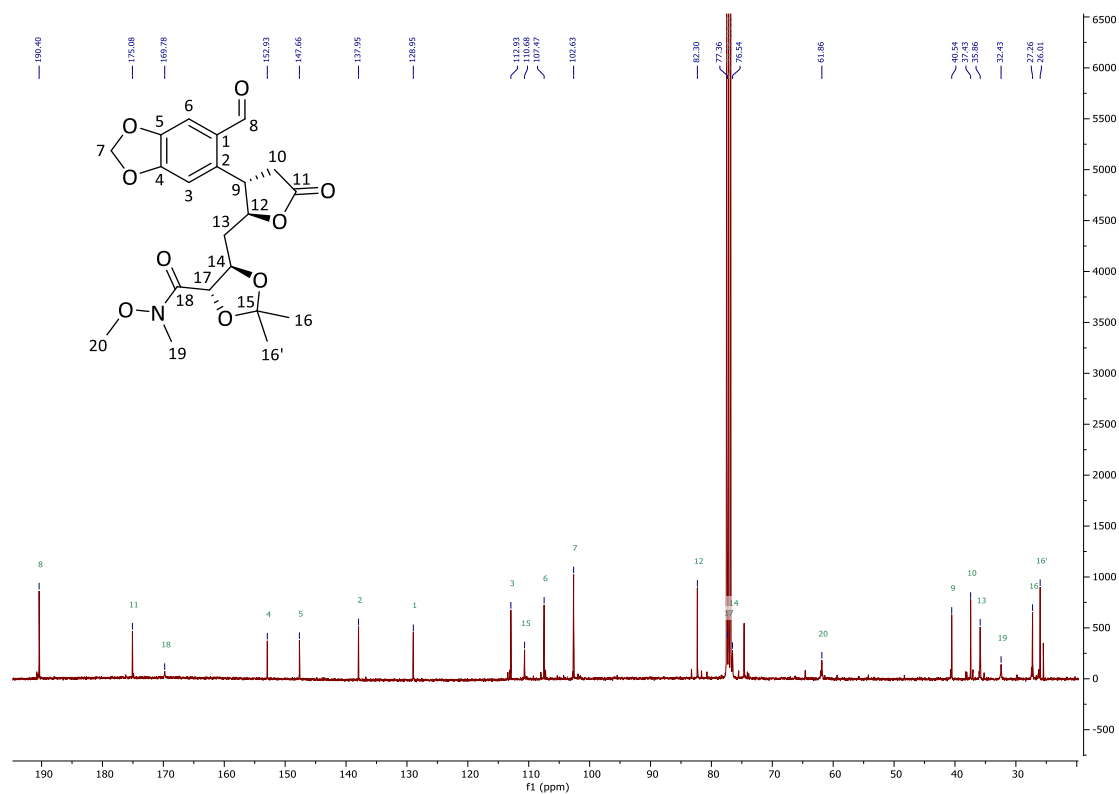


Abbildung 74: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Aldehyd Dioxolan (271).

**(4*S*,5*S*)-5-(((2*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-yl)methyl)-4-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (276)**

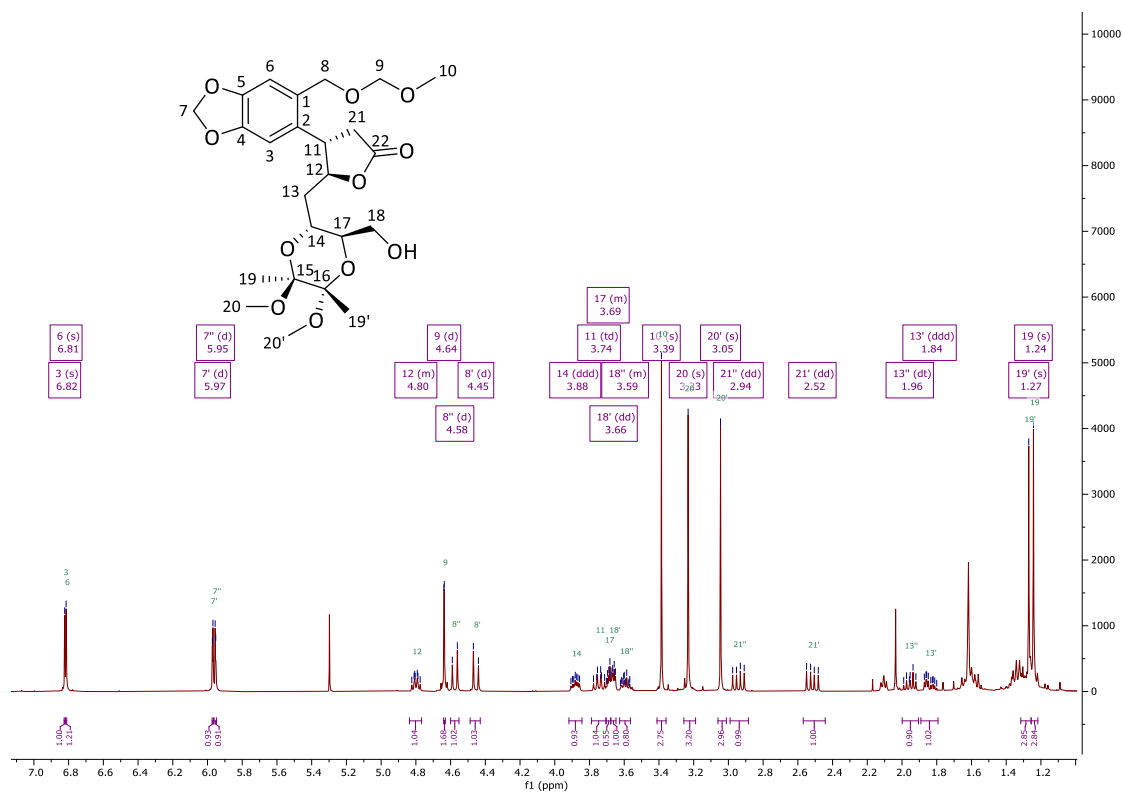


Abbildung 75: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Dioxan (276).

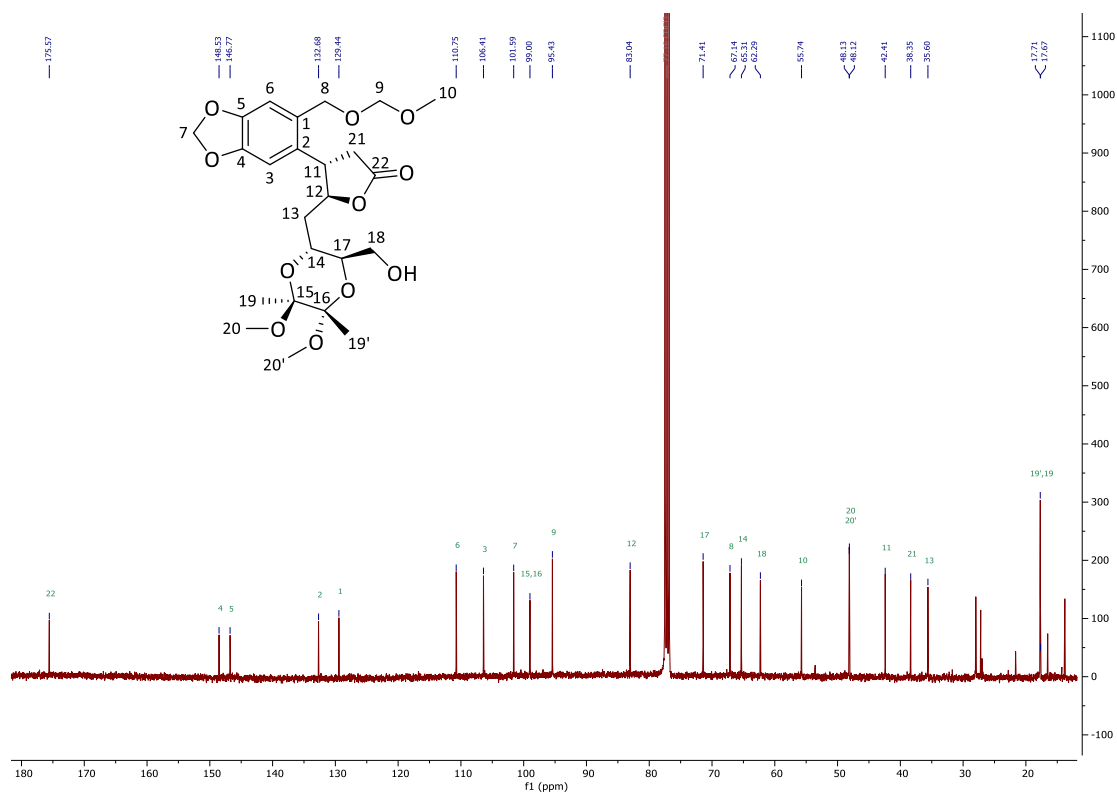
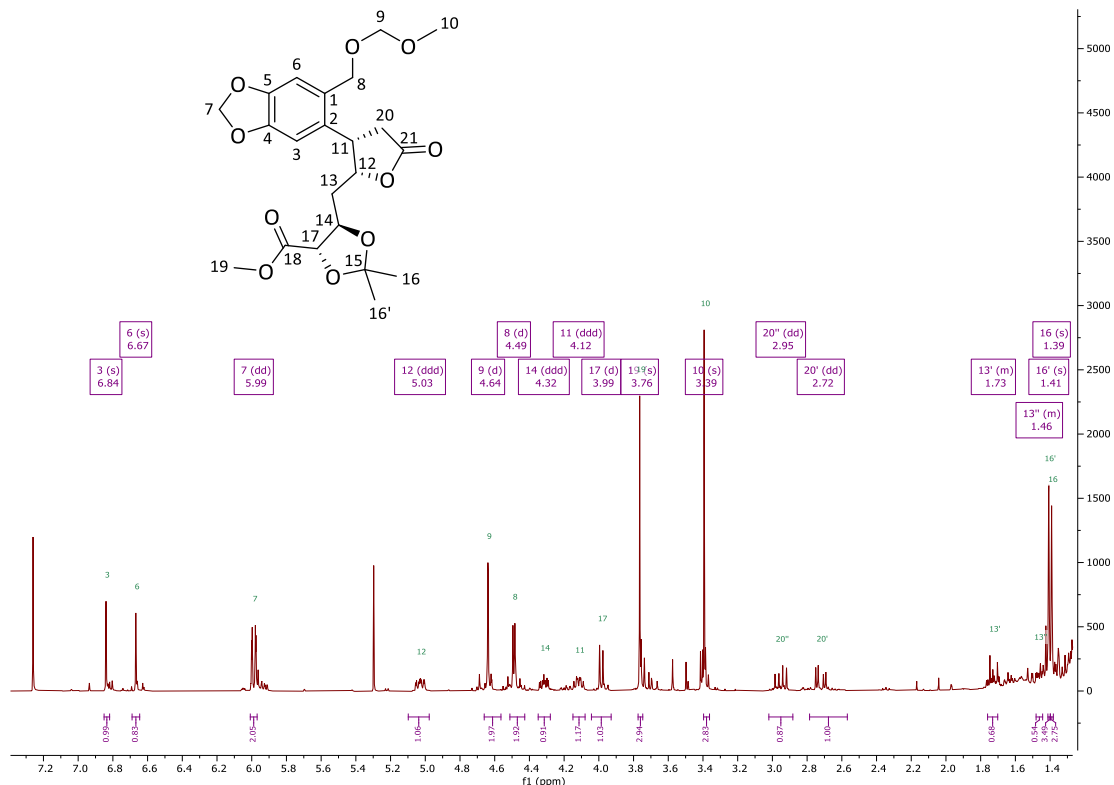
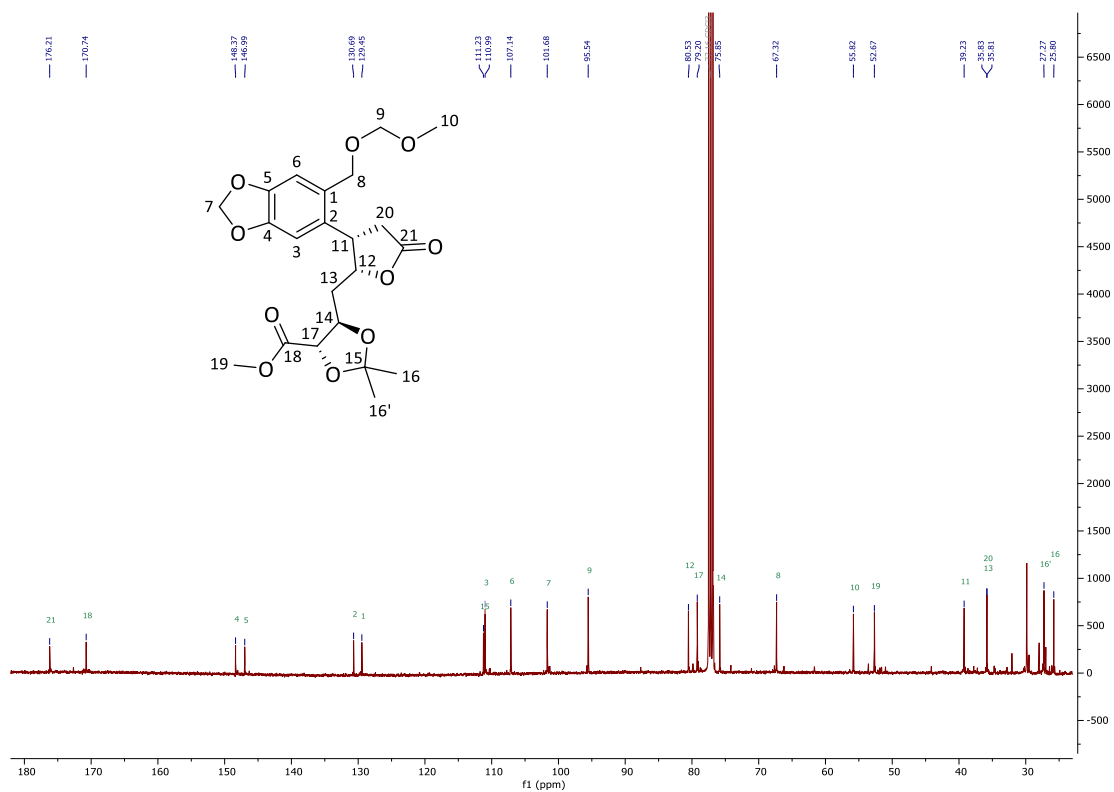


Abbildung 76: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Dioxan (276).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-((Methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäuremethylester (284)**Abbildung 77:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Methylester *syn*-Lacton Dioxolan (284).Abbildung 78:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Methylester *syn*-Lacton Dioxolan (284).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-(Brommethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (**225**)**

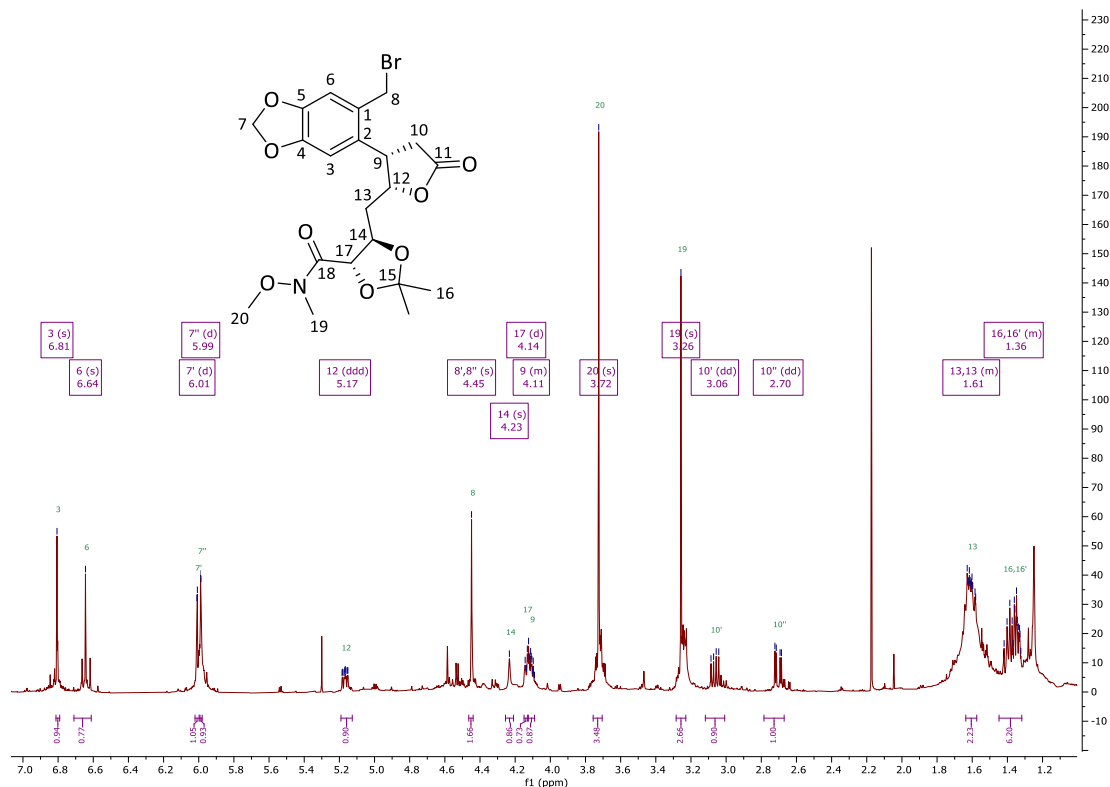


Abbildung 79:  $^1\text{H-NMR}$  600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Lacton Etherspaltung Dioxolan (**225**).

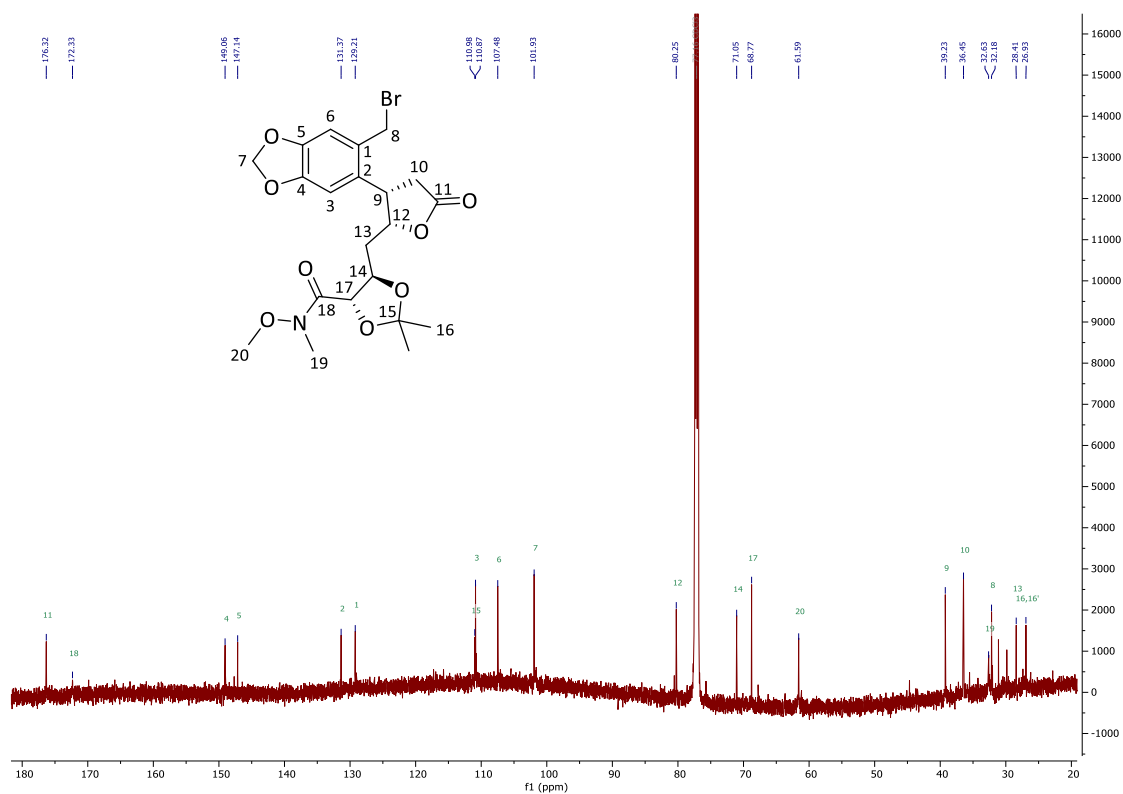
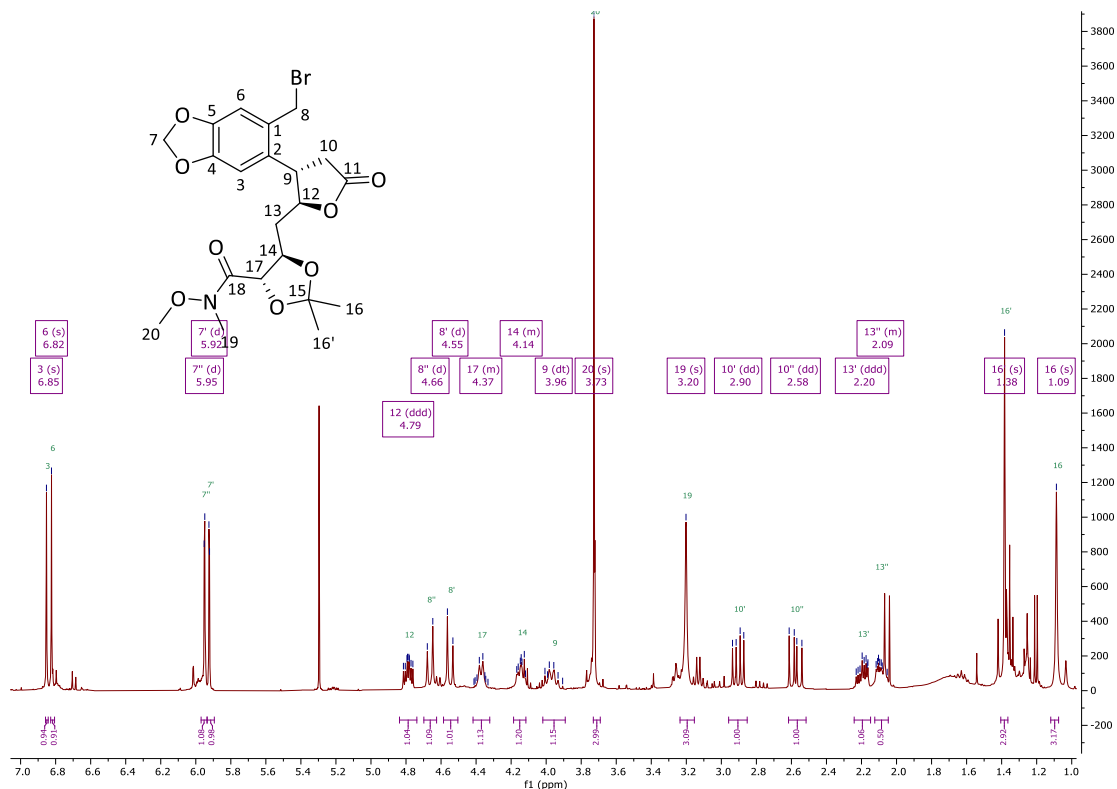
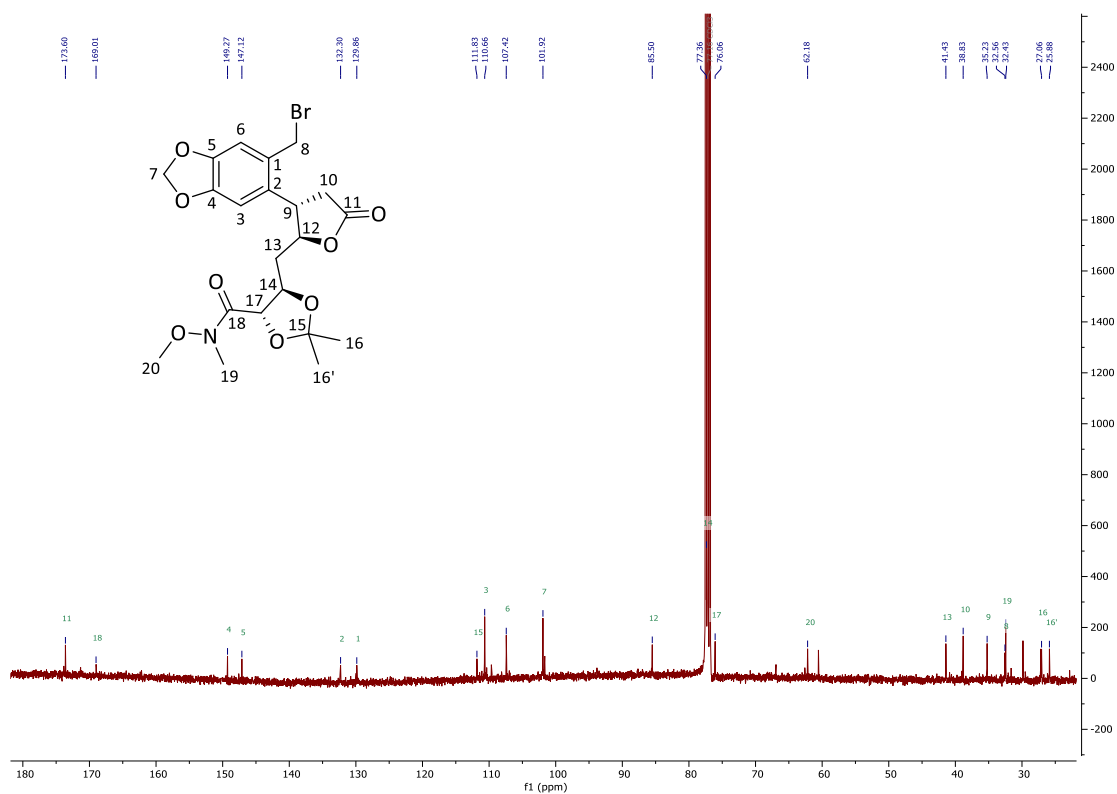


Abbildung 80:  $^{13}\text{C-NMR}$  151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Lacton Etherspaltung Dioxolan (**225**).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-(Brommethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (**225**)**Abbildung 81: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Etherspaltung Dioxolan (**225**).Abbildung 82: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Etherspaltung Dioxolan (**225**).

**(4*S*,5*R*)-5-(2-((*S*)-6-Allyl-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-7-on)-2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (226)**

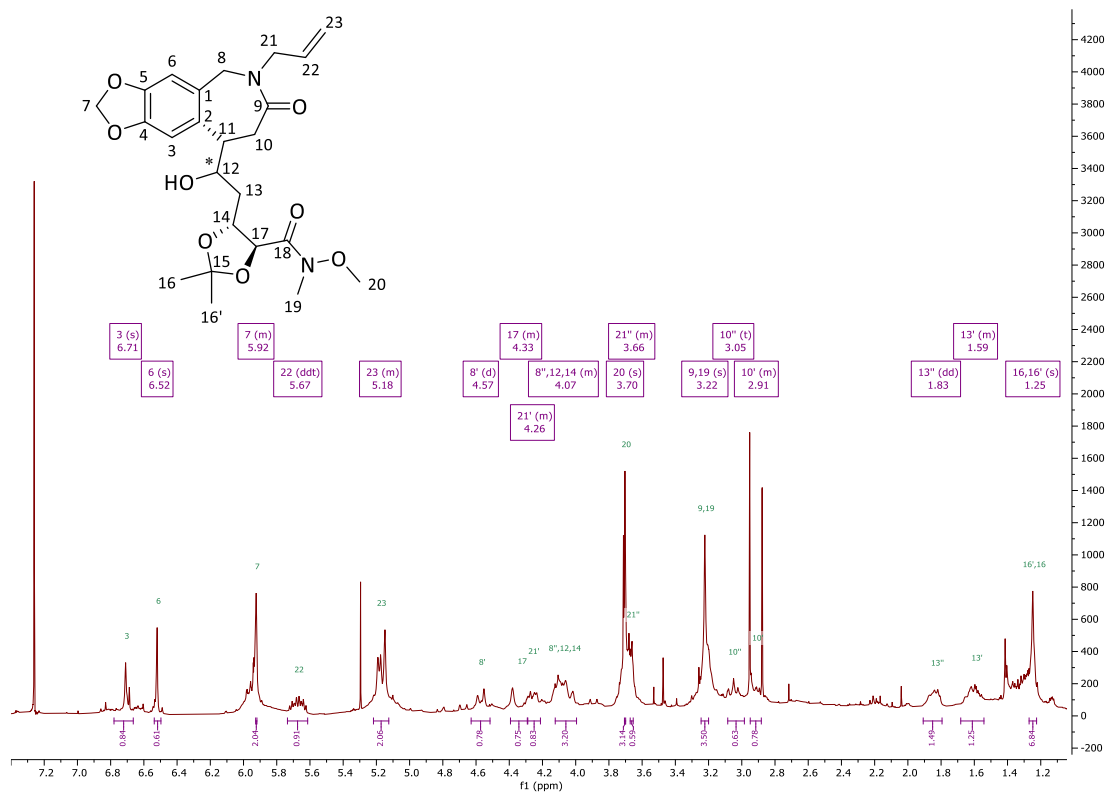


Abbildung 83: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Azepin Dioxolan (226).

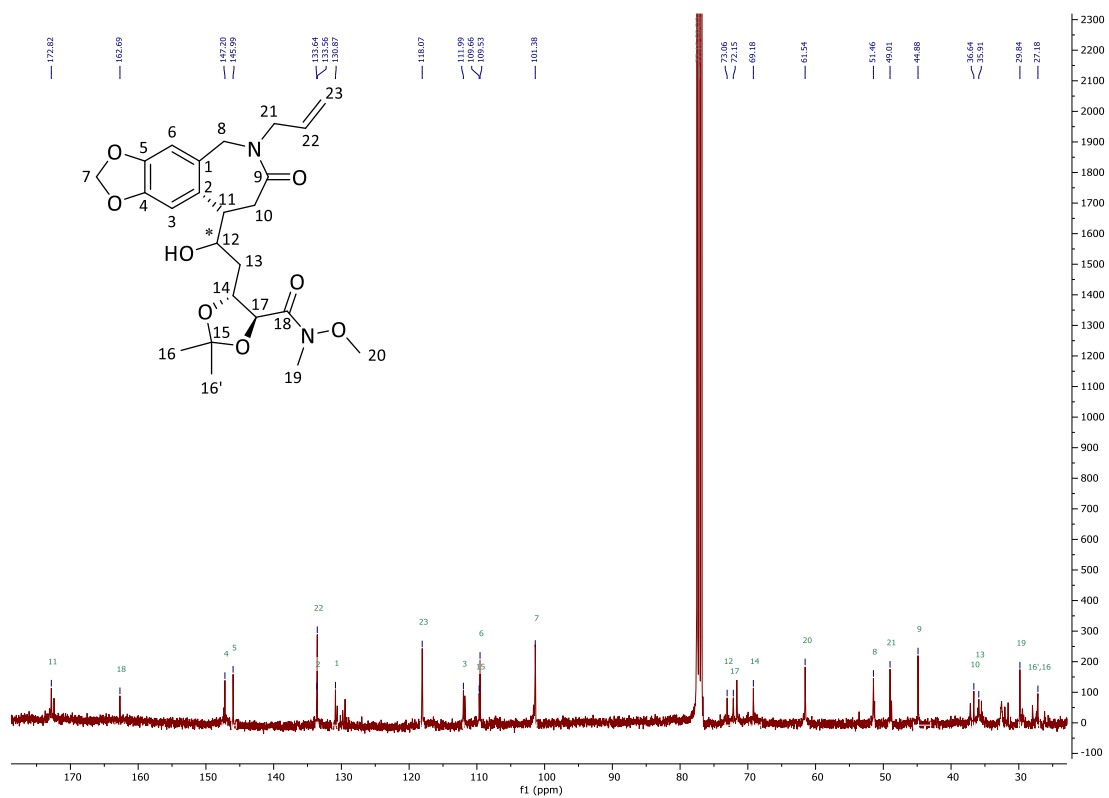


Abbildung 84: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Azepin Dioxolan (226).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (289)**

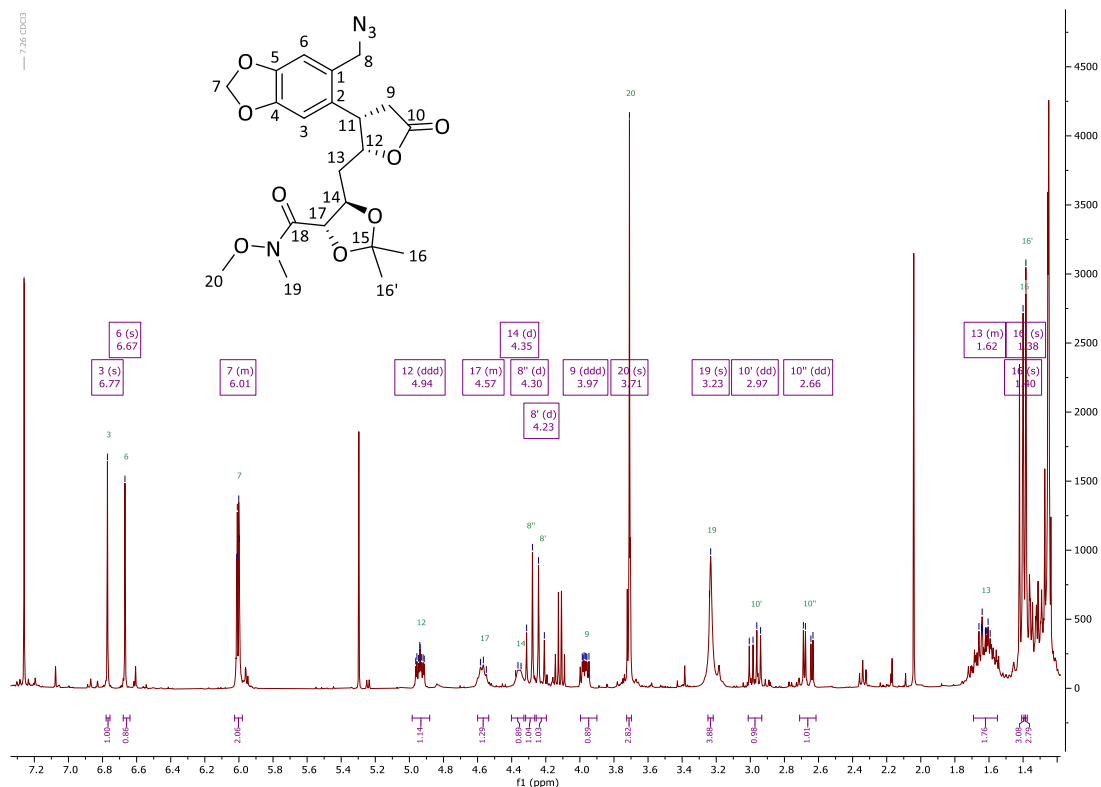


Abbildung 85:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Lacton Azid Dioxolan (289).

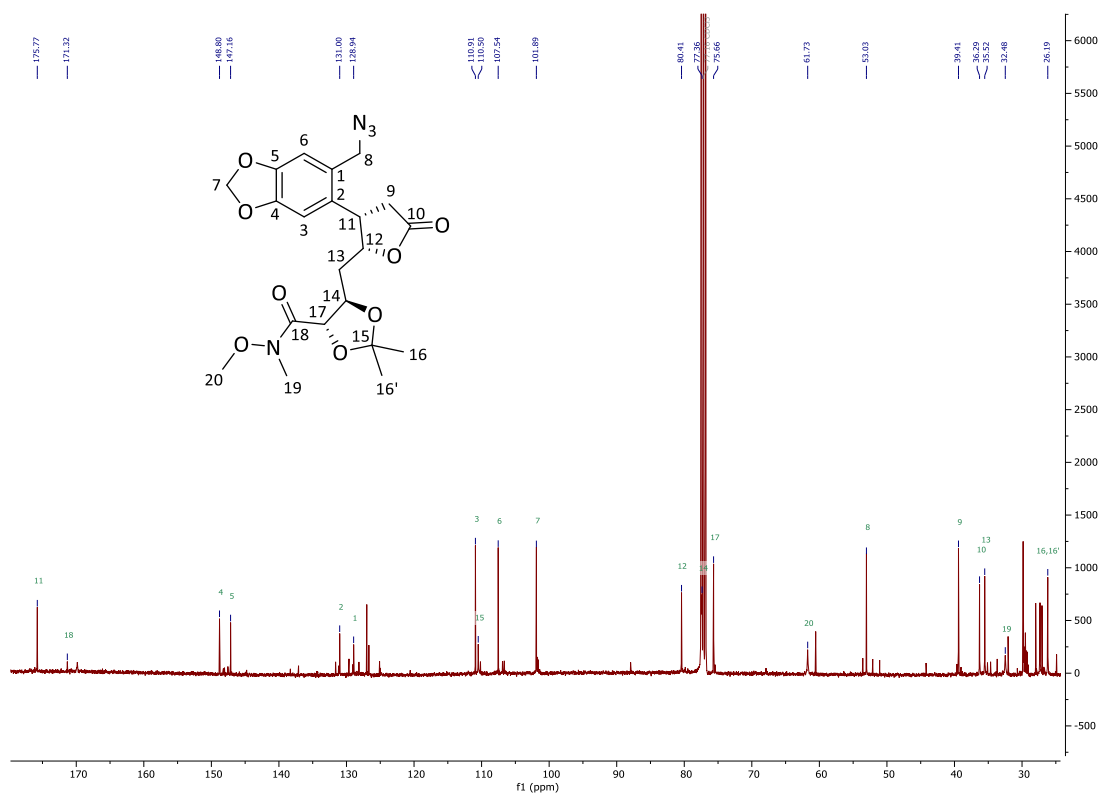


Abbildung 86:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Lacton Azid Dioxolan (289).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (**289**)**

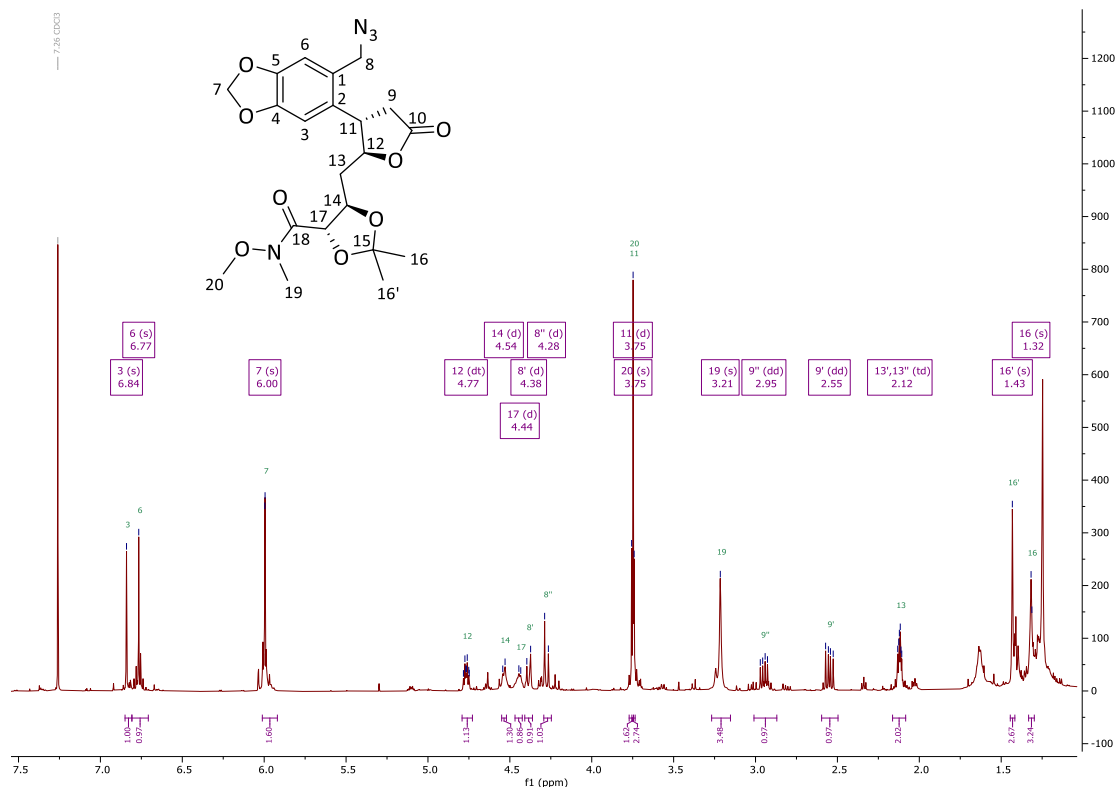


Abbildung 87:  $^1\text{H-NMR}$  600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *anti*-Lacton Azid Dioxolan (**289**).

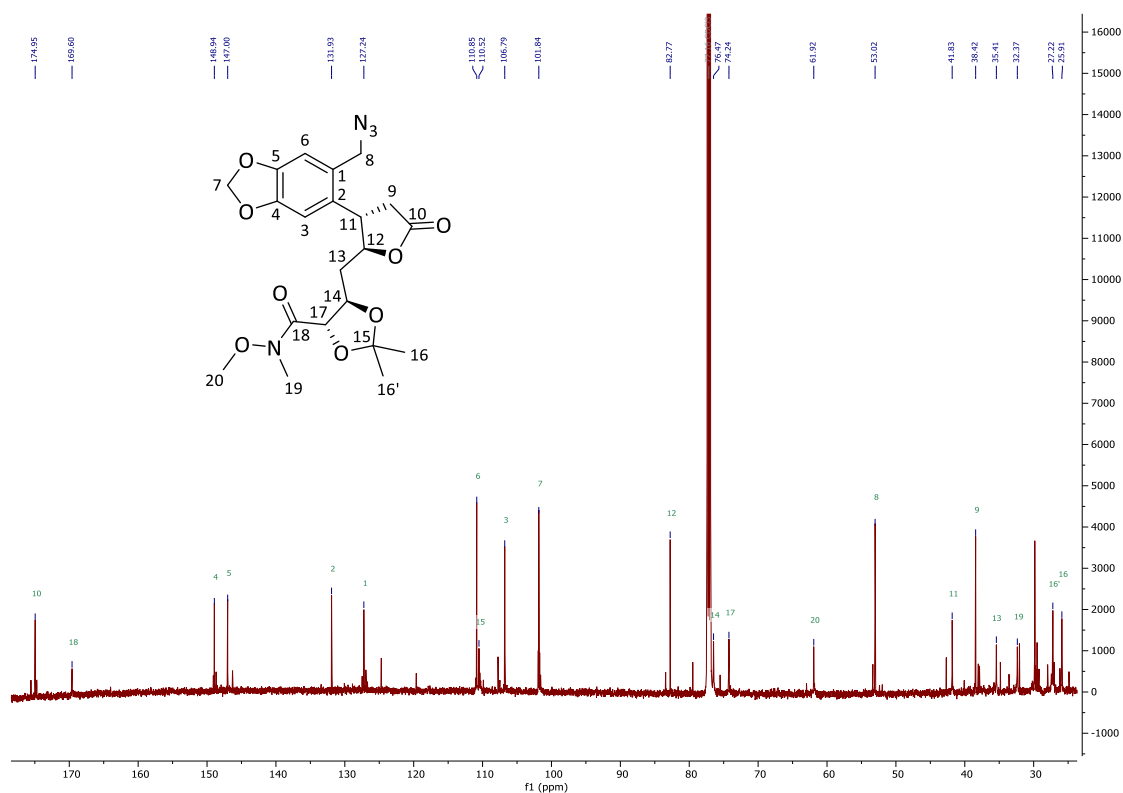
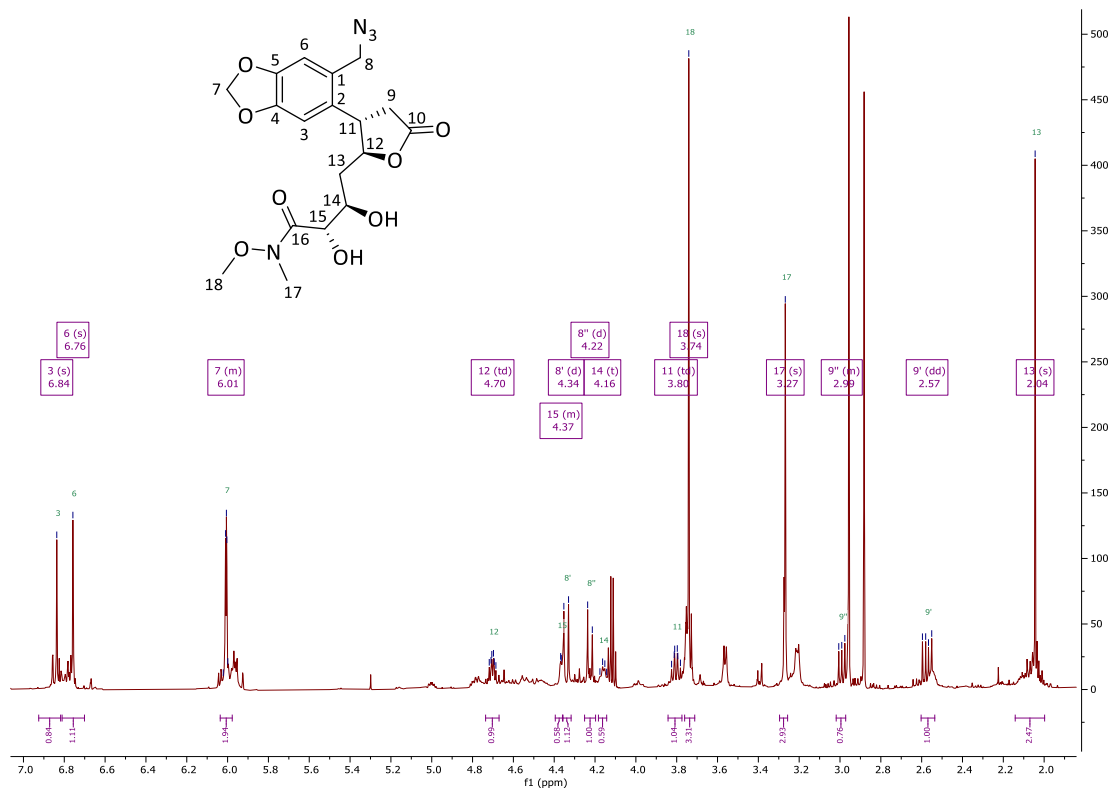
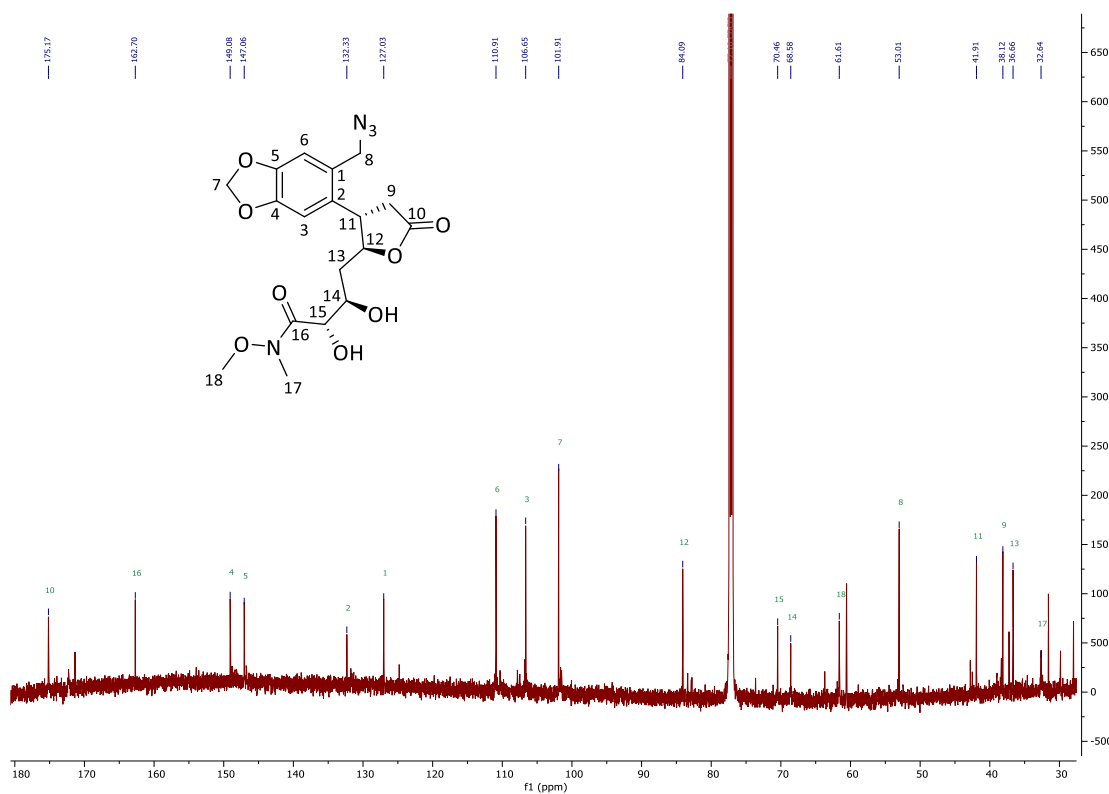


Abbildung 88:  $^{13}\text{C-NMR}$  151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *anti*-Lacton Azid Dioxolan (**289**).

**(2*S*,3*R*)-4-((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-2,3-dihydroxy-butansäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (290)**Abbildung 89: <sup>1</sup>H-NMR 600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Azid Dioxolan (290).Abbildung 90: <sup>13</sup>C-NMR 151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Azid Dioxolan (290).

**(2*S*,3*R*)-4-((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-hydroxy-butansäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (291) CDCl<sub>3</sub>**

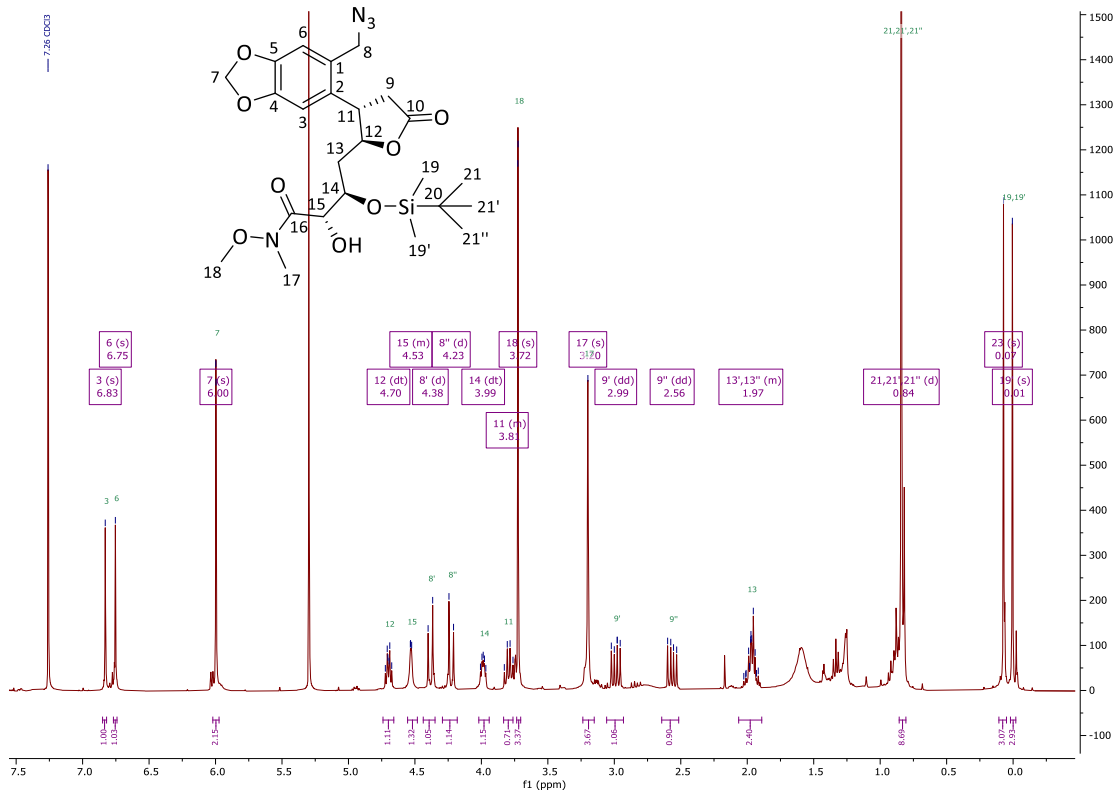


Abbildung 91: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Azid TBS-Schutz (291).

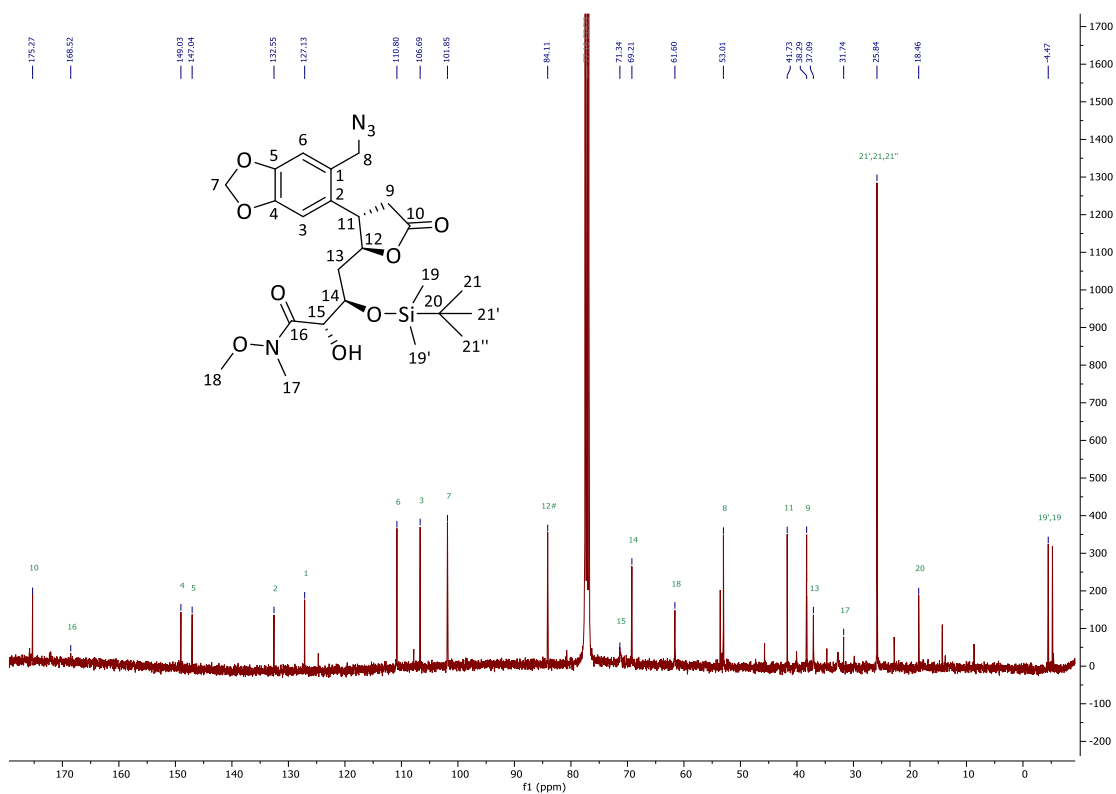


Abbildung 92: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Lacton Azid TBS-Schutz (291).

**(2S,3R)-4-((2S,3S)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-3-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-hydroxy-butansäure-N,O-dimethyl-hydroxylamid (291) DMSO**

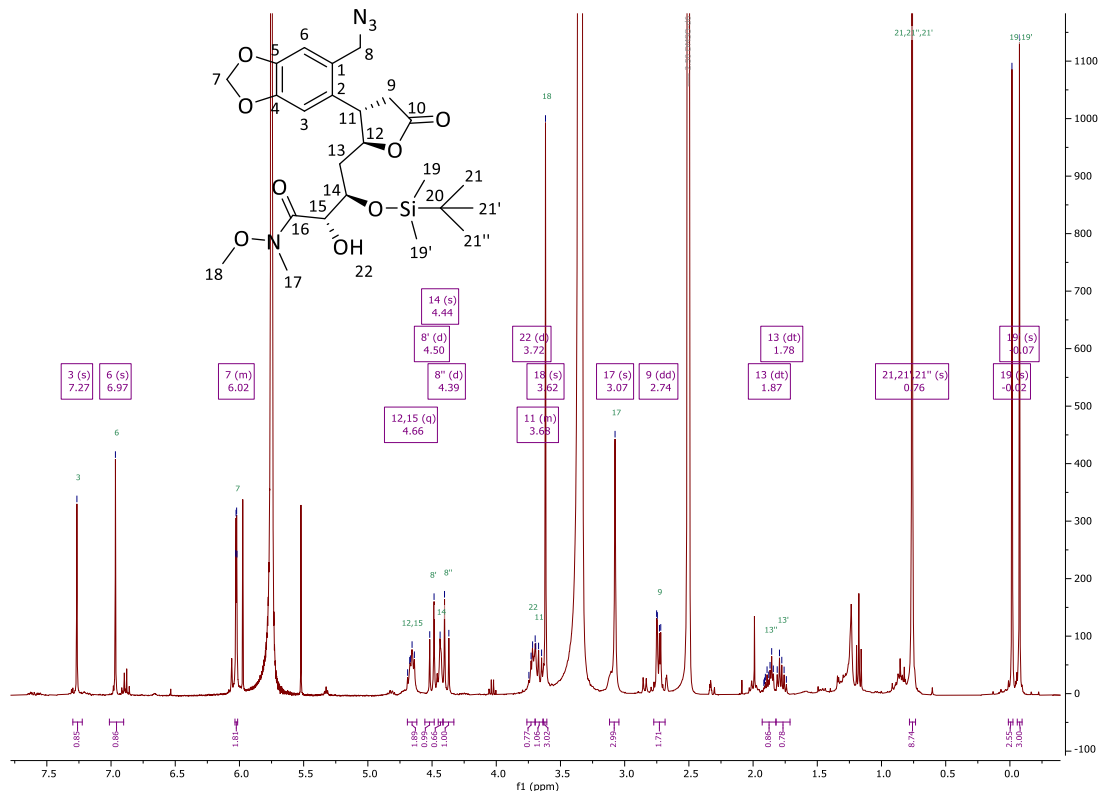


Abbildung 93: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, DMSO, anti-Lacton Azid TBS-Schutz (291).

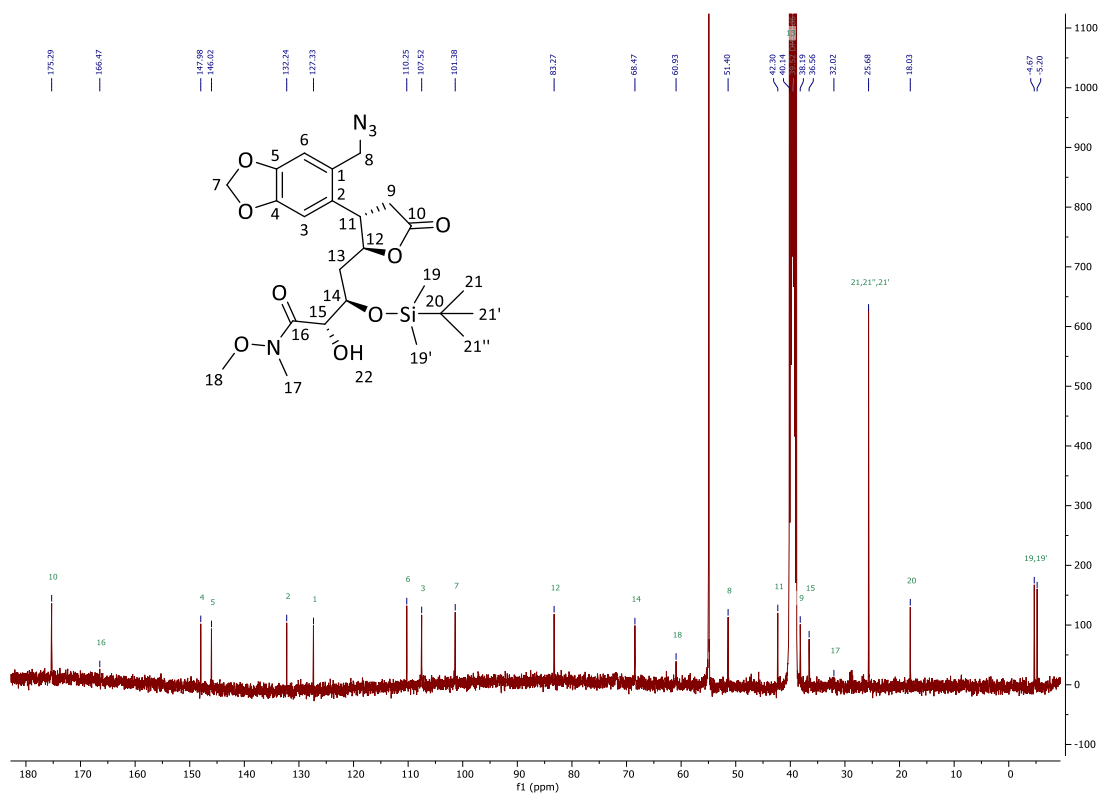


Abbildung 94: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, DMSO, anti-Lacton Azid TBS-Schutz (291).

**(2*S*,3*R*)-4-((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-2,3-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N,O*-dimethyl-hydroxylamid (292)**

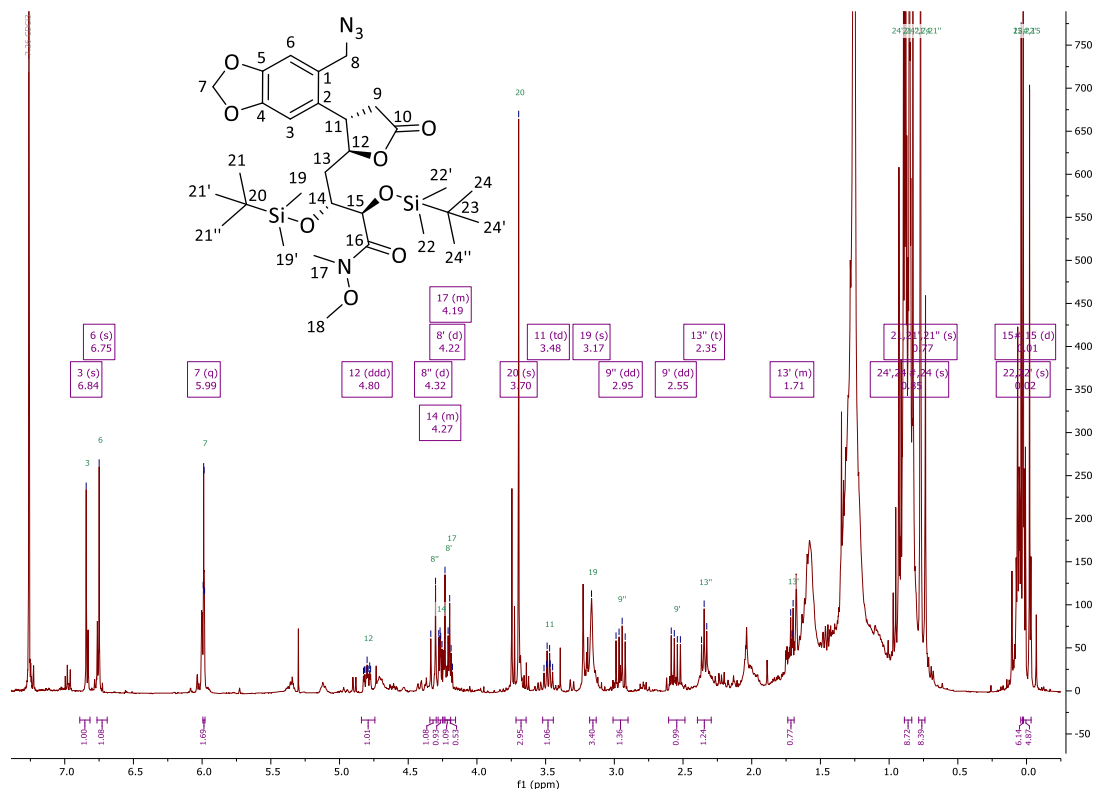


Abbildung 95:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *anti*-Lacton Azid TBS-Schutz (292).

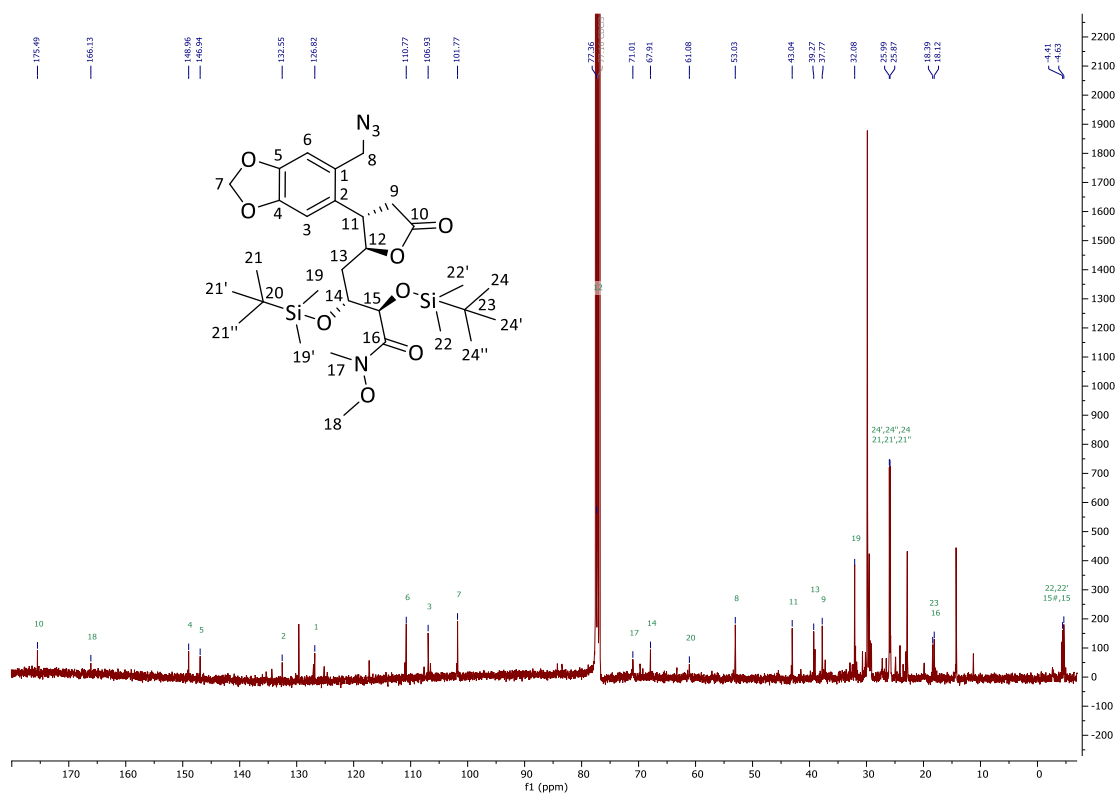


Abbildung 96:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *anti*-Lacton Azid TBS-Schutz (292).

**(4S,5S)-5-((S)-((2S,3S)-3-(6-(Bromomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)iodomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-N,O-dimethyl-hydroxylamid (295)**

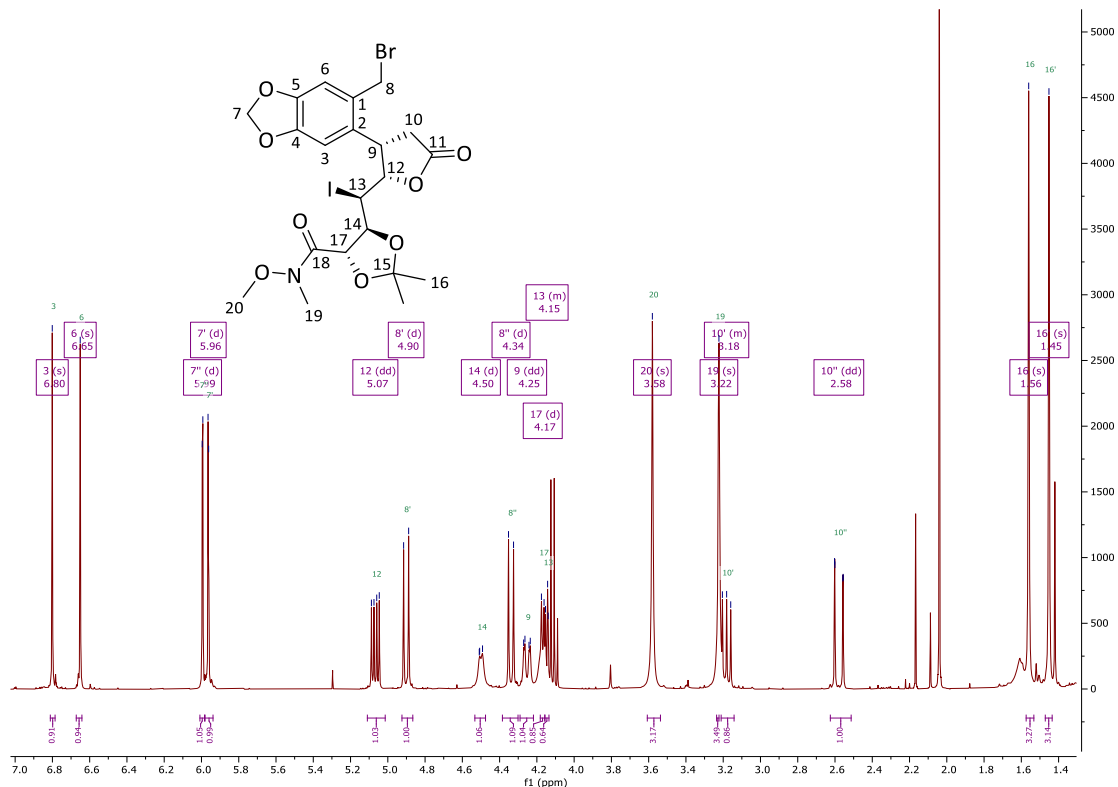


Abbildung 97: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, syn-Iodlacton Etherspaltung Dioxolan (295).

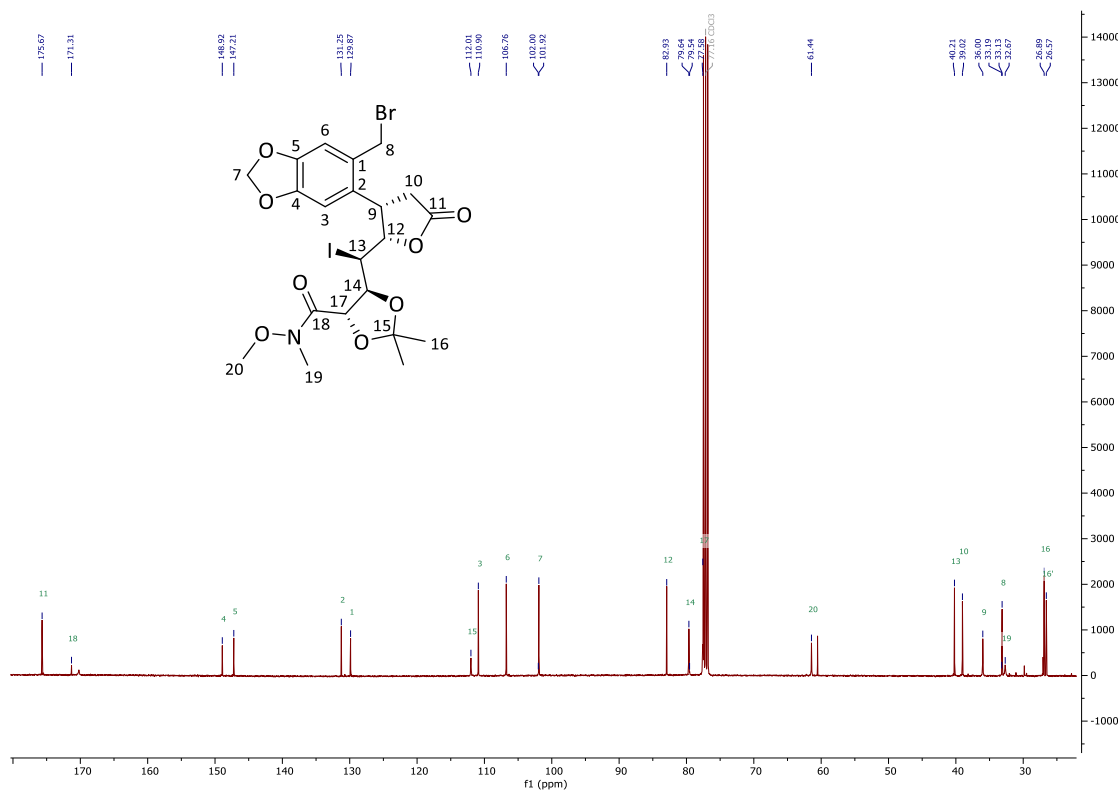


Abbildung 98: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, syn-Iodlacton Etherspaltung Dioxolan (295).

**(4*S*,5*S*)-5-((*R*)-((2*R*,3*S*)-3-(6-(Brommethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)iodomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (295)**

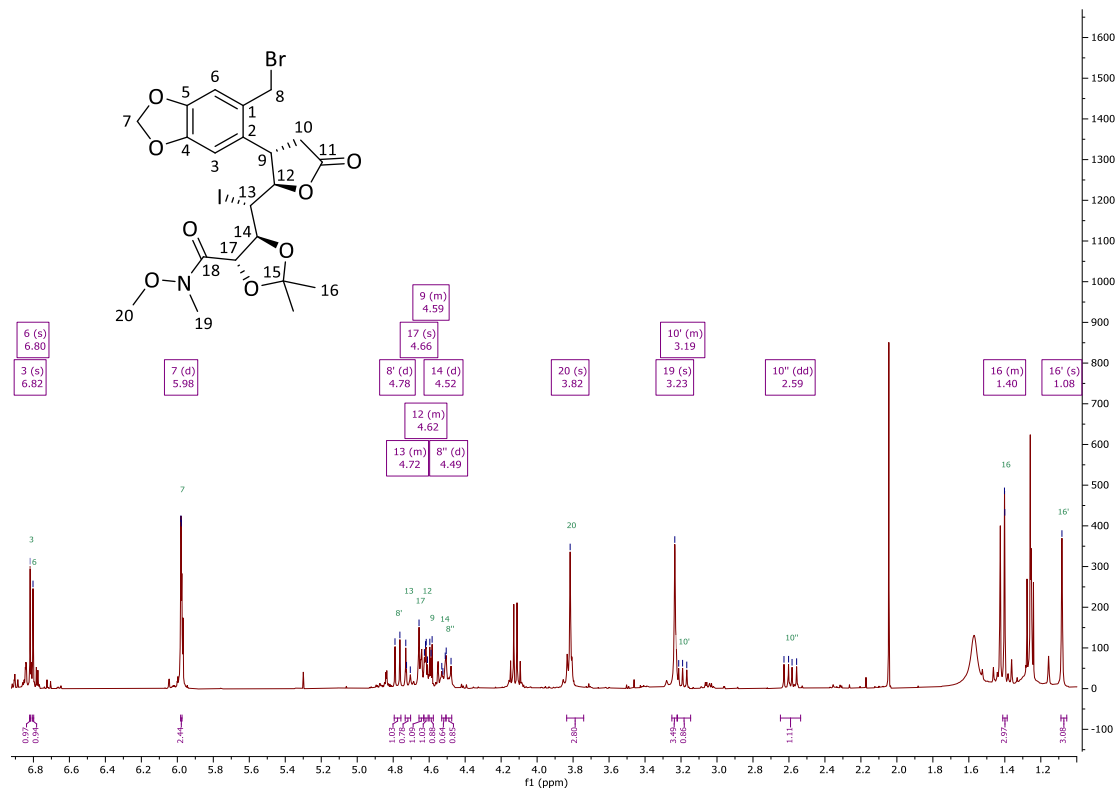


Abbildung 99: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Iodlacton Etherspaltung Dioxolan (295).

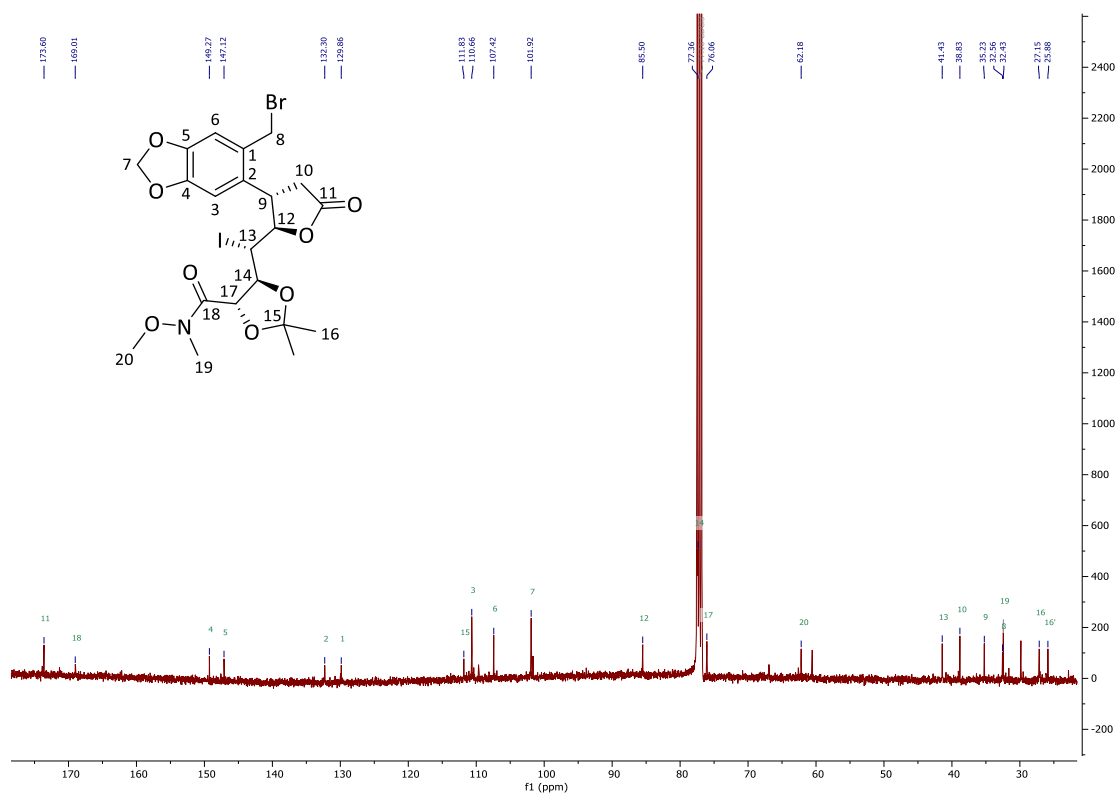


Abbildung 100: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, anti-Iodlacton Etherspaltung Dioxolan (295).

**(4*S*,5*R*)-5-((2*R*,3*S*)-3-((*S*)-6-Allyl-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9-yl)oxiran-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (**297**)**

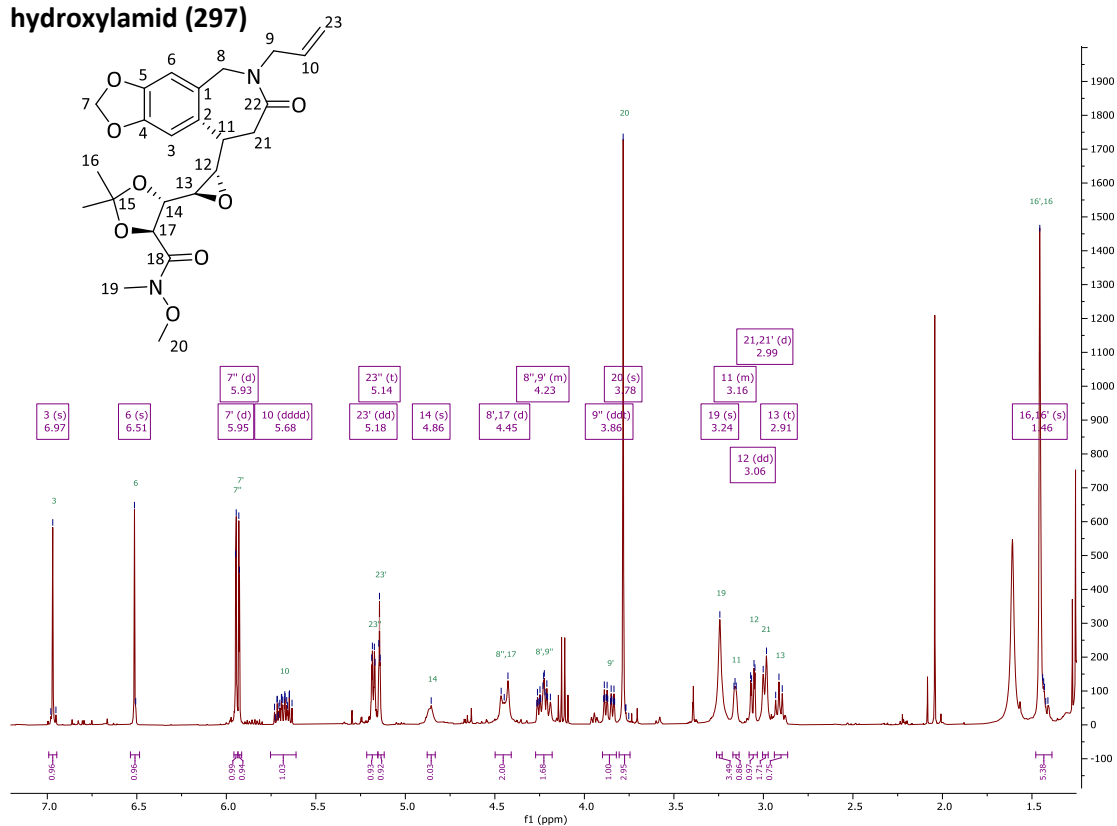


Abbildung 101: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, syn-Azepin Dioxolan (**297**).

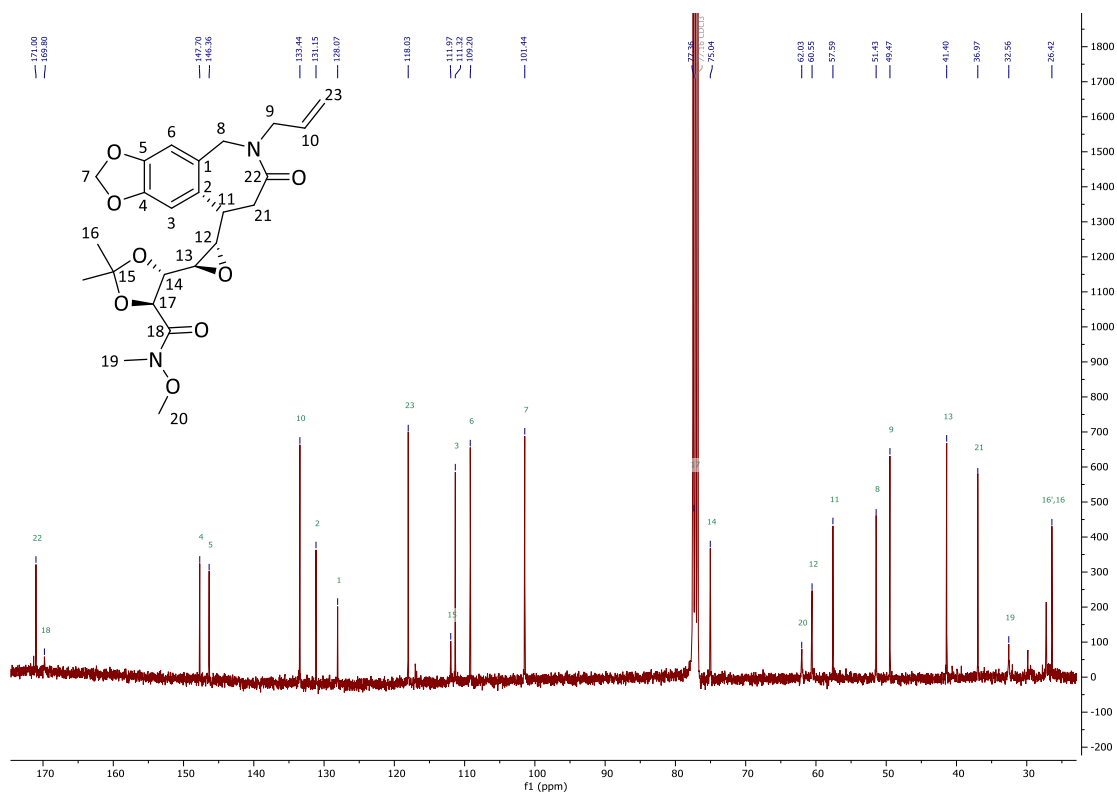


Abbildung 102: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, syn-Azepin Dioxolan (**297**).

**(4*S*,5*R*)-5-((2*S*,3*R*)-3-((*S*)-6-Allyl-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9-yl)-1-methyl-1,3-oxiran-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (297)**

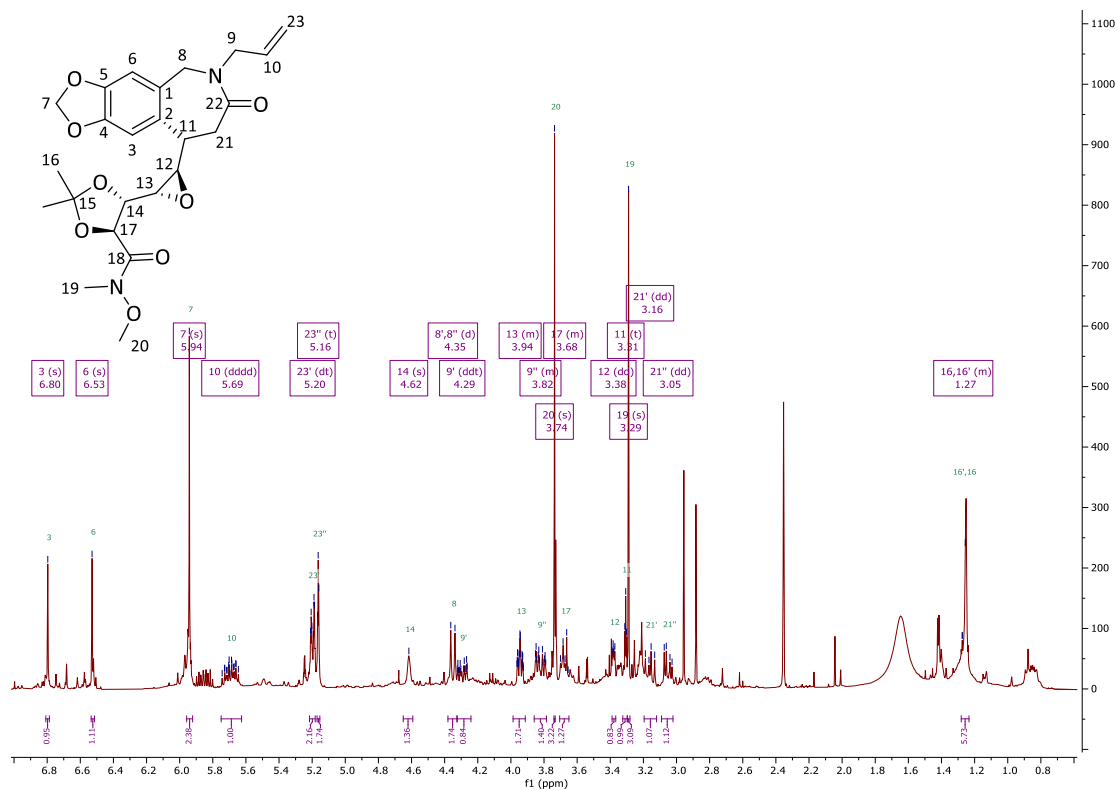


Abbildung 103:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , anti-Azepin Dioxolan (297).

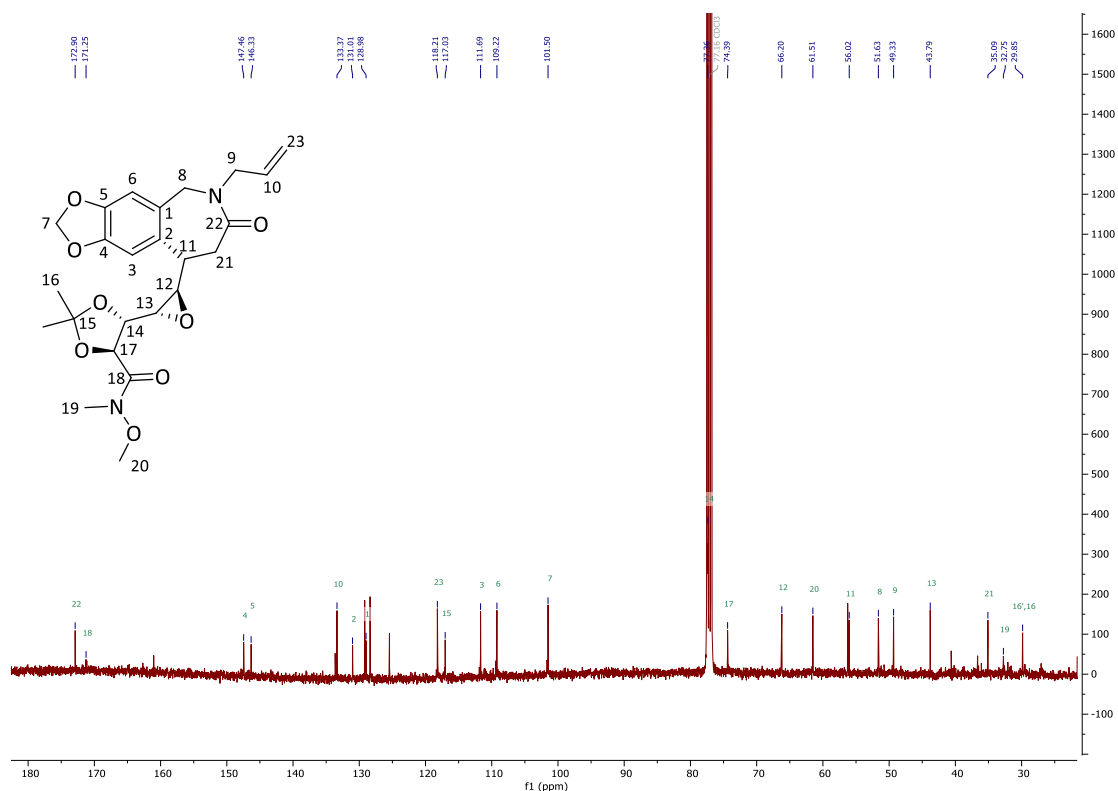


Abbildung 104:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , anti-Azepin Dioxolan (297).

**(S)-6-Allyl-9-((2S,3R)-3-((4S,5R)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-yl)-5,6,8,9-tetrahydro-7H-[1,3]dioxolo[4,5':4,5]benzo[1,2-c]azepin-7-on (300)**

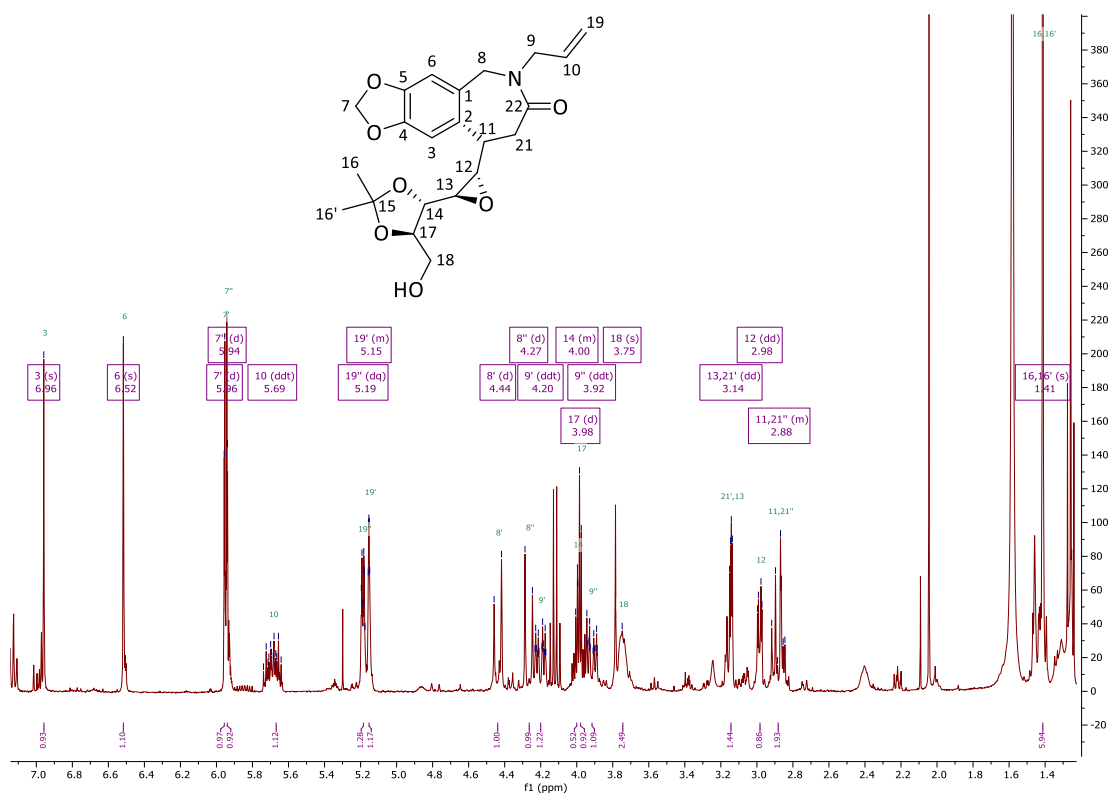


Abbildung 105:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Azepin Dioxolan (**300**).

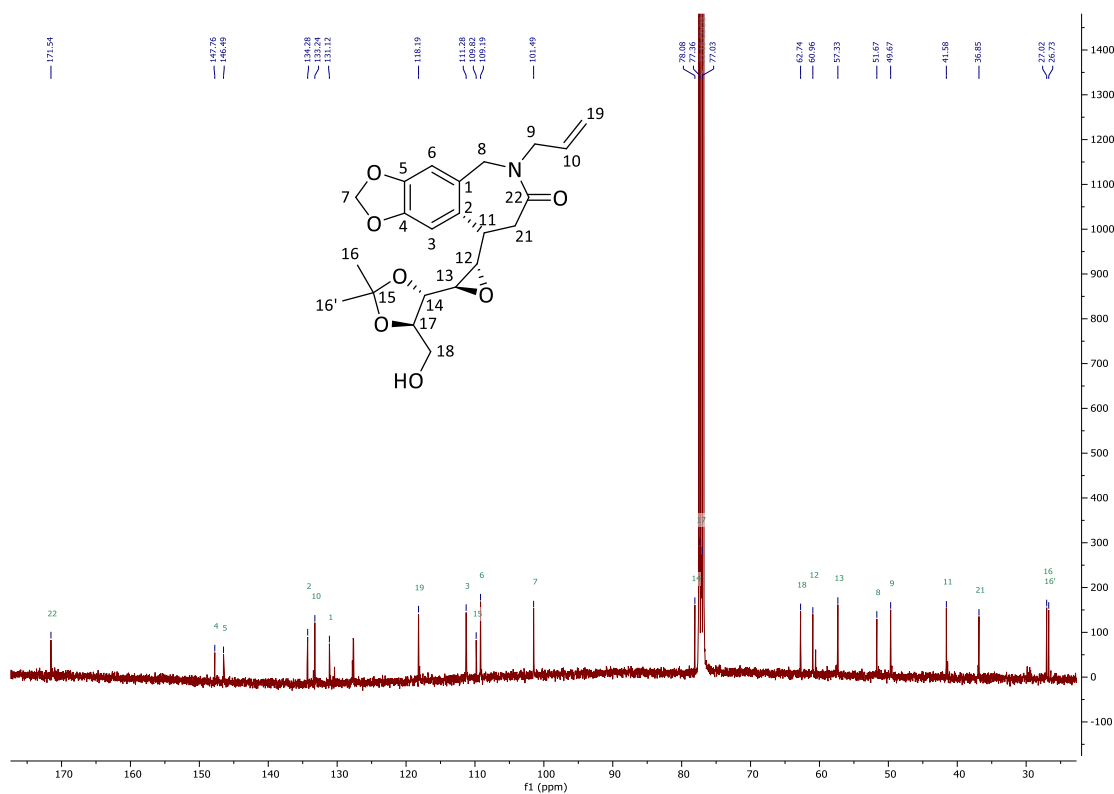


Abbildung 106:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Azepin Dioxolan (**300**).

**((4*R*,5*S*)-5-((2*R*,3*S*)-3-((*S*)-6-Allyl-7-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9-yl)oxiran-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylbenzylester (**301**)**

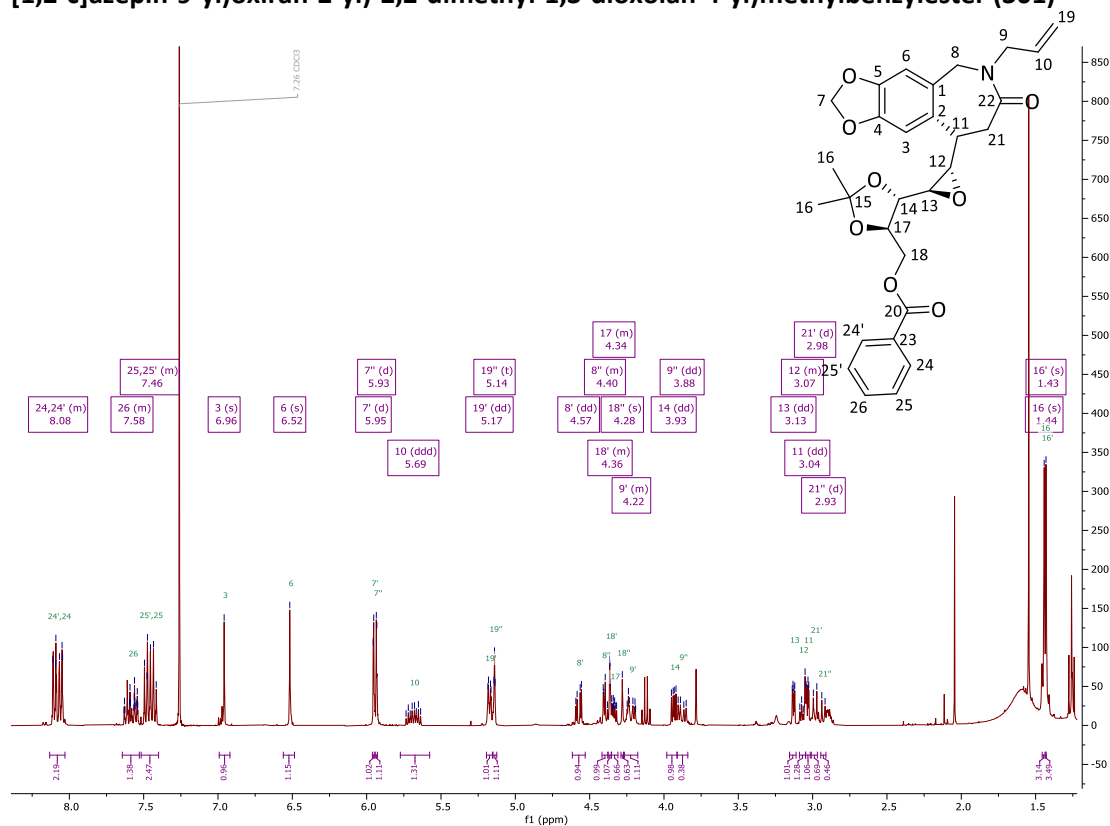


Abbildung 107: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn*-Azepin Benzylschutz Dioxolan (**301**).

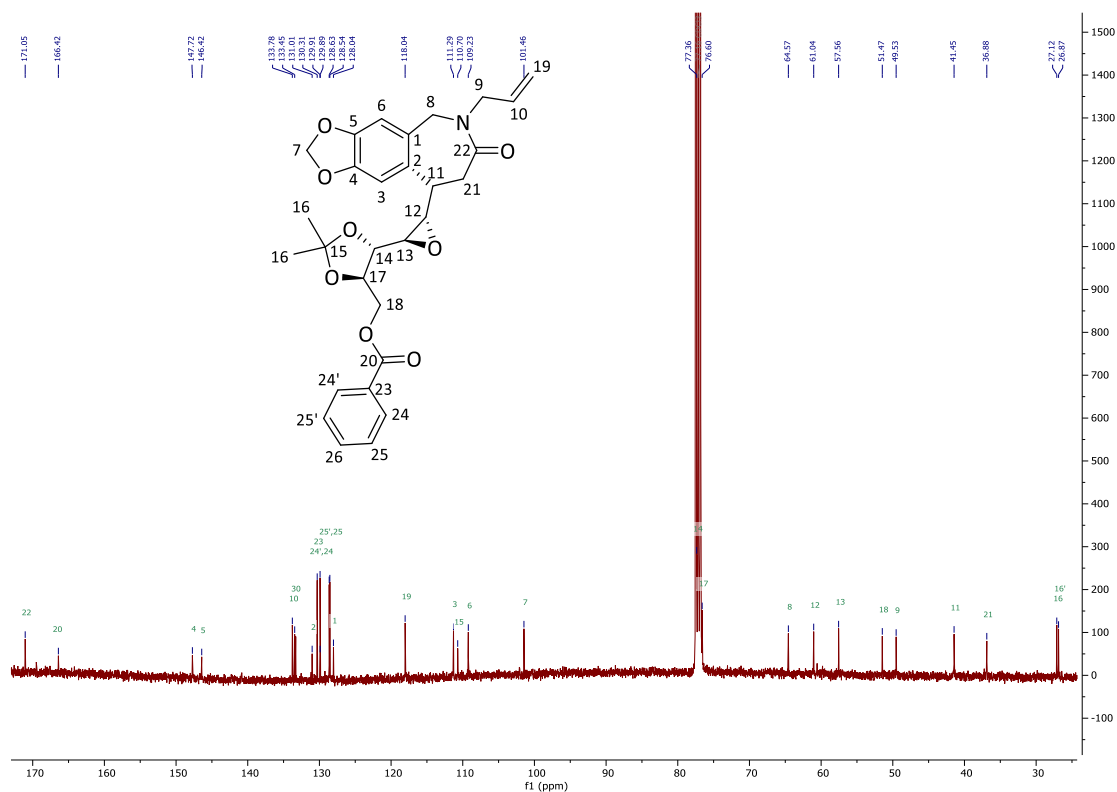


Abbildung 108: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn*-Azepin Benzylschutz Dioxolan (**301**).

**(4*S*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-((2*R*,3*S*)-3-((*S*)-7-oxo-6-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*c*]azepin-9-yl)oxiran-2-yl)-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (**312**)**

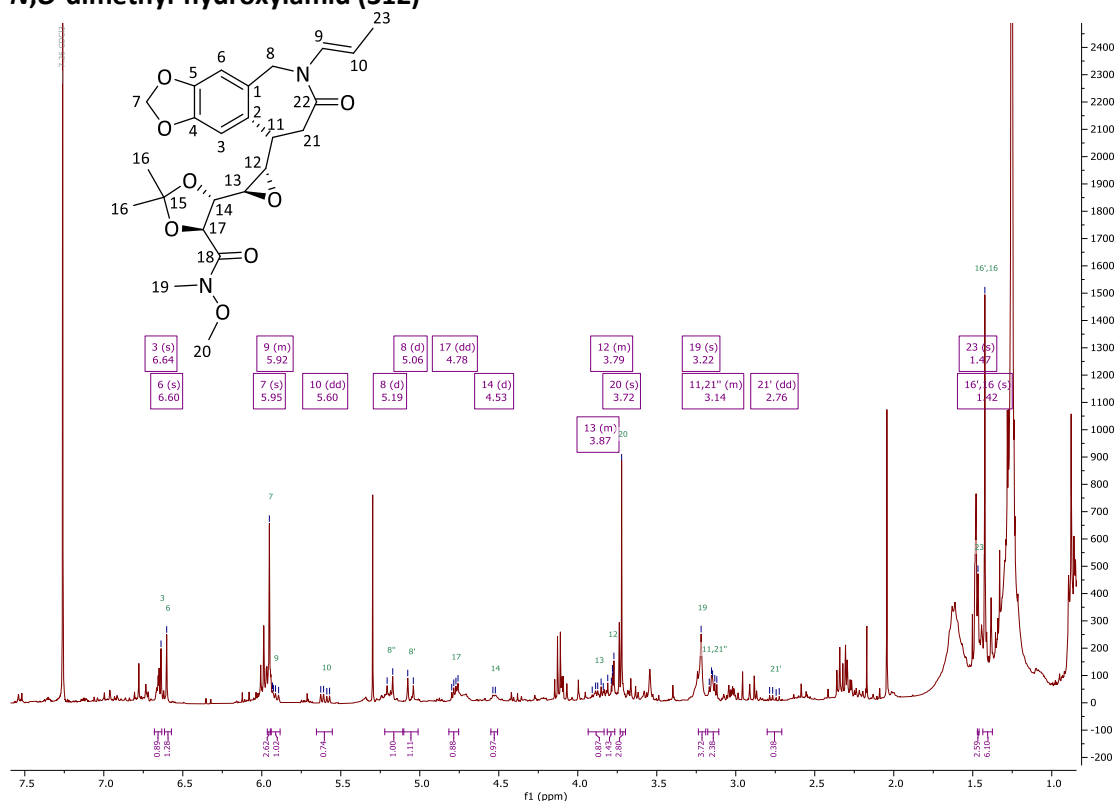


Abbildung 109:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Azepin Dioxolan (**312**).

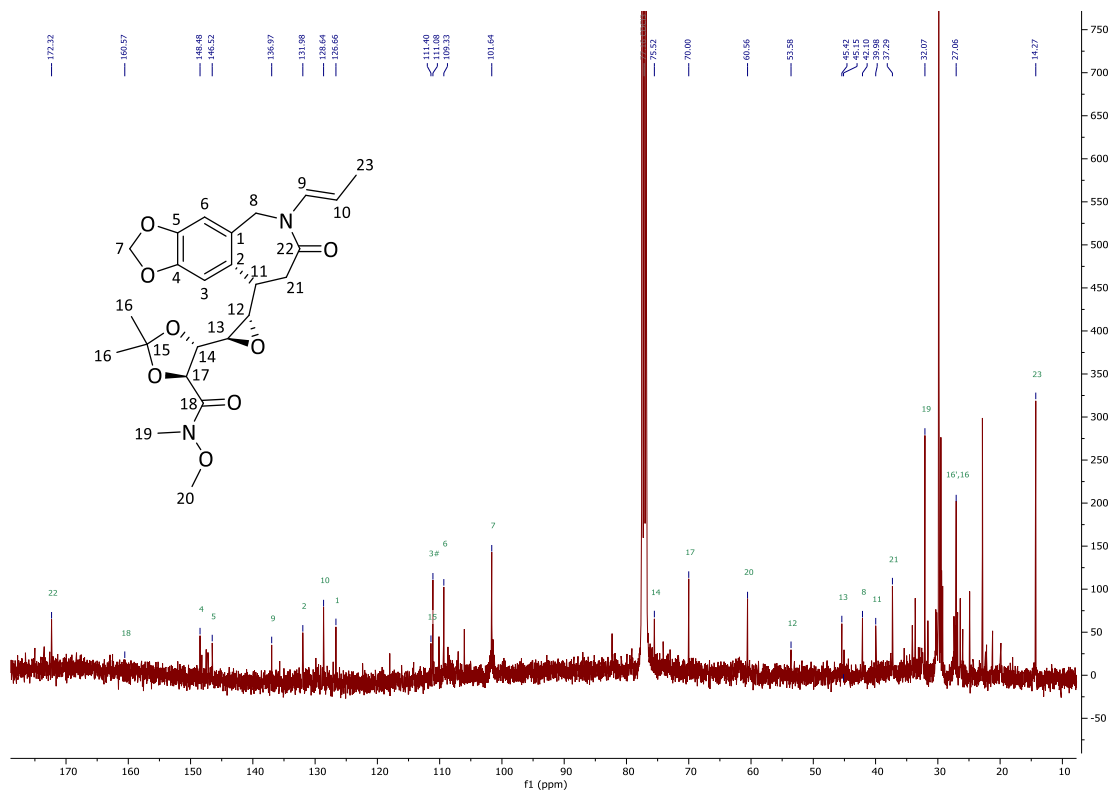


Abbildung 110:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Azepin Dioxolan (**312**).

**(4*S*,5*S*)-5-(((2*S*,3*S*)-3-(6-(Azidomethyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)iodomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (315)**

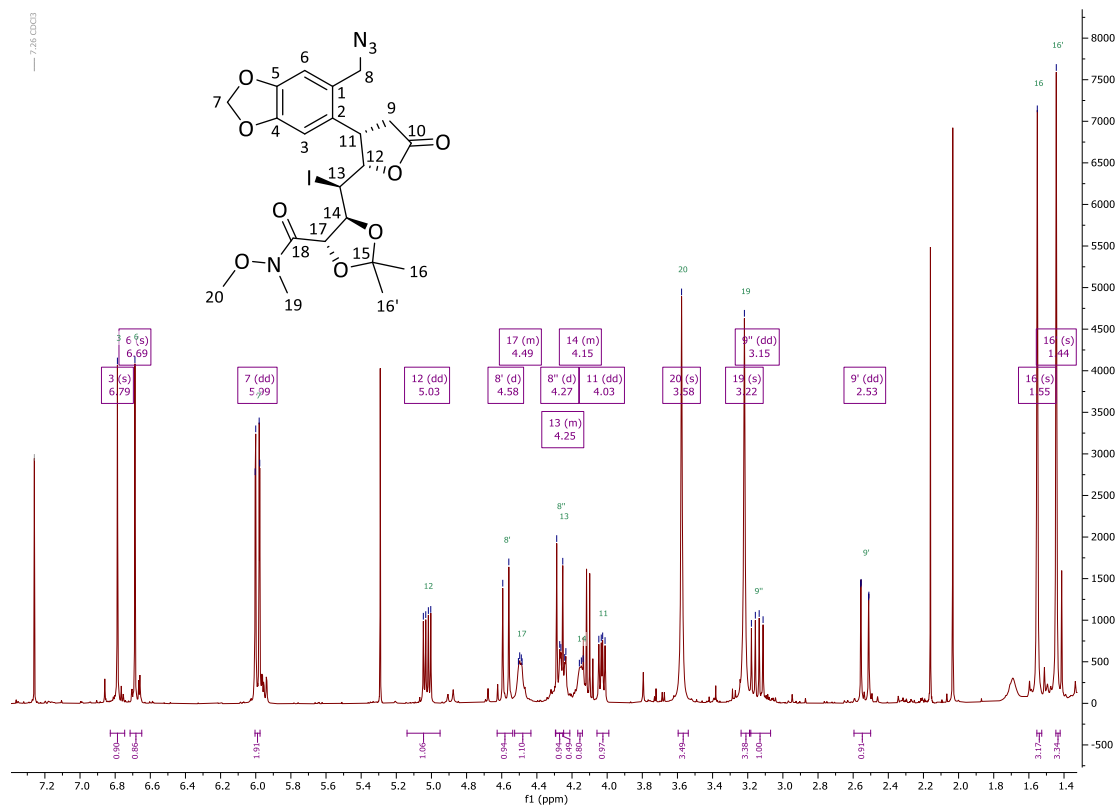


Abbildung 111:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Iodlacton Azid Dioxolan (315).

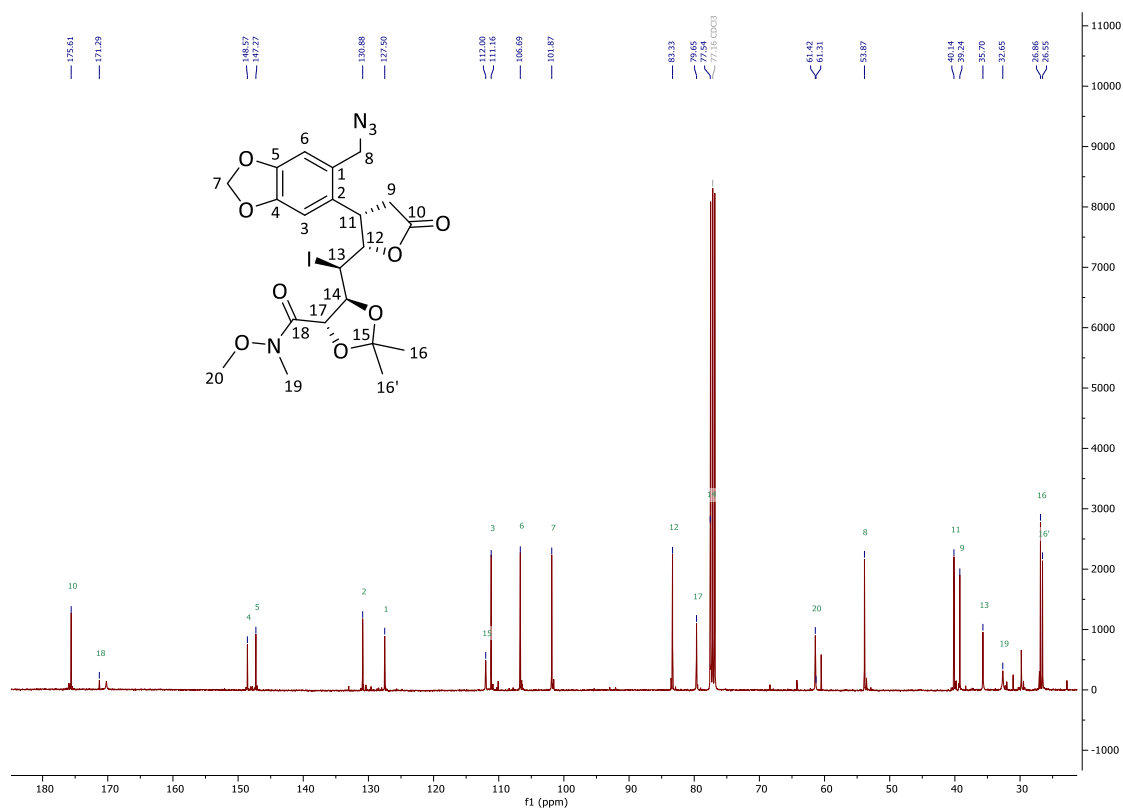


Abbildung 112:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Iodlacton Azid Dioxolan (315).



**(4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-((1,3-Dioxoisindolin-2-yl)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid (317)**

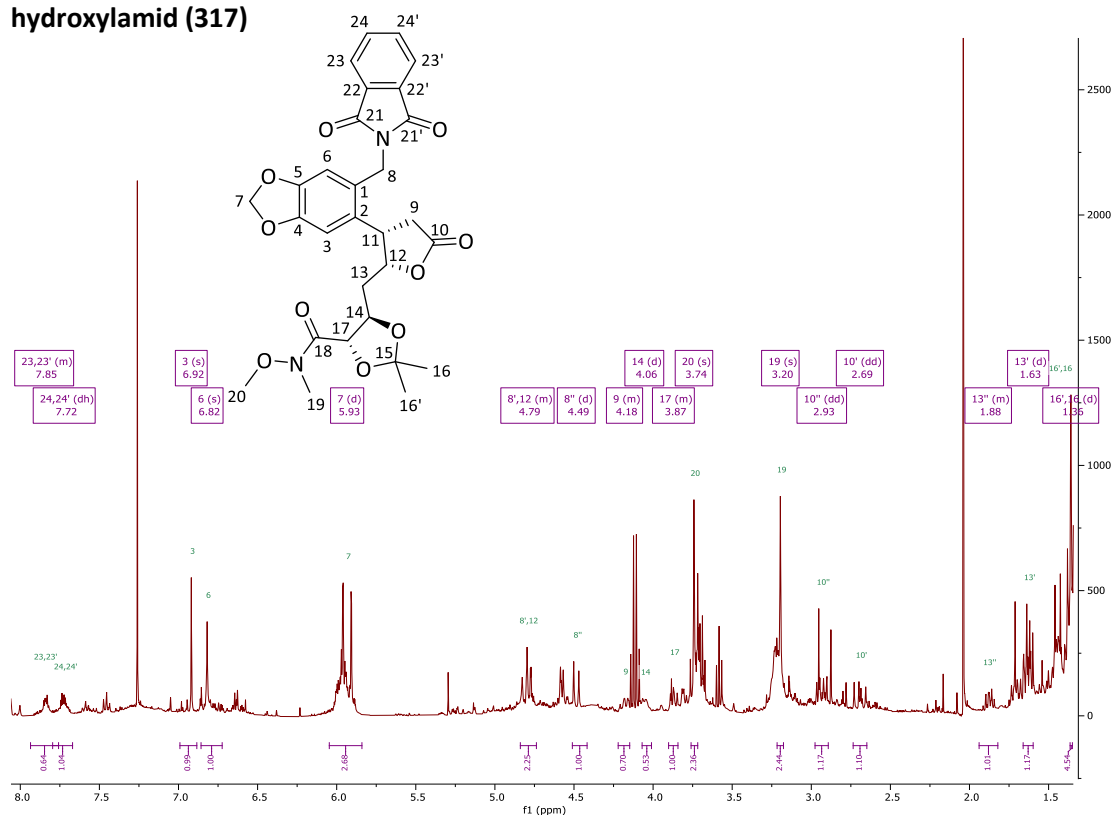


Abbildung 115:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Lacton mit Phthalimid (317).

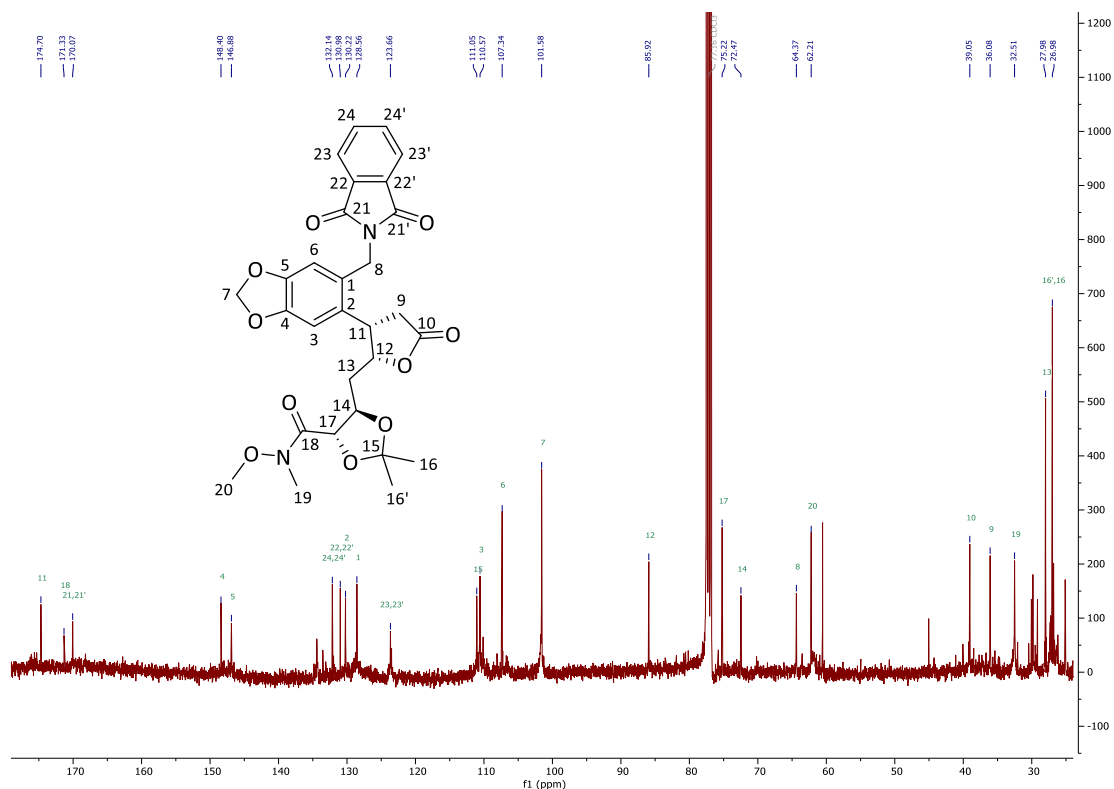


Abbildung 116:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Lacton mit Phthalimid (317).

**(4S,5S)-5-(((2S,3S)-5-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl) tetrahydrofuran-2-yl)iodomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (319)**

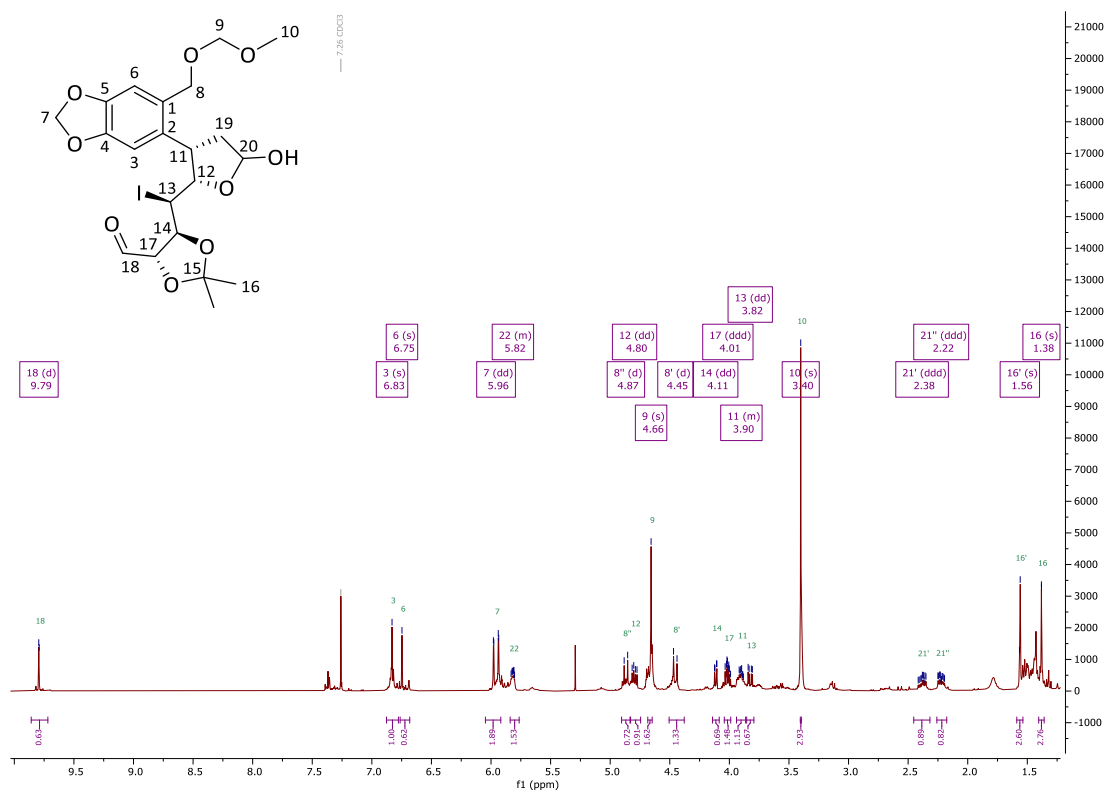


Abbildung 117:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Iodlactol Dioxolan (319).

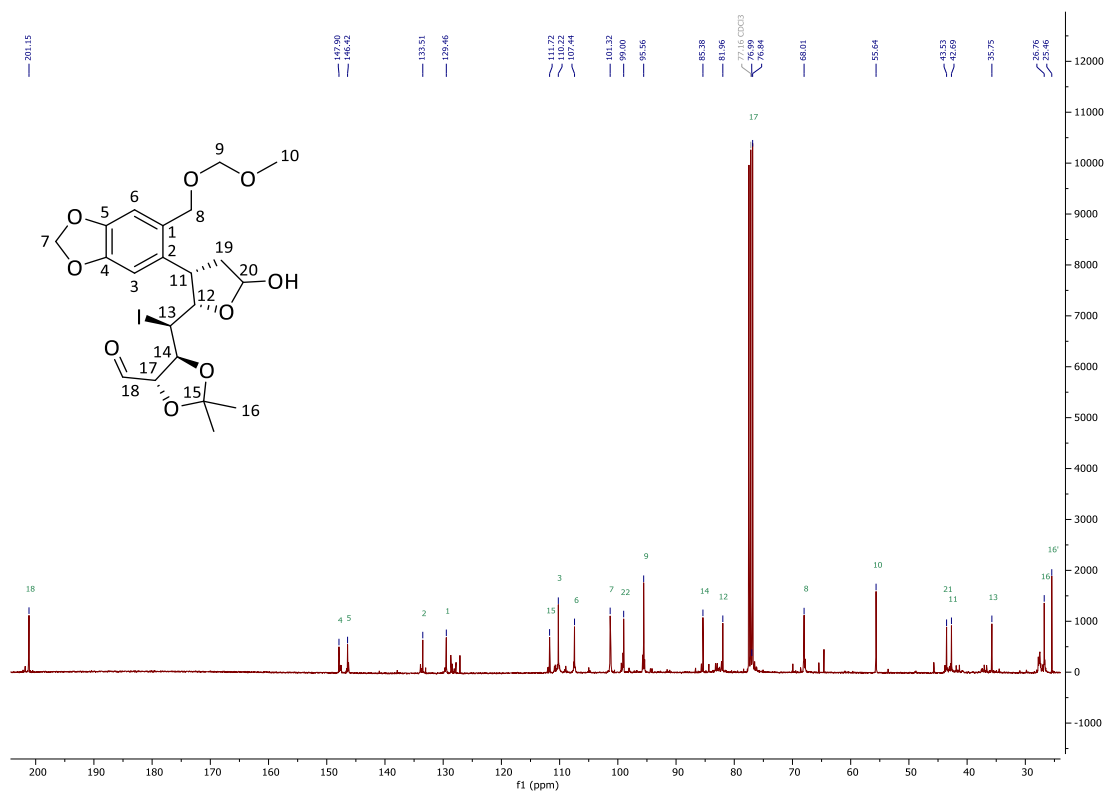


Abbildung 118:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Iodlactol Dioxolan (319).

**(4*S*,5*R*)-5-(((4*R*,5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-4-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)tetrahydrofuran-2-ol (322)**

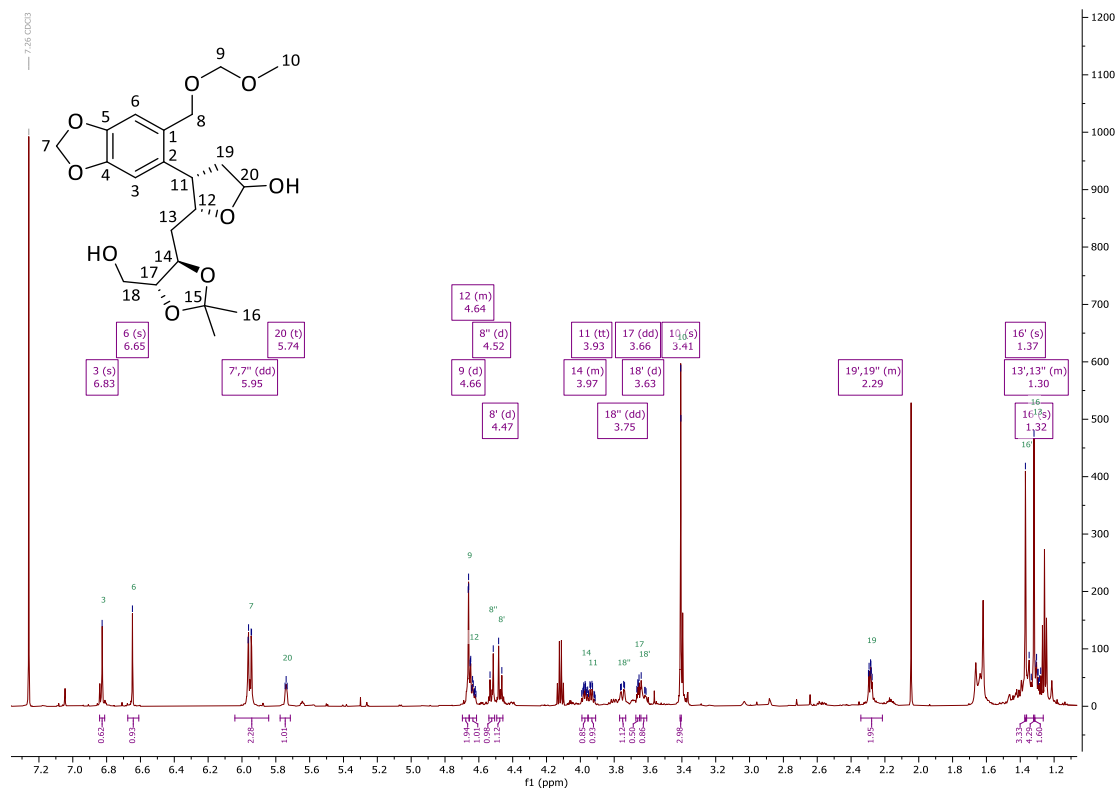


Abbildung 119: <sup>1</sup>H-NMR 600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn*-Lactol Dioxolan (322).

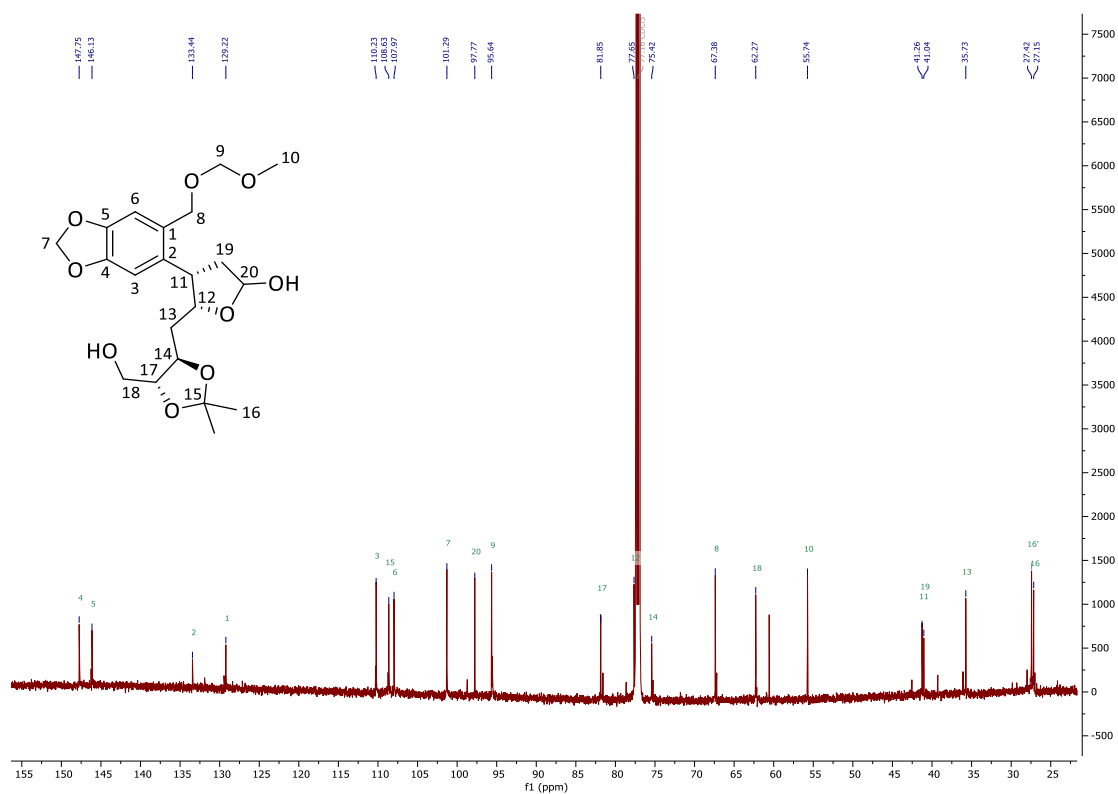


Abbildung 120: <sup>13</sup>C-NMR 151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn*-Lactol Dioxolan (322).

**((4*R*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-5-Hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methylpivalat (**327**)**

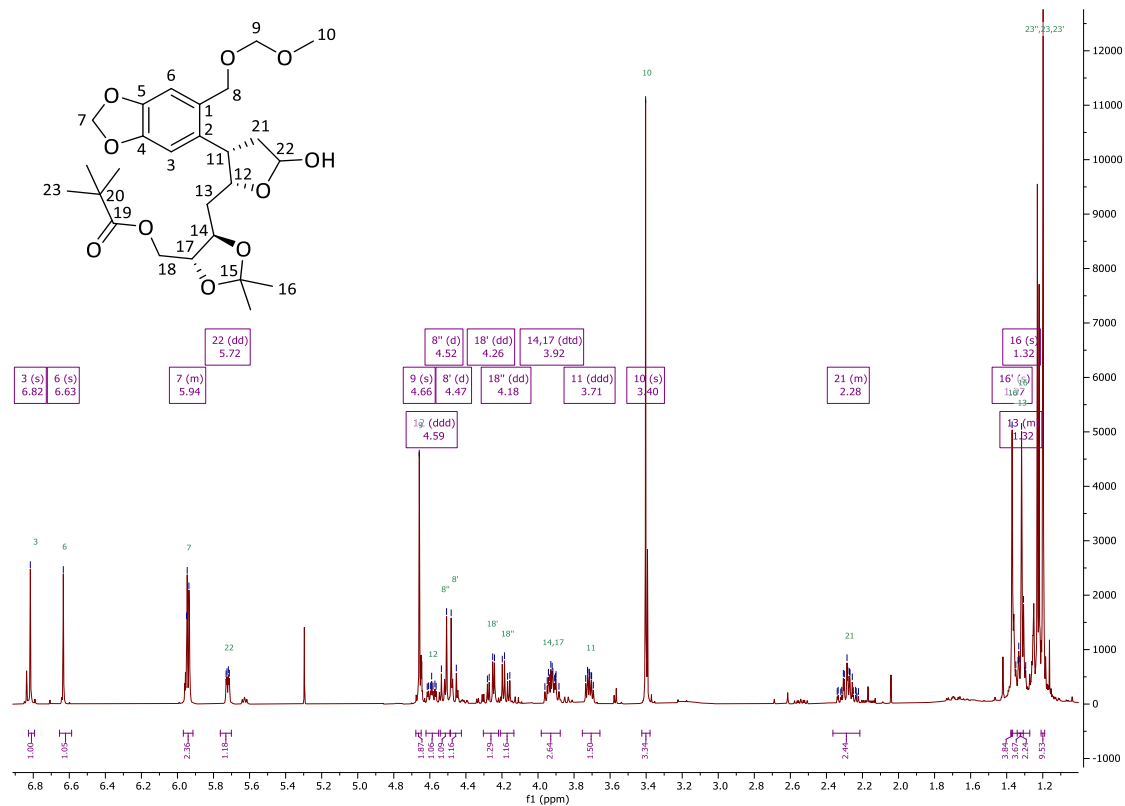


Abbildung 121:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Lactol Pivaloylschutz Dioxolan (**327**).

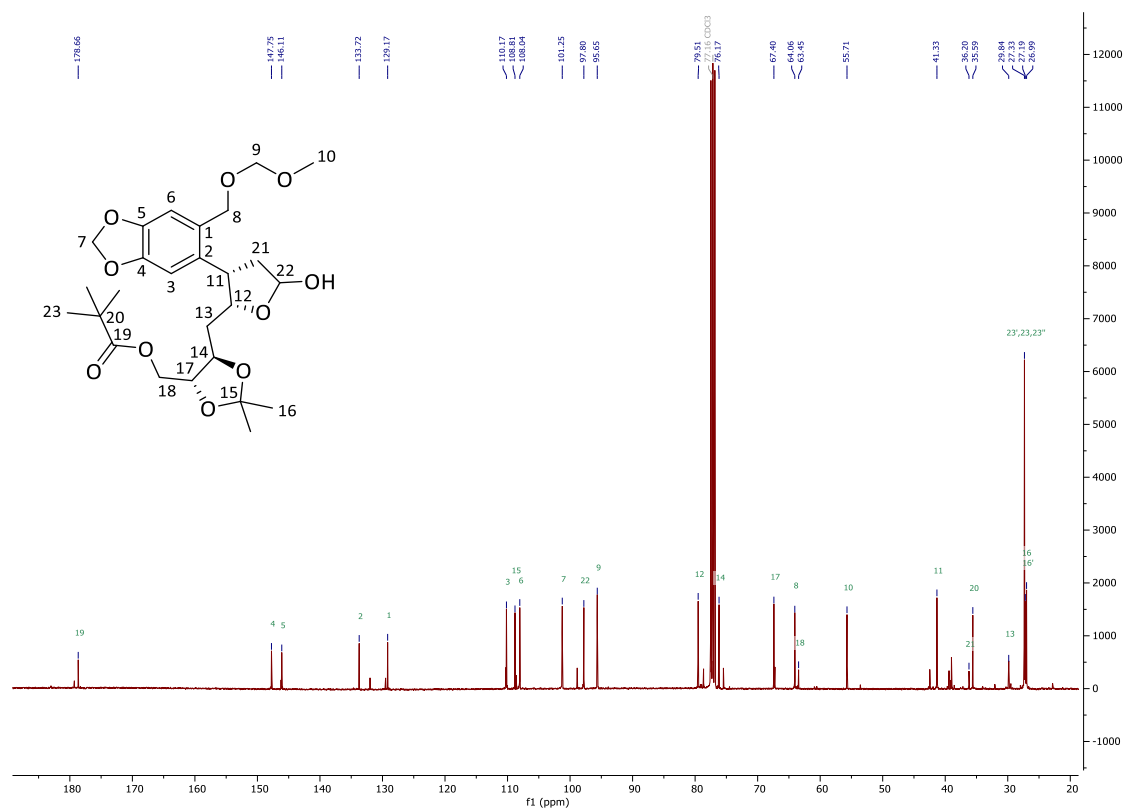


Abbildung 122:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Lactol Pivaloylschutz Dioxolan (**327**).

**(2*R*,3*R*)-4-((4*R*,5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-  
2-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pentan-1,3-diol (325)**

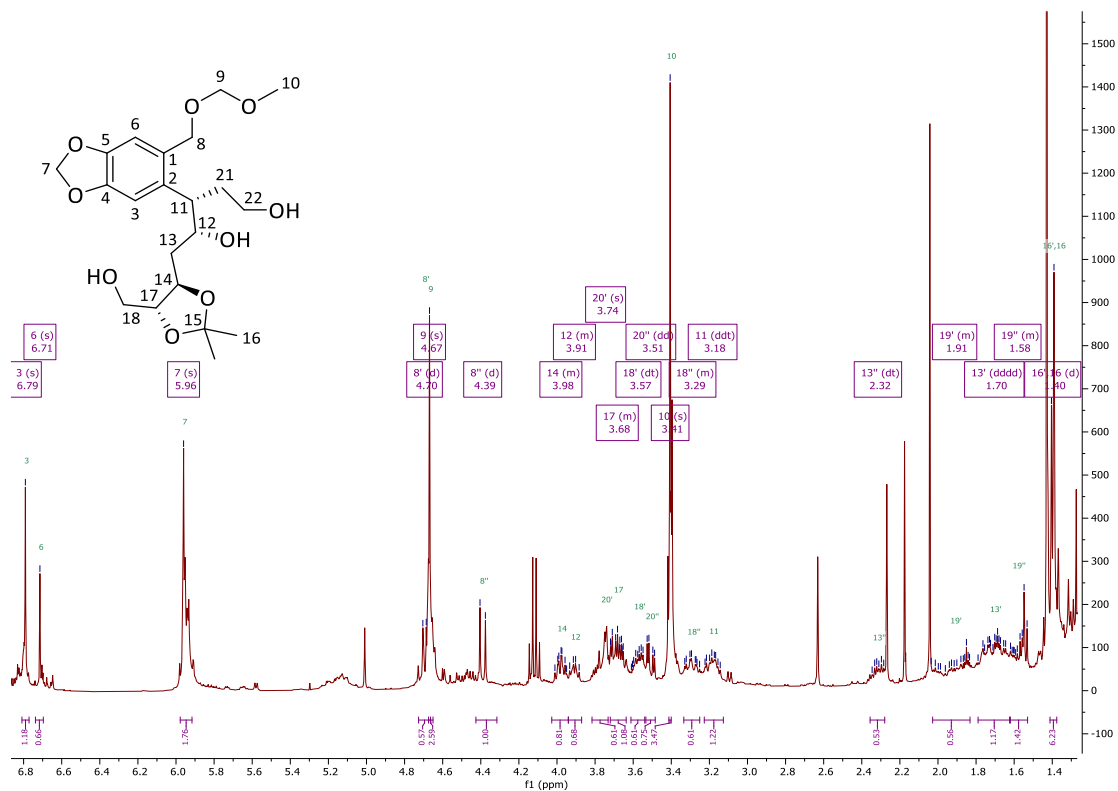


Abbildung 123:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Triol Dioxolan (325).

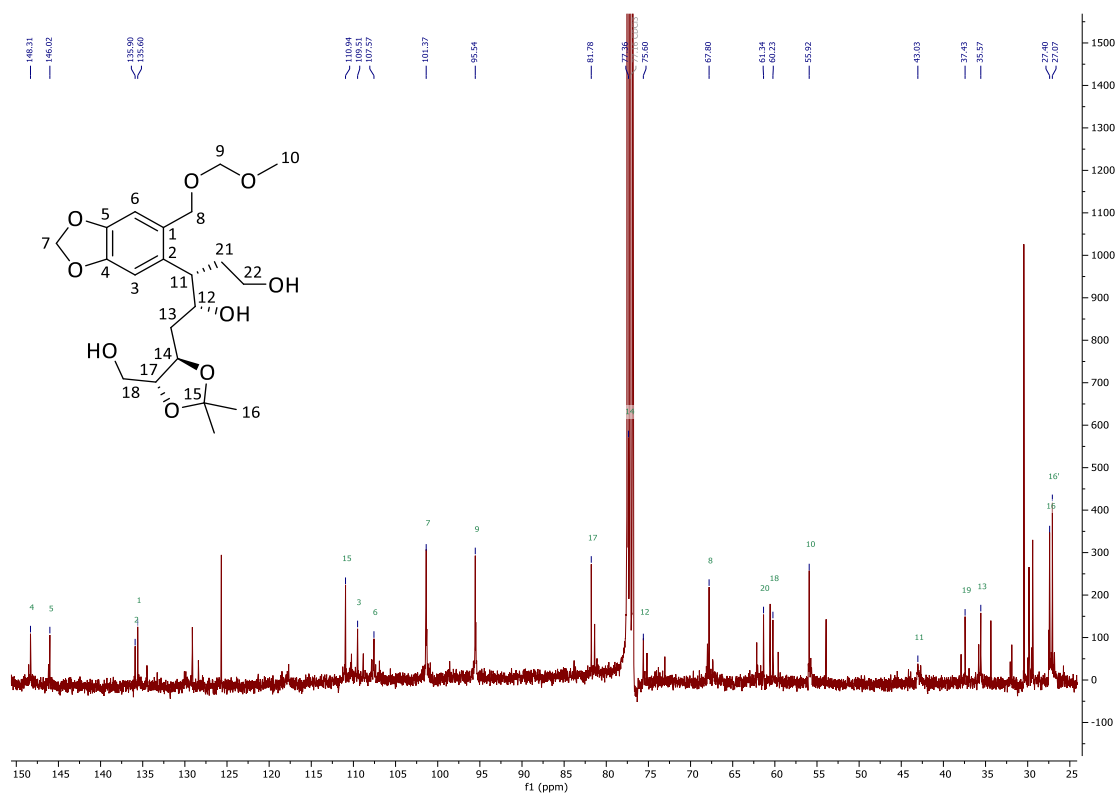


Abbildung 124:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Triol Dioxolan (325).

**(3*S*,4*R*)-5-((4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-((pivaloyloxy)methyl)-1,3-dioxolan-4-yl)-4-hydroxy-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pentylpivalat (326)**

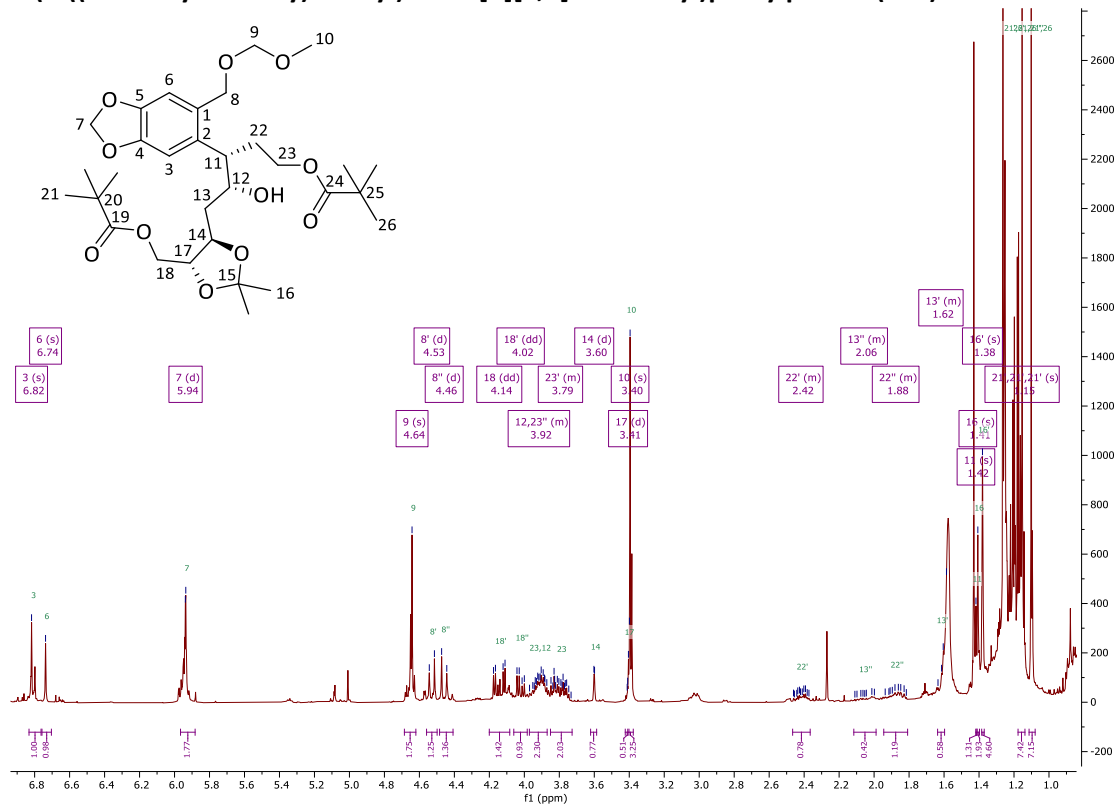


Abbildung 125:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Triol Pivaloylschutz Dioxolan (326).

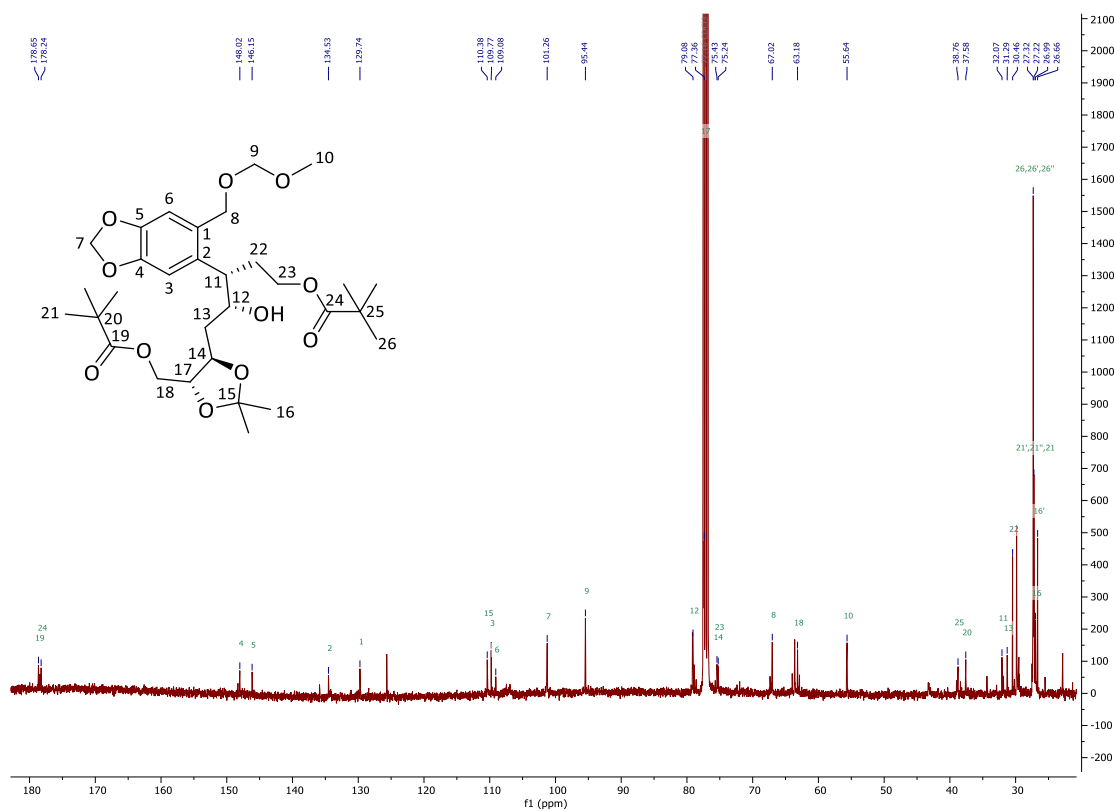


Abbildung 126:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , *syn*-Triol Pivaloylschutz Dioxolan (326).

**(3S)-3-((2S,3R)-3-((4S,5R)-5-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-yl)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propan-1-ol (321)**

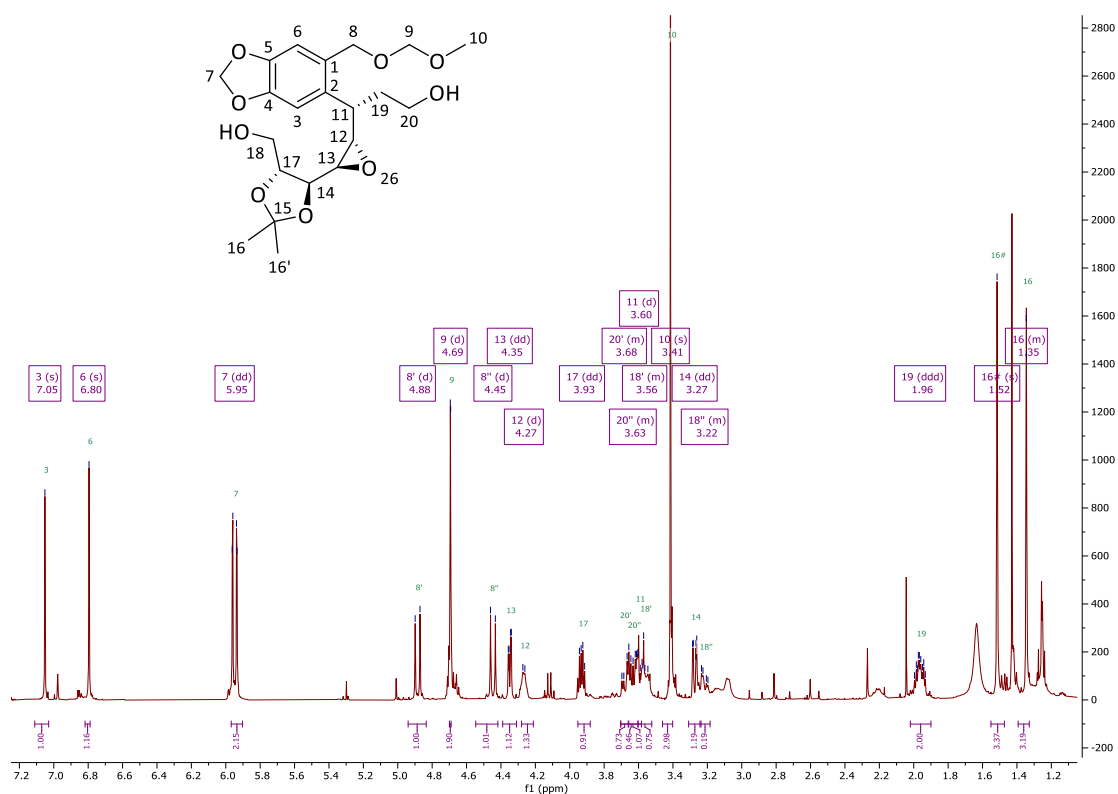


Abbildung 127:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Epoxid (321).

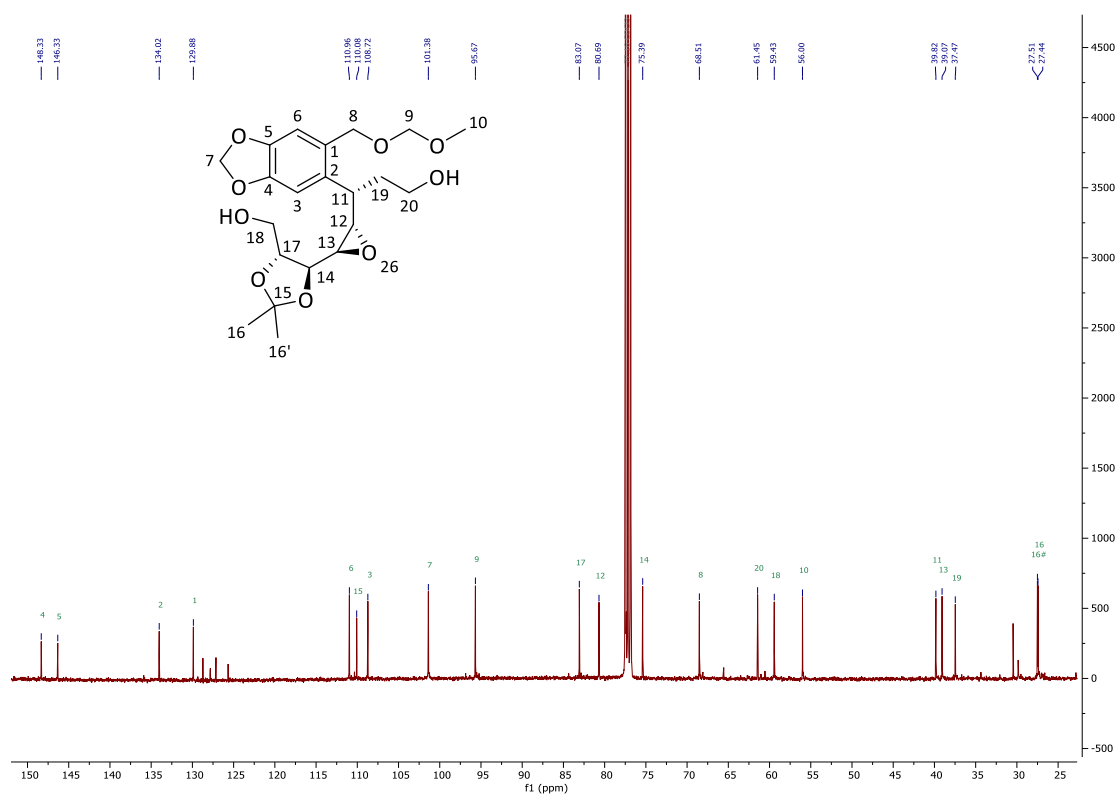


Abbildung 128:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Epoxid (321).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*R*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-methylene-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N,O*-dimethylhydroxylamid (**330**)**

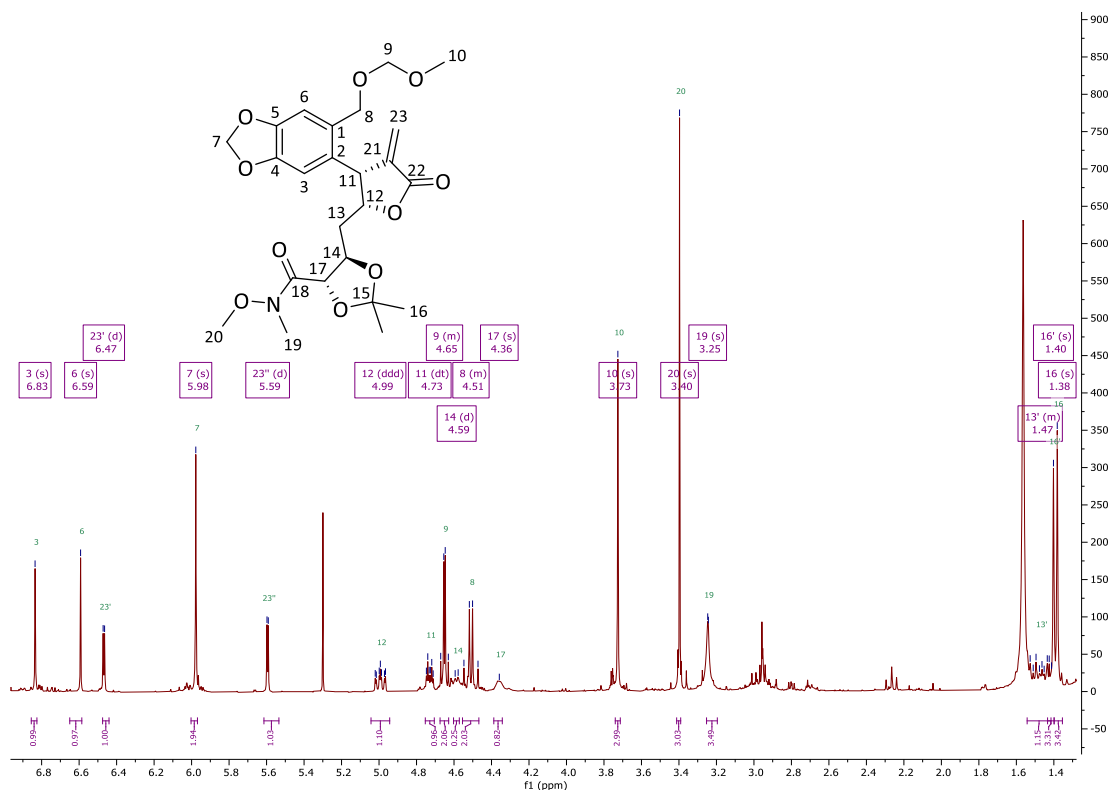


Abbildung 129: <sup>1</sup>H-NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn*-Methylenlacton Dioxolan (**330**).

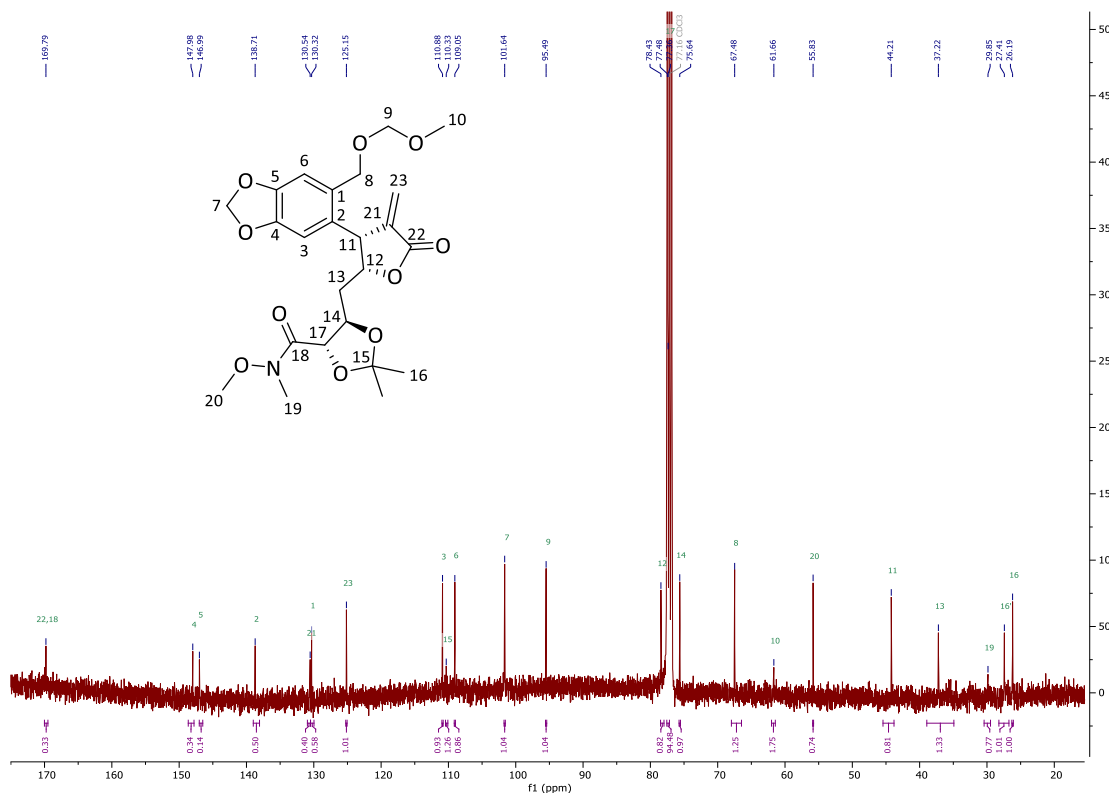


Abbildung 130: <sup>13</sup>C-NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *syn*-Methylenlacton Dioxolan (**330**).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*-methamid (331)**

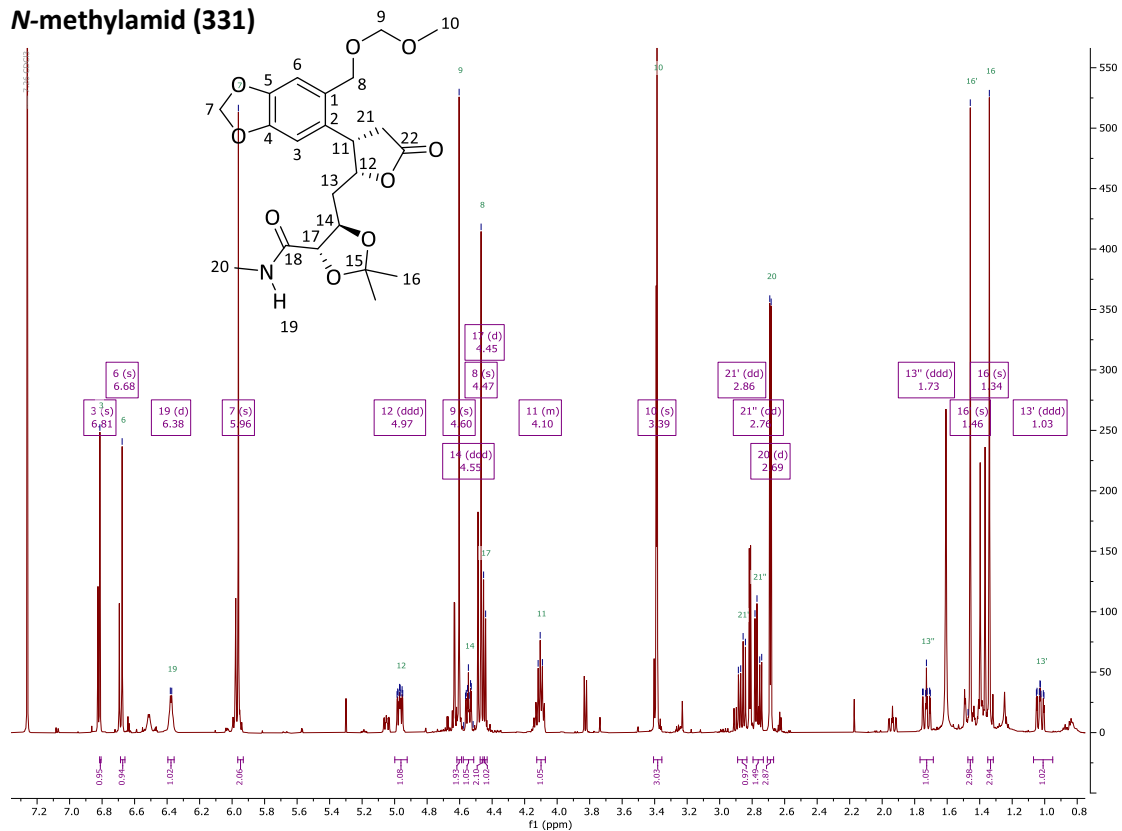


Abbildung 131:  $^1\text{H-NMR}$  600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Nebenprodukt syn-Lacton Dioxolan (**331**).

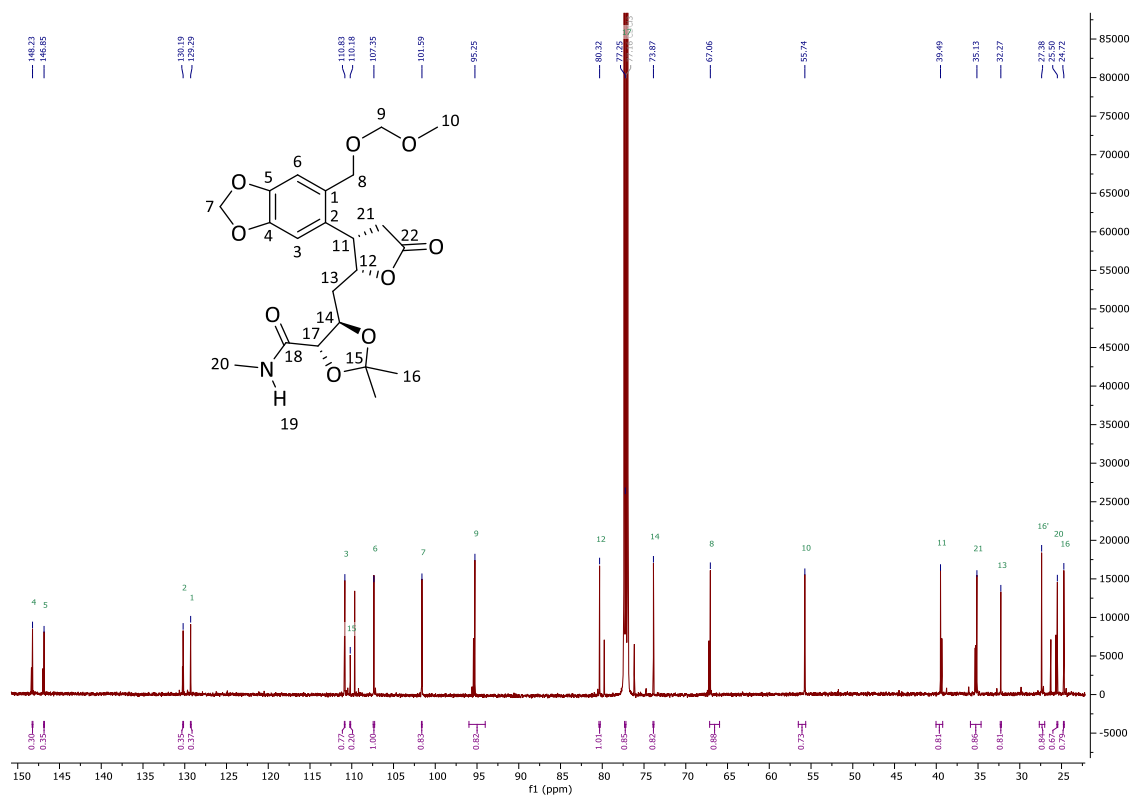


Abbildung 132:  $^{13}\text{C-NMR}$  151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Nebenprodukt syn-Lacton Dioxolan (**331**).

**(4*S*,5*R*)-5-(((2*R*,3*S*)-4-((Dioxoisindolin-2-yl)methyl)-3-(6-((methoxymethoxy)methyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-*N*,*O*-dimethyl-hydroxylamid (336)**

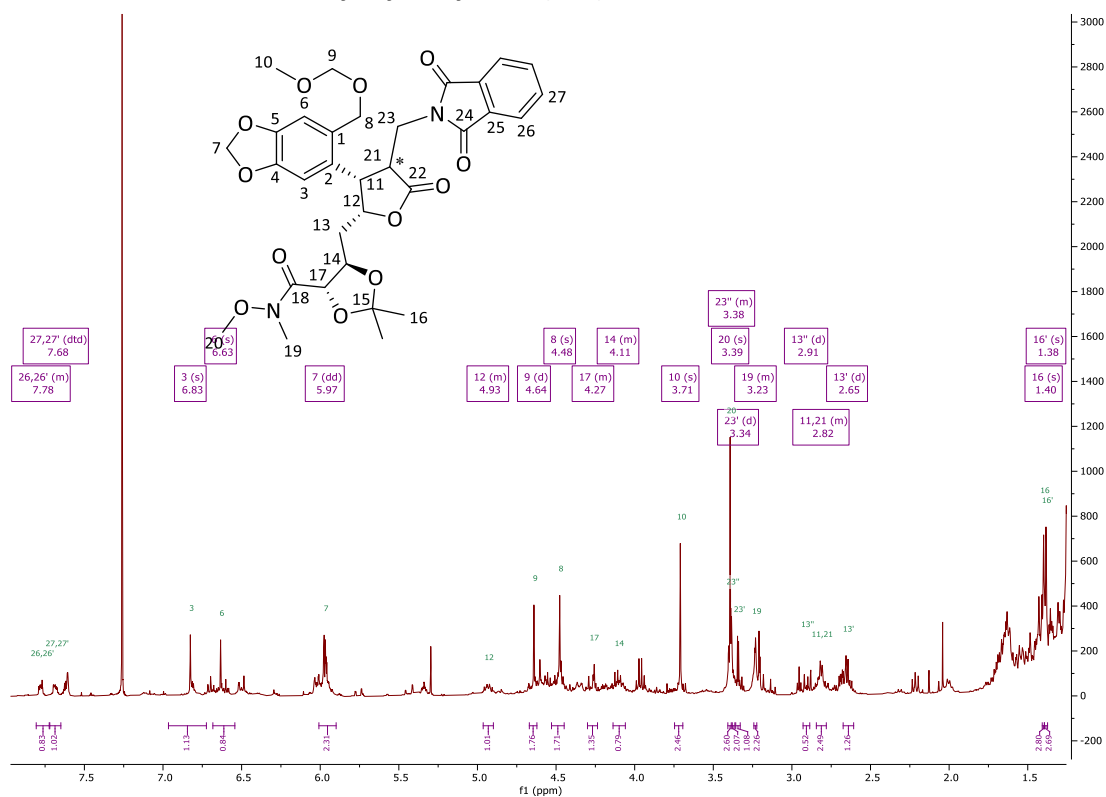


Abbildung 133:  $^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Phthalimid syn-Lacton Dioxolan (336).

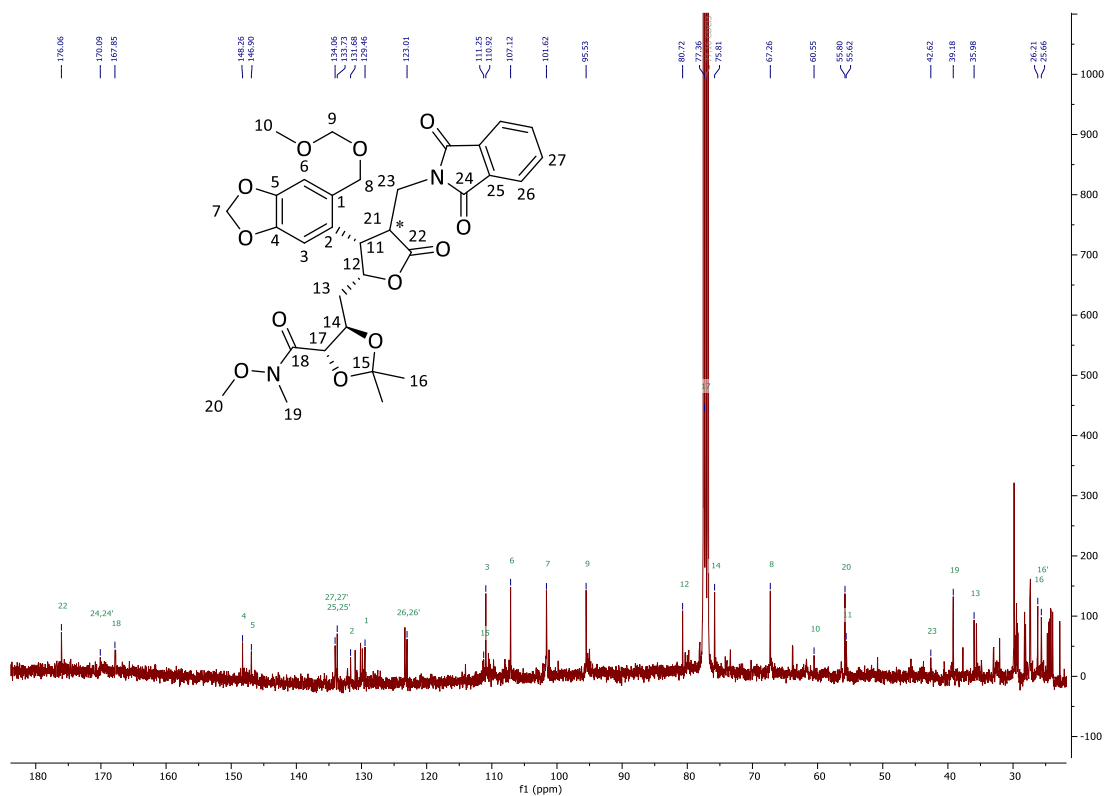
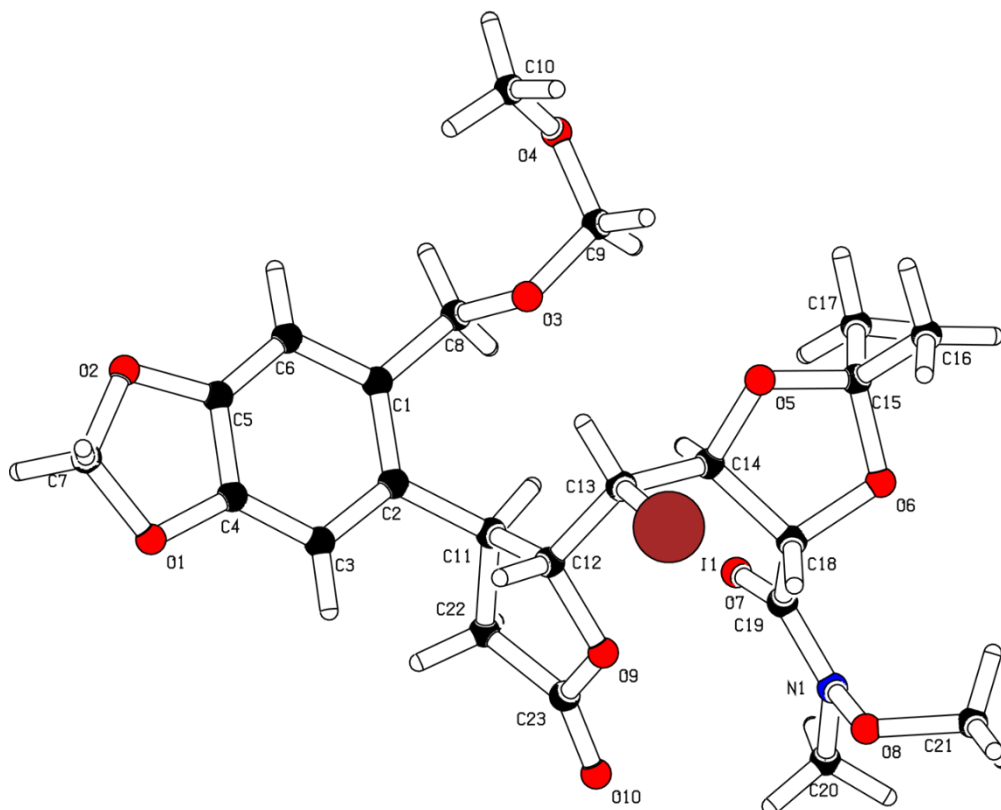
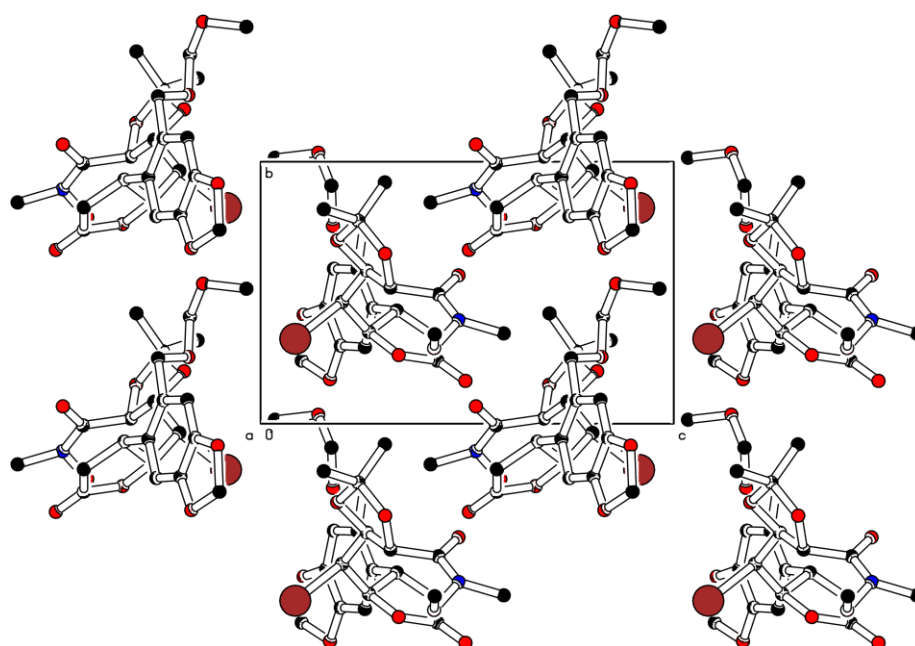


Abbildung 134:  $^{13}\text{C-NMR}$  101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Phthalimid syn-Lacton Dioxolan (336).

## Kristallstrukturen

Iodlacton *anti*-223Abbildung 135: Kristallstruktur von Iodlacton *anti*-223.Abbildung 136: Elementarzelle von Iodlacton *anti*-223 (I/III).

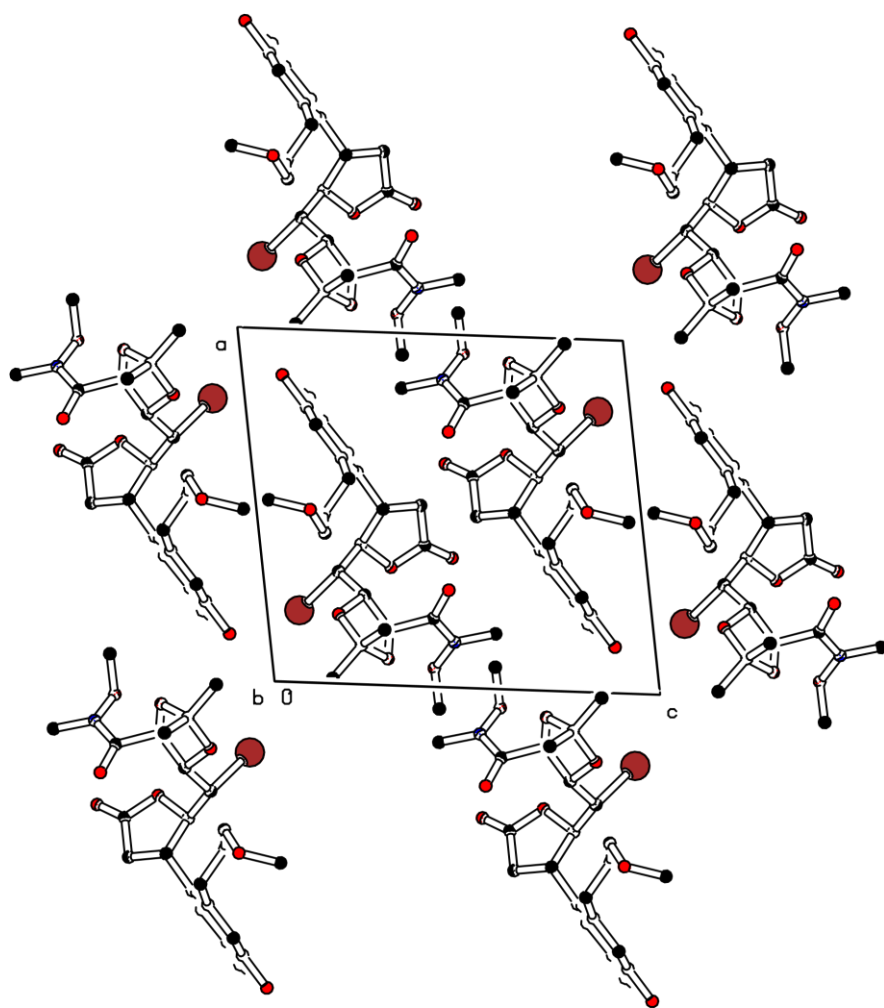


Abbildung 137: Elementarzelle von Iodlacton anti-223 (II/III).

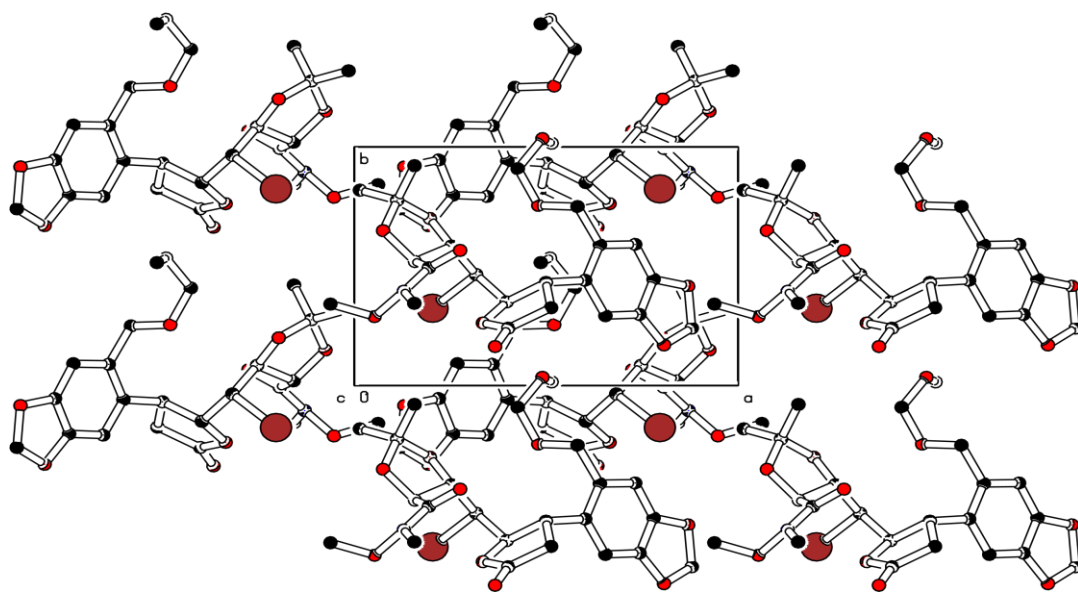


Abbildung 138: Elementarzelle von Iodlacton anti-223 (III/III).

## Tabelle

Tabelle 23: Kristall- und Verfeinerungsdaten für Iodlacton anti-223

Substanzkode	msr15	
Summenformel	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> I NO <sub>10</sub>	
Molekülformel	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> I NO <sub>10</sub>	
Formelgewicht	607.38	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54186Å, CuKα	
Diffraktometer	STOE STADIVARI	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppenname, Nummer	P 2 <sub>1</sub> , (4)	
Gitterkonstanten	a = 11.9650(2) Å	α = 90°
	b = 8.1347(2) Å	β = 98.006(2)°
	c = 12.9618(3) Å	γ = 90°
Volumen	1249.30(5) Å <sup>3</sup>	
Reflexanzahl und	47913	
Messbereich für Gitterkonstanten	3.44° ≤ θ ≤ 69.00°	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.615 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	10.566 mm <sup>-1</sup>	
Methode der Absorptionskorrektur	Integration	
Max. und min. Transmission	0.6267 und 0.2315	
F(000)	616	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.050 x 0.130 x 0.150 mm <sup>3</sup> , farbloser Block	
Theta Bereich der Messung	3.443 bis 67.960°.	
Index Bereich	-14 ≤ h ≤ 14, -9 ≤ k ≤ 9, -15 ≤ l ≤ 14	
Zahl der Reflexe:		
gemessen	19940	
unabhängig	4471 [R <sub>int</sub> = 0.0338]	
beobachtet [I > 2σ(I)]	4397	
Vollständigkeit bei θ <sub>max</sub> = 67.7°	99.4 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Reflexe / Restraints / Parameter	4471 / 1 / 321	
Fitgüte für F2	1.094	
Abschließende R Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0390, wR2 = 0.1050	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0394, wR2 = 0.1053	
Absoluter Strukturparameter	-0.017(8)	
Maximum und Minimum der diff. Map	1.467 und -0.608 eÅ <sup>-3</sup>	

Iodlacton syn-295

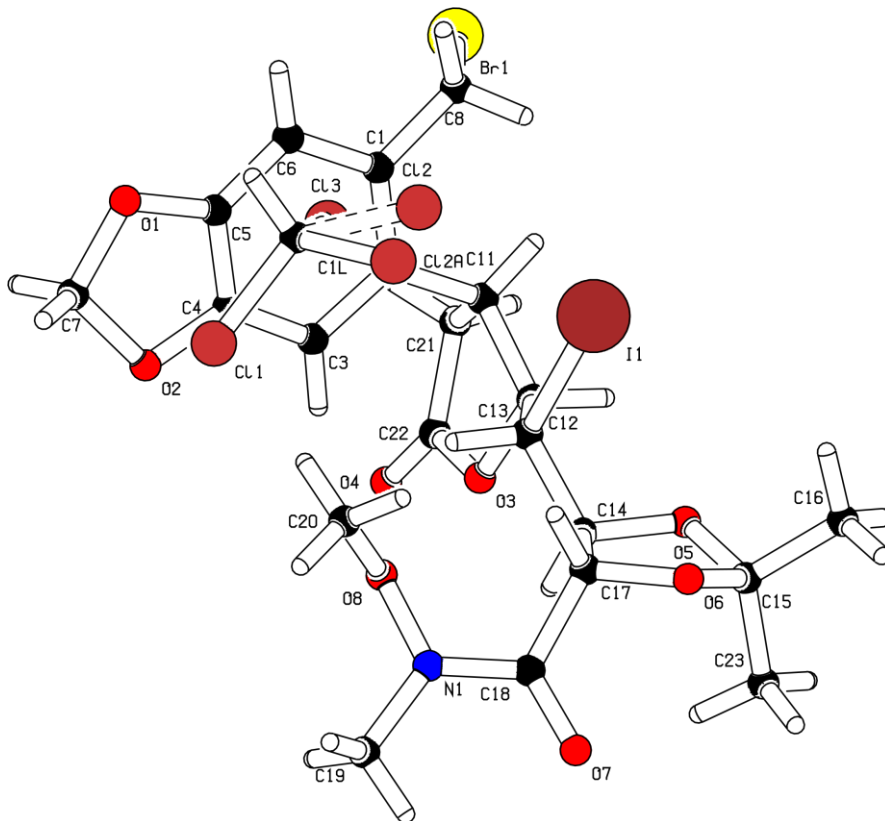


Abbildung 139: Kristallstruktur von Iodlacton syn-295 (I/II).

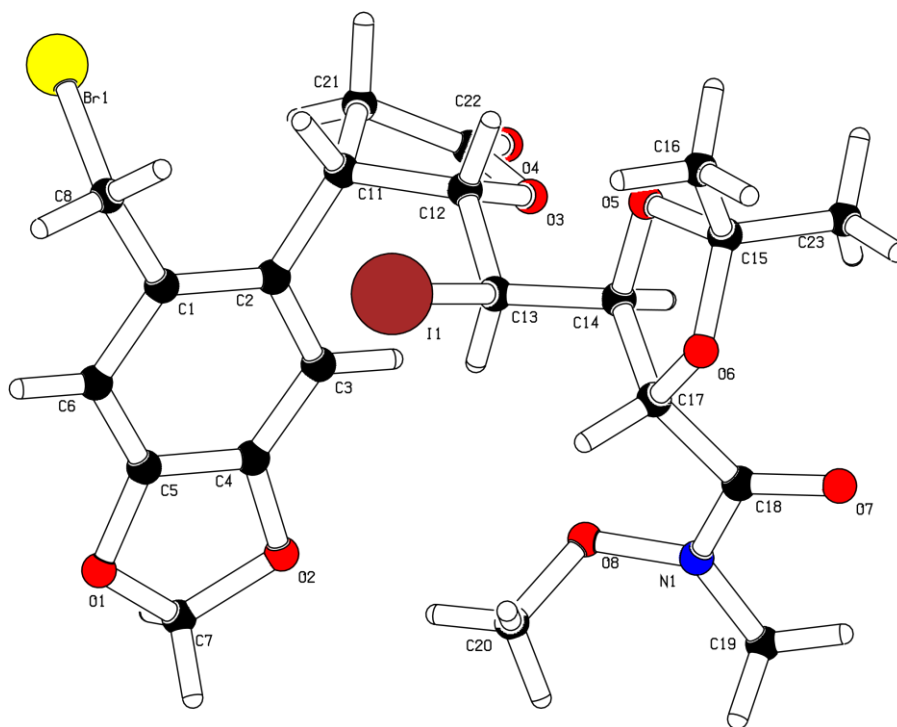


Abbildung 140: Kristallstruktur von Iodlacton syn-295 (II/II).

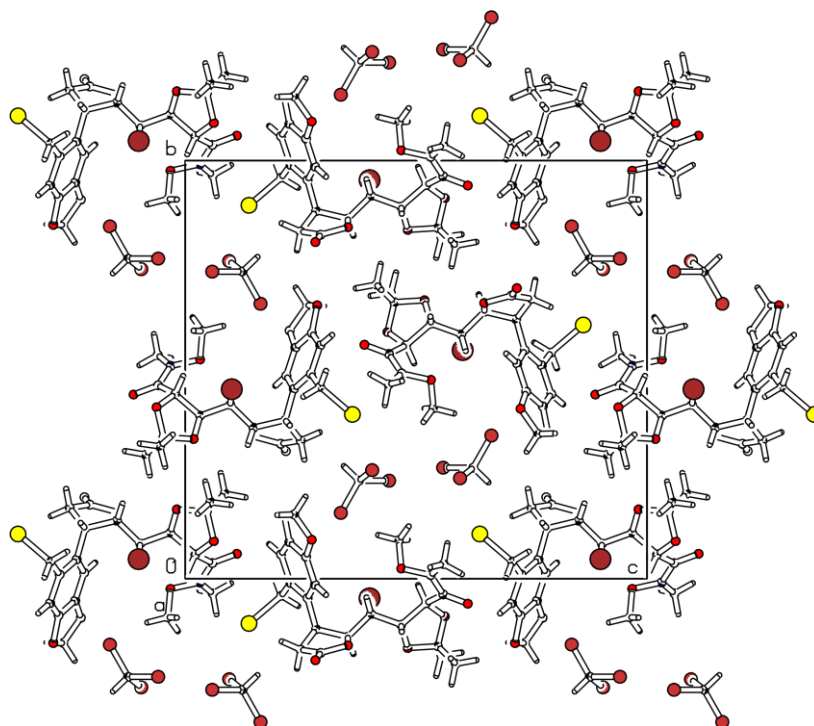


Abbildung 141: Elementarzelle von Iodlacton syn-295 (I/III).

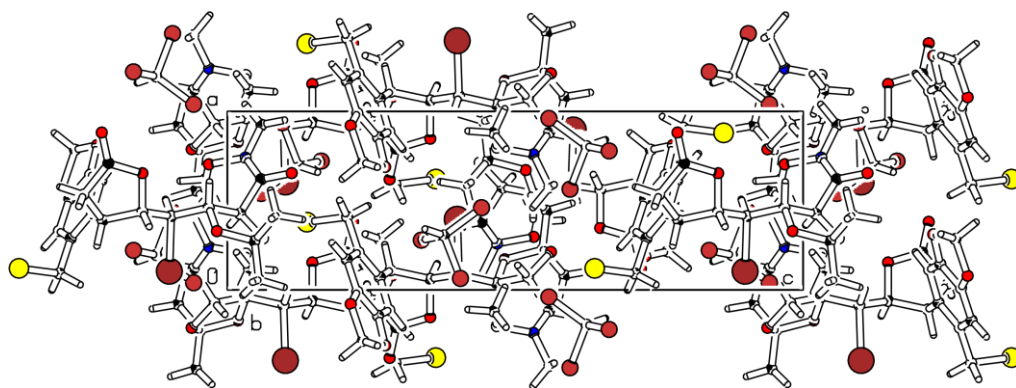


Abbildung 142: Elementarzelle von Iodlacton syn-295 (II/III).

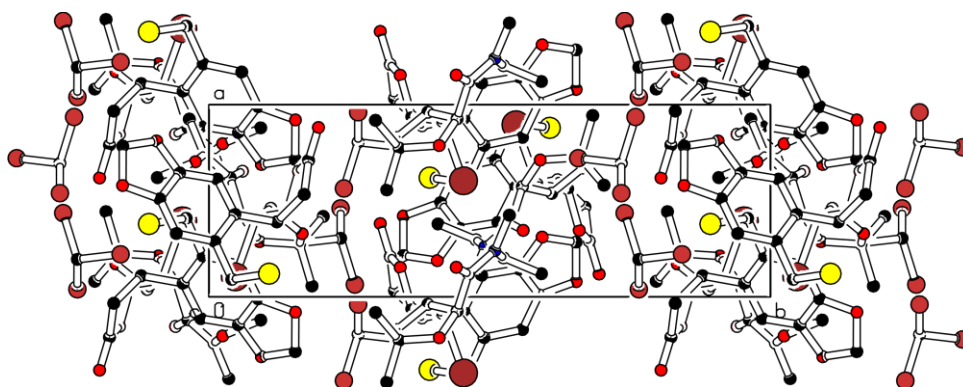
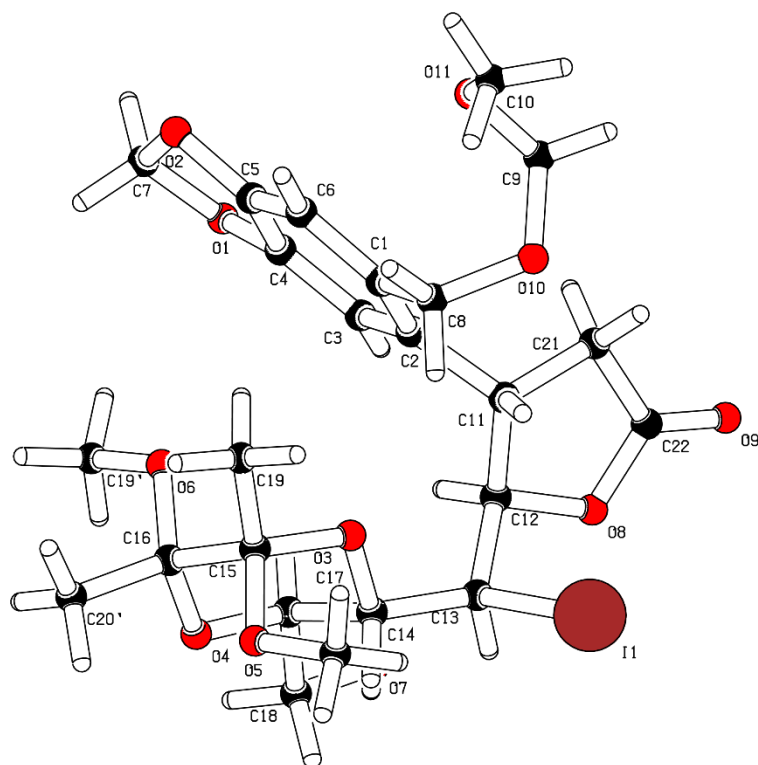
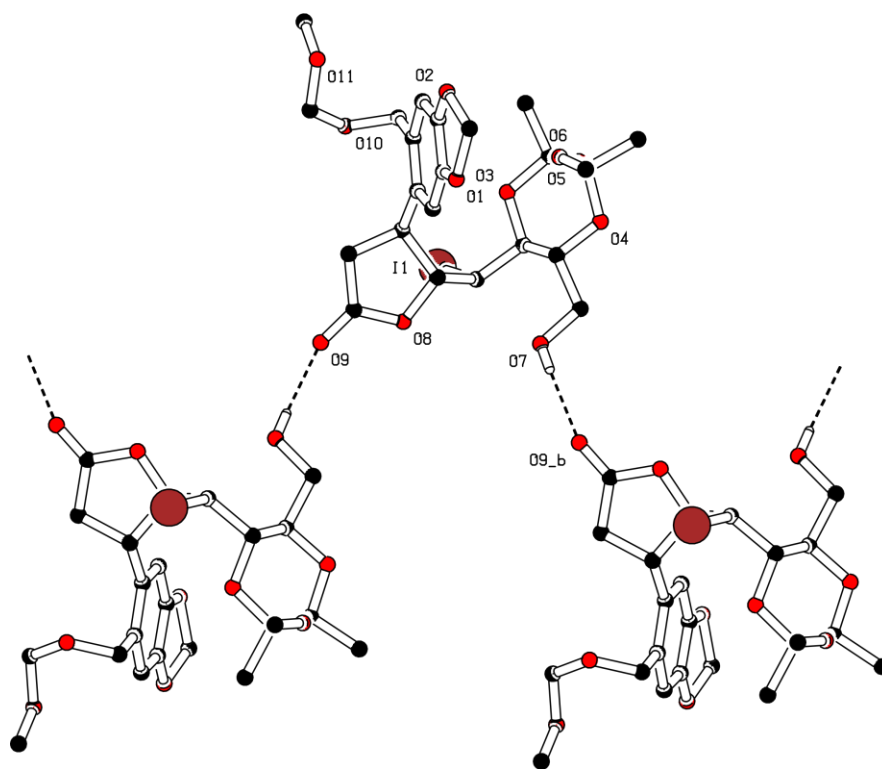


Abbildung 143: Elementarzelle von Iodlacton syn-295 (III/III).

## Tabelle

Tabelle 24: Kristall- und Verfeinerungsdaten für Iodlacton syn-295

Substanzkode	msr17	
Summenformel	$C_{22}H_{26}BrCl_3INO_8$	
Molekülformel	$C_{21}H_{25}BrINO_8, CHCl_3$	
Formelgewicht	745.60	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073 Å, MoK $\alpha$	
Diffraktometer	STOE IPDS 2T	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppenname, Nummer	P 21 21 21, (19)	
Gitterkonstanten	a = 6.6014(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 19.3379(10) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 21.3260(14) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	2722.4(3) Å <sup>3</sup>	
Reflexanzahl und	16067	
Messbereich für Gitterkonstanten	2.84° $\leq \theta \leq$ 28.39°	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.819 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	2.985 mm <sup>-1</sup>	
Methode der Absorptionskorrektur	Integration	
Max. und min. Transmission	0.7552 und 0.5405	
F(000)	1472	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.100 x 0.120 x 0.370 mm <sup>3</sup> , farblose Nadel	
Theta Bereich der Messung	2.844 bis 28.096°.	
Index Bereich	-8 $\leq h \leq$ 7, -25 $\leq k \leq$ 21, -23 $\leq l \leq$ 28	
Zahl der Reflexe:		
gemessen	10043	
unabhängig	6406 [R <sub>int</sub> = 0.0469]	
beobachtet [ $I > 2\sigma(I)$ ]	5309	
Vollständigkeit bei $\Theta_{\max} = 25.2^\circ$	99.6 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Reflexe / Restraints / Parameter	6406 / 23 / 338	
Fitgüte für F <sup>2</sup>	1.108	
Abschließende R Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0552, wR2 = 0.1133	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0768, wR2 = 0.1265	
Absoluter Strukturparameter	0.007(14)	
Maximum und Minimum der diff. Map	0.796 und -0.969 eÅ <sup>-3</sup>	

Iodlacton *anti*-275Abbildung 144: Kristallstruktur von Iodlacton *anti*-275.Abbildung 145: Wasserstoffbrücken von Iodlacton *anti*-275.

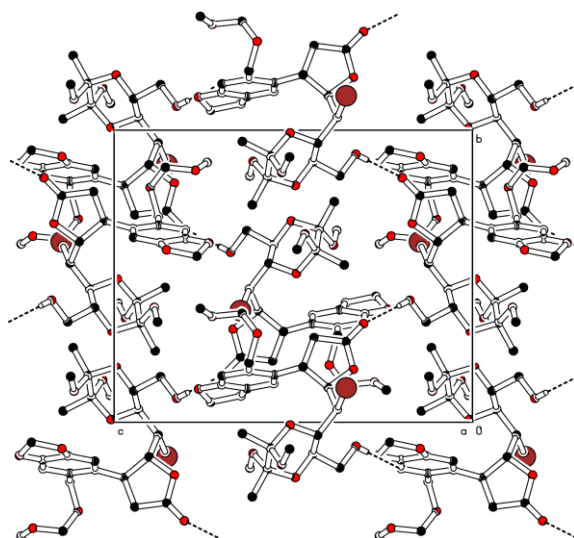


Abbildung 146: Elementarzelle von Iodlacton anti-275 (I/III).

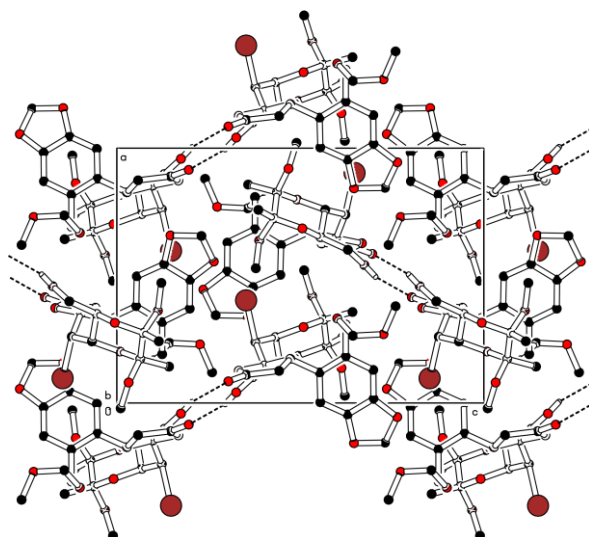


Abbildung 147: Elementarzelle von Iodlacton anti-275 (II/III).

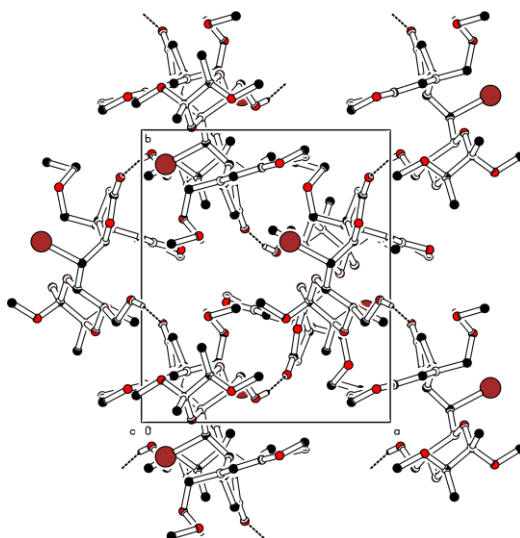


Abbildung 148: Elementarzelle von Iodlacton anti-275 (III/III).

## Tabelle

Tabelle 25: Kristall- und Verfeinerungsdaten für Iodlacton anti-275

Substanzkode	msr15	
Summenformel	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> I O <sub>11</sub>	
Molekülformel	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> I O <sub>11</sub>	
Formelgewicht	624.40	
Temperatur	120(2) K	
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71069Å, MoK $\alpha$	
Diffraktometer	STOE STADIVARI	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppenname, Nummer	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> , (19)	
Gitterkonstanten	a = 11.5433(4) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 13.5829(4) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 16.6590(6) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	2611.99(15) Å <sup>3</sup>	
Reflexanzahl und	44261	
Messbereich für Gitterkonstanten	2.15° $\leq \theta \leq$ 33.96°	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.588 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	1.284 mm <sup>-1</sup>	
Methode der Absorptionskorrektur	Integration	
Max. und min. Transmission	0.7980 und 0.5513	
F(000)	1272	
Kristallgröße, Form und Farbe	0.100 x 0.120 x 0.400 mm <sup>3</sup> , farbloser Block	
Theta Bereich der Messung	2.146 bis 33.286°.	
Index Bereich	-17 $\leq h \leq$ 14, -20 $\leq k \leq$ 16, -24 $\leq l \leq$ 22	
Zahl der Reflexe:		
gemessen	22485	
unabhängig	8556 [R <sub>int</sub> = 0.0277]	
beobachtet [ $I > 2\sigma(I)$ ]	43978025	
Vollständigkeit bei $\theta_{\max} = 67.7^\circ$	99.9 %	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Reflexe / Restraints / Parameter	8556 / 0 / 334	
Fitgüte für F2	1.094097	
Abschließende R Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0340, wR2 = 0.0905	
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0366, wR2 = 0.0919	
Absoluter Strukturparameter	-0.006(15)	
Maximum und Minimum der diff. Map	1.155 und -1.028 eÅ <sup>-3</sup>	



## Versicherung

für das Gesuch um Zulassung zur Promotion im Fachbereich 09 an der Johannes  
Gutenberg-Universität Mainz

Hiermit versichere ich Marie Sophia Raasch  
Name, Vorname

gemäß § 13 Abs. (3), 3-7 der Promotionsordnung vom 18.10.2021 i.d.F. vom 17.08.2022,  
dass:

- die eingereichte wissenschaftliche Arbeit noch an keiner anderen deutschen oder ausländischen Hochschule oder vergleichbaren Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde
- ich noch kein Promotions- oder ein vergleichbares Graduierungsverfahren im Promotionsfach erfolglos beendet habe
- ich noch kein Promotions- oder ein vergleichbares Graduierungsverfahren im Fach der Promotion erfolgreich abgeschlossen habe
- die wissenschaftliche Arbeit selbstständig verfasst und ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet wurden<sup>1</sup>
- keine entgeltliche Hilfe Dritter, insbesondere Promotionsberatung oder -vermittlung in Anspruch genommen wurde.

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

<sup>1</sup> Eine ausführlichere Eigenständigkeitserklärung finden Sie auf der Webseite des Fachbereichs 09 zu [Promotion und Habilitationen](#). Diese ist insbesondere zu nutzen sofern Regelungen bzgl. der Nutzung von KI mit der betreuenden Person getroffen worden sind oder KI für die Verfassung der Arbeit verwendet wurde.

Die Eigenständigkeitserklärung muss mit eingereicht werden, muss aber nicht zwingend in die Arbeit eingebunden sein.



## Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich Marie Sophia Raasch,  
Name, Vorname

dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel:

Untersuchungen zur enantioselektiven Synthese von Cripowellin

selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Ich erkläre ferner, dass ich keine KI-basierten Anwendungen oder Werkzeuge\* genutzt habe. Sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate sind kenntlich gemacht und nachgewiesen. Ich versichere, dass ich keine Hilfsmittel verwendet habe, deren Nutzung die Prüferin oder der Prüfer explizit ausgeschlossen hat.

Mit Abgabe der vorliegenden Leistung übernehme ich die Verantwortung für das eingereichte Gesamtprodukt. Die Richtigkeit übernommener Aussagen und Inhalte habe ich nach bestem Wissen und Gewissen geprüft.

Mir ist bekannt, dass ein Verstoß gegen die genannten Punkte prüfungsrechtliche Konsequenzen hat und insbesondere dazu führen kann, dass die Promotionsleistung als mit „nicht bestanden“ bewertet wird. Die Einschreibung kann für bis zu zwei Jahre widerrufen werden, wenn Studierende zweimal oder häufiger bei Prüfungsleistungen täuschen (§ 69 Abs. 4 und 5 HochSchG).

Mainz,

Ort, Datum und Unterschrift

---

\* Weiterführende Informationen zu KI-basierte Anwendungen oder Werkzeuge unter: <https://digitalelehre.uni-mainz.de/lehren-pruefen/ki-in-der-hochschulbildung/>