

**Beiträge zur chemischen Totalsynthese  
hochfunktionalisierter bioaktiver  
natürlicher Tetramsäuren:  
Varicidin A und Varicidin B sowie  
JBIR-141 und JBIR-142**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften

der Universität Bayreuth

vorgelegt von

Lea Ute Wittmann

geboren in Gunzenhausen

**Bayreuth, 2022**









**Beiträge zur chemischen Totalsynthese  
hochfunktionalisierter bioaktiver  
natürlicher Tetramsäuren:  
Varicidin A und Varicidin B sowie  
JBIR-141 und JBIR-142**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften

der Universität Bayreuth

vorgelegt von

Lea Ute Wittmann

geboren in Gunzenhausen

**Bayreuth, 2022**



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2019 bis Oktober 2022 in Bayreuth am Lehrstuhl Organische Chemie I unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am: 27.10.2022

Zulassung durch die Promotionskommission: 02.11.2022

Wissenschaftliches Kolloquium: 16.02.2023

Amtierender Dekan: Benedikt Westermann

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Gutachter)

Prof. Dr. Frank Hahn (Gutachter)

Prof. Dr. Matthias Ullmann (Vorsitz)

Dr. Holger Schmalz



*Meiner Familie*



*„Man reist nicht, um anzukommen, sondern um zu reisen.“*

*Johann Wolfgang von Goethe*





---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Allgemeiner Teil</b>	<b>7</b>
2.1 Tetransäuren im Allgemeinen .....	7
2.1.1 Eigenschaften von Tetransäuren .....	7
2.1.2 Methoden zur Darstellung von 3-Acyltetransäuren .....	9
2.1.2.1 Synthese von 3-Acyltetransäuren nach LACEY und DIECKMANN.....	10
2.1.2.2 Synthese von 3-Acyltetransäuren nach MARKOPOULOU <i>et al.</i> .....	12
2.1.2.3 Synthese von 3- <i>H</i> -Tetransäuren .....	12
2.1.2.4 Acylierung von 3- <i>H</i> -Tetransäuren .....	14
2.2 3-Decalinoyltetransäuren.....	16
2.2.1 Eigenschaften und Vorkommen .....	16
2.2.2 Totalsynthesen von 3-Decalinoyltetransäuren .....	17
2.2.2.1 Synthese von JBIR-22 ( <b>58</b> ) nach WESTWOOD <i>et al.</i> <sup>[87]</sup> .....	19
2.2.2.2 Synthese von Methiosetin ( <b>9</b> ) nach SCHOBERT <i>et al.</i> <sup>[43]</sup> .....	19
2.2.3 Biosynthese .....	21
2.2.4 Varicidin A ( <b>11</b> ) und Varicidin B ( <b>12</b> ).....	22
2.3 <i>N</i> -Nitrosohydroxylamin-Verbindungen.....	24
2.3.1 Vorkommen und Eigenschaften .....	24
2.3.2 Vorangegangene Arbeiten mit JBIR-141 ( <b>13</b> ) und JBIR-142 ( <b>14</b> ) .....	28
2.3.2.1 Isolation, Strukturaufklärung und biologische Aktivität .....	28
2.3.2.2 Erstsynthese des Mittelfragments .....	30
2.3.2.3 Beiträge zur Totalsynthese von A. WUNDER .....	32

<b>3</b>	<b>Eigene Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1	Methoden zur Acylierung von 3- <i>H</i> -Tetramsäuren .....	40
3.1.1	Direkte 3-Acylierung von 3- <i>H</i> -Tetramsäure 175 .....	40
3.1.2	Synthese von 3-Acyltetramsäuren <i>via</i> 4 <i>O</i> -3 <i>C</i> -Acylumlagerung.....	43
3.2	Beiträge zur Totalsynthese von Varicidin A ( <b>11</b> ) und Varicidin B ( <b>12</b> ) .....	45
3.2.1	Retrosynthese .....	45
3.2.2	Synthese der 3- <i>H</i> -Tetramsäuren <b>194</b> und <b>195</b> .....	47
3.2.3	Synthese der Seitenkette <b>196</b> .....	49
3.2.4	3-Acylierung und DIELS-ALDER-Reaktion.....	55
3.2.5	Testsysteme für die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion .....	57
3.2.5.1	Retrosynthese der Testsysteme .....	59
3.2.5.2	Synthese der Testsysteme .....	61
3.2.5.3	IMDA der Testsysteme .....	64
3.3	Beiträge zur Totalsynthese von JBIR-141 ( <b>13</b> ) und JBIR-142 ( <b>14</b> ) .....	67
3.3.1	Retrosynthese .....	67
3.3.2	Synthesergebnisse.....	72
3.3.2.1	Synthese des Oxazolinbausteins <b>112</b> .....	72
3.3.2.2	Synthese des Tetramsäurebausteins <b>240</b> .....	75
3.3.2.3	Synthese des Modellmittelbausteins <b>157</b> .....	78
3.3.2.4	Synthese des Modellsystems <b>15</b> .....	81
3.3.2.5	Beiträge zur Synthese der Mittelbausteine <b>238</b> und <b>239</b> sowie der Naturstoffe .....	93
3.3.3	Bioaktivität des Modellsystems sowie ausgewählter Bausteine .....	100
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>103</b>
<b>5</b>	<b>Summary</b>	<b>107</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>111</b>
6.1	Allgemeine Methoden.....	111
6.1.1	Verwendete Geräte .....	111
6.1.2	Chromatographische Methoden .....	112
6.1.3	Chemikalien .....	113

---

6.2	Synthese von Varicidin A und B .....	114
6.2.1	Synthese der Tetramsäureeinheit .....	114
6.2.2	Synthese der Seitenkette.....	120
6.2.3	3-Acylierung und DIELS-ALDER-Reaktion.....	138
6.2.4	Synthese der Testsysteme.....	139
6.3	Synthese von JBIR-141 und JBIR-142.....	151
6.3.1	Synthese des Oxazolinbausteins.....	151
6.3.2	Synthese des Tetramsäurebausteins .....	164
6.3.3	Synthese des Modellmittelbausteins .....	173
6.3.4	Kupplung der Bausteine für das Modellsystem .....	202
6.3.5	Synthese der Mittelbausteine .....	215
6.3.6	Entschützung ausgewählter Bausteine für Bioaktivitätstests .....	225
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>229</b>
	<b>Anhang</b>	<b>243</b>
	<b>Publikationen</b>	<b>307</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>309</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherungen und Erklärungen</b>	<b>311</b>



---

# Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
AD-Mix	Reagenziengemisch zur <b>A</b> symmetrischen <b>D</b> ihydroxylierung
aq	wässrige Lösung
ATR	abgeschwächte Totalreflexion (engl.: attenuated total reflection)
BAIB	Diacetoxiodbenzol
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (engl.: Bis(acetoxy)iodobenzene)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
CAM	Cerammoniummolybdat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CoA	Coenzym A
COSY	correlation spectroscopy

---

d	Tage (engl. day(s))
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
deakt.	Deaktiviert
deg	Grad (engl.: degree)
(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	Hydrochinidin-1,4-phthalzinidiyl-diether
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinat
DMSO	Dimethylsulfoxide
DPPA	Diphenylazidophosphat
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (engl.: diastereomeric ratio)
EDC x HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropylcarbodiimid Hydrochlorid
Enz.	Enzym
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und Andere (lat.: et alii)
eq.	Äquivalente
FGI	Umwandlung von funktionellen Gruppen (engl.: functional group interconversion)

---

Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
FT	Fourier-Transformation
ges.	gesättigt
h	Stunden (engl.: hours)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl.: high performance liquid chromatography)
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (engl.: high resolution mass spectrometry)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IMDA	intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion
IPCF	Isopropenylchloroformiat
IR	infrarot
Jhdt. v. Chr.	Jahrhundert vor Christus
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
Me	Methyl
MEM	2-Methoxyethoxymethyl

---

MIC	Minimale Hemmkonzentration (engl.: minimum inhibitory concentration)
Min	Minuten
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernspinresonanz (engl.: nuclear magnetic resonance)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
NRPS	nicht-ribosomale Peptidsynthetase
<i>p</i>	<i>para</i>
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthase
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
<i>i</i> Pr	Isopropyl
quant.	quantitativ
Red.	Reduktion
rf	Rückfluss
RP	Umkehrphase (engl.: reversed phase)
rt	Raumtemperatur
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl



---

TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure (engl.: trifluoroacetic acid)
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett
ü.N.	über Nacht
ülap.	überlappt
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
$\alpha$	spezifischer Drehwinkel
$\delta$	chemische Verschiebung
pK <sub>s</sub>	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante K <sub>s</sub>
T	Temperatur
t	Zeit (engl.: time)
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
M	Molar
N	Normal



# 1 Einleitung

Wenn im Zusammenhang mit den Naturwissenschaften oder genauer mit Naturstoffchemie von Natur gesprochen wird, kann diese als „*alles, was an organischen und anorganischen Erscheinungen ohne Zutun des Menschen existiert oder sich entwickelt*“<sup>[1]</sup> beschrieben werden. Demnach ist die Natur eigenständig, hat sich unabhängig vom Menschen entwickelt und würde auch unabhängig von der Menschheit bestehen. Im Gegensatz dazu ist der Mensch stark auf die Natur angewiesen und versucht ihre Konzepte zu imitieren und zu seinem Vorteil zu nutzen. Ein gutes Beispiel dafür sind die Medizin, die Naturstoffe als Wirkstoffe in Medikamenten verwendet<sup>[2-4]</sup>, oder die Landwirtschaft, die Naturstoffe unter anderem für den Pflanzenschutz einsetzt.<sup>[5-7]</sup> Die Nutzung von Pflanzen und deren Extrakten durch den Menschen reicht vermutlich schon in die Zeit des Neandertalers zurück. Funde von medizinisch wirksamen Pflanzen als Grabbeigabe des *Homo neanderthalensis*<sup>[8]</sup> lassen darauf schließen, dass sich unsere Vorfahren bereits vor 60000 Jahren der heilenden Wirkung von Pflanzen bewusst waren und sich diese zu Nutzen machten. Während die Grabbeigaben nur Vermutungen über das damalige Wissen zulassen, stammt der erste schriftliche Beweis für derartige Kenntnisse, der sogenannte *Papyrus Ebers*, aus dem 16. Jhd. v. Chr. Das in Ägypten aufgefundene Schriftstück dokumentiert theoretisches Wissen und therapeutische Ratschläge wie beispielsweise die Beschreibung von Heilpflanzen sowie deren Anbau und Weiterverarbeitung zu medizinischen Zwecken.<sup>[9,10]</sup> Ab diesem Zeitpunkt sind in der Geschichte der Menschheit immer wieder Beweise für das Bewusstsein über Arzneipflanzen und deren Nutzung sowohl zur Heilung von Krankheiten als auch zur Linderung von deren Symptomen zu finden. Zu den wohl bekanntesten historischen Werken in diesem Zusammenhang gehören Schriften des griechischen Philosophen und Naturforschers Theophrastos, der im 3. Jhd. v. Chr. lebte,<sup>[11]</sup> und Hildegard von Bingen's *Physica* aus dem Mittelalter.

Während die für die Wirkung verantwortlichen Substanzen damals nicht genau bekannt waren, ist es heutzutage möglich, diese zu isolieren und ihre genaue Struktur aufzuklären. Durch die anschließende totalsynthetische Darstellung und chemische Derivatisierung lassen sich

Struktur-Wirkungs-Beziehungen herstellen. Daraus lassen sich neue Leitstrukturen für die Wirkstoffsynthese ableiten und die Wirkung und Verträglichkeit der Naturstoffderivate gezielt beeinflussen.<sup>[2-4]</sup>

Das wohl bekannteste Beispiel eines solchen Naturstoff-basierten Wirkstoffs ist Acetylsalicylsäure (**1**), ein Derivat des Naturstoffs Salicylsäure (**2**) (siehe Abbildung 1) und besser bekannt unter dem Namen Aspirin. Der Naturstoff wurde erstmals 1828 aus der Rinde eines Weidenbaums isoliert, deren schmerzlindernde Eigenschaften schon lange bekannt waren. Zunächst wurde Salicylsäure (**2**) unverändert eingesetzt, was vor allem zu Reizungen des Magen-Darm-Trakts führte. Um diese Nebenwirkungen zu unterdrücken, wurde die Struktur des Wirkstoffs modifiziert und schließlich Aspirin entwickelt, das bis heute den erfolgreichsten Wirkstoff darstellt.<sup>[12,13]</sup>

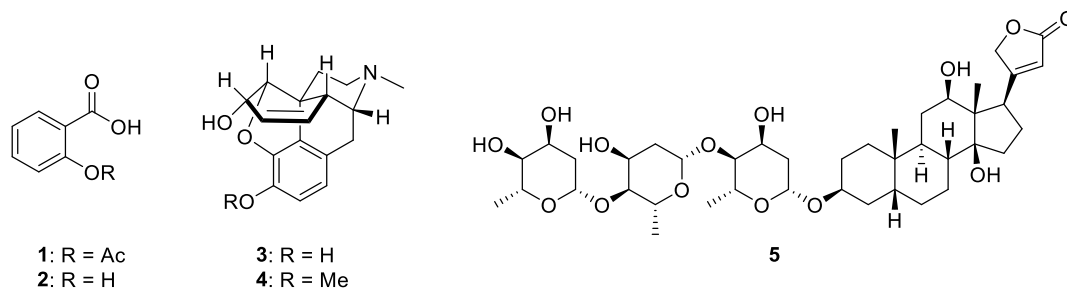


Abbildung 1. Strukturen des Naturstoff-abgeleiteten Wirkstoffs Acetylsalicylsäure (**1**), des entsprechenden Naturstoffs Salicylsäure (**2**), sowie Morphin (**3**), Codein (**4**) und Digoxin (**5**).

Im Vergleich mit anderen Naturstoff-basierten Wirkstoffen besitzt Acetylsalicylsäure eine einfache Struktur. Komplexer und somit auch anspruchsvoller in ihrer Synthese sind z.B. das natürlich vorkommende Schmerzmittel Morphin (**3**) und dessen Derivat Codein (**4**), das als Antitussivum eingesetzt wird<sup>[14]</sup> oder auch Digoxin (**5**), ein Wirkstoff, der bei der Behandlung von Herzschwäche und bestimmten Formen von Herzrhythmusstörungen angewendet wird.<sup>[15]</sup> Verbindungen **1 - 5** stehen hier exemplarisch für die große Vielfalt von Wirkstoffen, die gleichzeitig Naturstoffe oder von diesen abgeleitet sind. Bis heute basiert die Entwicklung neuer Medikamente häufig auf der strukturellen Weiterentwicklung bekannter Naturstoffe.<sup>[2,3]</sup>

Durch immer wiederkehrende Struktur motive lassen sich die Naturstoffe in verschiedene Substanzklassen unterteilen. Eine davon bilden die sogenannten Tetramsäuren. Ihr gemeinsames Strukturmotiv ist ein Pyrrolidin-2,4-dion-Kern (vgl. Abbildung 2, [blau](#)), der sowohl am Stickstoff als auch an C-3 und C-5 unterschiedlichste Reste tragen kann, wodurch sich eine enorme strukturelle Vielfalt ergibt.

Tetransäuren werden von marinen und terrestrischen Organismen wie Schwämmen, Bakterien, Cyanobakterien oder Pilzen produziert. Einige Vertreter dieser Substanzklasse sind in Abbildung 2 gezeigt.<sup>[16-18]</sup>

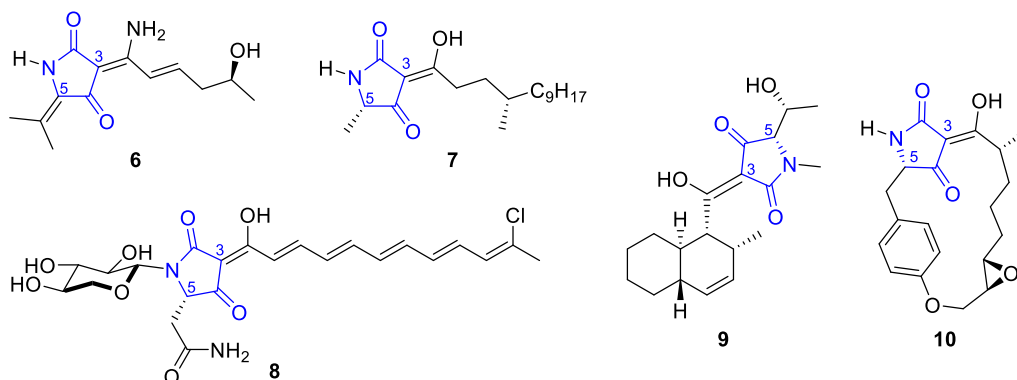


Abbildung 2. Verschiedene Tetransäuren (Pyrrolidin-2,4-dion-Kern in blau) mit unterschiedlicher biologischer Aktivität: Cladosin C (**6**, antiviral), Melophlin B (**7**, antitumoral), Aurantiosid G (**8**, antifungal), Methiosetin (**9**, antibakteriell) und Macrocidin A (**10**, herbizid).

Neben der strukturellen Vielfalt weisen Tetransäuren auch unterschiedlichste biologische Aktivitäten auf. So besitzt Cladosin C (**6**) antivirale Eigenschaften<sup>[19]</sup>, Melophlin B (**7**) antitumorale<sup>[20]</sup> und Aurantiosid G (**8**) antifungale Eigenschaften.<sup>[21]</sup> Auch antibakteriell wirkende Tetransäuren wie Methiosetin (**9**)<sup>[22]</sup> oder herbizide Vertreter wie Macrocidin A (**10**)<sup>[23]</sup> sind bekannt.

Handelt es sich bei dem Rest an Position C-3 um eine Acylseitenkette, wie z.B. bei den Verbindungen **7 - 10**, so spricht man von 3-Acyltetransäuren. Ihre totalsynthetische Darstellung erfolgt entweder durch die Einführung der Seitenkette bereits vor dem Aufbau der Tetransäureeinheit oder durch die Acylierung der 3-*H*-Tetransäure – direkt oder über eine 4-*O*-Acylzwischenstufe – mit einer entsprechenden Seitenkette. Die letztgenannte Methode ist nicht immer zielführend und findet eher für sterisch unanspruchsvolle Seitenketten Anwendung.<sup>[17,24]</sup>

Zu den 3-Acyltetransäuren zählen auch die antifungalen Verbindungen Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**)<sup>[25]</sup> sowie die Foxo3a-Inhibitoren JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**).<sup>[26]</sup> Neben der 3-Acyltetransäureeinheit (Abbildung 3, blau) weisen alle vier Verbindungen außergewöhnliche Strukturmerkmale auf. Die beiden Varicidine **11** und **12** tragen einen Decalinoylrest an C-3, der eine in der Natur sehr seltene *cis*-Konfiguration (Abbildung 3, rot) aufweist.<sup>[27-30]</sup> Bisher konnte noch keine 3-Decalinoyltetransäure mit *cis*-Konfiguration des Decalinsystems totalsynthetisch dargestellt werden. JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) tragen zusätzlich eine in Naturstoffen selten vorkommende *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe

(Abbildung 3, orange)<sup>[31-33]</sup> und einen säureempfindlichen Oxazolin-Teil (Abbildung 3, grün). Ihre außergewöhnlichen Strukturen zusammen mit ihren biologischen Aktivitäten machen die in Abbildung 3 gezeigten Moleküle zu interessanten Zielen für eine totalsynthetische Darstellung.

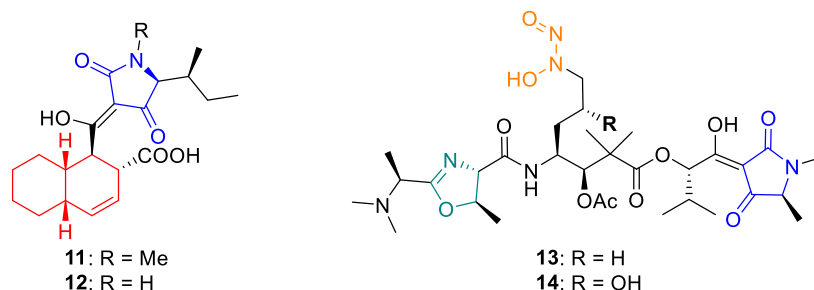


Abbildung 3. Zielstrukturen der vorliegenden Arbeit: Varicidin A (**11**), Varicidin B (**12**), JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**).

Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind allerdings noch keine chemischen Totalsynthesen für diese Substanzen bekannt. Zudem sind die 3-Acylseitenketten der vier abgebildeten Tetransäuren durch ihre Verzweigungen sterisch anspruchsvoll. Dies beschränkt die literaturbekannten Möglichkeiten zum Aufbau der Tetransäureeinheit während der Synthese auf den Aufbau eines Vorläufers, der die Seitenkette bereits mitbringt und dann zyklisiert wird. Dadurch ergaben sich folgende Ziele für die vorliegende Arbeit:

- Untersuchung der Möglichkeit zur 3-Acylierung von 3-*H*-Tetransäuren mit sterisch anspruchsvollen Seitenketten anhand eines geeigneten Testsystems (siehe Abbildung 4A),
- erste Totalsynthese einer 3-Decalinoyltetransäure mit *cis*-Konfiguration des Decalinmotivs (siehe Abbildung 4B, rot) durch Evaluierung der Möglichkeit Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) über eine intramolekulare *late-stage*-DIELS-ALDER-Reaktion totalsynthetisch darzustellen (siehe Abbildung 4B),
- Etablierung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie für die Totalsynthese von JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) anhand eines vereinfachten Modellsystems **15** und Teilsynthese der Naturstoffe (siehe Abbildung 4C).

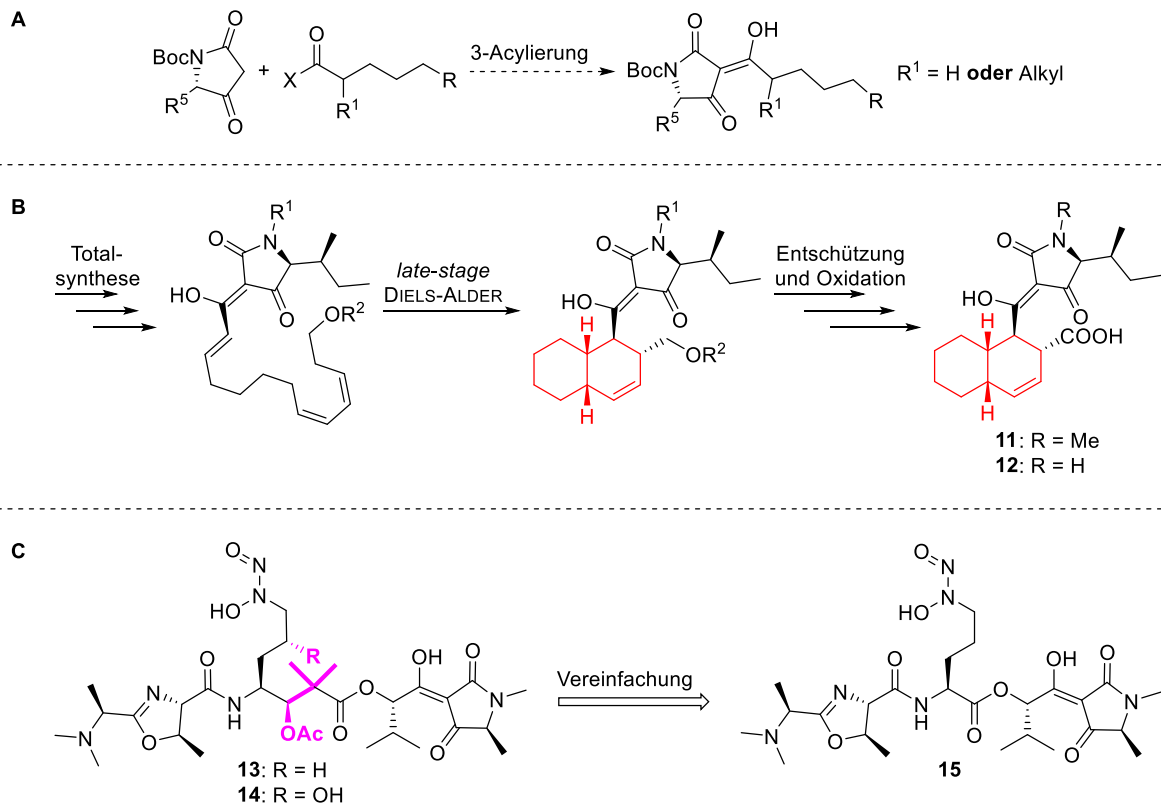


Abbildung 4. **A:** 3-Acylierung einer 3-*H*-Tetramsäure mit Seitenketten unterschiedlichen sterischen Anspruchs. **B:** Schematische Darstellung der geplanten Totalsynthesen der 3-Decalinoyltetramsäuren Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) mit seltener *cis*-Konfiguration des Decalinsystems (**rot**) mittels intramolekularer *late-stage* DIELS-ALDER-Reaktion. **C:** Vereinfachtes Modellsystem **15** ausgehend von JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) zur Etablierung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie. Die im Modellsystem nicht berücksichtigten Teile der Naturstoffe sind **rosa** markiert.





## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Tetramsäuren im Allgemeinen

#### 2.1.1 Eigenschaften von Tetramsäuren

Wie einleitend bereits erwähnt, handelt es sich bei Tetramsäuren um Pyrrolidin-2,4,-dion-Derivate. Sie können als 3-*H*-Tetramsäure (**16**) vorkommen oder unterschiedlichste Reste tragen, wie durch die Strukturen **16a** und **16b** in Abbildung 5 angedeutet ist. In der Natur am häufigsten zu finden sind die in Position C-3 acylierten Tetramsäuren **17**.<sup>[16]</sup>

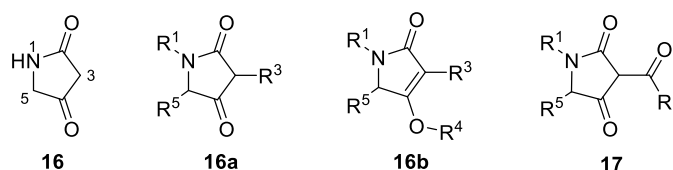
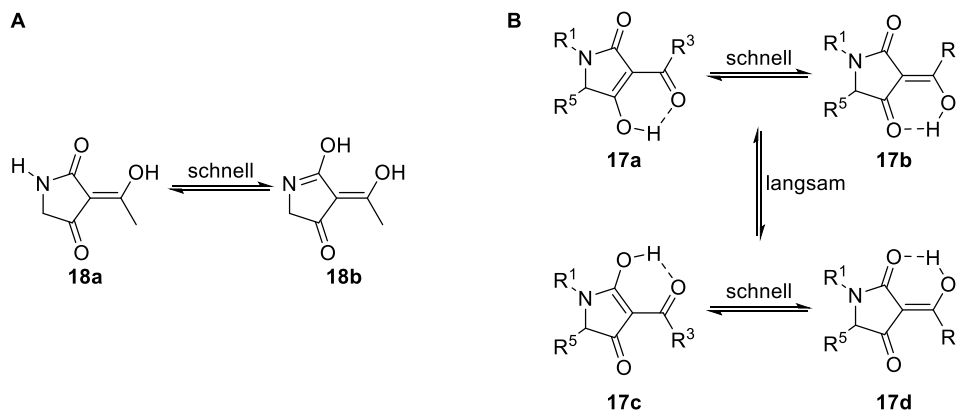


Abbildung 5. Struktur der freien Tetramsäure (**16**) sowie möglicher Derivate **16a** und **16b** sowie der 3-acylierten Tetramsäure **17**.<sup>[16]</sup>

Tetramsäuren sind, wie ihr Name bereits vermuten lässt, auf Grund ihrer Struktur sauer mit einem pK<sub>s</sub> Wert von 6.4 in Wasser<sup>[34]</sup> für die 3-*H*-Tetramsäure **16** und Werten zwischen 3.0 - 3.5<sup>[35]</sup> für die 3-Acyltetramsäuren **17**. Mit ihrer β-Keto-γ-butyrolactam-Struktur unterliegen Tetramsäuren einer Keto-Enol-Tautomerie, die im Falle der 3-*H*-Tetramsäure (**16**) auf der Seite der abgebildeten Diketo-Form liegt.<sup>[34,35]</sup> 3-Acyltetramsäuren können in bis zu neun verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Eine denkbare Amid-Imin-Tautomerie (Schema 1A) ist in Lösung jedoch nicht zu beobachten, da die Imid-Strukturen (**18b**) eine geringere Stabilität aufweisen als die entsprechenden Amid-Formen (**18a**).<sup>[36]</sup> Bei den Haupttautomeren in Lösung handelt es sich um ein komplexes Gleichgewicht aus den vier in Schema 1B dargestellten Tautomeren **17a-d**. Diese werden dabei in zwei interne Tautomerenpaare **17a/b** und **17c/d** gegliedert. Der Protonentransfer entlang der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen den sogenannten *endo*-Enolen (**17a/c**) hin zu den *exo*-Enolformen (**17b/d**) ist dabei jeweils sehr schnell und kann auf der NMR-Zeitskala nicht beobachtet werden. Die Umwandlung der externen Tautomere bzw.

Rotamere (**17a/b**  $\leftrightarrow$  **17c/d**) ineinander durch Drehung der 3-Acylseitenkette entlang der C-C-Achse ist hingegen so langsam, dass sie in NMR-Spektren unterscheidbar sind.



Schema 1. **A**: Amid-Imin-Tautomerie der 3-Acyltetramsäuren und **B**: Keto-Enol-Tautomerie der 3-Acyltetramsäuren.

Die genaue Lage des Gleichgewichts ist dabei stark abhängig von den an die 3-Acyltetramsäure gebundenen Resten und dem verwendeten Lösungsmittel.<sup>[16,24,35,37-39]</sup> Durch das beschriebene Tautomerieverhalten gestaltet sich die Aufreinigung mittels Chromatographie oder die Auswertung von NMR-Spektren solcher Verbindungen als äußerst herausfordernd.

Unter physiologischen pH-Wert-Bedingungen liegen 3-Acyltetramsäuren deprotoniert vor und können als Chelatoren für verschiedene Metallionen dienen. Einige Vertreter dieser Substanzklasse wurden als ebensolche Chelat-Komplexe aus der Natur isoliert. Dabei ist nicht immer klar, ob die protonierte Säure oder der Komplex die natürliche Form im Organismus darstellt und für die biologische Aktivität verantwortlich ist.

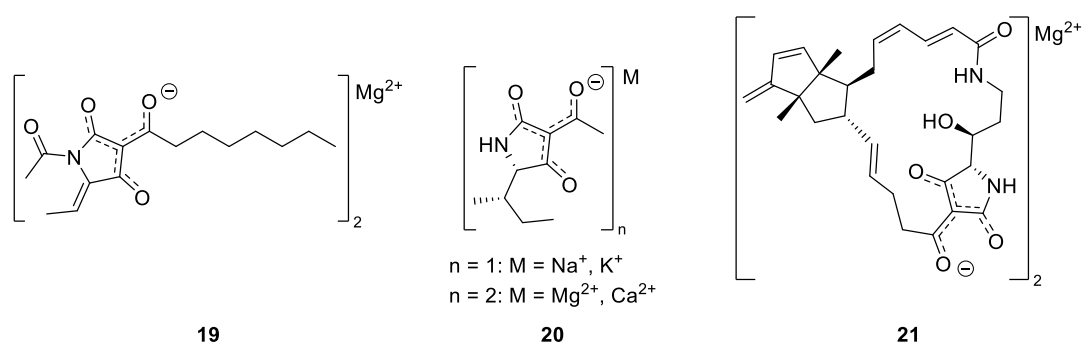


Abbildung 6. Struktur der natürlichen 3-Acyltetramsäuren Magnesidin (**19**), Tenuazonsäure (**20**) und Geodine A (**21**), die als Metallkomplexe isoliert wurden.

Die Chelatisierung von beispielsweise  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  oder  $\text{Mg}^{2+}$  scheint für eine erhöhte Stabilität der Naturstoffe zu sorgen. So sind die in Abbildung 6 gezeigten 3-Acyltetramsäuren Magnesidin (**19**), Tenuazonsäure (**20**) oder Geodin A (**21**) als Metallchelate isoliert worden. Während die beiden Erstgenannten auch als freie Säuren dargestellt werden können, ist **21** nur

in seiner Salzform stabil. Die Bildung von Metallkomplexen führt zudem zu einer Änderung der physikochemischen Eigenschaften wie einer erhöhten Lipophilie. Dadurch kann z.B. die Membrangängigkeit der äußerst polaren Substanzen erhöht werden.<sup>[40]</sup> Die Chelatisierungsfähigkeit von Tetramsäuren kann auch während ihrer Synthese ausgenutzt werden, um z.B. gezielt definierte Metall-Chelat-Komplexe herzustellen. So untersuchten SCHOBERT *et al.* die Fähigkeit der Melophline A und C verschiedene Metallionen zu binden.<sup>[41,42]</sup> Je nach verwendetem Metall kommt es dabei zur definierten Bildung des *Z*- (**22**) oder *E*-konfigurierten (**23**) Chelat-Komplexes (siehe Abbildung 7) oder einer Mischung der beiden Formen. Die beiden Konfigurationsisomere sind durch IR Messungen unterscheidbar.

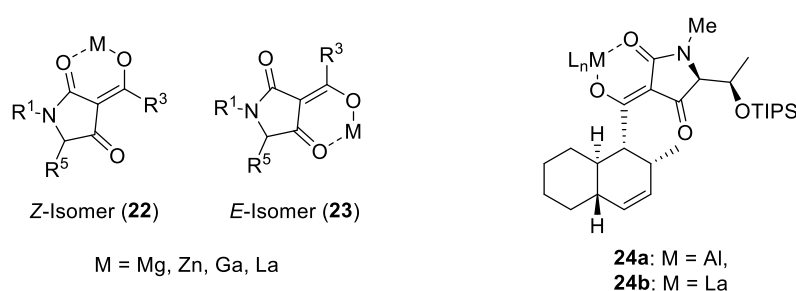


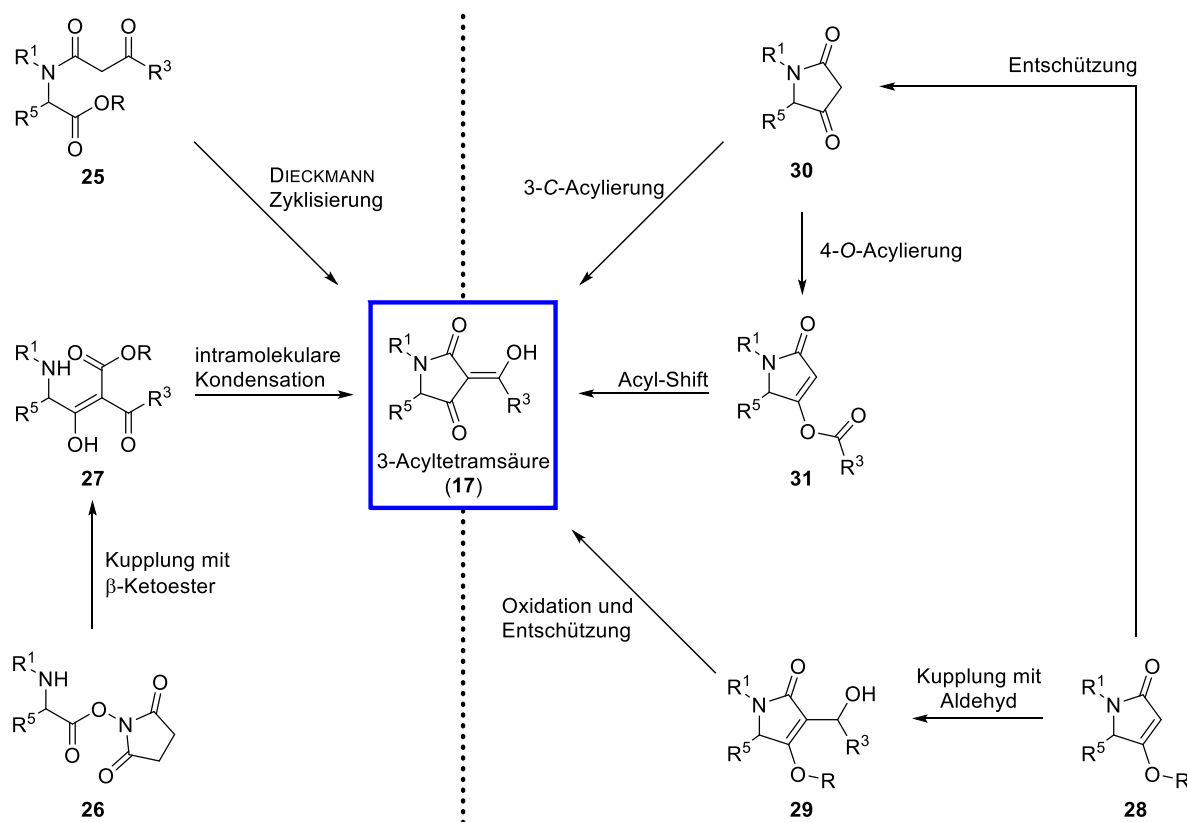
Abbildung 7. Ausbildung von *Z*- (**22**) oder *E*-Isomeren (**23**) bei der Chelatisierung verschiedener Metallionen durch 3-Acyltetramsäuren und isolierter Komplex **24a** und **24b** bei der Synthese eines Isomers von Methiosetin (**9**) durch SCHOBERT *et al.*.

Diese Erkenntnisse machte sich die Gruppe bei der Synthese eines Methiosetin-Derivats zu Nutze, bei der durch gezielte Wahl des Katalysators in der intramolekularen *late-stage* DIELS-ALDER-Zyklisierung der Übergangszustand zum gewünschten Produkt **24** stabilisiert werden konnte (siehe auch Kapitel 2.2.2.2).<sup>[43]</sup>

## 2.1.2 Methoden zur Darstellung von 3-Acyltetramsäuren

Die große strukturelle Vielfalt an isolierten 3-Acyltetramsäuren in Kombination mit der Tatsache, dass annähernd alle isolierten Vertreter biologische Aktivität aufweisen, führten zur Entwicklung verschiedenster Ansätze zur Synthese solcher Verbindungen. In Schema 2 sind die gängigsten Methoden schematisch zusammengefasst. Prinzipiell lassen sich zwei verschiedene Ansätze unterscheiden. Beim ersten Ansatz wird ein Vorläufer synthetisiert, der bereits die spätere 3-Acylseitenkette mitbringt, und dann zur 3-Acyltetramsäure zyklisiert wird (Schema 2, links). Der zweite Ansatz verfolgt zunächst die Darstellung des Heterozyklus,

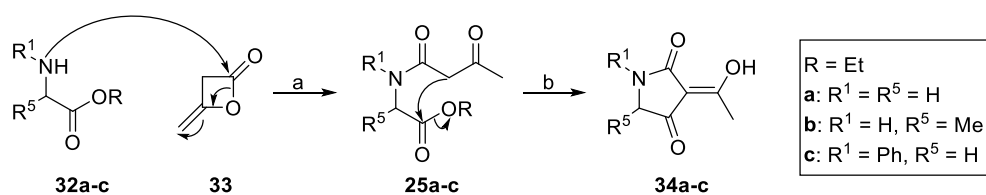
anschließend wird die Seitenkette an den bestehenden Ring angebracht (Schema 2, rechts). Im Folgenden werden die verschiedenen Ansätze genauer erläutert.



Schema 2. Möglichkeiten zur Darstellung von 3-Acyltetramsäuren (Schema nach MOLONEY *et al.*<sup>[24]</sup>).

### 2.1.2.1 Synthese von 3-Acyltetramsäuren nach LACEY und DIECKMANN

Die Zyklisierung von  $\beta$ -Ketoamiden **25** unter basischen Bedingungen zu 3-Acyltetramsäuren wurde erstmals 1954 von LACEY *et al.* publiziert.<sup>[44]</sup> Dabei wurden, wie in Schema 3 dargestellt, Aminoester **32a-c** mit Diketen (**33**) zu den entsprechenden  $\beta$ -Ketoamiden **25a-c** umgesetzt und anschließend unter basischen Bedingungen in einer intramolekularen Esterkondensation zu den 3-Acyltetramsäuren **34a-c** zyklisiert.

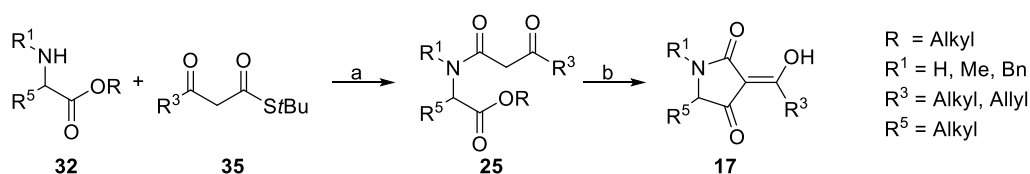


Schema 3. Darstellung der 3-Acyltetramsäuren **34a-c** nach LACEY *et al.* mit verschiedenen Resten am Stickstoff und an C-5. Reaktionsbedingungen: a) EtOH, rt, 1 h; b) NaOMe, Benzol, rf, 3 h.

Durch die Verwendung von **33** war zunächst nur eine Variabilität der Substituenten am Stickstoff ( $R^1 = H$ , Alkyl) oder an Position C-5 möglich. Außerdem kam es zu Isomerisierung

oder thermischen Zersetzung von instabilen Intermediaten während des Ringschlusses.<sup>[44,45]</sup> Durch Erweiterungen und Verbesserungen dieser sogenannten LACEY-DIECKMANN-Kondensation wurde die Methode jedoch zu einer der am häufigsten eingesetzten Synthesestrategien für 3-Acyltetramsäuren (**17**).

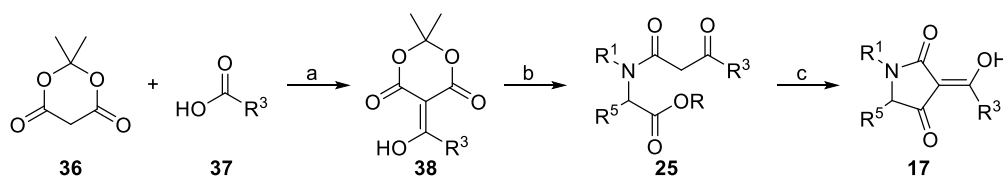
Eine dieser Erweiterungen wurde von LEY *et al.* entwickelt. Dabei wird das benötigte  $\beta$ -Ketoamid **25**, wie in Schema 4 gezeigt, durch Reaktion eines  $\alpha$ -Aminoesters **32** mit einem  $\beta$ -Ketothioester **35** in Gegenwart von Silbertrifluoracetat erhalten. Die Zyklisierung zu **17** erfolgt dann unter Verwendung von TBAF als Base.



Schema 4. Synthese von 3-Acyltetramsäuren **17** nach LEY *et al.* mit variablen Resten. Reaktionsbedingungen: a) F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>Ag, THF, rt; b) TBAF, THF, rt.

Die milden Reaktionsbedingungen der Amidierung machen sogar den Einsatz von Aminen mit leicht razemisierbaren Stereozentren und schwach nucleophilen Aminen möglich.<sup>[46]</sup> Die Methode ist kompatibel mit vielen Schutzgruppen und die einfach zugänglichen  $\beta$ -Ketothioester **35**<sup>[46]</sup> ermöglichen eine große Variabilität in der Seitenkette R<sup>3</sup>.<sup>[47]</sup> Die häufig auftretende Epimerisierung an C-5 mit Basen wie NaOMe oder KO<sup>t</sup>Bu konnte durch die Verwendung von TBAF und die Anpassung von Reaktionszeit und -temperatur unterbunden werden.<sup>[47,48]</sup> Auf diese Weise konnten LEY *et al.* eine Vielzahl an gesättigten und ungesättigten 3-Acyltetramsäuren darstellen.<sup>[47]</sup>

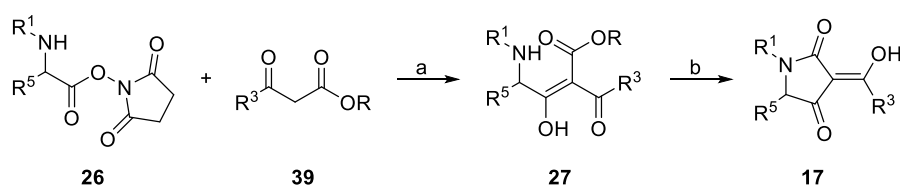
Eine weitere Möglichkeit für die Synthese von  $\beta$ -Ketoamid **25** ist die Verwendung von Meldrumsäure (**36**). Hierbei wird zunächst aus **36** und einer Carbonsäure **37** das entsprechende Meldrumsäureaddukt **38** gebildet, welches anschließend mit  $\alpha$ -Aminoester **32** zum  $\beta$ -Ketoamid **25** umgesetzt wird.<sup>[49]</sup> Durch die Instabilität von **38** findet diese Methode zur Darstellung von **25** jedoch seltener Anwendung als die Methode von LEY *et al.*.



Schema 5. Synthese von 3-Acyltetramsäuren **17** über das Meldrumsäureaddukt **38**. Reaktionsbedingungen: a) EDC  $\times$  HCl, DMAP, rt; b) **32**, Dioxan, rf; c) NaOMe, MeOH, rt.

### 2.1.2.2 Synthese von 3-Acyltetramsäuren nach MARKOPOULOU *et al.*

Auch wenn die LACEY-DIECKMANN-Kondensation durch ihre Einfachheit und die oben genannten Verbesserungen - wie die Unterdrückung der Epimerisierung an C-5 durch geeignete Wahl der Base - eine breite Anwendung erfährt, stößt diese Methode bei *N*-acylierten Tetramsäuren an ihre Grenzen. Diese Problematik konnten MARKOPOULOU *et al.* umgehen, indem sie *N*-Hydroxysuccinimid-Aminosäureester **26** mit  $\beta$ -Ketoestern **39** *in situ* zu Intermediat **27** C-acylierten. Unter basischen Bedingungen kommt es zu einer intramolekularen Kondensation und somit zur Bildung der gewünschten Tetramsäure.<sup>[50-52]</sup> Sowohl *N*-unsubstituierte, *N*-alkylierte, *N*-acylierte als auch *N*-alkoxylierte 3-Acyltetramsäuren können so synthetisiert werden (siehe Schema 6).



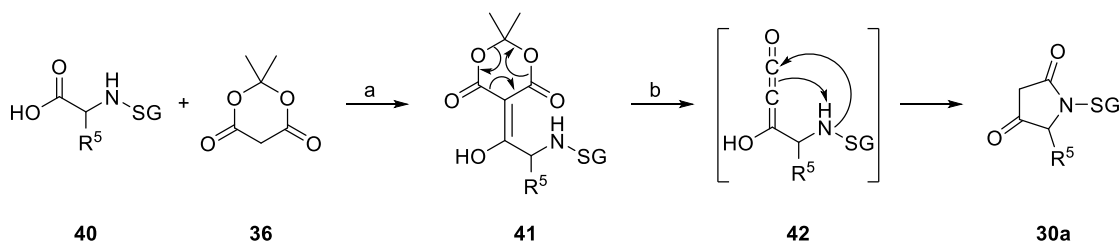
Schema 6. Synthese von 3-Acyltetramsäuren **17** nach MARKOPOULOU *et al.*.  
Reaktionsbedingungen: a) NaH, Benzol, 5-10 °C; b) NaOEt, EtOH, rf.

### 2.1.2.3 Synthese von 3-*H*-Tetramsäuren

Die bisher beschriebenen Methoden bringen alle die spätere 3-Acylseitenkette bereits in einem Vorläufer mit, bevor es zum Aufbau des Tetramsäurekerns kommt. Wie bereits erwähnt, ist der Aufbau der 3-*H*-Tetramsäure **30** mit anschließender Acylierung ein weiterer Ansatz für die Darstellung von 3-Acyltetramsäuren.

3-*H*-Tetramsäuren können z.B. nach einem Protokoll von JOUIN *et al.* synthetisiert werden. Dabei wird eine geschützte Aminosäure **40** mit Meldrumsäure (**36**) zum entsprechenden Addukt **41** umgesetzt. Durch Erhitzen kommt es unter der Abspaltung von CO<sub>2</sub> und Aceton zum intramolekularen Ringschluss.<sup>[53]</sup> Anders als erwartet und zunächst auch postuliert, kommt es mechanistisch nicht zuerst zur Ausbildung eines 5-Rings durch einen nucleophilen Angriff des Stickstoffs mit anschließender Abspaltung von CO<sub>2</sub> und Aceton. Die Abspaltung der beiden Nebenprodukte erfolgt thermolytisch, sodass eine Ketenspezies **42** entsteht, die dann durch den nucleophilen Angriff des Stickstoffs zur Tetramsäure zyklisiert (siehe Schema 7).<sup>[54]</sup> Das von JOUIN *et al.* zur Aktivierung verwendete giftige IPCF wird heutzutage durch EDC  $\times$  HCl

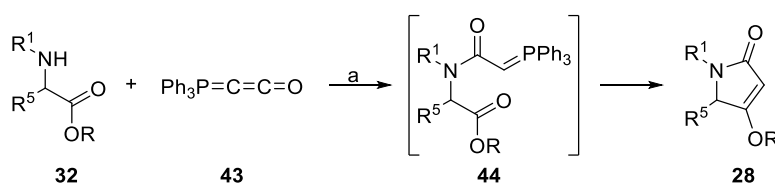
ersetzt. Das dann während der Reaktion entstehende Harnstoffderivat kann durch wässrige Extraktion entfernt werden, wodurch eine aufwendige Aufreinigung des Produkts entfällt.<sup>[55]</sup>



Schema 7. Synthese von 3-*H*-Tetramsäuren nach JOUIN *et al.*. Reaktionsbedingungen: a) DMAP, IPCF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5 °C; b) EtOAc, rf; mit R = Alkyl.

Greift man bei der Synthese auf  $\alpha$ -Aminosäuren aus dem *Chiral Pool* zurück, erfolgt der Ringschluss zur gewünschten 3-*H*-Tetramsäure unter Retention des Stereozentrums an Position C-5. Die Synthesestrategie beschränkt sich jedoch auf die Darstellung *N*-geschützter 3-*H*-Tetramsäuren.

Einen weiteren Zugang zu 3-*H*-Tetramsäuren entwickelten SCHOBERT *et al.* ausgehend von einer 1995 entwickelten Domino-Synthesestrategie zur Herstellung von Tetronsäuren<sup>[56]</sup>, die sie auf die Tetramsäuresynthese übertrugen.<sup>[57]</sup>

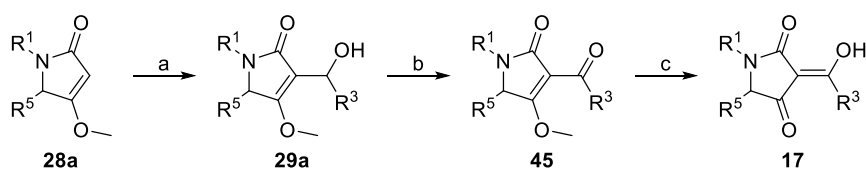


Schema 8. Synthese von 3-*H*-Tetramsäuren **17** nach SCHOBERT *et al.*. Reaktionsbedingungen: a) Toluol, rf.

Nach der Addition von  $\alpha$ -Aminosäureester **32** an die C=C-Doppelbindung von Ketenylidtriphenylphosphoran (**43**)<sup>[58]</sup> kommt es zu einer intramolekularen WITTIG-Reaktion des nicht isolierbaren Intermediats **44**. Man erhält Tetramat **28**, das je nach verwendetem Ester zur 3-*H*-Tetramsäure **30** entschützt werden kann. Das hierbei verwendete BESTMANN-Ylid **43** ist im Vergleich zu anderen Ketenen verhältnismäßig stabil an Luft und neigt nicht zur Dimerisierung. Weitere Vorteile dieser Methode sind die einfache Verfügbarkeit der Ausgangsstoffe, gute Ausbeuten und eine hohe Variabilität der Reste. Außerdem sind auch 4-*O*-Alkyl-Tetramate so einfach zugänglich. Durch die Verwendung von Festphasengebundenem kumuliertem Ylid konnten auftretende Aufreinigungsprobleme umgangen werden, da das schlecht abtrennbare Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid nach der Reaktion ebenfalls immobilisiert vorliegt und durch einfache Filtration entfernt werden kann.<sup>[59]</sup>

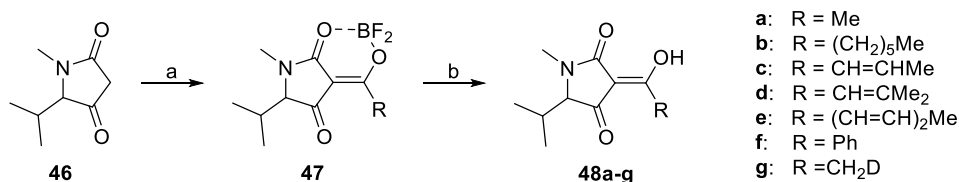
### 2.1.2.4 Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren

Für die anschließende Acylierung der 3-*H*-Tetramsäuren zu 3-Acyltetramsäuren **17** sind verschiedene Methoden bekannt. Bei einer von JONES *et al.* entwickelten Synthesestrategie erfolgt die Acylierung an C-3 über die Metallierung von 4-*O*-methylierten Tetramaten **28a**, gefolgt von der Addition an einen Aldehyd. Das entstehende Hydroxy-Addukt **29a** wird im Anschluss zur 4-*O*-Methyl-3-acyltetramsäure **45** oxidiert. Basische Aufarbeitung liefert dann die 3-Acyltetramsäure **17**.<sup>[60]</sup>



Schema 9. 3-Acylierung des Tetramsäurekerns nach JONES *et al.*. Reaktionsbedingungen: a) *n*BuLi, dann R<sup>3</sup>CHO, -80 → -50 °C; b) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C; c) 1M NaOH (aq), 25 °C.

Ohne den Umweg über ein Tetramat **28** zu gehen, entwickelten JONES *et al.* auch eine Methode zur direkten 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren **30**. Unter Verwendung von LEWIS-Säuren wie BF<sub>3</sub>-Etherat oder TiCl<sub>4</sub> als Katalysatoren können Säurechloride an den Tetramsäurekern **46** angebracht werden.<sup>[61,62]</sup> Die Verwendung von BF<sub>3</sub>-Etherat ist dabei sehr vorteilhaft, da der entstehende BF<sub>2</sub>-Komplex **47** deutlich unpolarer als die 3-Acyltetramsäure selbst ist. Er kann daher leichter säulenchromatographisch aufgereinigt werden.



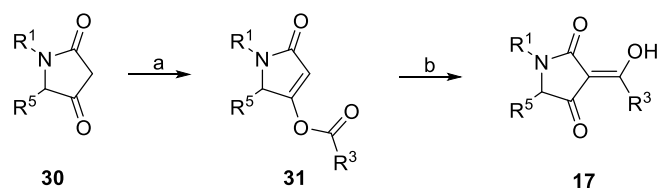
Schema 10. Direkte 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren nach JONES *et al.*. Reaktionsbedingungen: a) BF<sub>3</sub> × Et<sub>2</sub>O, RCOCl; b) MeOH, 25 – 65 °C.

Die folgende Alkoholyse des Komplexes in Methanol setzt dann die 3-Acyltetramsäuren frei. JONES *et al.* konnten so eine Reihe an gesättigten und ungesättigten Tetramsäuren (**48a-g**) darstellen (Schema 10). Die Verwendung der Säurechloride im Überschuss und die harschen Reaktionsbedingungen machen die Methode für empfindliche Substrate jedoch ungeeignet.

Unter deutlich mildereren Reaktionsbedingungen verläuft die 3-Acylierung nach YOSHII *et al.*.<sup>[63]</sup> Dabei erfolgt zunächst die Veresterung einer Säure mit dem C-4-Enolsauerstoff der 3-*H*-Tetramsäure hin zum kinetischen 4-*O*-Acyltetramat unter Bedingungen ähnlich denen der STEGLICH-HASSNER-Veresterung. Durch Basenzugabe kommt es langsam zu einer FRIES-ähnlichen Verschiebung hin zu **17**. Sowohl *N*-unsubstituierte, als auch *N*-alkylierte



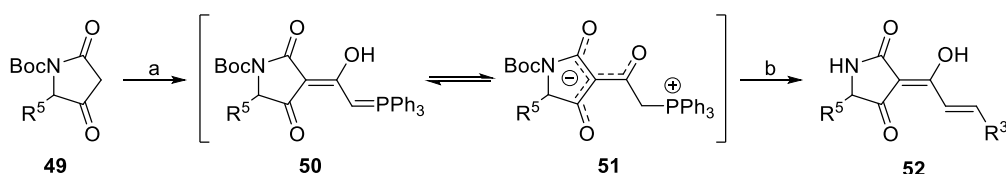
Tetramsäuren können so synthetisiert werden. MOLONEY *et al.* optimierten die Methode auch für *N*-acylierte Verbindungen.<sup>[24]</sup> An ihre Grenzen stößt sie vor allem für verzweigte Reste R<sup>3</sup>.



Schema 11. 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren nach YOSHII *et al.* mit R<sup>1</sup> = H, Me, Bn, R<sup>3</sup> = Alkyl, Allyl, Benzyl und R<sup>5</sup> = H, Alkyl, Bn. Reaktionsbedingungen: a) DCC, DMAP, RCOOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) NEt<sub>3</sub>.

Die langsame Umlagerung von **31** zu **17** konnten YODA *et al.* durch den Einsatz von CaCl<sub>2</sub> und DMAP deutlich beschleunigen, was die Arbeitsgruppe auf die Aktivierung der Acyleinheit durch DMAP und die Komplexbildung von Ca<sup>2+</sup>-Ionen während der Umlagerung zurückführte. Auch die z.T. auftretende Isomerisierung an C-5 konnte so unterdrückt werden. Die optimierten Bedingungen von YODA *et al.* ermöglichten zudem die Acylmigration von  $\alpha$ -Methylverzweigten und aromatischen Säuren.<sup>[64,65]</sup> Von der Synthese von 3-Acyltetramsäuren mit sterisch anspruchsvolleren Resten in  $\alpha$ -Position, die über eine Methylgruppe hinausgehen, wird jedoch nicht berichtet.

Das bereits zur Synthese von 3-*H*-Tetramsäuren verwendete BESTMANN-Ylid (**43**) kann ebenso zur direkten 3-Acylierung verwendet werden. Nach einem von SCHOBERT *et al.* entwickelten Protokoll<sup>[66]</sup> wird hierbei zunächst die Boc-geschützte Tetramsäure **49** mit Ph<sub>3</sub>PCCO (**43**) zur Reaktion gebracht. Die entstehende stabile 3-Acylylidtetramsäure **50** wird mit KO<sup>*t*</sup>Bu aktiviert und in einer WITTIG-Reaktion mit einem Aldehyd zur 3-Enoyltetramsäure **52** umgesetzt. Die Aktivierung mit KO<sup>*t*</sup>Bu ist notwendig, da weder Ylid **50** noch Phosphorsalz **51** eine WITTIG-Reaktion eingehen. Die eingesetzten Aldehyde können sowohl aliphatische, aromatische, gesättigte als auch ungesättigte Reste R tragen, wodurch auch sensible Polyenoyl-Tetramsäuren zugänglich sind.



Schema 12. 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren nach SCHOBERT *et al.*. Reaktionsbedingungen: a) Ph<sub>3</sub>PCCO, THF, rf; b) 1. KO<sup>*t*</sup>Bu, THF, rf, 2. RCHO, THF, rf, 3. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt.

Die entstehende *E*-Doppelbindung kann bei Bedarf durch Hydrierung reduziert werden, wodurch auch 3-Acyltetramsäuren mit gesättigten Resten synthetisiert werden können.

## 2.2 3-Decalinoyltetramsäuren

### 2.2.1 Eigenschaften und Vorkommen

Mit ihren zahlreichen Vertretern können die 3-Acyltetramsäuren in weitere Unterklassen aufgegliedert werden. Eine dieser Unterklassen bilden die 3-Decalinoyltetramsäuren, die hauptsächlich von Pilzen und Bakterien produziert werden. Bisher isolierte Vertreter sind entweder *N*-unsubstituiert oder *N*-methyliert und tragen unterschiedliche Reste in Position C-5 des Tetramsäurekerns. Zudem besitzen sie verschiedene Substitutionsmuster im Decalinsystem. Die Reste reichen hier von einfachen gesättigten und ungesättigten aliphatischen Gruppen über Hydroxy- und Ketogruppen bis hin zu poly- oder spirocyclischen Systemen.

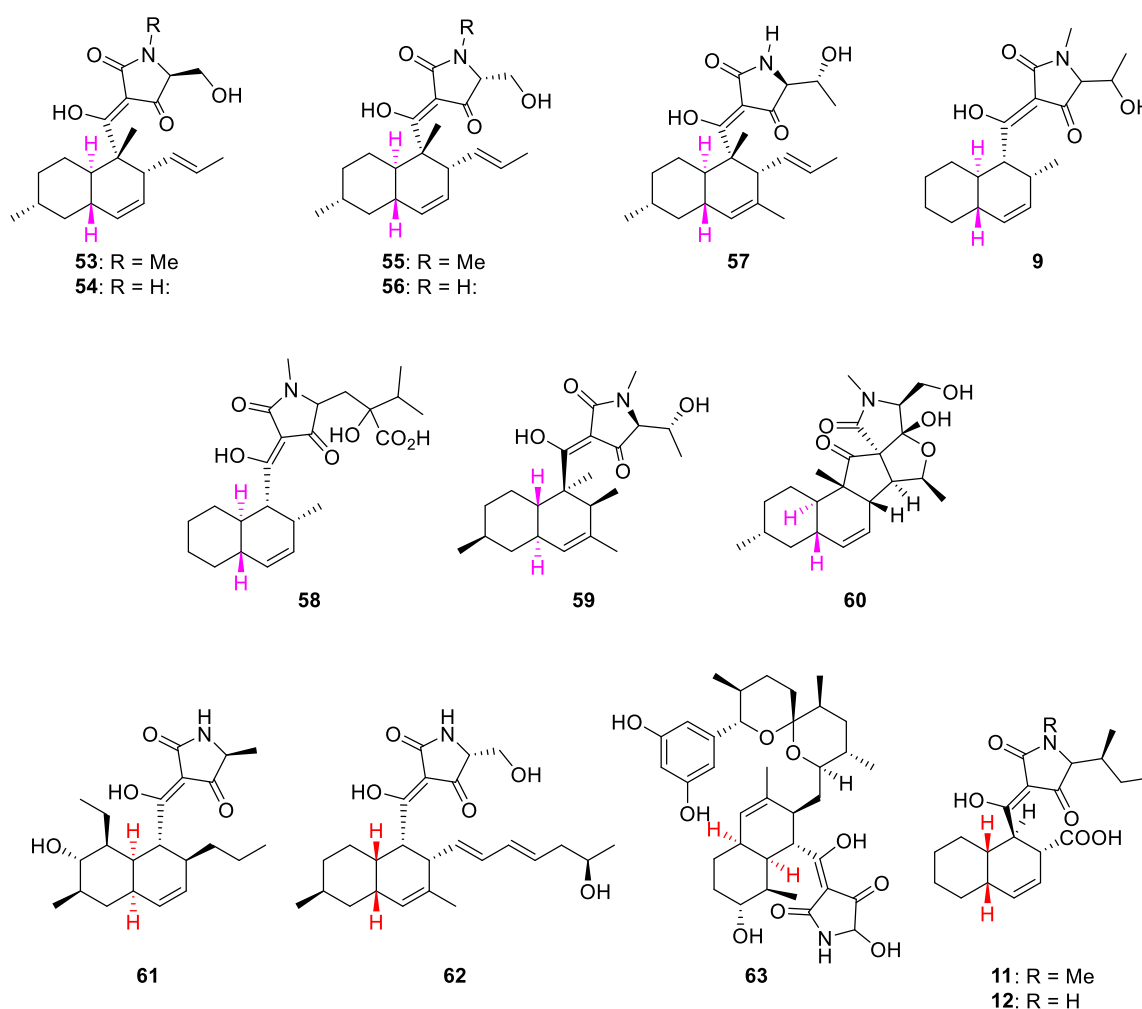


Abbildung 8. Ausgewählte Vertreter der 3-Decalinoyltetramsäuren.

Ein weiterer wichtiger Unterschied besteht in der Konfiguration des Decalingerüsts. Die *trans*-Decalinsysteme (Abbildung 8, rosa) sind dabei in der Natur deutlich häufiger zu finden als die *cis*-konfigurierten (Abbildung 8, rot). Einige Beispiele unterschiedlichster

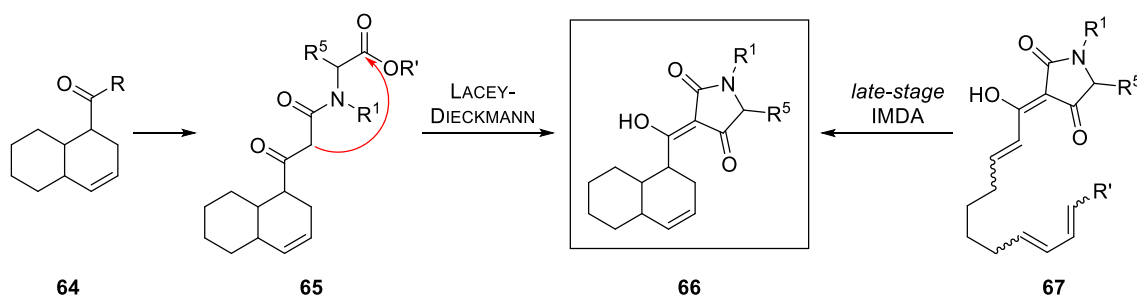
3-Decalinoyltetransäuren sind in Abbildung 8 gezeigt, wobei die abgebildeten *trans*-konfigurierten Vertreter (**9**, **53-60**) alle bereits totalsynthetisch dargestellt werden konnten (vgl. Kapitel 2.2.2).

Ebenso vielfältig wie die biologischen Aktivitäten der 3-Acyltetransäuren im Allgemeinen sind auch jene der Decalinoylunterklasse. Der wohl bekannteste und am besten untersuchte Vertreter dieser Klasse ist Equisetin (**53**). Der 1974 als erste 3-Decalinoyltetransäure aus dem Schimmelpilz *Fusarium equiseti* isolierte Naturstoff<sup>[67]</sup> besitzt unter anderem antibiotische sowie zytotoxische Eigenschaften und inhibiert – wie auch Integramycin B (**63**)<sup>[29]</sup> – die HIV1-Integrase.<sup>[18,66]</sup> Die am Stickstoff nicht-methylierte Form des Equisetins, das sogenannte Trichosetin (**54**), wurde erst 2002 isoliert und besitzt antimikrobielle Eigenschaften.<sup>[68]</sup> Das aus den 3-Decalinoyltetransäuren **53** und **54** bekannte Decalinsystem findet sich auch in *epi*-Equisetin (**55**) und *epi*-Trichosetin (**56**) wider. Der strukturelle Unterschied besteht hier in der Konfiguration des Stereozentrums an C-5 der Tetransäureeinheit. Die beiden Verbindungen **55** und **56** zeigen ebenso wie (-)-Hymenocetin (**57**), Signermycin B (**61**) und Pyrrolocin B (**62**) antibiotische Eigenschaften.<sup>[28,30,69-71]</sup> **53** und **55** sind zudem phytotoxisch.<sup>[72]</sup> Das ebenfalls in Abbildung 8 gezeigte Methiosetin (**9**) besitzt antibakterielle Eigenschaften.<sup>[22]</sup> Mit JBIR-22 (**58**) wurde die erste Tetransäure isoliert, die als Inhibitor für Protein-Protein-Interaktion dient.<sup>[73]</sup> Das strukturell deutlich komplexere Fusarisetin A (**60**) wurde als Leitstruktur für neue Antitumor-Medikamente identifiziert.<sup>[74]</sup> Mit ihren antifungalen Eigenschaften vergrößern Cryptocin (**59**)<sup>[75]</sup> sowie Varicidin A (**11**) und B (**12**)<sup>[25]</sup> das Spektrum an biologischer Aktivität noch weiter.

### 2.2.2 Totalsynthesen von 3-Decalinoyltetransäuren

Auf Grund ihrer biologischen Aktivitäten und ihrer herausfordernden Struktur waren die *trans*-Decalinoyltetransäuren **9** und **53 - 60** bereits Ziele für totalsynthetische Darstellungen. Wie auch für die 3-Acyltetransäuren sind hier unterschiedliche Ansätze denkbar (siehe Schema 13). In den meisten Fällen wurde zunächst das *trans*-Decalin **64** über eine DIELS-ALDER-Reaktion aufgebaut, wobei die Stereokontrolle durch das Anbringen von Auxiliaren oder Verwendung von chiralen Katalysatoren realisiert wurde. Im Anschluss daran konnte dann die Tetransäureeinheit aufgebaut werden - beispielsweise mittels LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung. Alternativ wurde erst der mit einer Trienoyl-Seitenkette

funktionalisierte Heterozyklus **67** aufgebaut, der dann in einer intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion (IMDA) zur 3-Decalinoyltetramsäure umgesetzt wurde.



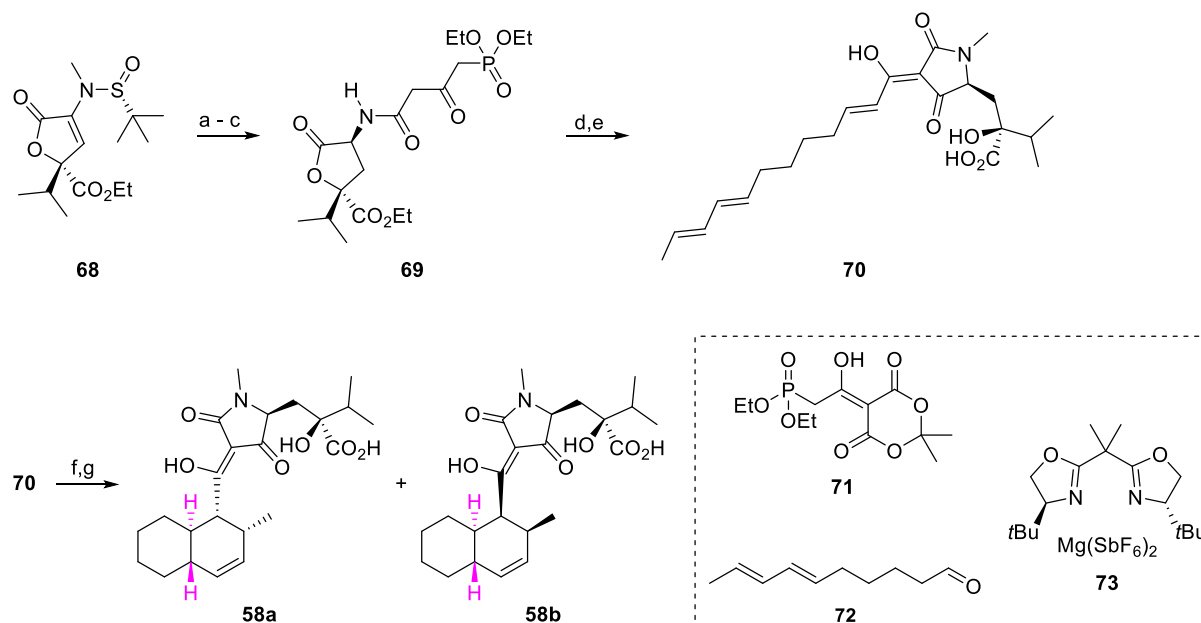
Schema 13. Möglichkeiten zur Darstellung von 3-Decalinoyltetramsäuren.

Die zuerst genannte Methode kommt in allen bisher literaturbekannten Totalsynthesen von Equisetin (**53**) zum Einsatz. So wurden seit seiner Isolation im Jahr 1974 zwar mehrere Möglichkeiten für die Totalsynthese von **53** publiziert, in allen wird jedoch zunächst das *trans*-Decalin auf unterschiedliche Weise aufgebaut und im Anschluss daran die Tetramsäure zyklisiert. Die erste Totalsynthese einer 3-Decalinoyltetramsäure überhaupt wurde 1989 von DANISHEFSKY *et al.* veröffentlicht, die das Decalinsystem des Equisetins (**53**) über eine CLAISEN-Umlagerung erhielten und dann mittels einer LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung zur Tetramsäure umsetzten.<sup>[76]</sup> Es folgten optimierte Syntheserouten von SHISHIDO, LEY und GAO,<sup>[77-80]</sup> die die Decalinsynthese über eine LEWIS-Säure katalysierte IMDA realisierten. *Epi*-Trichosetin (**56**), das sich nur in der Konfiguration des Stereozentrums an C-5 und dem Rest am Stickstoff der Tetramsäureeinheit von **53** unterscheidet, konnte erst 2018 mit einer ähnlichen Synthesestrategie von OPATZ *et al.* synthetisiert werden.<sup>[81]</sup> Ebenso gelang der Arbeitsgruppe im Jahr 2016 die totalsynthetische Darstellung von (-)-Hymenosetin (**57**) über den Aufbau des Decalinsystems und die anschließende Zyklisierung zur Tetramsäure.<sup>[82]</sup> Aufbauend auf ihrer Totalsynthese für Equisetin (**53**) konnten GAO *et al.* auch das biosynthetisch verwandte Fusarisetin A (**60**) darstellen<sup>[80,83,84]</sup>, und auch THEODORAKIS *et al.* gelang die Synthese und Optimierung dieses komplexen Moleküls.<sup>[85,86]</sup> Neben Synthesen für **53** und **60**, etablierten GAO *et al.* auch eine Route zu Cryptocin (**59**) und verschiedenen Equisetin-Derivaten.<sup>[87]</sup>

Erst 2015 entwickelte die Arbeitsgruppe um WESTWOOD *et al.* eine Synthesestrategie, bei der die IMDA erst induziert wird, wenn die Tetramsäureeinheit bereits aufgebaut ist. Sie konnten so JBIR-22 (**58**) erfolgreich synthetisieren.<sup>[88]</sup> Ein Jahr später wählten SCHOBERT *et al.* für die Synthese von Methiosetin (**9**) einen leicht anderen Ansatz zum Aufbau der 3-Trienoyl-tetramsäure, aber auch sie griffen auf eine *late-stage* IMDA zurück.<sup>[43]</sup> Die Synthesen von **9** und **58** mit Hilfe einer *late-stage* IMDA werden nachfolgend genauer betrachtet.

### 2.2.2.1 Synthese von JBIR-22 (**58**) nach WESTWOOD *et al.*<sup>[88]</sup>

WESTWOOD *et al.*<sup>[88]</sup> synthetisierten die für die Totalsynthese von JBIR-22 (**58**) benötigte 3-Trienoyltetramsäure **70**, wie in Schema 14 dargestellt, ausgehend von Lacton **68**. Dieses wurde zunächst entschützt und diastereoselektiv reduziert. Das entstandene Amin wurde mit dem Meldrumsäure-Derivat **71** direkt zum entsprechenden Phosphonat-tragenden  $\beta$ -Ketoamid **69** umgesetzt.



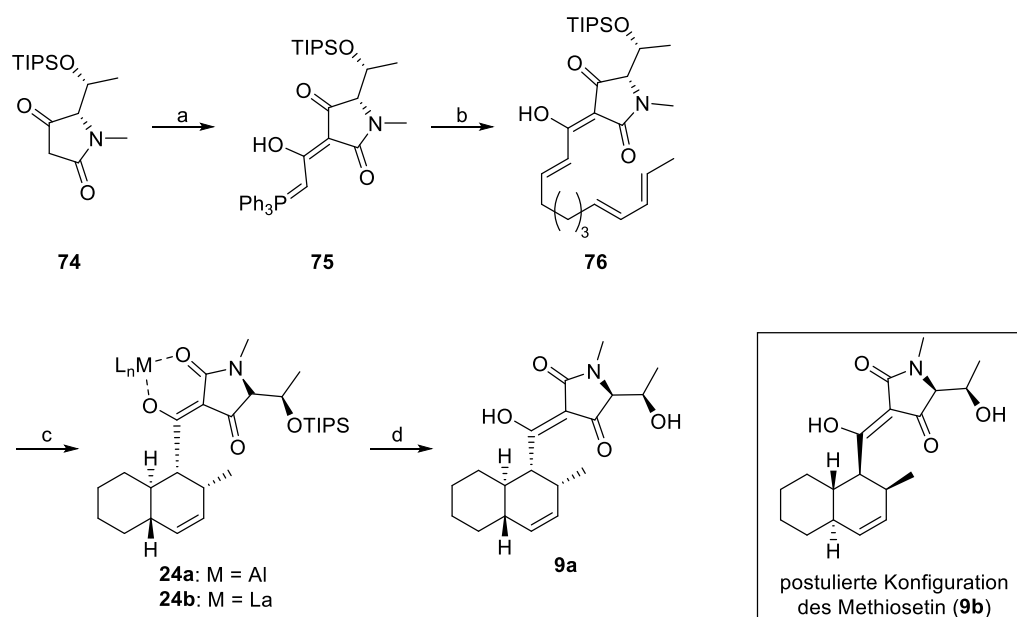
Schema 14. Synthese von JBIR-22 nach WESTWOOD *et al.*. Reaktionsbedingungen: a) HCl (4N in Dioxan), THF, 0 °C, 10 Min; b) NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, 1.5 h, 0 °C; c) **71**, MeCN, rf, 3 h; d) KO<sup>t</sup>Bu, THF, 0 °C, 1 h; e) **72**, THF, 0 °C → rt, 12 h; f) **73** (20 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → rt, 12 h; g) NaOH (aq, 2N), EtOH, 20 Min, 110 °C ( $\mu$ w), **58a**:**58b** = 61:39.

In einer Eintopfreaktion wurde dann durch Zyklisierung und HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung mit Aldehyd **72** der DIELS-ALDER-Vorläufer **70** dargestellt. Verschiedene Reaktionsbedingungen für die folgende IMDA zu **58a** wurden getestet, wobei immer ein Gemisch der Diastereomere **58a** und **58b** erhalten wurde. Die besten Ergebnisse erzielte die Arbeitsgruppe durch Verwendung des C<sub>2</sub>-symmetrischen Magnesiumbisoxazolin-Komplex **73**, der das gewünschte Isomer **58a** in einem 3:2 Verhältnis mit Isomer **58b** lieferte.

### 2.2.2.2 Synthese von Methiosetin (**9**) nach SCHOBERT *et al.*<sup>[43]</sup>

WESTWOOD *et al.* griffen für die Stereokontrolle bei der IMDA zum Aufbau des Decalins während der Totalsynthese von JBIR-22 (**58**) auf einen chiralen Katalysator zurück (vgl. Kapitel 2.2.2.1). SCHOBERT *et al.* hingegen konnten dies bei der totalsynthetischen

Darstellung von Methiosetin (**9**) durch den Metall-Chelat-Komplex **24** der 3-Acyltetramsäure selbst steuern. Die Konfiguration der Stereozentren in der C-5-Seitenkette des Naturstoffs war zu Beginn der Totalsynthese nicht bekannt<sup>[22]</sup>, daher gingen SCHOBERT *et al.* für die Synthese von der enantiomerenreinen 3-*H*-Tetramsäure **74** aus, die sich von L-Threonin ableitet. Diese wurde zunächst mit dem kumulierten Ylid Ph<sub>3</sub>PCCO (**43**) in Position C-3 acyliert und unter basischen Bedingungen mit Dienaldehyd **72** *E*-selektiv in einer WITTIG-Reaktion olifeniert. Der entstandene IMDA-Vorläufer **76** wurde dann durch den Einsatz von Me<sub>2</sub>AlCl oder La(OTf)<sub>3</sub> als Katalysator in guten Ausbeuten von bis zu 59% zum gewünschten Produkt **24** zyklisiert.



Schema 15. Synthese von Methiosetin **9** nach SCHOBERT *et al.*. Reaktionsbedingungen: a) Ph<sub>3</sub>PCCO (**43**), THF, rf, 5 h; b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, KO<sup>t</sup>Bu, dann **72**, rt, 12 h; c) für **24a**: Me<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 3 d; für **24b**: La(OTf)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 2 d; d) für **24a**: 1. BF<sub>3</sub> × Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 12 h, 2. MeOH, rf, 2 h; für **24b**: 1. HF/Pyridin, THF, rt, 24 h, 2. Et<sub>3</sub>SiH, 30 Min.

Die Tendenz von 3-Acyltetramsäuren zur Bildung definierte Chelat-Komplexe (siehe Kapitel 2.1.1) führte in Kombination mit der sterisch anspruchsvollen TIPS-Schutzgruppe, die den Übergangszustand nach der Ausbildung des Chelatkomplexes rigidisiert, zu einer guten Stereoinduktion. Enthielt der IMDA-Vorläufer statt der TIPS-geschützten Hydroxyfunktion an dieser Stelle jedoch beispielsweise nur eine sterisch wenig anspruchsvolle Methylgruppe, so brach die Stereoselektivität während der Reaktion dramatisch ein.

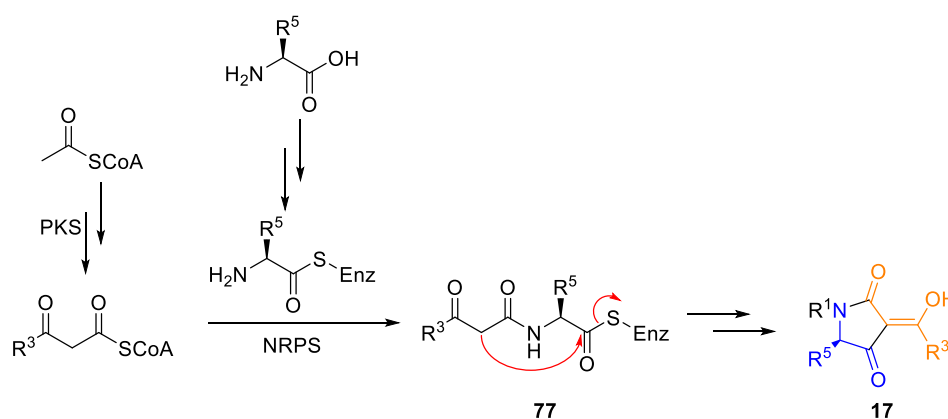
Um aus den erhaltenen Komplexen **24a** und **24b** die Tetramsäure **9** freizusetzen, wurde im Falle des Aluminiumkomplexes **24a** zunächst ein Metallaustausch mit BF<sub>3</sub>-Etherat herbeigeführt, was gleichzeitig zu einer Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe führte. Die Alkohololyse in heißem

Methanol lieferte Verbindung **9a**. Der Lanthankomplex **24b** wurde durch die Behandlung mit HF in Pyridin und Et<sub>3</sub>SiOH ebenfalls zu Verbindung **9a** umgesetzt.

Der Drehwert der synthetisierten Verbindung **9a** wich jedoch deutlich von dem des Naturstoffs ab. Eine abweichende Konfiguration in der Tetramsäure – die Autoren hatten angenommen sie sei von L-Threonin abgeleitet – konnte durch den Vergleich mit Literaturdaten ausgeschlossen werden. Daher postulierten SCHOBERT *et al.* die in Schema 15 gezeigte Konfiguration **9b** für das natürlich vorkommende Methiosetin und eine falsche Zuordnung der Sterozentren durch die Isolatoren.

### 2.2.3 Biosynthese

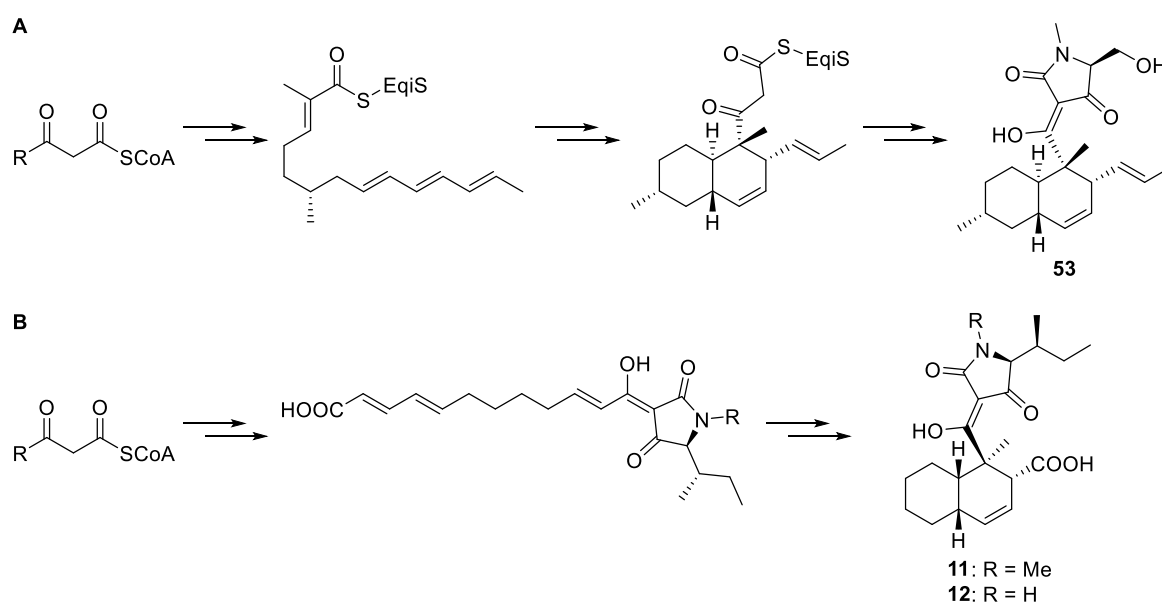
Aus biosynthetischer Sicht sind 3-Acyltetramsäuren Hybride aus einem Polyketid- (Schema 16, orange) und einem  $\alpha$ -Aminosäureteil (Schema 16, blau). Die Vorläufer werden in der Regel von Megaenzymen mit Polyketidsynthase-Einheiten (PKS) und einer nicht-ribosomalen Peptidsynthetase (NRPS) aufgebaut.<sup>[89,90]</sup> Diese werden dann zu linearen 3-( $\beta$ -Ketoamid)-propanoylthioester-Intermediaten **77** miteinander kondensiert. Die DIECKMANN-Zyklisierung zur Tetramsäure **17** zwischen C-3 und C-4 der Kondensationsprodukte **77** kann enzymkatalysiert oder spontan erfolgen.



Schema 16. Allgemeine Biosynthese der 3-Acyltetramsäuren **17** durch einen PKS-NRPS-Hybrid (Schema nach SCHOBERT *et al.*<sup>[66]</sup>).

Bis heute wurden mehr als 30 biosynthetische Gen-Cluster zum Aufbau der Tetramsäureeinheit aus Pilzen und Bakterien identifiziert.<sup>[90]</sup> In Bakterien erfolgt die Kombination von PKS und NRPS meist modular, während in Pilzen überwiegend eine iterative PKS gefolgt von einer NRPS-Einheit zum Tragen kommt.<sup>[66,91]</sup>

Für die 3-Decalinoyltetransäuren kommt es durch selektive Reduktion während der PKS zum Aufbau des Diens und des Dienophils. Die DIELS-ALDER-Reaktion zum Decalingerüst kann zum einen vor der Kondensation mit der Aminosäureeinheit aus der NRPS erfolgen, wie in Schema 17A anhand der Biosynthese des Equisetin (**53**) dargestellt ist.<sup>[89,91]</sup> Zum anderen kann die DIELS-ALDER-Reaktion an der Tetransäure auch erst im Anschluss an die Kondensation und DIECKMANN-Zyklisierung erfolgen. Diese Alternative ist in Schema 17B dargestellt und trifft beispielsweise auf die Naturstoffe Sch210971 und Sch210972<sup>[92]</sup> oder auch auf Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) zu.



Schema 17. Biosynthetischer Aufbau des Decalingerüsts **A**: im Falle von Equisetin (**53**) vor der Kondensation mit der Aminosäureeinheit durch das EqiS genannte PKS-NRPS und **B**: nach der DIECKMANN-Kondensation zur Tetransäure im Falle von Varicidin A (**11**) und B (**12**).

Die dabei gebildeten Produkte sind stets diastereomerenrein unabhängig davon, wann die DIELS-ALDER-Reaktion stattfindet. Es ist jedoch nicht immer klar, ob die DIELS-ALDER-Reaktion spontan oder enzymkatalysiert abläuft, die Diastereoselektivität also auf das Vorhandensein einer Diels-Alderase-Domäne zurückzuführen ist.<sup>[93]</sup> Wann es gegebenenfalls zur *N*-Methylierung der Tetransäureeinheit kommt, ist ebenfalls nicht immer vollständig aufgeklärt.<sup>[91]</sup>

## 2.2.4 Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**)

Varicidin A (**11**) und B (**12**) sind 3-Acyltetransäuren, welche erstmals 2019 von TANG *et al.* aus dem Schimmelpilz *Penicillium variable* isoliert wurden.<sup>[25]</sup> Sie unterscheiden sich lediglich durch eine Methylgruppe am Stickstoff der Tetransäureeinheit von Varicidin A, sind von der



Aminosäure L-Isoleucin (Abbildung 9, blau) abgeleitet und tragen in der Seitenkette ein ungesättigtes *cis*-Decalingerüst (Abbildung 9, rot) mit Carbonsäurefunktion (Abbildung 9, rosa). Die *cis*-Konfiguration des Decalingerüsts kommt in der Natur nur selten vor, die Positionierung der Carbonsäurefunktion wurde bislang noch in keiner anderen natürlich vorkommenden 3-Decalinoyltetramsäure beobachtet. Mit ihrer elektronenziehenden Wirkung führt sie zur Deaktivierung des Diens in den Trienen **81** und **82**, sodass ohne Enzymkatalyse keine DIELS-ALDER-Reaktion mehr abläuft. Die Bildung der *trans*-Decaline **79** und **80** durch eine nicht-enzymatische Zyklisierung, wie sie bei der decarboxylierten, offenkettigen Vorstufe **78** abläuft, wird also unterdrückt.

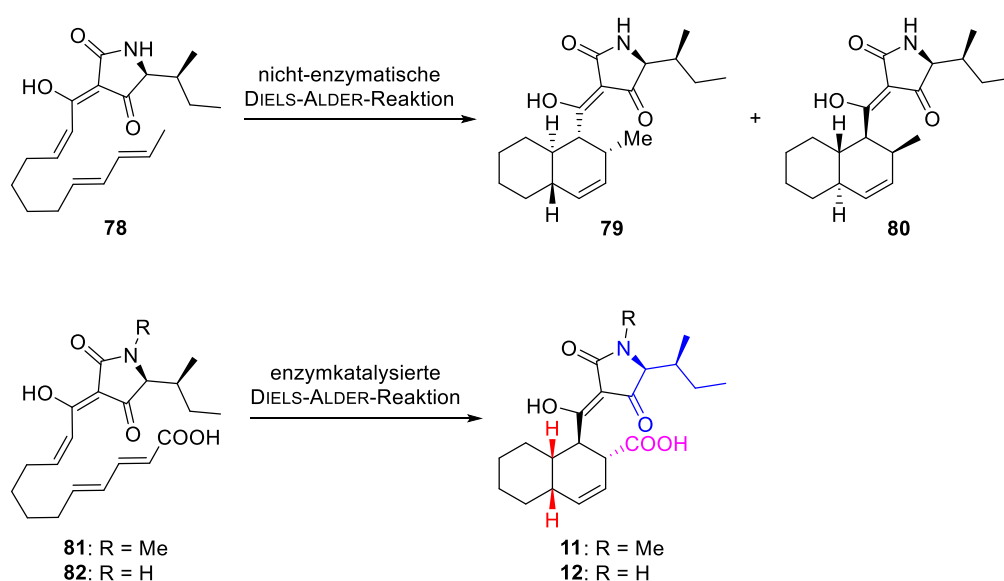


Abbildung 9. Spontane, nicht-enzymkatalysierte DIELS-ALDER-Reaktion von Vorläufer **78** zu den *trans*-Decalinen **79** und **80** im Vergleich zur enzymkatalysierten DIELS-ALDER-Reaktion des Vorläufer **81** bzw. **82** zu *cis*-konfiguriertem Varicidin A (**11**) bzw. Varicidin B (**12**).

Die Strukturaufklärung erfolgte für beide Moleküle mittels 1D und 2D NMR-Spektroskopie sowie Massen-Daten. Für Varicidin B konnte auch eine Röntgenkristallstruktur erhalten werden, wodurch die absolute Stereochemie für **12** eindeutig festgelegt werden konnte. Basierend darauf konnte auch auf die Stereochemie von **11** rückgeschlossen werden.

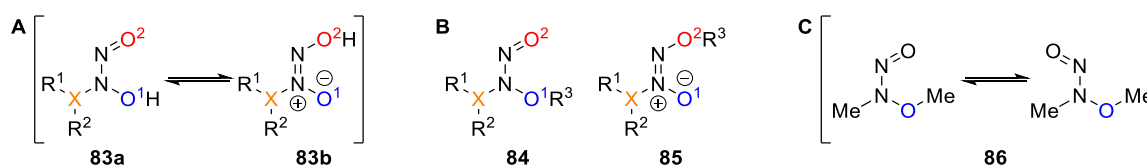
Interessant ist auch die antifungale Wirkung von **11** und **12** gegen *Candida albicans* mit MICs von 8 bzw. 16 mg  $\times$  mL<sup>-1</sup>.<sup>[25]</sup> Die Isolatoren gehen davon aus, dass die *cis*-Konfiguration des Decalins dabei wirkessentiell ist.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist in der Literatur noch keine Totalsynthese für **11** oder **12** beschrieben. Zudem weisen alle bisher synthetisierten Tetramsäuren *trans*-Konfiguration im Decalinsystem auf. Diese Tatsachen zusammen mit ihrer außergewöhnlichen Struktur sowie ihrer biologischen Aktivität machen **11** und **12** zu hochinteressanten Zielen für eine totalsynthetische Darstellung.

## 2.3 *N*-Nitrosohydroxylamin-Verbindungen

### 2.3.1 Vorkommen und Eigenschaften

Die in Schema 18 gezeigte funktionelle Gruppe **83**, bestehend aus zwei Stickstoff- und zwei Sauerstoffatomen, ist in der Literatur unter verschiedenen Namen bekannt. So wird sie vor allem als *N*-Nitrosohydroxylamin bezeichnet, aber auch Diimin-*N*-oxid oder Diazeniumdiolat finden Verwendung.<sup>[31]</sup> Die funktionelle Gruppe kann über verschiedenste Atome X (Schema 18, orange) an das Molekül gebunden sein, wobei die meisten bekannten Beispiele C-verknüpft sind. *N*-verknüpfte Verbindungen sind auf Grund ihrer NO-Donor-Fähigkeiten in biomedizinischen Anwendungen gut untersucht.<sup>[94-96]</sup> Für andere Elemente wie O- oder S-verknüpfte *N*-Nitrosohydroxylamine sind bisher nur wenige Beispiele bekannt.<sup>[31,97]</sup> Der Stickstoff, über den die funktionelle Gruppe gebunden ist, wird als Position 1 bezeichnet. Abhängig von der Struktur können auch zusätzliche Substituenten R<sup>3</sup> entweder wie in **84** am Sauerstoff O<sup>1</sup> (Schema 18B, blau) oder wie in **85** in der O<sup>2</sup>-Position (Schema 18B, rot) vorkommen.

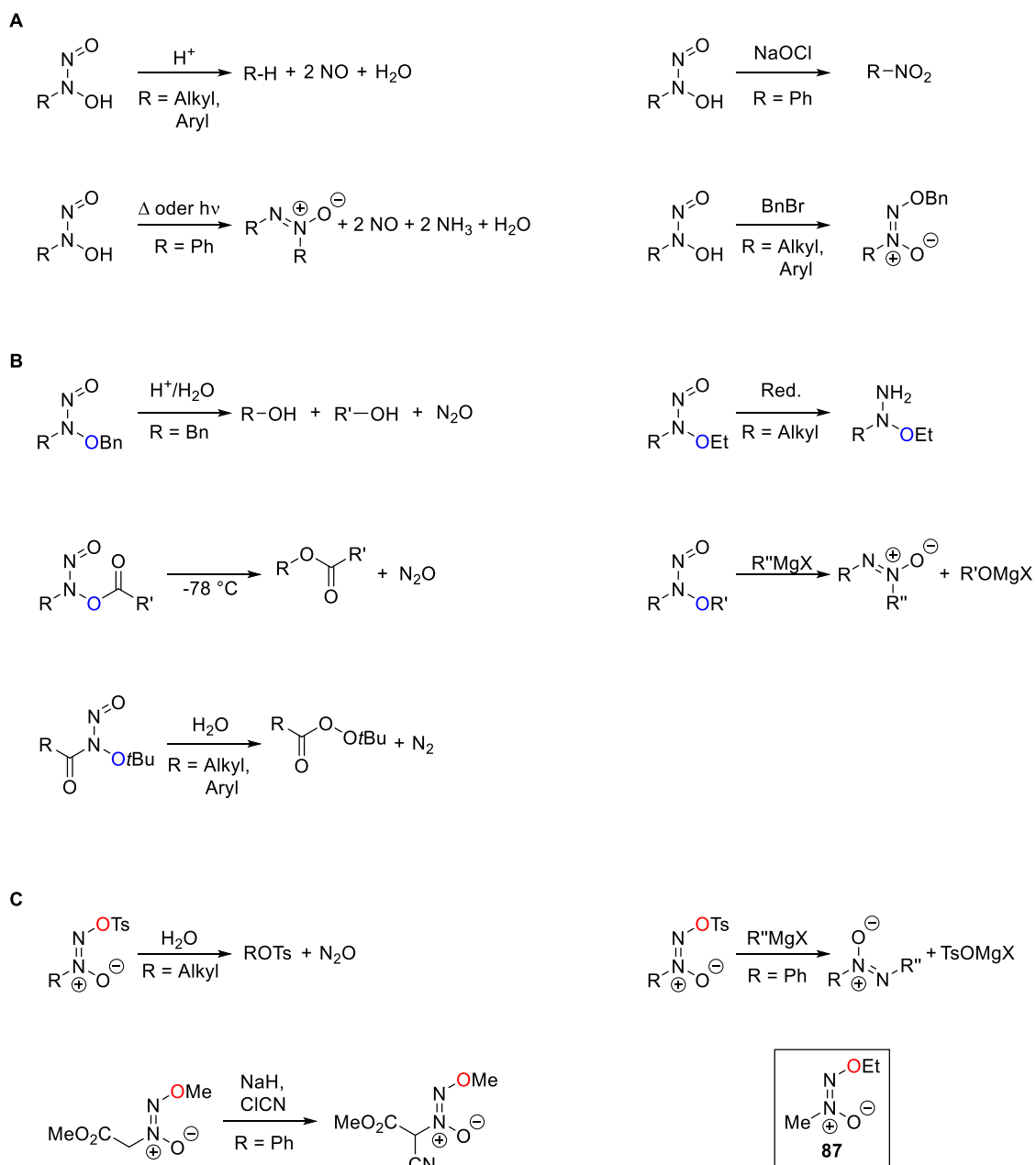


Schema 18. **A:** Grenzstrukturen der *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktion in der *cis*-Konfiguration der Sauerstoffatome (mit X = C, N, O, S, ...) sowie **B:** die möglichen Strukturen **84** und **85** mit zusätzlichem Substituenten R<sup>3</sup> an den jeweiligen Sauerstoffatomen. **C:** Gleichgewicht zwischen dem *E*- und *Z*-Konformer in **86**.

Röntgenkristallstrukturen haben gezeigt, dass die funktionelle Gruppe planar ist und die Sauerstoffatome in der Regel auf derselben Seite der N=N-Bindung liegen.<sup>[98-101]</sup> Eine Ausnahme hiervon stellt lediglich die O<sup>1</sup>-methylierte Verbindung **86** (vgl. Schema 18C) dar, die bei niedrigen Temperaturen als eine Mischung aus dem *E*- und *Z*-Konformer vorliegt.<sup>[102,103]</sup> Der Abstand zwischen den beiden Stickstoffatomen in den Röntgenkristallstrukturen lässt außerdem den Schluss zu, dass in den unsubstituierten Vertretern **83** die Form **83b** mit N=N-Doppelbindung (Schema 18A) dominiert.<sup>[100]</sup>

Aus der Natur wurden bisher nur wenige Vertreter isoliert, die dieses Strukturmotiv aufweisen.<sup>[31,32,104-109]</sup> Es handelt sich jedoch bei allen bislang bekannten Naturstoffen ausnahmslos um C-verknüpfte *N*-Nitrosohydroxylamin-Verbindungen, weshalb im Folgenden auf diese genauer eingegangen werden soll.

Abhängig von der Art des C-verknüpften Rests und der Substituenten an den Sauerstoffen weisen die Verbindungen unterschiedliche Eigenschaften auf. Die unsubstituierten monobasischen Säuren besitzen in wässriger Lösung  $pK_S$ -Werte zwischen 3.5 – 4.4 für aromatische<sup>[110,111]</sup> und  $pK_S$ -Werte von 5.1 – 6.4 für aliphatische Reste R<sup>[106,112]</sup> und können in ihrer deprotonierten Form über die beiden Sauerstoffe verschiedenste Metalle komplexieren.<sup>[101,113]</sup> Die Reaktivität der C-verknüpften N-Nitrosohydroxylamine ist in Schema 19 anhand einiger Beispiele skizziert.



Schema 19. Reaktivität der C-verknüpften N-Nitrosohydroxylamin-Funktionalität anhand ausgewählter Reaktionen **A**: der freien Säure; **B**: der O<sup>1</sup>-substituierten Derivate und **C**: der O<sup>2</sup>-substituierten Verbindungen.

So sind die unsubstituierten Verbindungen in ihrer protonierten Form als freie Säuren (Schema 19A) sowie auch die  $O^1$ -alkylierten Vertreter (Schema 19B) nur begrenzt stabil und zerfallen leicht in Gegenwart von Säuren,<sup>[98,114]</sup> zersetzen sich thermolytisch oder photochemisch<sup>[97,115,116]</sup> und können oxidiert und reduziert werden.<sup>[31,117]</sup> Die  $O^2$ -Derivate (Schema 19C) sind im Vergleich stabiler, zeigen aber auch Zersetzung.<sup>[118]</sup> Sie können reduziert werden, sind andererseits jedoch weitestgehend oxidationsstabil.<sup>[31]</sup> Die Protonen des an die funktionelle Gruppe gebundenen Kohlenstoffs sind acide, wodurch beispielsweise auch  $\alpha$ -Alkylierungen oder KNOEVENAGEL-Reaktionen unter basischen Bedingungen an  $O^2$ -methylierten Vertretern durchgeführt werden konnten.<sup>[119]</sup> Zudem ist **87** gegenüber wässrigen Säuren und Basen stabil.<sup>[120]</sup> Sowohl  $O^1$ - als auch  $O^2$ -acylierte Vertreter oder Carbonyl-verknüpfte Derivate sind extrem instabil und zersetzen sich bereits bei sehr niedrigen Temperaturen.<sup>[121,122]</sup> Interessanterweise reagieren  $O^1$ - und  $O^2$ -alkylierte Derivate unterschiedlich mit GRIGNARD-Reagenzien.<sup>[31]</sup> Die Alkylierung von unsubstituierten Derivaten liefert auf Grund ihrer höheren Stabilität bevorzugt  $O^2$ -alkylierte Verbindungen.<sup>[31,123]</sup>

Wie bereits erwähnt wurde, handelt es sich bei allen bislang aus der Natur isolierten *N*-Nitrosohydroxylaminen ausnahmslos um *C*-verknüpfte Verbindungen. Alle der weniger als dreißig Vertreter dieser Naturstoffklasse sind in Abbildung 10 gezeigt. Trotz der vergleichsweise geringen Anzahl besitzen sie ein vielfältiges Spektrum an biologischen Aktivitäten. Im Vordergrund steht dabei ihre Fähigkeit Metalle zu chelatisieren, anders als bei den synthetischen *N*- oder *O*-verknüpften, nicht-natürlichen Vertretern, die als NO-Donoren fungieren.

Der erste mit dieser außergewöhnlichen Funktionalität isolierte Naturstoff, das sogenannte Alanosin (**88**), besitzt antitumorale und antibiotische Eigenschaften.<sup>[124]</sup> Es wurde 1966 als Fermentationsprodukt aus dem Bakterienstamm *Streptomyces alanosinicus* isoliert<sup>[108]</sup> und war bereits Ziel mehrere razemischer und enantiomerenreiner Totalsynthesen.<sup>[123,125-127]</sup> Das um eine  $\text{CH}_2$ -Einheit längere Homoalanosin (**89**) ist herbizid<sup>[128]</sup>, Nitrosofungin (**90**) und Fragin (**92**) zeigen antifungale Wirkung.<sup>[104,106]</sup> Darüber hinaus wirkt **92** auch antibiotisch.<sup>[129]</sup> Valdiazin (**94**) ist biosynthetisch eng mit Fragin verwandt und dient als Zell-Zell-Signalmolekül. Das aus dem Meeresschwamm *Poecillastra spec. aff. tenuilaminaris* isolierte Poecillanosin (**93**) ist ein Radikalfänger und stellt somit einen potentiellen Inhibitor der Lipidperoxidation dar.<sup>[109,130]</sup> Der Dopamin  $\beta$ -Hydroxylase-Inhibitor Dopastin (**91**) wurde erstmals 1974 aus *Pseudomonas* No. BAC-125 isoliert.<sup>[105]</sup> Die Nitrosoxacine A-C (**95-97**) und Nitrosostromelin (**98**) wurden aus *Streptomyces* Stämmen isoliert und inhibieren die Aktivität der 5-Lipoxygenase bzw. Stromelysin.<sup>[107,131]</sup>

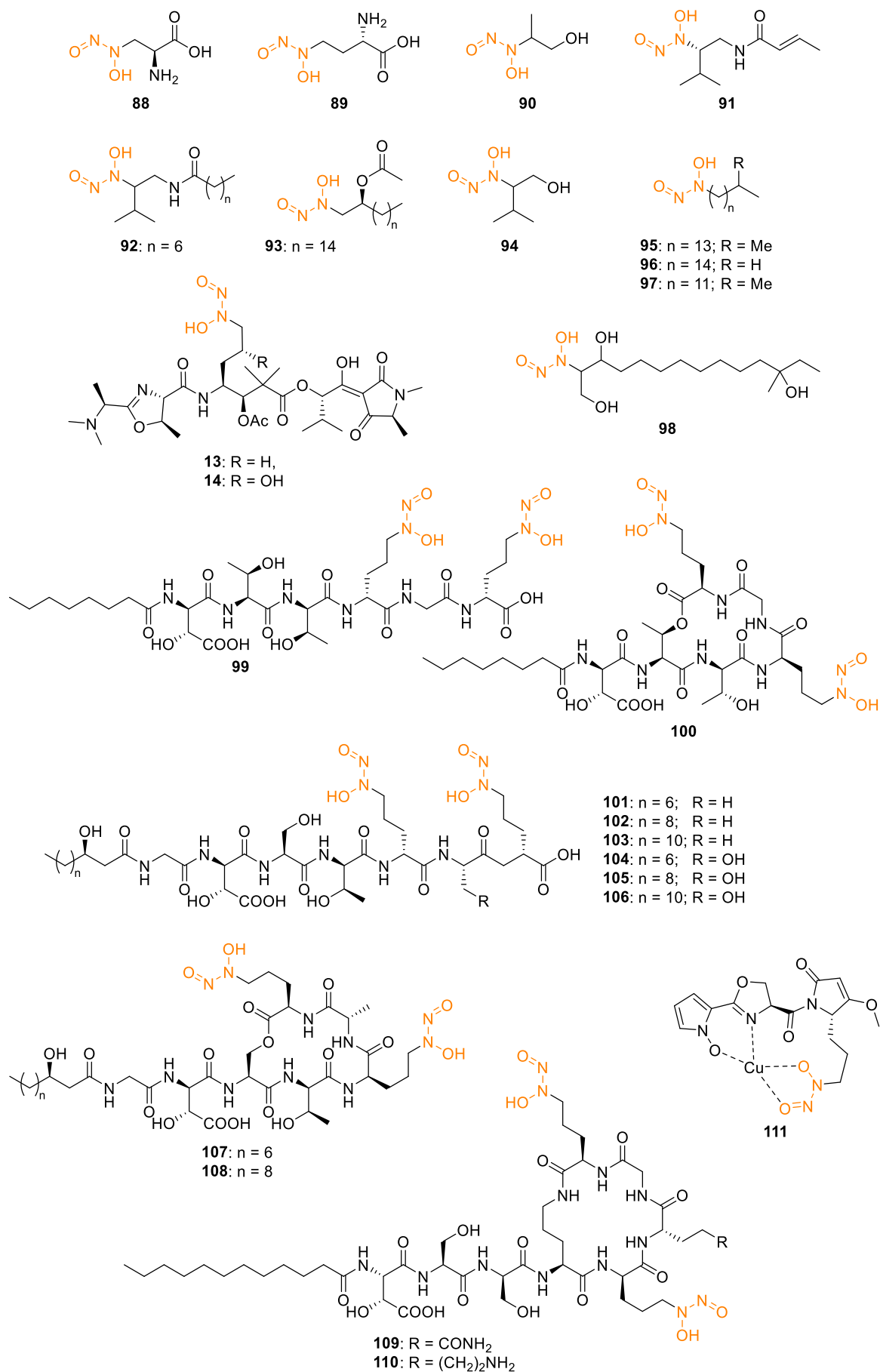


Abbildung 10. Alle bisher literaturbekannten Naturstoffe mit *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktionalität (orange).

Im Jahr 2018 entdeckten HERTWECK *et al.* das Siderophor Gramibactin (**100**) mit zwei *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktionen.<sup>[32]</sup> Darauf aufbauend gelang ihnen ein Jahr später die Charakterisierung von elf weiteren Diazeniumdiolat-Siderophoren mit ähnlicher Struktur genannt Gramibactin B (**99**), Plantaribactin (**109**), Gladiobactin (**110**), Megapolibactin A-F (**101-106**) und deren cyclische Derivate Megapolibactin A<sub>cyc</sub> bzw. B<sub>cyc</sub> (**107** bzw. **108**).<sup>[132]</sup> Neben ihrer Fähigkeit Eisen zu chelatisieren, können diese Siderophore ebenfalls als NO-Donoren fungieren.<sup>[132,133]</sup> Das erst kürzlich isolierte Chalkophomycin (**111**) wurde als Cu(II)-Komplex isoliert und könnte als neue Leitstruktur für Cu(II)-basierte Antitumortheraeutika oder anit-neurodegenerative Cu(II)-Chelatoren zum Einsatz kommen.<sup>[33]</sup> Die Naturstoffe JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) sollten im Rahmen dieser Arbeit totalsynthetisch dargestellt werden. Ihre Eigenschaften und vorangegangene Arbeiten mit diesen beiden Naturstoffen sind in Kapitel 2.3.2 ausführlich beschrieben.

Neben Alanosin (**88**) wurden bisher nur die ebenfalls strukturell einfacheren Vertreter Nitrosfungin (**90**), Dopastin (**91**), Fragin (**92**) und Poecillanosin (**93**) totalsynthetisch dargestellt.<sup>[134-137]</sup> Der Aufbau der *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe erfolgte dabei stets als letzter Schritt in der Syntheseroute.

## 2.3.2 Vorangegangene Arbeiten mit JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**)

Die peptidischen, *N*-Nitrosohydroxylamin-tragenden Tetramsäuren JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**), zwei der Zielstrukturen der vorliegenden Arbeit, waren bereits Gegenstand wissenschaftlicher Forschung.<sup>[26,138,139]</sup> Die Ergebnisse der vorangegangenen Arbeiten werden im Folgenden diskutiert, um den aktuellen Stand der Forschung darzustellen.

### 2.3.2.1 Isolation, Strukturaufklärung und biologische Aktivität

Im Jahr 2015 entdeckten KAWAHARA *et al.* die zwei neuen und vielversprechenden Naturstoffe JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) während des Screenings für potenzielle Foxo3a Inhibitoren.<sup>[26]</sup> Der Transkriptionsfaktor Foxo3a gehört zur Familie der Forkhead-Box O-Proteine (Foxo). Im Menschen kommen die vier Foxo-Proteine Foxo1a, Foxo3a, Foxo4 und Foxo6 vor. Sie sind homöostatische Regulatoren und werden mit zahlreichen zellulären Prozessen, wie Proliferation, Zellzyklusprogression, DNA-Schäden, Tumorentstehung und Apoptose in Verbindung gebracht.<sup>[140,141]</sup> Besonders Foxo3a steht im

Zusammenhang mit Langlebigkeit und gesundem Altern von Zellen und somit auch mit altersbedingten Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson, Demenz oder Krebs.<sup>[142]</sup> Aktuelle Forschungen zeigten z.B. den Zusammenhang von Foxo3a mit der Heilung chronischer myeloischer Leukämie. Die aktuell gängige Behandlung dieser Krankheit durch Gabe des Tyrosin-Kinase-Inhibitors Imatinib ist zwar sehr vielversprechend, wird aber durch das Auftreten resistenter Krebsstammzellen, für deren Überleben Foxo3a eine entscheidende Rolle spielt, behindert. In Studien an Mäusen konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von Foxo3a in Kombination mit der Behandlung mit Imatinib zur Reduktion Leukämie-initiiierender Zellen führt.<sup>[143,144]</sup> Der Abbau von Foxo3a könnte in diesem Zusammenhang zur Reifung der Zellen und in Folge dessen zum Zelltod führen, was Foxo3a zu einem vielversprechenden Target für neue Krebsmedikamente macht.<sup>[26]</sup>

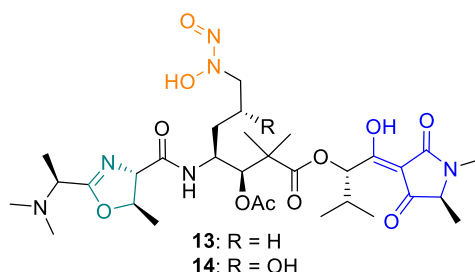


Abbildung 11. Struktur der Naturstoffe JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**).

Die beiden in Abbildung 11 gezeigten Foxo3a-Inhibitoren **13** und **14** wurden aus Bodenproben von der japanischen Insel Ishigaki mit dem Bakterienstamm *Streptomyces sp.* 4587H4S isoliert und unterscheiden sich lediglich durch ein zusätzliches Stereozentrum in **14** voneinander. Die Strukturaufklärung erfolgte sowohl mit Hilfe von HRMS-, UV- und IR-Daten als auch durch die Analyse von 1D und 2D NMR-Spektren. In Kombination mit Abbauprodukten der Naturstoffe konnten zudem die Konfigurationen der Stereozentren eindeutig zugeordnet werden.

Sowohl **13** als auch **14** inhibieren die transkriptionelle Aktivität von Foxo3a. Andere Transkriptionsfaktoren wie NF- $\kappa$ B, p53 oder *notch* werden dabei nicht beeinflusst. Darüber hinaus wirken JBIR-141 und JBIR-142, wie in Tabelle 1 gezeigt, bereits im niedrigen nM-Bereich zytotoxisch auf verschiedene humane Krebszelllinien.

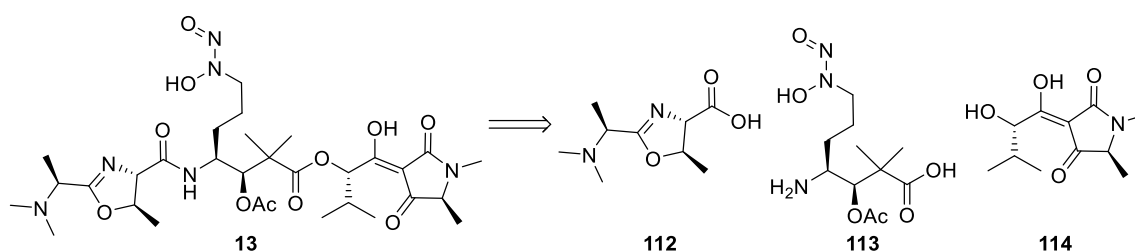
Tabelle 1. IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen **13** und **14** gegen humane Eierstockadenokarzinom SKOV-3, humane maligne Mesotheliom MESO-1 und humane T-lymphom Jurkat Zelllinien.

	SKOV-3	MESO-1	T-Lymphom Jurkat
JBIR-141 ( <b>13</b> )	11.7 nM	89.8 nM	4.41 nM
JBIR-142 ( <b>14</b> )	101 nM	66.5 nM	30.6 nM

Neben ihrer biologischen Aktivität und der Identifikation als mögliche neue Leitstrukturen für die Entwicklung von Behandlungsmethoden für chronische myeloische Leukämie sind die beiden peptidischen Tetramsäuren **13** und **14** auch auf Grund ihrer Struktur vielversprechende Targets für eine Totalsynthese. KAWAHARA *et al.* gliederte die Moleküle in drei interessante Untereinheiten auf, nämlich ein 4,5-Dihydrooxazol-4-carbonsäure-Derivat (Abbildung 11, grün), eine 3-Acyltetramsäure (Abbildung 11, blau) und ein Heptansäure-Derivat, das die seltene *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktionalität (Abbildung 11, orange) trägt.

### 2.3.2.2 Erstsynthese des Mittelfragments

Parallel zu dieser Arbeit stellten auch DOI *et al.* Studien zur totalsynthetischen Darstellung von JBIR-141 (**13**) an. In Anlehnung an die drei von KAWAHARA *et al.* erwähnten einzigartigen Untereinheiten des Moleküls<sup>[26]</sup> teilten sie Verbindung **13** retrosynthetisch, wie in Schema 20 gezeigt, in eben diese drei Fragmente **112** – **114** auf. Sie befassten sich zunächst aber nur mit der Synthese des mittleren Bausteins **113**, das die *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktionalität trägt. Den Schlüsselschritt stellte dabei die stereoselektive Reduktion eines  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -keto- $\alpha,\alpha$ -dimethylheptansäurederivats dar.

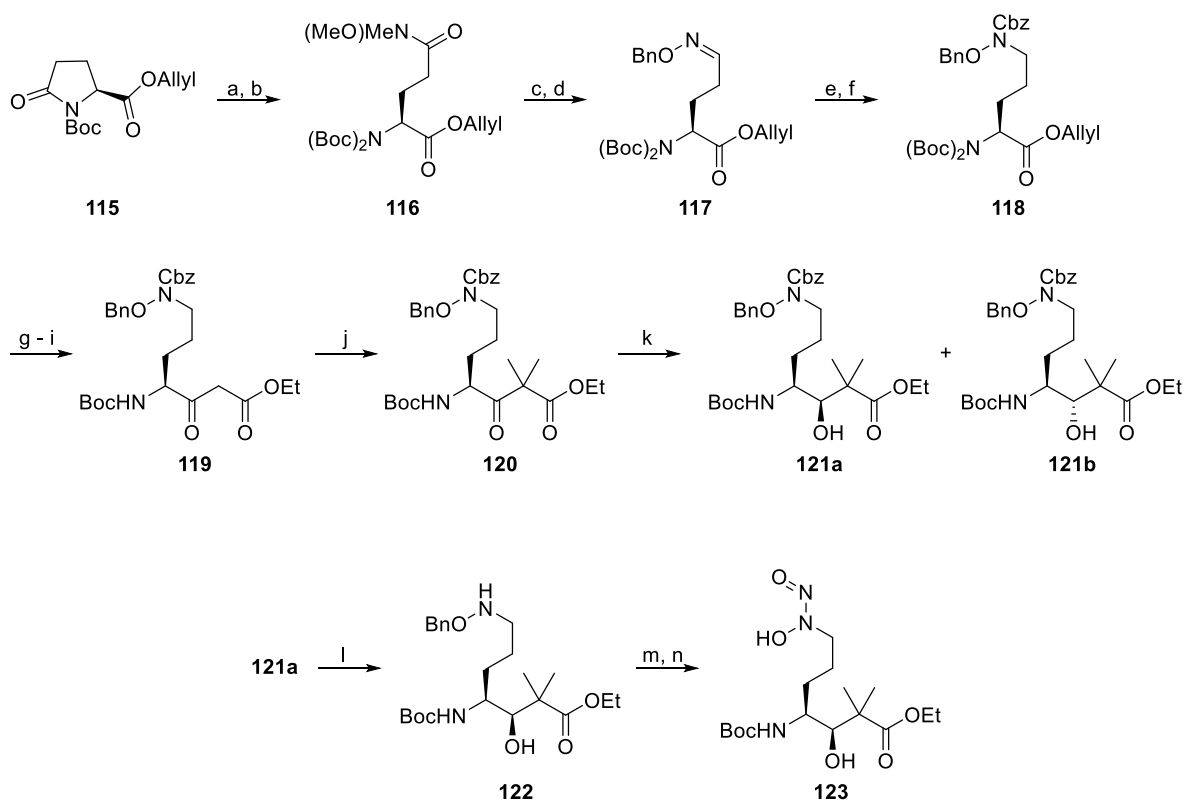


Schema 20. Retrosynthese von JBIR-141 (**13**) nach DOI *et al.*

Die von DOI *et al.* entwickelte Syntheseroute zu Fragment **113** ist in Schema 21 gezeigt. Aminolyse der geschützten *L*-Pyroglutaminsäure **115** und anschließende Boc-Schützung lieferte das vollständig geschützte Weinrebamid **116**. Dessen Reduktion und die anschließende Kondensation des entstandenen Aldehyds mit *O*-Benzylhydroxylamin ergab Imin **117**. Dieses wurde zunächst reduziert und das entstandene Amin zu **118** Cbz-geschützt. Die bei der Entschützung einer Boc-Gruppe und des Allylestere entstandene Säure wurde dann zum  $\beta$ -Ketoethylester **119** umgesetzt.  $\alpha,\alpha$ -Dimethylierung von **119** mit MeI im Basischen lieferte den für die stereoselektive Reduktion benötigten Vorläufer **120**. Verschiedene Reduktionsmittel lieferten immer eine Mischung aus **121a** und **121b**. Das beste Diastereomerenverhältnis von nicht mehr als 63:37 zugunsten des gewünschten



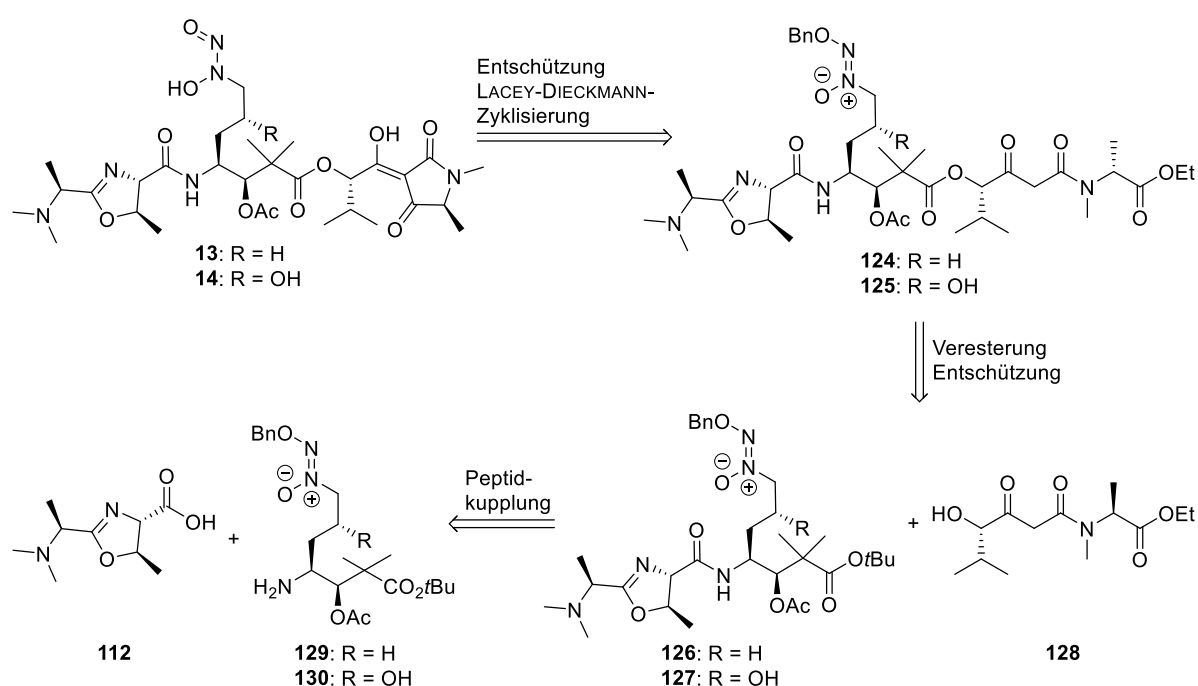
(3*R*,4*S*)-konfigurierten **121a** lieferte  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$  bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in EtOH in einer Gesamtausbeute von lediglich 59%. Verwendeten die Autoren statt des gezeigten Ethylesters den entsprechenden Allylester konnte die Gesamtausbeute auf 80% und das Diastereomerenverhältnis auf 84:16 erhöht werden. Die Verwendung des hydrolyseempfindlichen Allylesters führte jedoch zu Schutzgruppenkonflikten in der Folgesynthese. Ethylester **121a** hingegen konnte hydrogenolytisch selektiv Cbz-entschützt werden. Die Reaktion des Amins **122** mit  $n\text{BuONO}$  führte zum Aufbau der *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktionalität. Hydrogenolytische Abspaltung der Bn-Schutzgruppe ergab dann den gewünschten Boc-geschützten Ethylesters **123**. Die Gesamtausbeute betrug dabei 4% über 14 Stufen.



Schema 21. Synthese des geschützten Mittelfragments **123** von JBIR-141 (**13**) nach DOI *et al.*.  
 Reaktionsbedingungen: a)  $\text{HN}(\text{Me})\text{OMe} \times \text{HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c) DIBAL-H, THF; d)  $\text{NH}_2\text{OBn}$ , Molsieb ( $3\text{ \AA}$ ), Pyridin, EtOH; e)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , AcOH; f) Cbz-Cl,  $\text{NEt}_3$ , THF; g) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; h)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , Morpholin, THF; i) CDI, THF,  $\text{KO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$ , THF; j) MeI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMSO; k)  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{Bu})_3$ , EtOH; l)  $\text{H}_2$ , Pd/C (10% ig), THF; m)  $n\text{BuONO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; n)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , EtOAc.

### 2.3.2.3 Beiträge zur Totalsynthese von A. WUNDER

In unserer Arbeitsgruppe wurden bereits vor Beginn dieser Arbeit Möglichkeiten für eine Totalsynthese der beiden Naturstoffe **13** und **14** von A. WUNDER untersucht.<sup>[139]</sup> Ihre retrosynthetische Analyse ist in Schema 22 gezeigt. Den finalen Schritt stellte hierbei der Aufbau der Tetramsäureeinheit in einer LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung von **124** bzw. **125** dar. Die beiden Vorläufer **124** und **125** sollten durch Veresterung des für die Zyklisierung zur Tetramsäureeinheit nötige  $\beta$ -Ketoamid **128** mit **126** bzw. **127** dargestellt werden. Die Ester **126** und **127** gingen aus einer Peptidkupplung von Oxazolinbaustein **112** mit dem mittleren Fragment **129** bzw. **130** hervor.

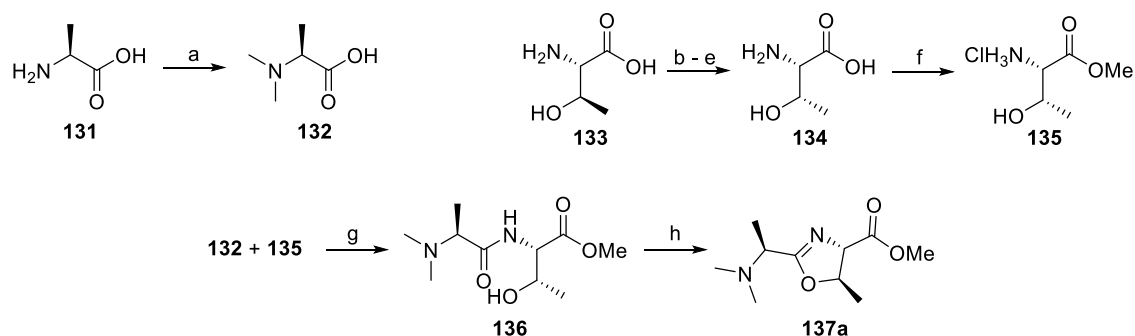


Schema 22. Retrosynthetische Analyse der isolierten Naturstoffe **13** und **14** nach A. WUNDER.

Also führte auch ihre retrosynthetische Analyse zu drei Bausteinen, die zunächst unabhängig voneinander aufgebaut und im Anschluss miteinander verknüpft werden sollten. Oxazolinbaustein **112** und  $\beta$ -Ketoamid **128** sind für die beiden Naturstoffe identisch. Die beiden *N*-Nitrosohydroxylamin-tragenden Mittelfragment **129** und **130** unterscheiden sich in ihrem Rest (R = H bzw. OH), je nach zu synthetisierendem Naturstoff.

Für die Synthese des Oxazolinbausteins **112** griff WUNDER auf die  $\alpha$ -Aminosäuren L-Alanin (**131**) und L-Threonin (**133**) aus dem *Chiral Pool* zurück (vgl. Schema 23). Dabei wurde L-Alanin (**131**) zunächst zu **132** *N,N*-dimethyliert. L-Threonin (**133**) wurde in einer literaturbekannten Synthese über vier Stufen in *L-allo*-Threonin (**134**) überführt und dann zum Methylester **135** umgesetzt. In einer Peptidkupplung wurde Dipeptid **136** aus **132** und **135**

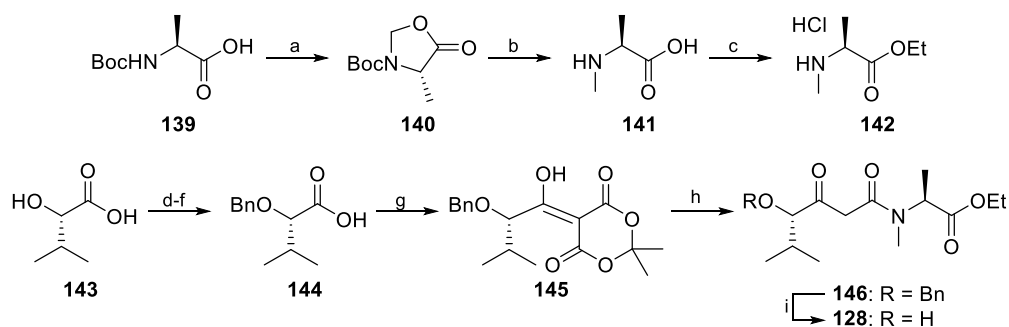
gebildet. Der Ringschluss zum gewünschten Oxazolin **137a** erfolgte dann unter MITSUNOBU-artigen Bedingungen unter Inversion des Stereozentrums am  $\beta$ -Kohlenstoff.



Schema 23. Synthese des Oxazolinbausteins nach A. WUNDER. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{CH}_2\text{O}$  (aq), Pd/C (10% ig),  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; b)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH; c)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d)  $\text{SOCl}_2$ ; e) 10%ige HCl (aq); f)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH; g)  $\text{EDC} \times \text{HCl}$ ,  $\text{HOBT} \times \text{H}_2\text{O}$ , DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; h)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, THF.

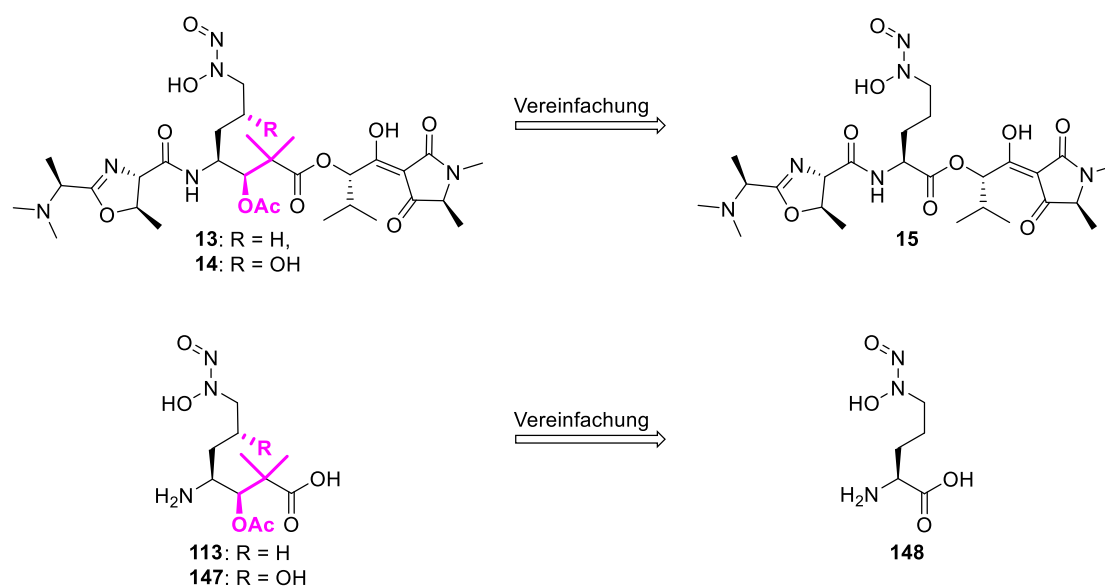
Die Entschützung zur kupplungsfähigen Säure **112** erfolgte erst kurz vor der Weiterreaktion. So konnte der lagerstabile Methylester **137a** in einer Gesamtausbeute von 20% über 8 Stufen erhalten werden.

Das  $\beta$ -Ketoamid **128**, das als Vorläufer für die spätere LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung zur Tetramsäure diente, wurde ausgehend von Boc-L-Alanin (**139**) und (*S*)-2-Hydroxy-3-methylbutansäure (**143**) dargestellt (vgl. Schema 24). Dazu wurde *N*-Methyl-L-alanin (**141**) durch Zyklisierung von **139** zunächst zu Oxazolidinon **140** und anschließende Reduktion synthetisiert. Die freie Säurefunktion wurde in den Ethylester **142** überführt. Das Butansäurederivat **143** wurde über drei Stufen in Benzyl-geschützte Säure **144** überführt. Mit Meldrumsäure (**36**) reagierte diese zum entsprechenden Addukt **145**, welches ohne Aufreinigung direkt mit *N*-Methyl-L-alaninethylester (**142**) zur  $\beta$ -Ketoverbindung **146** umgesetzt wurde. Hydrogenolytische Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe lieferte den für die spätere Veresterung benötigten Alkohol **128** in einer Gesamtausbeute von 10% über 9 Stufen.



Schema 24. Synthesepfad nach A. WUNDER für Ostfragement **128**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{CH}_2\text{O}$ , *p*TsOH  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$ , Benzol; b)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c)  $\text{SOCl}_2$ , EtOH; d)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , EtOH; e) BnBr, NaH, TBAI, THF; f) KOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH; g) Meldrumsäure (**36**), DMAP,  $\text{EDC} \times \text{HCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; h) **142**,  $\text{NEt}_3$ , Toluol, rf; i)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH.

In der Literatur sind bisher nur wenige Beispiele für Naturstoffe mit *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe und/oder deren Totalsynthese bekannt (siehe Kapitel 2.3.1). Daher versuchte WUNDER zunächst ein vereinfachtes Testsystem mit *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktion zu etablieren, um die gewonnenen Erkenntnisse dann auf die Synthese der Naturstoffe **13** und **14** bzw. der Mittelbausteine **113** und **147** zu übertragen. Zur Vereinfachung wurde auf den quartären  $\alpha$ -Kohlenstoff, die Acetyl-geschützte Hydroxyfunktion und, im Falle von JBIR-142 (**14**), auch auf die freie Hydroxygruppe (Schema 25, rosa) verzichtet, woraus sich das Testsystem **15** und entsprechend der vereinfachte Mittelbaustein **148** ergaben.

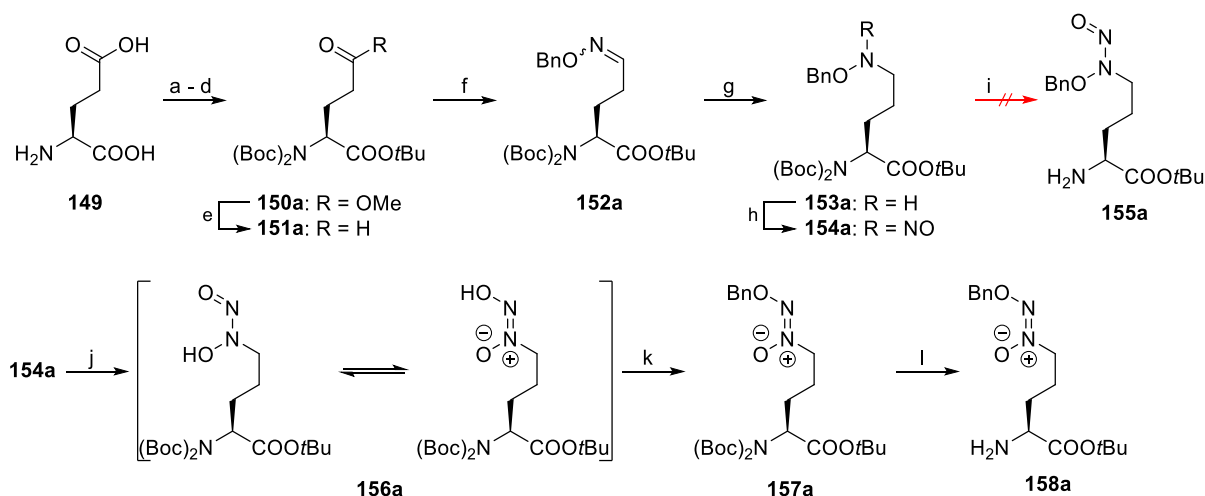


Schema 25. Vereinfachung der Mittelbausteine **113** und **147** zu **148** und daraus resultierende Vereinfachung der Naturstoffe **13** und **14** zu Testsystem **15**.

Für den vereinfachten Modellmittelbaustein **148** wurde L-Glutaminsäure (**149**) zunächst vollständig zu Verbindung **150a** geschützt, die selektiv am Methylester zu Aldehyd **151a** reduziert werden konnte. Dieser wurde in einer Kondensationsreaktion mit  $\text{BnO-NH}_2 \times \text{HCl}$  zur Schiff'schen Base **152a** umgesetzt. Reduktion lieferte das geschützte Amin **153a**, das mit *n*BuONO zu **154a** *N*-nitrosiert wurde.

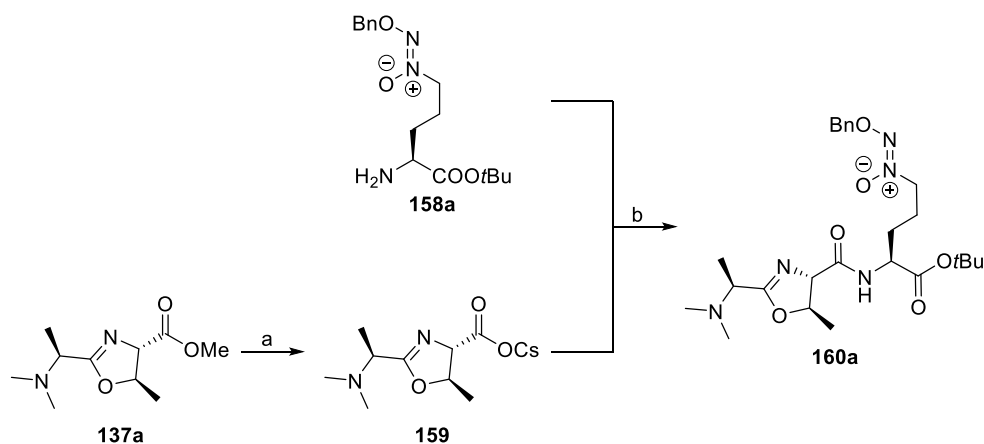
Sämtliche Versuche für eine vollständige Boc-Entschützung zu Amin **155a** scheiterten und führten entweder nur zur Einfachentschützung oder zur Zersetzung. Eine Umschützung von *O*<sup>1</sup>-benzylierter Verbindung **154a** zur *O*<sup>2</sup>-benzylierten Verbindung **157a** über die tautomere Verbindung **156a** war schließlich zielführend. Der vollständig geschützte Modellmittelbaustein **157a** wurde mit *para*-Toluolsulfonsäure vollständig zur

Boc-entschützten Verbindung **158a** umgesetzt. WUNDER erhielt **158a** somit in einer Ausbeute von 16% über 10 Stufen.



Schema 26. Synthesepfad zur Darstellung des kupplungsfähigen Modellbausteins **158a**. Reaktionsbedingungen: a) TMSCl, MeOH; b) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/1,4-Dioxan; c) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, *t*BuOH; d) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, MeCN; e) DIBAL-H, Et<sub>2</sub>O; f) BnO-NH<sub>2</sub> × HCl, Pyridin, EtOH; g) NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, pH = 2-3; h) *n*BuONO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Lichtausschluss; i) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder *p*TsOH × H<sub>2</sub>O, MeCN; j) H<sub>2</sub>, Pd/C, 1M NaOH; k) BnBr, NEt<sub>3</sub>. l) *p*TsOH × H<sub>2</sub>O, MeCN.

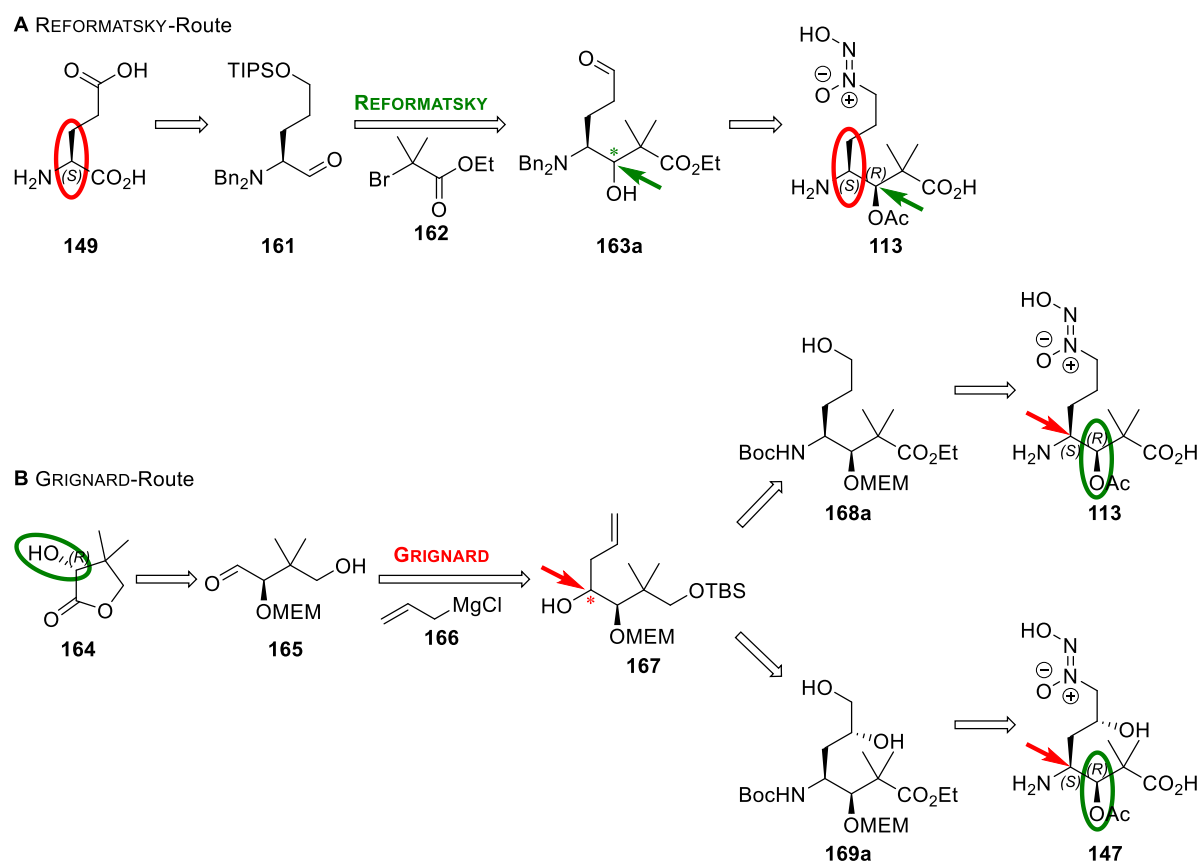
Mit **128**, **137a** und **158a** erfolgten erste Versuche zur Darstellung des Modellsystems **15**. Es sollte zunächst der Methylester **137a** des Oxazolinbausteins **112** mit dem vereinfachten Mittelbaustein verknüpft werden, was durch die *in situ* Erzeugung von Cäsium-Salz **159** und dessen anschließende Peptidkupplung mit Amin **158a** in 45% Ausbeute realisiert werden konnte. Versuche zur Entschützung von **160a** und die weitere Umsetzung mit β-Ketoamid **128** erfolgten nicht.



Schema 27. Erster Kupplungsschritt zu Modellsystem **15**. Reaktionsbedingungen: a) CsOH × H<sub>2</sub>O, THF/H<sub>2</sub>O; b) EDC × HCl, HOBt × H<sub>2</sub>O, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Die Synthese der „echten“ Mittelbausteine **113** und **147** ist deutlich anspruchsvoller als die des Modellmittelbausteins **148**. Für deren Darstellung untersuchte WUNDER die zwei in Schema 28 gezeigten Ansätze.

Der erste Ansatz beinhaltete eine REFORMATSKY-Reaktion zwischen **161** und **162** als Schlüsselreaktion, in der das Stereozentrum neben dem quartären Kohlenstoff (Schema 28A, grün) aufgebaut werden sollte, während das Stereozentrum am  $\gamma$ -Kohlenstoff (Schema 28A, rot) aus L-Gutamisäure (**149**) stammen und somit aus dem *Chiral Pool* mitgebracht werden sollte. Ausgehend von **149** könnte so zunächst jedoch nur die Synthese von JBIR-141 (**13**) mit  $R = H$  realisiert werden. Analog zum Modellsystem war der Aufbau der *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktion über einen Aldehyd **163** geplant.



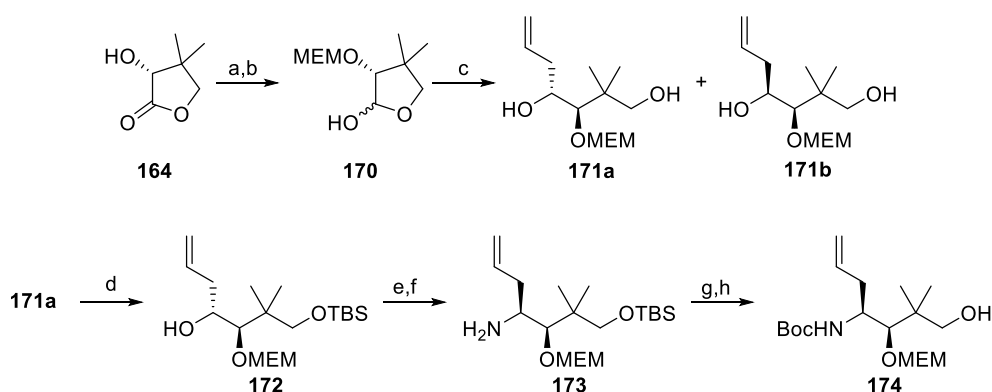
Schema 28. Schematische Darstellung der zwei von WUNDER verfolgten Syntheserouten zu **113** und **147**. Der Schlüsselschritt ist dabei entweder **A**: eine REFORMATSKY-Reaktion oder **B**: eine GRIGNARD-Reaktion.

Die zweite Syntheseroute (Schema 28B) verfolgte genau den inversen Ansatz. Das Stereozentrum neben dem quartären Kohlenstoff (Schema 28B, grün) sollte in der Synthese aus *R*-Pantolacton (**164**) mitgebracht werden. Das in Schema 28B rot markierte Stereozentrum sollte während der Synthese über eine GRIGNARD-Reaktion zwischen **165** und **166** aufgebaut werden. Den Schlüsselbaustein stellte hier Verbindung **167** dar, da die enthaltene

Doppelbindung je nach Naturstoff zu **168** hydroboriert oder zu **169** dihydroxyliert werden kann. Die Unterscheidung zwischen den beiden Naturstoffen (R = H oder OH) erfolgte also auf einer möglichst späten Stufe der Syntheseroute zu **113** bzw. **147**. Auch hier sollte der Aufbau der *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktion analog zum Modellsystem über einen Aldehyd erfolgen.

Die REFORMATSKY-Route wurde von WUNDER verworfen. Dies ist zum einen auf Probleme mit der Schutzgruppenstrategie zurückzuführen, zum anderen konnten die beiden bei der REFORMATSKY-Reaktion entstehenden Diastereomere – auch auf späteren Stufen - nicht voneinander getrennt werden.

Bei der GRIGNARD-Route ausgehend von *R*-Pantolacton (**164**) handelte es sich also um den vielversprechenderen Ansatz zur Synthese von **113** und **147**. Hierfür wurde **164** zunächst MEM-geschützt und mit DIBAL-H zu Lactol **170** reduziert. Die GRIGNARD-Reaktion mit Allylmagnesiumchlorid (**166**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte die beiden Diastereomere **171a** und **171b** in einem Verhältnis von lediglich 60:40 zu Gunsten des gewünschten Diastereomers **171a**. Auch wenn dieses Ergebnis wenig zufriedenstellend war, so waren die beiden Diastereomere säulenchromatographisch gut trennbar. Der primäre Alkohol von Diastereomer **171a** konnte selektiv geschützt und der noch ungeschützte sekundäre Alkohol in **172** dann unter Inversion in das entsprechende Amin **173** überführt werden. Boc-Schutzung und Entschützung des primären Alkohols lieferten Zwischenprodukt **174** das von A. WUNDER nicht weiter umgesetzt wurde.



Schema 29. Von A. WUNDER durchgeführte Synthesen zur Darstellung der Mittelbausteine **113** und **147**. Reaktionsbedingungen: a) MEMCl, NaH, THF; b) DIBAL-H, THF; c) Allylmagnesiumchlorid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 → 0 °C; d) TBSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) DPPA, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF; f) PPh<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O; g) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, MeOH; h) TBAF, THF.

Nach der Teilsynthese des Modellsystems und der Synthese von Vorstufe **174** durch A. WUNDER wurde das Projekt an dieser Stelle übernommen. Die erzielten Ergebnisse sind in Kapitel 3.3 ausführlich dargestellt.





### 3 Eigene Ergebnisse

Die in Abbildung 12 gezeigten Naturstoffe **11** – **14** sind die Zielstrukturen dieser Arbeit. Um den synthetischen Zugang zu solchen 3-Acyltetramsäuren mit sterisch anspruchsvollen Seitenketten zu erweitern, sollten zunächst Möglichkeiten zur 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren mit sterisch anspruchsvollen Seitenketten untersucht werden. Unter Berücksichtigung der daraus gewonnenen Erkenntnisse sollte dann die Möglichkeit evaluiert werden, Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) als erste 3-Decalonyltetramsäuren mit *cis*-Konfiguration des Decalinmotivs über eine *late-stage* DIELS-ALDER-Reaktion totalsynthetisch darzustellen.

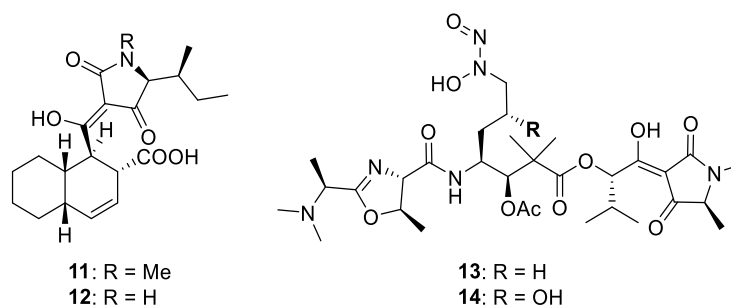
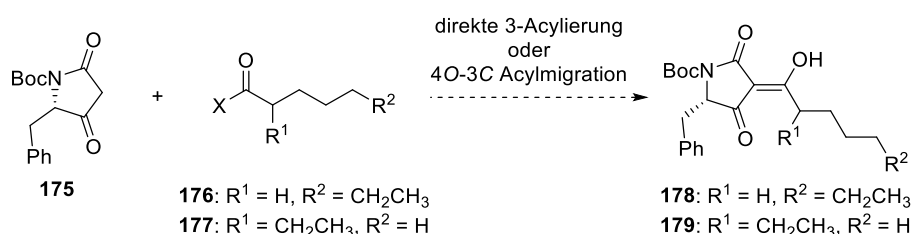


Abbildung 12. Zielstrukturen der geplanten Totalsynthesen.

Aufbauend auf den Ergebnissen von A. WUNDER (siehe Kapitel 2.3.2.3) sollte zudem eine geeignete Schutzgruppenstrategie für die Totalsynthese von JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) anhand eines vereinfachten Modellsystems etabliert und die beiden Naturstoffe totalsynthetisch dargestellt werden.

### 3.1 Methoden zur Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren

In Kapitel 2.1.2 wurden zahlreiche Methoden für die Synthese von 3-Acyltetramsäuren vorgestellt. Jedoch sind nicht immer alle Methoden zielführend und für ein vorliegendes Syntheseproblem geeignet. 3-Acyltetramsäuren mit sterisch anspruchsvoller Seitenkette sind z.B. vor allem durch LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung zugänglich, da die direkte 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäuren **30** mit sterisch anspruchsvollen Seitenketten häufig fehlschlägt.<sup>[65,145]</sup> Um neue Synthesewege zu verschiedensten  $\alpha$ -verzweigten 3-Acyltetramsäuren durch Funktionalisierung der 3-*H*-Tetramsäure zu etablieren und damit diese Möglichkeit der Darstellung zugänglich zu machen, wurden verschiedene Ansätze sowohl zur direkten 3-Acylierung als auch zur Acylierung *via* 4*O*-3*C*-Acylmigration getestet.



Schema 30. Entwicklung neuer Methoden zur 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäure **175** durch Seitenketten **176** und **177** mit unterschiedlichem sterischem Anspruch.

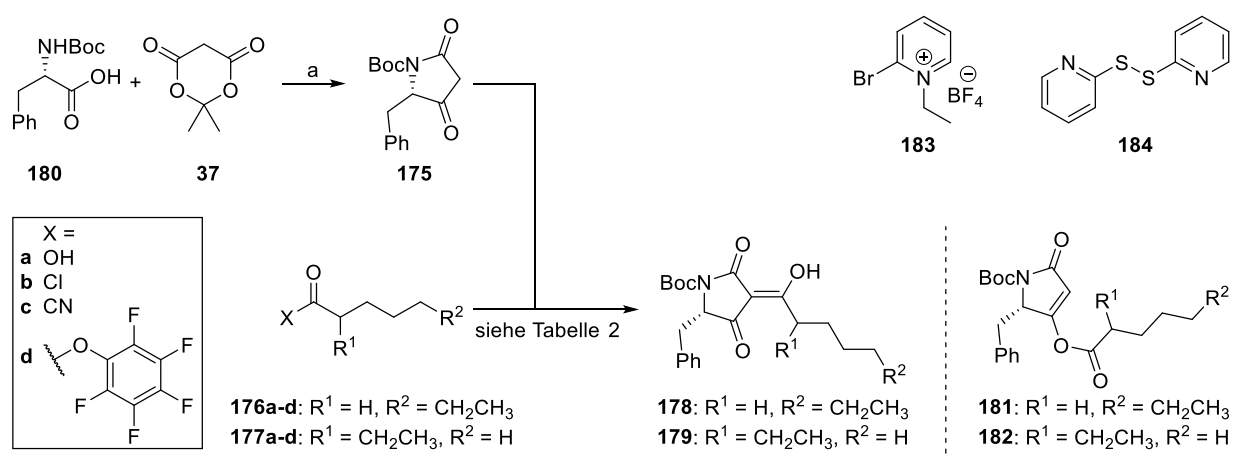
Als Testsystem diente die in Schema 30 gezeigte Tetramsäure **175**, die jeweils mit der sterisch anspruchslosen linearen Seitenkette **176** und der  $\alpha$ -ethylverzweigten Seitenkette **177** acyliert werden sollte. Für alle Methoden wurden die Reaktivität und die entstehenden Produkte miteinander verglichen.

#### 3.1.1 Direkte 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäure **175**

Für die direkte 3-Acylierung wurde zunächst 3-*H*-Tetramsäure **175** aus Boc-geschütztem L-Phenylalanin **180** und Meldrumsäure (**36**) mit quantitativer Ausbeute dargestellt.<sup>[146]</sup>

Die 3-Acylierung von **175** sollte, wie in Schema 31 angedeutet, mit verschieden aktivierten Seitenketten **176a-d** bzw. **177a-d** realisiert werden. Eine exemplarische Auswahl der verwendeten Methoden ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Da in allen Fällen weder eine Variation des Lösungsmittels noch eine Modifikation der Reaktionszeit oder -temperatur oder die Änderung der eingesetzten Äquivalente zu anderen Ergebnissen führte, wurde auf die ausführlichere Diskussion solcher Abwandlungen in der Reaktionsführung verzichtet.

Die direkte Synthese der unverzweigten 3-Acyltetramsäure **178** konnte analog zu Literatur<sup>[24]</sup> realisiert werden (Tabelle 2, Eintrag 1), wobei die Reaktion über die an dieser Stelle nicht-isolierbare 4-*O*-Acylzwischenstufe **181** verläuft. Durch eine kürzere Reaktionszeit und den Einsatz von nur 0.20 Äquivalenten DMAP konnte die Reaktion auf der Stufe des Tetramats **181** angehalten werden (Tabelle 2, Eintrag 2). Durch die Verwendung der linearen Seitenkette **176a** statt der  $\alpha$ -ethylverzweigte Säure **177a** kam es jedoch unabhängig von der eingesetzten Menge an DMAP ausschließlich zur Bildung des 4-*O*-Acyltetramats **182**. Die Bildung von **179** konnte nicht beobachtet werden (Tabelle 2, Eintrag 5 und 6).



Schema 31. Synthese der 3-*H*-Tetramsäure **175** und anschließende 3-Acylierung dieser mit verschiedenen aktivierten Seitenketten **176a-d** und **177a-d**. Reaktionsbedingungen: a) EDC  $\times$  HCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt  $\rightarrow$  rf, quant..

Die *in situ* Aktivierung der Carbonsäure **176a** bzw. **177a** (Tabelle 2, Einträge 3 – 4 und 7 - 8) nach Literatur von MUKAIYAMA<sup>[147,148]</sup> lieferte in beiden Fällen nur 4-*O*-Acyltetramat **181** bzw. **182**. Die Bildung von **178** bzw. **179** konnte auch hier nicht beobachtet werden.

Gleichmaßen führte die Verwendung von Säurechloriden, wie sie bei der *C*-Acylierung von 1,3-Dicarbonylen<sup>[149,150]</sup> zum Einsatz kommen, lediglich zur Bildung der Tetramate **181** und **182** und nicht zur Bildung der 3-Acyltetramsäuren **178** und **179** (Tabelle 2, Eintrag 9 – 10 und 12 - 13). KOBAYASHI *et al.* verwendeten Hf(OTf)<sub>4</sub> als Katalysator für die FRIES-Umlagerung und für die direkte Acylierung von Phenol- und Naphthol-Derivaten mit Säurechloriden.<sup>[151]</sup> Diese Reaktionsbedingungen führten jedoch zur Boc-Entschützung der 3-*H*-Tetramsäure **175** (Tabelle 2, Eintrag 11 und 14).

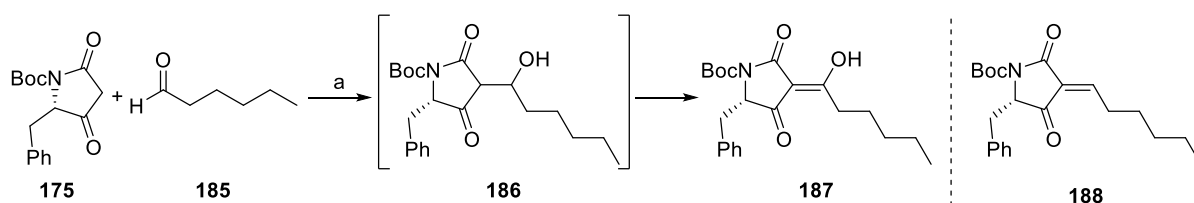
Anstelle von Säurechloriden kommen auch die deutlich feuchtigkeitsstabileren Pentafluorophenylester zur *C*-Acylierung zum Einsatz.<sup>[152,153]</sup> Wurde jedoch Tetramsäure **175** mit Seitenkette **176d** bzw. **177d** umgesetzt, so konnte keine Reaktion beobachtet werden, es erfolgte lediglich die Reisolierung der Edukte (Tabelle 2, Eintrag 17 und 18).

DORNOW *et al.* gelang die C-Acylierung verschiedener Ester unter basischen Bedingungen mit Acylcyaniden.<sup>[154]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte jedoch erneut nur die jeweilige 4-*O*-Tetramat-Spezies isoliert werden (Tabelle 2, Eintrag 15 und 16).

Tabelle 2. Ausgewählte getestete Reaktionsbedingungen zur direkten 3-Acylierung von 3-*H*-Tetramsäure **175** mit Seitenkette **176** bzw. **177**.

#	Seitenkette	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	
			178 bzw. 179	181 bzw. 182
1	<b>176a</b>	DCC, DMAP (1.30 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 24 h	70%	-
2	<b>176a</b>	EDC × HCl, DMAP (0.20 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 4 h	-	83%
3	<b>176a</b>	<b>183</b> , NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 3.5 h	-	55%
4	<b>176a</b>	<b>184</b> , PPh <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt → rf, ü.N. → 5 h	-	74%
5	<b>177a</b>	DCC, DMAP (1.30 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 24 h	-	85%
6	<b>177a</b>	EDC × HCl, DMAP (0.20 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 24 h	-	89%
7	<b>177a</b>	<b>183</b> , NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 4 d	-	39%
8	<b>177a</b>	<b>184</b> , PPh <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt → rf, ü.N. → 5 h	-	60%
9	<b>176b</b>	MgCl <sub>2</sub> , Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → rt, 1 h	-	34%
10	<b>176b</b>	SmCl <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub> , Toluol, rt, 24 h	-	92%
11	<b>176b</b>	Hf(OTf) <sub>4</sub> , MeNO <sub>2</sub> /Toluol (1/6.5), 100 °C, 4 h	-	-
12	<b>177b</b>	MgCl <sub>2</sub> , Pyridin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → rt, 1 h	-	79%
13	<b>177b</b>	SmCl <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub> , Toluol, rt, 24 h	-	81%
14	<b>177b</b>	Hf(OTf) <sub>4</sub> , MeNO <sub>2</sub> /Toluol (1/6.5), 100 °C, 4 h	-	-
15	<b>176c</b>	NEt <sub>3</sub> , Et <sub>2</sub> O, rt, 24 h	-	98%
16	<b>177c</b>	NEt <sub>3</sub> , Et <sub>2</sub> O, rt, 24 h	-	86%
17	<b>176d</b>	MgBr <sub>2</sub> × Et <sub>2</sub> O, <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 24 h	-	-
18	<b>177d</b>	MgBr <sub>2</sub> × Et <sub>2</sub> O, <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 24 h	-	-

Die KNOEVENAGEL-Kondensation wird ebenfalls zur Funktionalisierung der C-3-Position von 3-*H*-Tetramsäuren genutzt.<sup>[155]</sup> Klassischerweise kommt es während der Reaktion jedoch zur Eliminierung und nicht zur Acylierung in Position C-3. Daher sollte für die Synthese von 3-Acyltetramsäure **187** das nach der Addition der CH-aciden Tetramsäure **175** an den Aldehyd **185** entstehende Intermediat **186** durch Oxidation abgefangen werden, bevor es zur Eliminierung zu Verbindung **188** kommt (vgl. Schema 32).

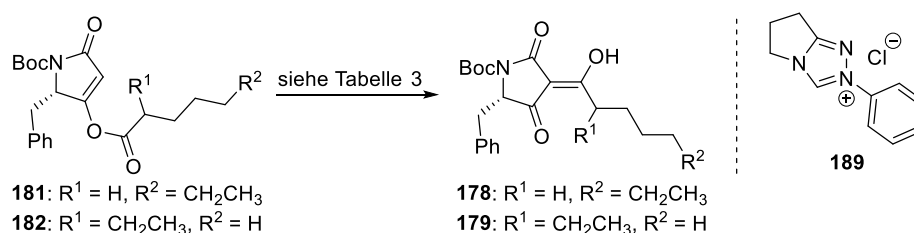


Schema 32. Idee der KNOEVENAGEL-Kondensation von 3-*H*-Tetramsäure **175** mit Aldehyd **185** zur Synthese der 3-acylierten Tetramsäure **187** durch *in situ* Oxidation des Intermediats **186**. Reaktionsbedingungen: a) Pyridin, DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Unter Bedingungen der KNOEVENAGEL-Kondensation wurde, wie erwartet, ausschließlich Eliminierungsprodukt **188** gebildet. Intermediat **186** konnte nicht isoliert werden. Daher wurde die Möglichkeit einer Eintopfreaktion durch die Zugabe von DMP zur Reaktionslösung getestet. Es entstand jedoch ein komplexes Produktgemisch, in dem weder die Masse von **187** noch die Masse von **188** nachgewiesen werden konnte. Auf eine genauere Charakterisierung des Gemischs wurde verzichtet. Das identische Produktgemisch wurde auch erhalten, wenn ausschließlich Tetramsäure **175** mit DMP in Abwesenheit einer Base und/oder eines Aldehyds umgesetzt wurde.

### 3.1.2 Synthese von 3-Acyltetramsäuren *via* 4O-3C-Acyumlagerung

Die Versuche der direkten 3-Acylierung lieferten überwiegend die 4-*O*-Acyltetramate **181** und **182**. Daher wurden, wie in Schema 33 gezeigt, auch diverse Bedingungen für die Acylmigration von 4-*O* nach 3-*C* getestet. Ein Überblick über die Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 3 gegeben.



Schema 33. 3-Acylierung durch Umlagerung der Acylseitenkette von 4-*O* nach 3-*C*.

Zunächst wurden die in Kapitel 2.1.2.4 bereits erwähnten literaturbekannten Reaktionsbedingungen nach YOSHII-YODA getestet.<sup>[24,63,64]</sup> Für Tetransäure **181** mit unverzweigter Seitenkette führte sowohl die Zugabe von DMAP als auch DMAP zusammen mit CaCl<sub>2</sub> oder die Kombination aus DMAP, CaCl<sub>2</sub> und NEt<sub>3</sub> zu einer Umlagerung (Tabelle 3, Eintrag 1 - 3). Im Falle von Tetransäure **182** mit  $\alpha$ -Ethylverzweigung in der Seitenkette war hingegen keinerlei Umsatz zu beobachten (Tabelle 3, Eintrag 7 - 9). Die  $\alpha$ -Ethylverzweigung im Vergleich zur linearen Seitenkette oder der in der Literatur beschriebenen  $\alpha$ -Methylverzweigung<sup>[64]</sup> führte also dazu, dass die Umlagerung von **182** zu **179** nicht mehr zu beobachten war. Auch die in der Literatur verwendeten Reaktionsbedingungen für die Acylmigration an ähnlichen Systemen<sup>[156,157]</sup> war entweder nicht oder nur für das unverzweigte System erfolgreich (Tabelle 3, Eintrag 4 - 6 und 10 - 12).

Tabelle 3. Getestete Reaktionsbedingungen zur Umlagerung der Acylseitenkette.

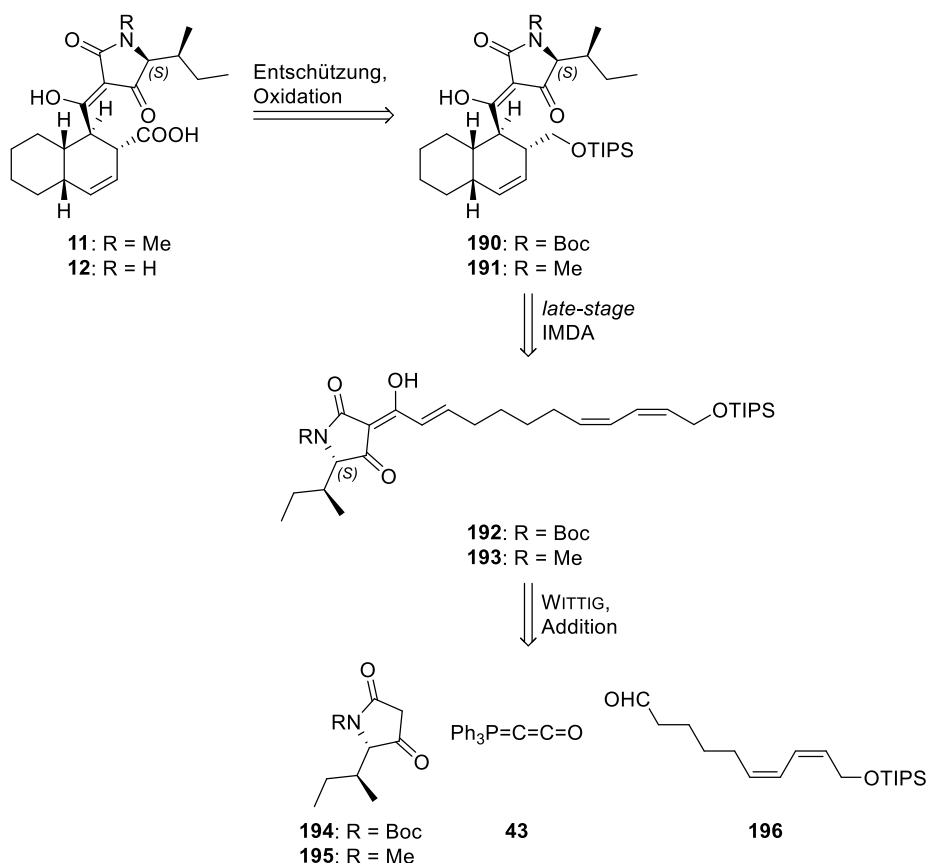
#	Edukt	Lösungs- mittel	T	t	Reaktions- bedingungen	Umlagerung?
1	<b>181</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	3 h	DMAP	Ja
2	<b>181</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	3 h	DMAP, CaCl <sub>2</sub>	Ja
3	<b>181</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	24 h	DMAP, CaCl <sub>2</sub> , NEt <sub>3</sub>	Ja
4	<b>181</b>	THF	rt	3 d	<i>n</i> BuLi, <b>189</b>	Kein Umsatz
5	<b>181</b>	THF	rf	24 h	<i>n</i> BuLi, <b>189</b>	Zersetzung
6	<b>181</b>	CH <sub>3</sub> CN	rt	3 h	NEt <sub>3</sub> , CCN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	Ja
7	<b>182</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	24 h	DMAP	Kein Umsatz
8	<b>182</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	24 h	DMAP, CaCl <sub>2</sub>	Kein Umsatz
9	<b>182</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	2 d	DMAP, CaCl <sub>2</sub> , NEt <sub>3</sub>	Kein Umsatz
10	<b>182</b>	THF	rt	3 d	<i>n</i> BuLi, <b>189</b>	Kein Umsatz
11	<b>182</b>	THF	rf	24 h	<i>n</i> BuLi, <b>189</b>	Zersetzung
12	<b>182</b>	CH <sub>3</sub> CN	rt	3 h	NEt <sub>3</sub> , CCN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	Zersetzung

Somit konnten trotz zahlreicher Versuche keine neuen Möglichkeiten für die 3-Acylierung von 3-*H*-Tetransäuren etabliert werden. Für die folgenden Synthesen wurde daher auf andere bereits literaturbekannte Methoden zur Darstellung von 3-Acyltetransäuren mit sterisch anspruchsvoller Seitenkette zurückgegriffen.

## 3.2 Beiträge zur Totalsynthese von Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**)

### 3.2.1 Retrosynthese

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Möglichkeiten zur Synthese der Naturstoffe Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) über eine im Arbeitskreis etablierte Strategie für die Darstellung von 3-Decalinoyltetramsäuren zu eruieren. Die Synthese der Tetramsäuren **11** und **12** sollte dabei in Anlehnung an die von WINTERER *et al.* publizierte Totalsynthese für ein Isomer von Methiosetin (**9**) (siehe Kapitel 2.2.2.2) über eine intramolekulare *late-stage* DIELS-ALDER-Reaktion geplant und durchgeführt werden.<sup>[43]</sup> Die Retrosynthese von **11** und **12** ist in Schema 34 abgebildet.



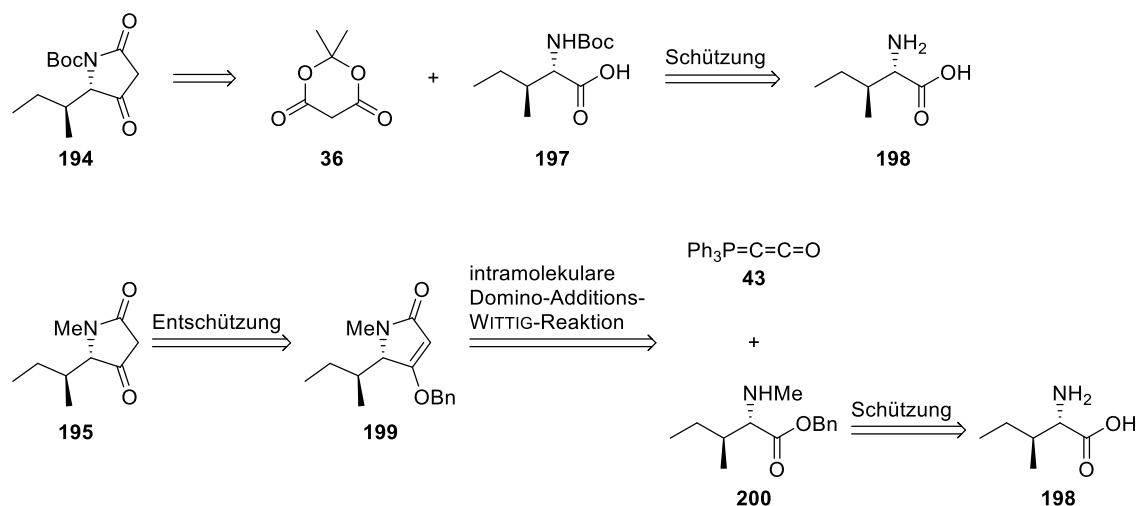
Schema 34. Retrosynthetische Analyse von Varicidin A (**11**) und B (**12**) mit einer intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion (IMDA) als Schlüsselschritt.

Die Säuregruppe am Decalinsystem sorgt durch ihre elektronenziehende Wirkung für eine Deaktivierung des Diens im entsprechenden Vorläufer, sodass während der Biosynthese eine spontane IMDA unterbunden wird (vgl. Kapitel 2.2.4). Für eine totalsynthetische Darstellung sollte dieser deaktivierende Effekt umgangen werden, indem die Säurefunktion erst durch Entschützung und Oxidation der Alkoholfunktion in **190** bzw. **191** als letzte Schritte in der Synthese erhalten werden sollte.

Die beiden 3-Decalinoyltetramsäuren **190** und **191** sollten durch eine IMDA der Triene **192** bzw. **193** erhalten werden. Durch die Konfiguration der Doppelbindungen, den Rest in Position C-5 der Tetramsäure in Kombination mit einer geschickten Wahl des LEWIS-Säure-Katalysators, der die Tetramsäure durch Bildung eines Chelat-Komplexes rigidisiert, und der sterisch anspruchsvollen TIPS-Schutzgruppe sollte selektiv das gewünschte Produkt gebildet werden.

Die Synthese von Verbindung **192** und **193** sollte durch direkte Acylierung der 3-*H*-Tetramsäure **194** oder **195** nach SCHOBERT *et al.* unter Verwendung des kumulierten Phosphorylids  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$  (**43**) erfolgen. Dabei addiert Ylid **43** an die 3-*H*-Tetramsäure **194** bzw. **195** unter Entstehung einer 3-Acylylidetetramsäure, welche durch Zugabe von  $\text{KO}t\text{Bu}$  aktiviert wird und in einer *E*-selektiven WITTIG-Reaktion mit Aldehyd **196** zu **192** bzw. **193** reagiert.<sup>[66,158]</sup>

Für die Synthesen der benötigten 3-*H*-Tetramsäuren **194** und **195** mussten verschiedene Synthesestrategien verfolgt werden (vgl. Schema 35). Die Boc-geschützte Verbindung **194** sollte über eine Synthesestrategie nach JOUIN *et al.*<sup>[53]</sup> ausgehend von Boc-L-Isoleucin (**197**) und Meldrumsäure (**36**) synthetisiert werden. Aminosäure **197** konnte dabei als käufliches Edukt eingesetzt werden oder einfach durch Boc-Schutz ausgehend von L-Isoleucin (**198**) erhalten werden.



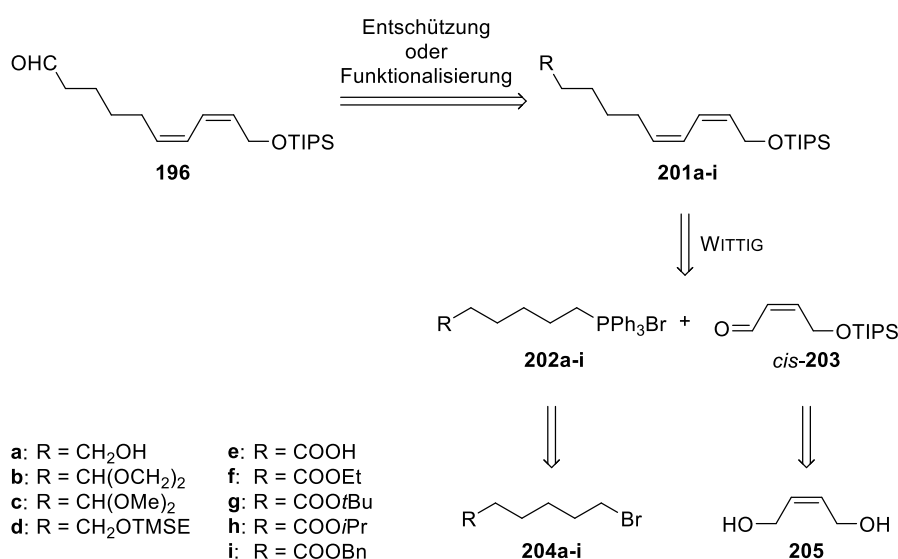
Schema 35. Retrosynthese der 3-*H*-Tetramsäuren **194** und **195**.

Diese Methode war für die Darstellung der *N*-methylierten 3-*H*-Tetramsäure **195** hingegen nicht anwendbar, da *N*-Methyl-L-Isoleucin unter diesen Bedingungen nicht zur Tetramsäure reagiert.<sup>[159]</sup> Heterozyklus **195** sollte daher durch Hydrierung des 4-*O*-Tetramats **199** generiert werden, welches durch eine intramolekulare Domino-Additions-WITTIG-Olefinierung



ausgehend von *N*-Methyl-Aminosäureester **200** und **43** dargestellt werden sollte.<sup>[160]</sup> Die Synthese des *N*-methylierten Aminosäureesters **200** war ausgehend von L-Isoleucin (**198**) geplant.

Für die Einbringung der Aldehydfunktion in die für die Acylierung benötigte Seitenkette **196** sind verschiedene Wege denkbar. Es sollten Möglichkeiten getestet werden, den Aldehyd durch Entschützung eines Acetals (**201b-c**), durch Oxidation eines Alkohols (**201a** oder **d**) oder durch Reduktion eines Esters (**201e-i**) zu erhalten.



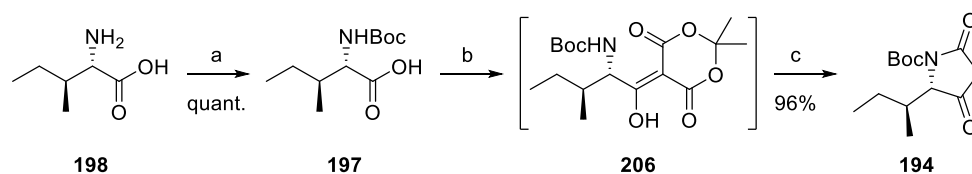
Schema 36. Retrosynthetische Analyse der Seitenkette **196**.

Die Vorläufer **201** sollten dabei jeweils durch eine WITTIG-Reaktion dargestellt werden, in der eine der Doppelbindungen *Z*-selektiv<sup>[161]</sup> aufgebaut werden sollte. Die dafür benötigten Phosphoniumsalze **202a-i** sollten aus den bromierten Vorläufern **204a-i** erhalten werden. Aldehyd *cis*-**203** trägt die zweite *Z*-konfigurierte Doppelbindung, die bereits aus dem Edukt, *cis*-But-2-en-1,4,-diol (**205**) mitgebracht werden sollte. Durch Monoschutz und Oxidation sollte **205** in Aldehyd *cis*-**203** überführt werden.

### 3.2.2 Synthese der 3-*H*-Tetramsäuren **194** und **195**

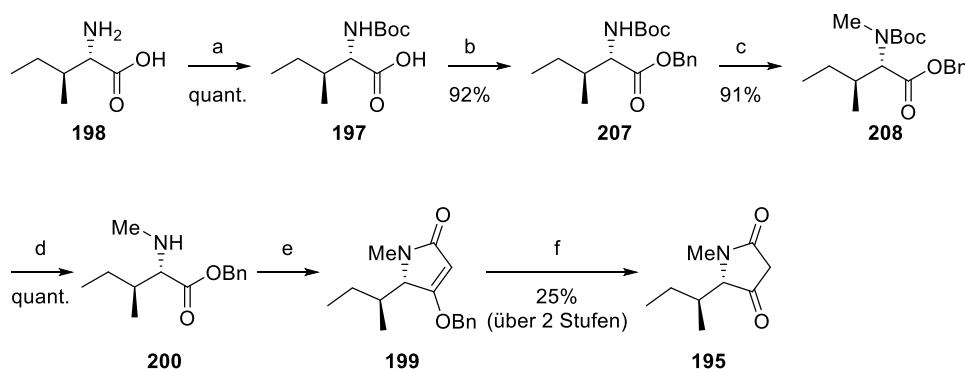
Für den Boc-geschützten Tetramsäurebaustein **194** wurde zunächst L-Isoleucin (**198**) in Anlehnung an Literatur<sup>[162]</sup> geschützt. Anders als dort beschrieben, wurde jedoch MeCN und nicht 1,4-Dioxan als organischer Anteil im Lösungsmittel gewählt. Dies führte zu einer quantitativen Ausbeute (Lit.: 99 %). Die Boc-geschützte Aminosäure **197** konnte analog zu Literatur<sup>[163]</sup> mit Meldrumsäure (**36**) zur Reaktion gebracht werden. Das erhaltene Addukt **206**

wurde ohne weitere Aufreinigung in 96% Ausbeute über zwei Stufen zur 3-*H*-Tetramsäure **194** umgesetzt. Somit wurde **194** in 96% Ausbeute über drei Stufen erhalten (vgl. Schema 37).



Schema 37. Synthese der Boc-geschützten 3-*H*-Tetramsäure **194**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , rt, ü.N.; b) EDC  $\times$  HCl, DMAP, Meldrumsäure (**36**),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, ü.N.; c) EtOAc, rf, 3 h.

Wie in der Retrosynthese bereits beschrieben, war die Meldrumsäuremethode nicht für die direkte Synthese von *N*-methylierten 3-*H*-Tetramsäuren geeignet. Es wurde daher der in Schema 38 gezeigte Syntheseweg unter Verwendung von  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  (**43**) gewählt. Der erste Schritt war identisch mit dem der Synthese der Boc-geschützten 3-*H*-Tetramsäure **194**. Ausgehend von Boc-L-Isoleucin **197** wurde anschließend Benzylester **207** in Anlehnung an Literatur<sup>[164]</sup> hergestellt. Durch die Verwendung von Aceton statt Acetonitril als Lösungsmittel wurde die Ausbeute von 82% auf 92% gesteigert. Bei der anschließende Methylierung wurde **208** in 91% Ausbeute erhalten. Die Entschützung von **208** mit *para*-Toluolsulfonsäure lieferte den für die Zyklisierung benötigten Benzylester **200** in quantitativer Ausbeute. Bei der Dominoreaktion, bei der zunächst  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  (**43**) addiert wurde und das entstehende Phosphorylid dann direkt in einer intramolekulare WITTIG-Reaktion weiterreagierte, konnte 4-*O*-Benzyltetramat **199** erhalten werden.



Schema 38. Synthese der *N*-methylierten 3-*H*-Tetramsäure **195**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , rt, ü.N.; b)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Aceton, rt, ü.N.; c) NaHMDS, MeI, THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  rt, ü.N.; d) *p*TsOH  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeCN}$ , rt, ü.N.; e) 1.  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  (**43**), Toluol, rf, ü.N., 2.  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOAc, rt, ü.N.

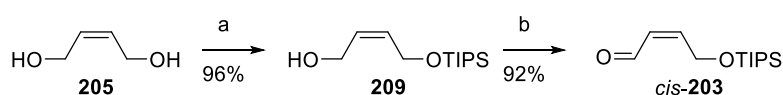
Weder durch Säulenchromatographie auf Normalphase noch auf inverser Phase konnte das entstandene Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid auf dieser Stufe abgetrennt werden. Das erhaltene Rohprodukt wurde daher ohne Aufreinigung direkt in der nachfolgenden Hydrierung

umgesetzt. Auf dieser Stufe war die Aufreinigung erfolgreich und die gewünschte *N*-methylierte 3-*H*-Tetramsäure **195** wurde in einer Ausbeute von 25% über zwei Stufen erhalten. Die *N*-Methyl-3-*H*-Tetramsäure **195** konnte also mit einer Gesamtausbeute von 21% über sechs Stufen hergestellt werden.

Wurden anderer Ester, wie z.B. Methyl- oder *tert*-Butylester statt des Benzylesters **200** verwendet, so konnte die gewünschte Tetramsäure nach der säulenchromatographischen Aufreinigung nicht isoliert werden konnte.

### 3.2.3 Synthese der Seitenkette 196

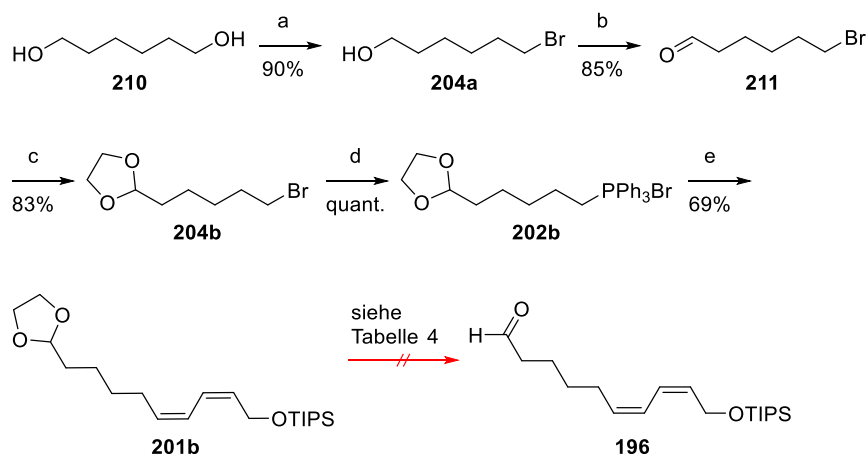
Den Schlüsselschritt in der Synthese von Aldehyd **196** stellte eine WITTIG-Reaktion zwischen Aldehyd *cis*-**203** und einem Phosphonium-Salz **202** dar. Dafür wurde zunächst Diol **205** mit einer sehr guten Ausbeute von 96% einfach zu Alkohol **209** geschützt (vgl. Schema 39). Durch die Verwendung von nur 0.99 Äquivalenten an Base im Vergleich zu 1.00 Äquivalenten an Diol wurde weder die Schützung beider Hydroxygruppen in **205** noch eine Isomerisierung um die Doppelbindung auf dieser Stufe beobachtet. Für die Oxidation von Alkohol **209** zu Aldehyd *cis*-**203** wurde zunächst versucht den Aldehyd über der kostengünstigen SWERN-Oxidation herzustellen. Dies scheiterte jedoch daran, dass es durch die basischen Bedingungen bereits während der Reaktion zu einer Isomerisierung der Doppelbindung kam. Das Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomer konnte auch durch Säulenchromatographie nicht getrennt werden.



Schema 39. Synthese des für die WITTIG-Reaktion benötigten Aldehyd *cis*-**203**. Reaktionsbedingungen: a) NaH, TIPSCl, THF, rt, 5 h.; b) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 40 Min.

Bei der Oxidation unter Verwendung von DMP konnte Aldehyd *cis*-**203** schließlich mit einer Ausbeute von 92% in zufriedenstellender Reinheit isoliert werden. Der Vorteil hier war die einfache Aufarbeitung der Reaktionslösung durch Extraktion. Eine weitere Aufreinigung durch Säulenchromatographie war nicht zwingend erforderlich. Alle Versuche, die Reinheit nach der Oxidation mit DMP durch chromatographische Methoden noch zu steigern, scheiterten an einer Konformationsänderung der Doppelbindung des zuvor isomerenreinen Rohprodukts auf der Säule. Mit dieser Erkenntnis konnte auch erklärt werden, warum das bei der SWERN-Oxidation entstandene *E*-/*Z*-Gemisch nicht durch Säulenchromatographie aufgereinigt werden konnte.

Für die WITTIG-Reaktion zur Synthese der Seitenkettenvorläufer **201** wurden verschiedene Phosphonium-Salze **202** eingesetzt. Zunächst wurde das in Schema 40 gezeigte Phosphoniumsalz **202b** verwendet.



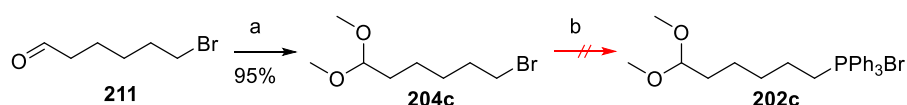
Schema 40. Geplante Synthese der Seitenkette. Reaktionsbedingungen: a) HBr, Toluol, rf, ü.N.; b) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2 h; c) (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, *p*TsOH × H<sub>2</sub>O, Toluol, rf, 13 h; d) PPh<sub>3</sub>, MeCN, rf, 1 d; e) 1. NaNH<sub>2</sub>, HMDS, THF, 0 °C, 30 Min, 2. *cis*-**203**, THF, -78 °C, 2 h.

Hierfür wurde ausgehend von Diol **210** zunächst 6-Bromhexan-1-ol (**204a**) in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion mit HBr in 90% Ausbeute dargestellt. Die anschließende SWERN-Oxidation der verbleibenden Hydroxygruppe lieferte Aldehyd **211** mit einer Ausbeute von 85%. Dieser wurde in 83% Ausbeute als Acetal **204b** geschützt und mit Triphenylphosphin quantitativ zum entsprechenden Phosphoniumsalz **202b** umgesetzt. Die folgende WITTIG-Reaktion zwischen **202b** und *cis*-**203** verlief mit einer Ausbeute von 69%. Diese Ausbeute wurde nicht weiter optimiert, da alle Versuche scheiterten Verbindung **201b** selektiv zu Seitenkette **196** zu entschützen (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4. Ausgewählte Versuche für die selektive Entschützung der Aldehydfunktion in **201b**.<sup>[165-169]</sup>

#	Reagenzien	Lösungs- mittel	T	t [h]	Beobachtungen
1	PPTS	Aceton/H <sub>2</sub> O	rt	26	Keine Entschützung; Isomerisierung der Doppelbindung
2	PPTS	Aceton/H <sub>2</sub> O	rf	22	Acetal-Entschützung; <b>ABER</b> : Isomerisierung der Doppelbindung
3	<i>p</i> TsOH × H <sub>2</sub> O	Aceton/H <sub>2</sub> O	rt	3	Nur teilweise Entschützung des Acetals (auch bei längerer Reaktionszeit oder höherer Temperatur)
4	I <sub>2</sub>	Aceton	56 °C	2	Keine Entschützung; Isomerisierung der Doppelbindung
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5% in H <sub>2</sub> O)	H <sub>2</sub> O	rt	24	Keine Reaktion
6	AcOH	H <sub>2</sub> O	rt	21	TIPS- und Acetal-Entschützung

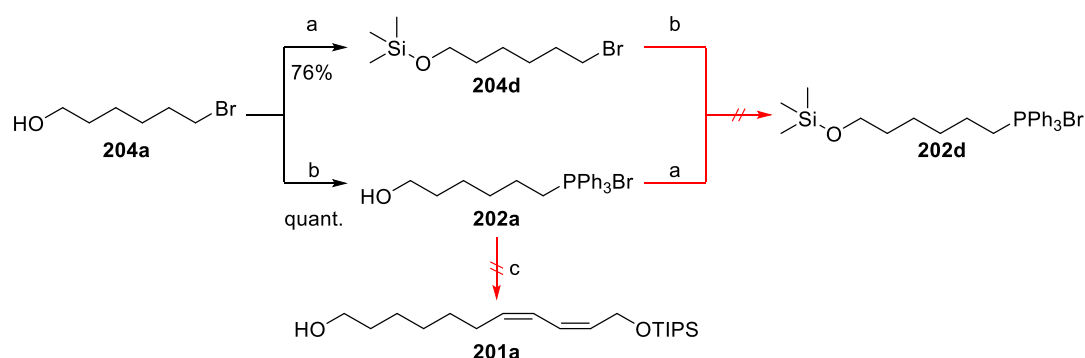
Auch der Versuch, Aldehyd **211** zu 6-Bromo-1,1-dimethoxyhexan (**204c**) und dem entsprechenden Phosphoniumsalz **202c** umzusetzen, war nicht zielführend (vgl. Schema 41). Bereits während der Synthese des Phosphoniumsalzes kam es teilweise zur thermischen Entschützung der im Vergleich zu 1,3-Dioxolan labileren Dimethoxygruppe. Eine weitere Umsetzung des entstandenen Salzes in der anschließend geplanten WITTIG-Reaktion erschien nicht sinnvoll, da die ge- und entschützte Form nicht trennbar waren. Zudem war die Reaktion von **202c** nicht nur mit Aldehyd *cis*-**203**, sondern auch mit der freien Aldehydfunktion des entschützten Salzes als Nebenreaktion zu erwarten.



Schema 41. Versuch der Synthese eines alternativen Phosphorsalzes für die Synthese der Seitenkette **196**. Reaktionsbedingungen: a) HC(OMe)<sub>3</sub>, *p*TsOH × H<sub>2</sub>O, rt, 3 h; b) PPh<sub>3</sub>, MeCN, rf, 1 d.

Die Syntheseroute, bei der die Aldehydfunktion von **196** bereits in geschützter Form früh in der Synthese eingebracht wird, wurde daraufhin verworfen.

Ein alternativer Ansatz bestand darin, im Phosphoniumsalz (**202b-c**) eine Hydroxygruppe statt des Acetal-geschützten Aldehyds einzuführen, die nach erfolgter WITTIG-Reaktion zum Aldehyd oxidiert werden sollte. Die Synthese von Alkohol **201a** erwies sich jedoch als schwierig.



Schema 42. Versuche zur Synthese der Seitenkette **196** mit dem Phosphoniumsalz **202a** oder **202d** mit Hydroxy-Funktion. Reaktionsbedingungen: a) TMSCl, NEt<sub>3</sub>, THF, rt, ü.N.; b) PPh<sub>3</sub>, MeCN, rf, 1 d; c) 1. NaHMDS, THF, -78 °C, 30 Min, 2. *cis*-**203**, THF, -78 °C, 2 h.

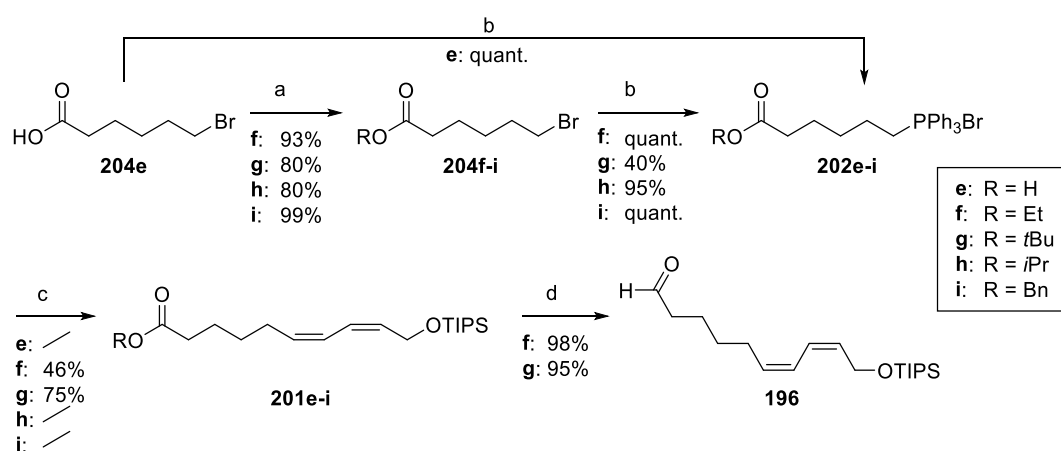
Nach erfolgter WITTIG-Reaktion liegen im Molekül zwei primäre Alkohole vor. Diese müssen orthogonal entschützbare sein. Es war daher nötig, für die Hydroxygruppe in **204a** eine Schutzgruppe zu wählen, die sich in Gegenwart der TIPS-Schutzgruppe, die Aldehyd *cis*-**203** mitbringt, selektiv entfernen lässt. Die unterschiedliche Stabilität verschiedener Silyl-Schutzgruppen ist in der Literatur<sup>[170,171]</sup> beschrieben. Daher wurde zunächst die

TMS-geschützte Verbindung **204d** dargestellt. Wie bei der Synthese von Dimethoxy-Verbindung **202c** kam es jedoch auch hier bereits während der Synthese des Phosphoniumsalzes (**202d**) unter thermischen Bedingungen zur teilweisen Entschützung der Hydroxygruppe. Auch eine nachträgliche Schützung des Phosphoniumsalzes **202a** war nicht erfolgreich (vgl. Schema 42).

Die direkte Umsetzung von Alkohol **202a** in einer WITTIG-Reaktion führte ebenfalls nicht zum Ziel. Zwar ist in der Literatur die Umsetzung von **202a** in einer WITTIG-Reaktion beschrieben<sup>[172]</sup>, dies konnte jedoch nicht auf das vorliegende System übertragen werden. Durch die freie OH-Gruppe an Phosphoniumsalz **202a** mussten bei der Deprotonierung des Salzes zum entsprechenden nicht-stabilisierten Ylid zwei Äquivalente Base zugegeben werden, um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten. Unter diesen Bedingungen ist Aldehyd *cis*-**203** instabil.

Parallel wurde die Möglichkeit getestet, die Aldehydfunktion in **196** durch Reduktion eines Esters zu erhalten. Da diese Syntheseroute im Vergleich zur zuvor beschriebenen deutlich erfolgsversprechender war, wurde an dieser Stelle auf weitere Optimierungen und den Test weitere Schutzgruppen verzichtet.

Für die Reduktion einer Esterfunktion zu Aldehyd **196** wurde zunächst ausgehend von 6-Bromhexansäure (**204e**) der Ethylester **204f** dargestellt und weiter zum entsprechenden Phosphoniumsalz **202f** umgesetzt (vgl. Schema 43). Dies gelang in einer guten Ausbeute von 93% über zwei Stufen. Bei der darauffolgenden WITTIG-Reaktion konnte jedoch zunächst lediglich eine Ausbeute von 17% erzielt werden.



Schema 43. Geplante Synthese der Seitenkette durch Phosphoniumsalze mit Ester-Funktion. Reaktionsbedingungen: a) R = Et, *i*Pr: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ROH, rf, 14.5-16 h; R = *t*Bu, Bn: DCC, DMAP, ROH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → rt, ü.N.; b) Ph<sub>3</sub>P, MeCN, rf, 2-3 d; c) 1. NaHMDS, THF, -78 °C, 30 Min, 2. *cis*-**203**, THF, -78 °C → rt, 2 h; d) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 25-45 Min.

Die Ausbeute konnte durch Variation der Reaktionszeit und -temperatur, des Lösungsmittels und der Base auf maximal 46% verbessert werden, wobei sich Reaktionszeiten von 2-3 Stunden, tiefe Temperaturen von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und die Verwendung von NaHMDS in THF als beste Bedingungen erwiesen. Die schlechte Ausbeute bei dieser Reaktion war vermutlich auf die Kettenlänge des Phosphoniumsalzes von sechs C-Atomen zurückzuführen, die einen intramolekularen Ringschluss nach der Deprotonierung zum Ylid auch bei tiefen Temperaturen begünstigt.<sup>[173]</sup> Die nachfolgende Reduktion des Esters **201f** mit DIBAL-H verlief dann wieder mit einer sehr guten Ausbeute von 98% zum gewünschten Aldehyd **196**.

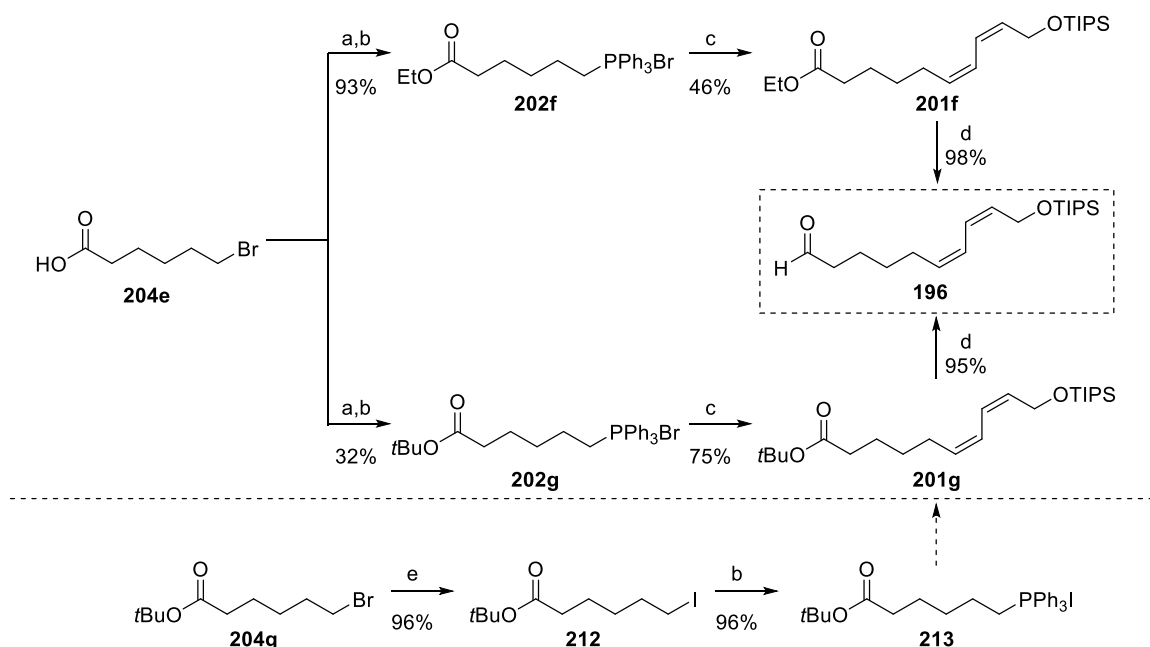
Um das Problem der intramolekularen Nebenreaktion bei der Deprotonierung von Phosphoniumsalz **202f** zu umgehen und so die Ausbeuten während der WITTIG-Reaktion deutlich zu steigern, sollte das Phosphoniumsalz des sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylesters verwendet werden. Ausgehend von 6-Bromhexansäure (**204e**) konnte **204g** unter den Bedingungen einer STEGLICH-HASSNER-Veresterung in 81% Ausbeute dargestellt werden. Wurde hier EDC  $\times$  HCl an der Stelle von DCC verwendet, so ließ sich das während der Veresterung entstehende Harnstoff-Derivat zwar bei der extraktiven Aufreinigung vollständig abtrennen, es kam jedoch zum Teil zum Halogenaustausch von Brom zu Chlor. Aus **204g** konnte dann das gewünschte Phosphoniumsalz **202g** synthetisiert werden. Auf Grund der relativ langen Reaktionszeit von drei Tagen bis zum vollständigen Umsatz des Edukts kam es dabei zur Thermolyse des *tert*-Butylesters, sodass Säure **202e** als Hauptprodukt erhalten wurde. Bei einer deutlichen Verkürzung der Reaktionszeit war der Umsatz nicht vollständig, es kam jedoch kaum zur Bildung von **202e**. So konnte **202g** in einer Ausbeute von 40% synthetisiert werden. Dennoch war die Ausbeute in der folgenden WITTIG-Reaktion mit 75% sehr erfreulich und auch die anschließende Reduktion von **201g** mit DIBAL-H zu Seitenkette **196** verlief mit sehr guten Ausbeuten von 95%.

Die Verwendung des sterisch anspruchsvolleren Esters in **202g** führte also tatsächlich zu deutlich höheren Ausbeuten während der WITTIG-Reaktion, die Ausbeuten bei der Synthese von **202g** waren mit 40% allerdings nicht zufriedenstellend. Daher wurden weitere sterisch anspruchsvolle Ester getestet, um auch die Synthese des Phosphoniumsalzes zu optimieren. Die Darstellung von Isopropylester **204h** und Benzylester **204i** verlief mit 80% bzw. 98% in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die entsprechenden Phosphoniumsalze **202h** und **202i** konnten ebenfalls mit hohen Ausbeuten von 95% bzw. 99% erfolgreich synthetisiert werden. Jedoch konnte weder bei der WITTIG-Reaktion mit **202h** noch mit **202i** die Bildung des gewünschten Produkts **201h** bzw. **201i** beobachtet werden. Wurde die Reaktionen mit Hilfe von

$^{31}\text{P}$  NMR-Spektroskopie verfolgt, so konnte die erwartete Deprotonierung durch eine Verschiebung des Signals von  $\delta = 24\text{-}25$  ppm zu  $\delta = 16\text{-}18$  ppm bestätigt werden. Nach der Zugabe von Aldehyd *cis*-**203** kam es jedoch nicht zur Ausbildung der Doppelbindung unter Abspaltung von  $\text{PPh}_3\text{O}$ . Im  $^{31}\text{P}$  NMR konnten bis zu sechs verschiedene Signale beobachtet werden. Die Synthese unter Verwendung von Isopropylester **202h** und Benzylester **202i** für die Darstellung der Seitenkette **196** wurde daher verworfen.

Auch eine WITTIG-Reaktion zwischen Aldehyd *cis*-**203** und Säure **202e**, die bei der Umsetzung von 6-Bromhexansäure-*tert*-butylester (**204g**) mit  $\text{PPh}_3$  isoliert oder gezielt durch die Umsetzung von **204e** mit  $\text{PPh}_3$  dargestellt werden konnte, wurde getestet. Wie auch bei der Verwendung von (6-Hydroxyhexyl)-triphenylphosphoniumbromid (**202a**) waren hier zwei Äquivalente Base für eine vollständige Deprotonierung des Salzes nötig. Erwartungsgemäß war Aldehyd *cis*-**203** unter diesen Bedingungen nicht stabil. Versuche für eine nachträgliche Veresterung von Säure **202e** beispielsweise zum *tert*-Butylester **202g** waren ebenfalls nicht erfolgreich.

Die beiden zielführendsten Syntheserouten zu Seitenkette **196** verliefen somit entweder in 42% über vier Stufen unter Verwendung des Ethylesters oder in 23% über vier Stufen unter Verwendung des *tert*-Butylesters (Schema 44, oben).



Schema 44. Bisher beste Syntheserouten zu Seitenkette **196** sowie möglicher optimierter Synthesepfad. Reaktionsbedingungen: a) R = Et:  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , EtOH, rf, 16 h, R = *t*Bu: DCC, DMAP, *t*BuOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  rt; b)  $\text{PPh}_3$ , MeCN, rf, 1 d; c) 1. NaHMDS, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 Min, 2. *cis*-**203**, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  rt, 2 h; d) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 25 Min, e) NaI, Aceton, rf, 2 h.

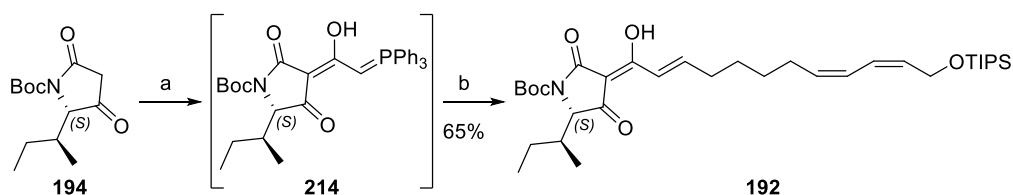


Während im ersten Fall ( $R = Et$ ) die Ausbeute während der WITTIG-Reaktion mit lediglich 46% für eine geringe Gesamtausbeute sorgte, war im Falle des *tert*-Butylesters die Darstellung des Phosphoniumsalzes problematisch. Die WITTIG-Reaktion konnte trotz zahlreicher Versuche nicht weiter optimiert werden. Hingegen waren erste Testreaktionen für eine Optimierung der Synthese des Phosphoniumsalzes mit *tert*-Butylestergruppe vielversprechend. Durch den Halogenaustausch von 6-Bromhexansäure-*tert*-butylester (**204g**) zu 6-Iodhexansäure-*tert*-butylester (**212**) konnte die Reaktionszeit bei der Umsetzung mit  $PPh_3$  zum entsprechenden Phosphoniumsalz (**213**) von drei Tagen auf einen Tag reduziert werden. So konnte auch die Thermolyse des Esters verhindert werden (Schema 44, unten).

Auf Grund von Schwierigkeiten in der späteren Synthese wurde auf eine weitere Optimierung der Seitenketten-Synthese verzichtet. Auch die WITTIG-Reaktion von **213** mit Aldehyd *cis*-**203** wurde nicht mehr getestet. Unter der Annahme, dass die Ausbeuten dieser Reaktion ähnlich hoch wären wie bei der Umsetzung mit dem entsprechenden Phosphoniumbromid **202g**, wäre die Route über Phosphoniumiodid **213** ein optimierter Syntheseweg für die Darstellung der Seitenkette **196**. Das zu erwartende Produkt wäre Ester **201g**, der auch bei der Umsetzung mit Bromid **204g** entstand und bereits in einer sehr guten Ausbeute von 95% zu **196** reduziert wurde.

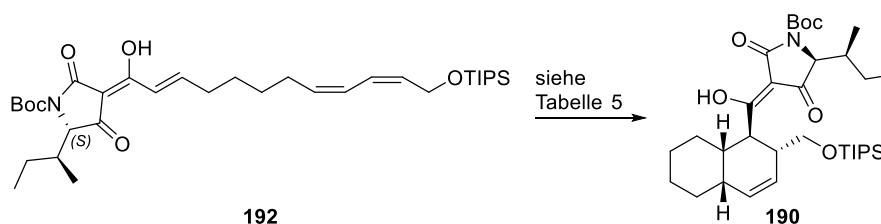
### 3.2.4 3-Acylierung und DIELS-ALDER-Reaktion

Nach erfolgreicher Synthese der Tetramsäureeinheiten **194** und **195** und des Aldehyd **196** konnten die Bausteine in einer Domino-Additions-WITTIG-Olefinierung verknüpft werden.<sup>[158]</sup> Zunächst wurde Trien **192** dargestellt und die IMDA an diesem System erprobt, da die *N*-Boc-3-*H*-Tetramsäure **194** deutlich leichter zugänglich ist als die entsprechende *N*-Methyl-3-*H*-Tetramsäure **195** (vgl Kapitel 3.2.2). Die für die Boc-geschützte Tetramsäure **192** entwickelte Synthesestrategie ist in Schema 45 gezeigt und sollte dann auf die *N*-methylierte Tetramsäure **193** übertragen werden.



Schema 45. Verknüpfung von Tetramsäureeinheit **194** mit der Seitenkette **196**. Reaktionsbedingungen: a) **43**, THF, rf, 2 h; b)  $KOtBu$ , **196**, THF, rt  $\rightarrow$  40 °C, 3 d.

Durch die Verwendung von frisch umkristallisiertem  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  (**43**), längeren Reaktionszeiten und die Erhöhung der Reaktionstemperatur von rt auf  $40\text{ }^\circ\text{C}$  während der WITTIG-Reaktion konnte die Ausbeute von anfänglichen 33% auf 65% gesteigert werden. Das erfolgreich synthetisierte Trien **192** sollte, wie in Schema 46 dargestellt, in einer IMDA zu *cis*-Decalin **191** umgesetzt werden. Dazu wurden zunächst verschiedene LEWIS-Säuren als Katalysatoren getestet.



Schema 46. Geplante IMDA von 3-Acyltetramsäure **192** zu 3-Decalinoyltetramsäure **190**.

Nach den ersten Versuchen mit einem Äquivalent wurde die Menge an zugesetzter LEWIS-Säure auf zwei Äquivalente erhöht, da es unter LEWIS-sauren Bedingungen teilweise zunächst nur zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe kam. Verschiedene Reaktionsbedingungen jeweils mit 2.1 - 2.2 Äquivalenten an LEWIS-Säure sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Getestete Reaktionsbedingungen für die IMDA von 3-Acyltetramsäure **192** zu 3-Decalinoyltetramsäure **190**.

#	LEWIS-Säure (2.10 - 2.20 eq.)	Lösungs- mittel	T	t [h]	Ausbeute/Anmerkung
1	$\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	24	Zersetzung
2	$\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	2.5	Edukt reisoliert
3	$\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-30\text{ }^\circ\text{C}$	5.5	Zersetzung
4	$\text{Me}_2\text{AlCl}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	5	Edukt reisoliert
5	$\text{Me}_2\text{AlCl}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	2	Edukt reisoliert
6	$\text{Me}_2\text{AlCl}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78 \rightarrow -30\text{ }^\circ\text{C}$	7.5	Zersetzung
7	$\text{ZnCl}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	4	Edukt reisoliert
8	$\text{ZnCl}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	2.5	Edukt reisoliert
9	$\text{ZnCl}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$	7.5	Zersetzung
10	$\text{La}(\text{OTf})_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	2.5	Edukt reisoliert
11	/	Toluol	rf	5	Edukt reisoliert
12	/	Toluol	rf	24	Edukt reisoliert

Der Reaktionsfortschritt wurde jeweils mit Hilfe von analytischer HPLC verfolgt. Bei höheren Temperaturen konnte in allen Fällen in Gegenwart von LEWIS-Säuren nur die Zersetzung des Produkts beobachtet werden (Tabelle 5, Eintrag 1, 3, 6 und 12). Bei niedrigen Temperaturen konnte der Rückgang der Intensität des Edukt-Peaks und die Entstehung eines zweiten Peaks bei kürzerer Retentionszeit mit einem für Tetramsäuren charakteristischen UV-Spektrum beobachtet werden. Die Reaktionen wurden abgebrochen, wenn bei der Retentionszeit des Edukts kein Peak mehr zu beobachten war. Überraschenderweise konnte nach der wässrig-sauren Aufarbeitung in allen Fällen unabhängig von der Reaktionszeit nur das Startmaterial reisoliert und kein Produkt isoliert werden (Tabelle 5, Eintrag 2, 4, 5, 7, 8 und 10). Die Verschiebung der Retentionszeit war daher vermutlich auf die Chelatisierung der LEWIS-Säuren während der Reaktion und die damit verbundene Veränderung der Polarität zurückzuführen.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt war es nicht möglich Reaktionsbedingungen zu ermitteln, unter denen es zur Bildung von Verbindung **190** kommt. Auch Testreaktionen unter thermischen Bedingungen (Tabelle 5, Eintrag 11 und 12) führten nicht zu einer Reaktion. Anders als erwartet, wurde auch hier reines Edukt **192** reisoliert. Es kam nicht zur thermisch-induzierten Isomerisierung der Doppelbindungen.

### 3.2.5 Testsysteme für die intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion

Um die Tatsache zu verstehen, dass es, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht zur IMDA von Trien **192** zum Varicidin-Vorläufer **190**, sondern vielmehr zur Zersetzung des Edukts kam oder gar keine Reaktion zu beobachten war, wurden vier verschiedene Testsysteme entwickelt. Könnten nämlich die Ursachen für das bisherige Scheitern ausgemacht werden, so könnte auch die Syntheseroute zu Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) entsprechend angepasst und das *cis*-Decalinsystems mit der richtigen Konfiguration aufgebaut werden.

Einen möglichen Grund stellte die im Molekül enthaltene Tetramsäureeinheit dar. Sie könnte sterisch zu anspruchsvoll sein und somit die richtige Anordnung des Moleküls im Übergangszustand verhindern. Oder aber die *Z,Z*-Konfiguration des Diens hat zur Folge, dass sich die beiden Kohlenstoffatome vor und nach dem Doppelbindungssystem im benötigten Übergangszustand zu nahe stehen (Abbildung 13, blau). Eine *cis*oide Anordnung im Dien wäre damit energetisch nicht begünstigt.<sup>[174]</sup>

Um die Tetramsäure als Ursache auszuschließen, wurde Testsystem **215** dargestellt, welches statt der Tetramsäureeinheit einen Ethylester trägt. Testsystem **216** weist im Vergleich zu Verbindung **192** eine *Z,E*-Konfiguration des Diens auf, trägt aber weiterhin die Tetramsäure als Kopfgruppe. Sollte also die *Z,Z*-Konfiguration problematisch sein, müsste **216** dennoch in einer IMDA umgesetzt werden können. Durch das Verhalten von Testsystem **217** in einer IMDA, das als Kopfgruppe einen Ethylester statt der Tetramsäure trägt und *Z,E*-Konfiguration im Dien aufweist, kann untersucht werden, ob sowohl die Tetramsäure, als auch die *Z,Z*-Konfiguration eine Rolle spielen. Durch die Testsysteme **215** - **217** sollte aufgeklärt werden, warum die IMDA von **192** fehlschlug. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob es bei einer erfolgreichen Reaktion zur Bildung des Decalinsystems mit einem zu Varicidin A bzw. B analogen Substitutionsmuster kommt.

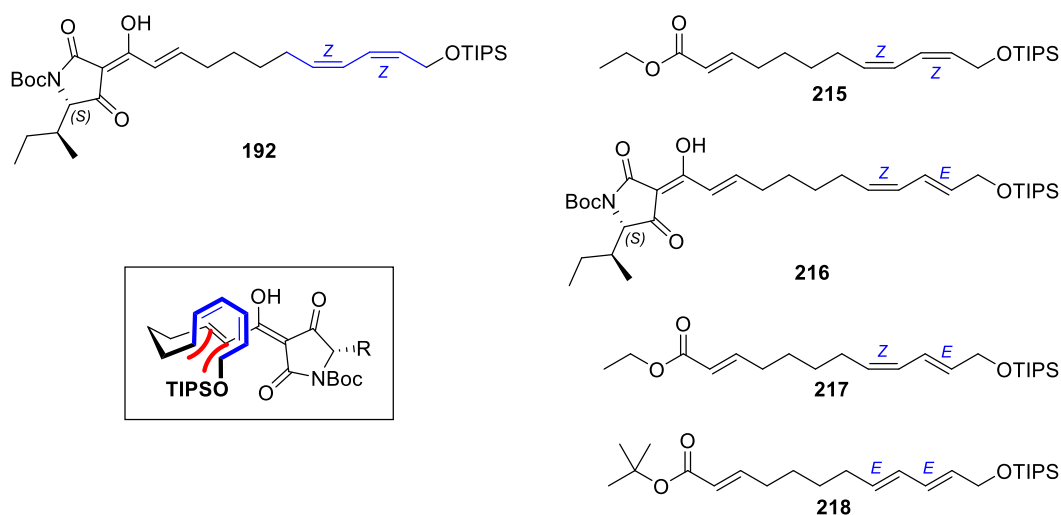
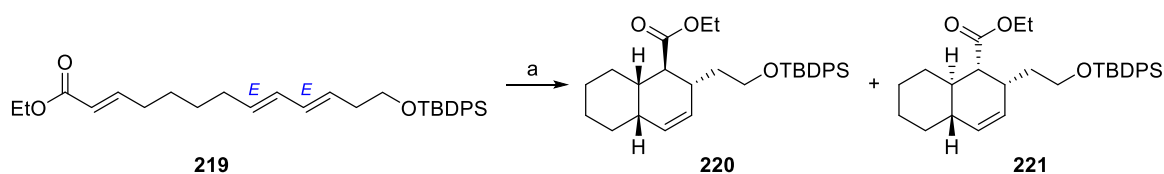


Abbildung 13. Testsysteme **215-218** für die IMDA zur Synthese von Varicidin A und B und möglicher Übergangszustand während der IMDA von **192** zu **190**.

Mit Testsystem **218** hingegen sollte die Möglichkeit getestet werden, analog zu der in Schema 47 gezeigten Synthese, zunächst das richtige *cis*-Decalin aufzubauen. Die Tetramsäureeinheit könnte dann im Anschluss an die IMDA dargestellt werden.



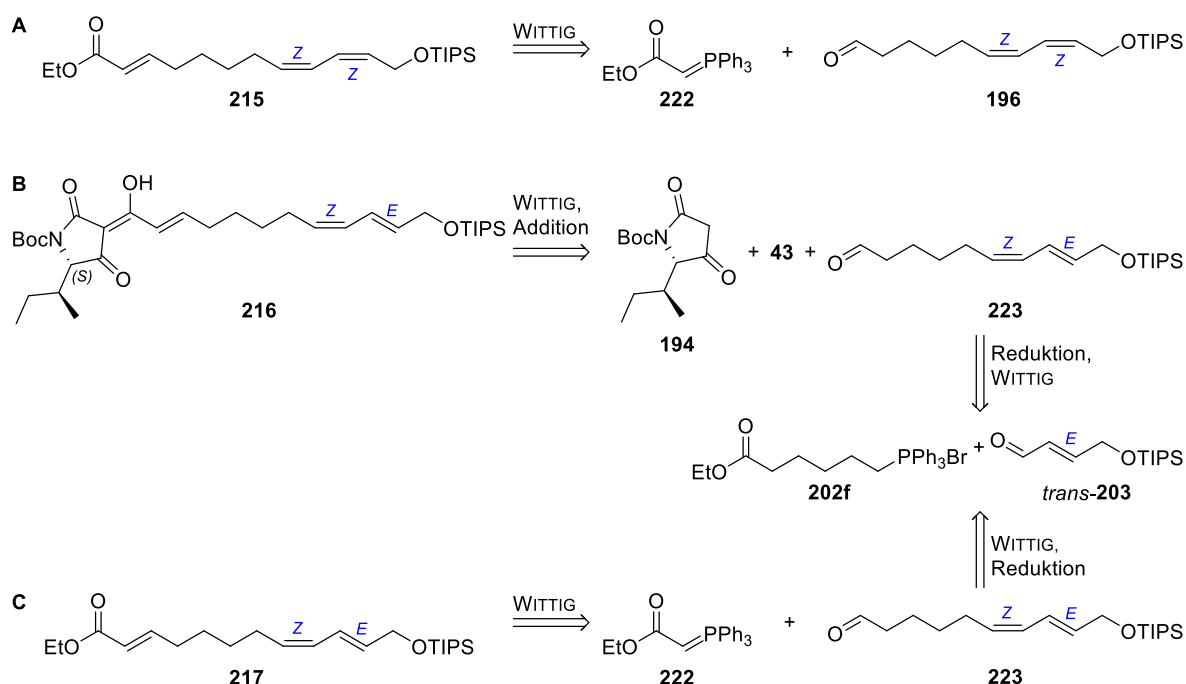
Schema 47. Synthese der Decaline **220** und **221** durch thermisch-induzierte IMDA von **219**. Reaktionsbedingungen: a) Toluol, 170 °C, 44 h; **220:221** = 4:1.

JUNG *et al.* gelang unter thermischen Bedingungen die Synthese der beiden Decaline **220** und **221** in einem Verhältnis von 4:1 zugunsten von **220**, das eine zu Varicidin A (**11**) und B (**12**) identische Konfiguration im Decalinsystem aufweist. Edukt für die IMDA war Trien **219**, das

sich von **218** nur durch eine zusätzliche CH<sub>2</sub>-Gruppe zwischen dem Dien und der geschützten Hydroxygruppe und dem Vorliegen eines Ethyl- statt eines *tert*-Butylesters unterscheidet.<sup>[175]</sup> Der Einsatz von Testsystem **218** würde somit vermutlich zum Aufbau eines *cis*-Decalinsystems mit der für die Naturstoffe richtigen Konfiguration führen, eine Optimierung des Diastereomerenverhältnisses könnte dabei aber nicht erreicht werden. Gute Diastereomerenverhältnisse während einer DIELS-ALDER-Reaktion werden in der Regel durch den Einsatz von LEWIS-Säuren bei tiefen Temperaturen katalysiert,<sup>[176]</sup> was bei JUNG *et al.* ausschließlich zur Bildung des Decalinsystems mit der hier nicht benötigten Konfiguration führte.<sup>[175]</sup> Die Entwicklung einer Syntheseroute, bei der das Diastereomerenverhältnis durch LEWIS-Säure-Katalyse beeinflusst werden könnte, wäre also dennoch vorteilhafter.

### 3.2.5.1 Retrosynthese der Testsysteme

Für die Synthese der Testsysteme sollte möglichst auf bereits synthetisierte Edukte und etablierte Syntheserouten zurückgegriffen werden. Für die Darstellung von **215** – **217** gestalteten sich die Retrosynthesen sehr ähnlich.

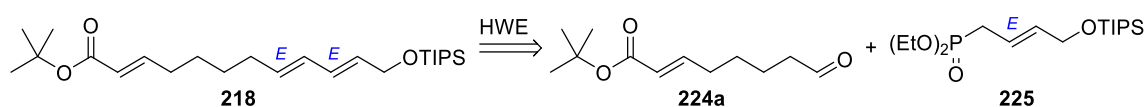


Schema 48. Retrosynthetische Analyse der Testsysteme **215** - **217**.

Ester **215** und **217** sollten in einer WITTIG-Reaktion erhalten werden, bei der die dienophile Doppelbindung *E*-selektiv aufgebaut wird. Dies sollte durch die Verwendung des stabilisierten Ylids **222** realisiert werden. Je nachdem ob der bereits bekannte Aldehyd **196** mit

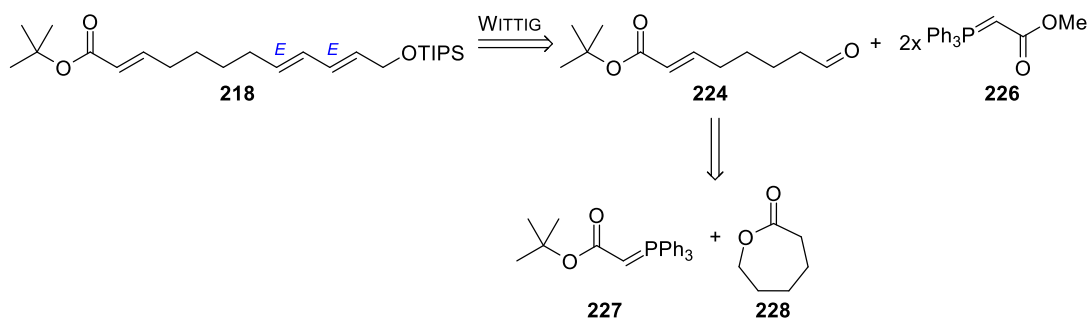
*Z,Z*-Konfiguration des Dien-Systems oder Aldehyd **223** mit *Z,E*-Konfiguration des Dien-Systems verwendet wurde, konnte das entsprechend Testsystem **215** oder **217** erhalten werden (siehe Schema 48A und C). Das Testsystem **216** mit der Tetramsäureeinheit sollte unter Verwendung des BESTMANN-Ylids (**43**) dargestellt werden (siehe Schema 48B). Auch hier sollte Aldehyd **223** zum Einsatz kommen. Dieser sollte ebenfalls durch eine WITTIG-Reaktion erhalten werden. Anders als für die Synthese von **196** sollte *trans*-**203** statt *cis*-**203** verwendet werden, das benötigte Phosphoniumsalz **202f** war jedoch identisch. Der Aldehyd *trans*-**203** konnte durch geschickte Wahl der Oxidationsbedingungen aus *cis*-But-2-en-1,4-diol erhalten werden, das auch als Edukt für die Synthese von *cis*-**203** diente.

Für die Synthese von Testsystem **218** musste eine andere Synthesestrategie gewählt werden. Da hier alle Doppelbindungen *E*-konfiguriert sind, war die Verwendung des unstabilierten Ylids, das bei der Deprotonierung von **202f** entsteht und zur *Z*-Konfiguration der neugebildeten Doppelbindung führt, nicht sinnvoll.



Schema 49. Verworfenе Retrosynthese für Testsystem **218** mit einer HWE-Reaktion als Schlüsselschritt.

Die *E*-Konfiguration der Doppelbindung könnte durch eine HWE-Reaktion der Bausteine **224** und **225** realisiert werden. Beide Verbindungen sind literaturbekannt und einfach darzustellen.<sup>[177-180]</sup> Für eine HWE-Reaktion ist normalerweise jedoch eine elektronenziehende Gruppe in  $\beta$ -Position zum Phosphonat nötig, um nicht nur ein Additionsprodukt, sondern auch die Eliminierung eines Phosphatsalzes und die Bildung des gewünschten Alkens zu erhalten. In diesem Fall fehlte diese Gruppe, weswegen laut Literatur eine starke Base und die Zugabe von HMPA nötig wären. Die Substitution von HMPA ist hierbei mit deutlichen Ausbeuteeinbußen verbunden.<sup>[179,180]</sup> Auf Grund der extremen Kanzerogenität wurde aber auf den Einsatz von HMPA verzichtet und der in Schema 50 gezeigte alternative Synthesepfad verfolgt.



Schema 50. Alternative Retrosynthese von Testsystem **218** mit mehreren WITTIG-Reaktionen.

Schlüsselbaustein war auch hier der bereits erwähnte Aldehyd **224**, an den durch zwei *E*-selektive WITTIG-Reaktionen mit stabilisiertem Ylide **226** die Doppelbindungen des Diens angebracht werden sollten. Aldehyd **224** sollte durch Oxidation des bei der reduktiven Ringöffnung mit anschließender WITTIG-Olefinierung aus  $\epsilon$ -Caprolacton (**228**) erhaltenen Alkohols dargestellt werden.

Anders als bei der in Schema 49 beschriebenen HWE-Reaktion, bei dem der TIPS-geschützte Alkohol im Phosphonat mitgebracht werden würde, entsteht bei der Olefinierung von **224** mit **226** ein annähernd symmetrisches Molekül mit zwei Estergruppen. Um während der Synthese also eine Selektivität zwischen den beiden Enden des Moleküls zu generieren, musste im Testsystem **218**, anders als bei den Testsystemen **215** und **217**, der *tert*-Butylester als Kopfgruppe eingesetzt werden.

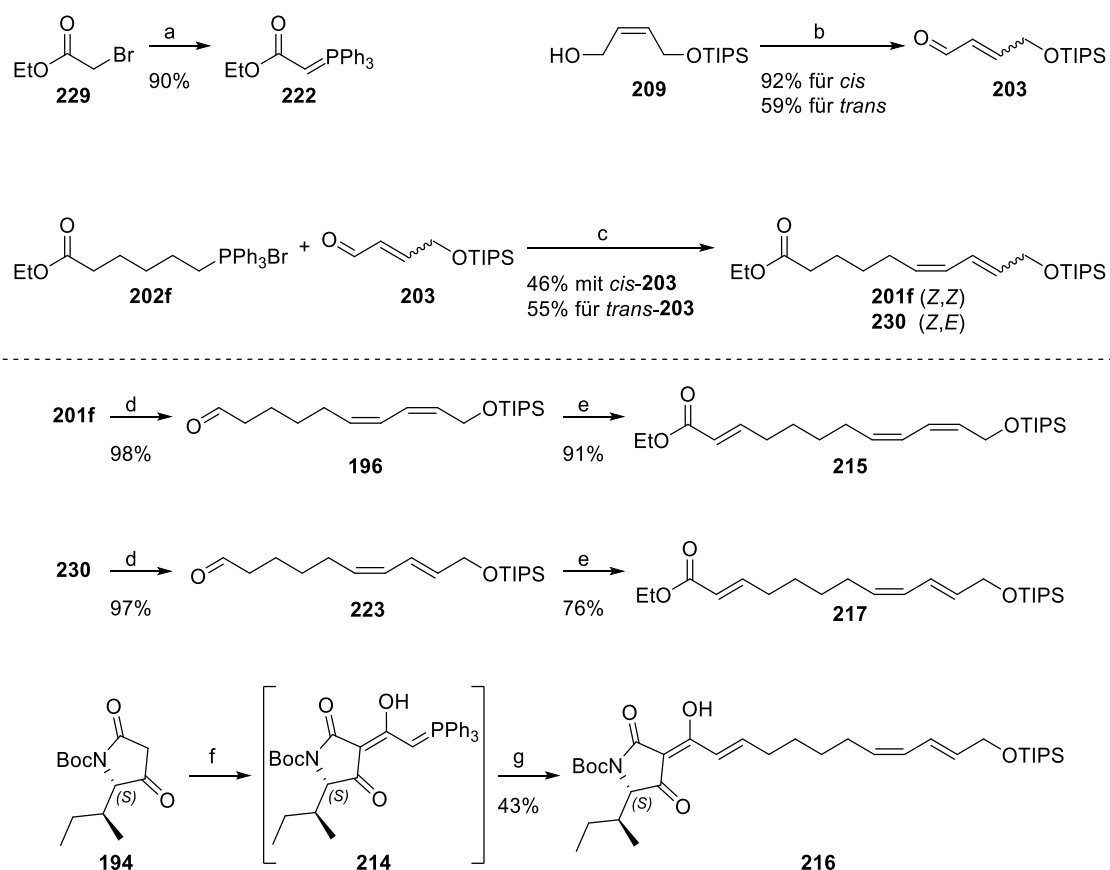
### 3.2.5.2 Synthese der Testsysteme

Für die Darstellung von Testsystemen **215** - **217** wurde zunächst das stabilisierte Ylid **222** synthetisiert. Dazu wurde Bromessigsäureethylester (**229**) zusammen mit PPh<sub>3</sub> in Toluol gerührt und das erhaltene Salz anschließend mit Natronlauge gewaschen. Die erzielte Ausbeute war mit 90% zufriedenstellend.

Ylid **222** wurde dann mit Aldehyd **196**, der bereits aus der Synthese der 3-Acyltetramsäure **192** vorhanden war (vgl. Kapitel 3.2.3), umgesetzt. Für die Synthese von Aldehyd **196** wurde zunächst mono-TIPS-geschützter Alkohol **209** mit DMP in 92% Ausbeute zu *cis*-**203** oxidiert. Der Aldehyd *cis*-**203** konnte dann in einer WITTIG-Reaktion mit Phosphoniumsalz **202f** zum *Z,Z*-konfigurierten Ester **201f** in 46% Ausbeute umgesetzt werden. Die Reduktion dieses Esters lieferte Aldehyd **196**, der mit Ylid **222** in einer sehr guten Ausbeute von 91% zu Testsystem **215** umgesetzt wurde.

Auf Grund der Tatsache, dass sich die beiden Testsysteme **215** und **217** lediglich in der Konfiguration einer Doppelbindung unterscheiden, wurde für die Darstellung von **217** eine sehr ähnliche Syntheseroute gewählt. Lediglich die Reaktionsbedingungen während der Oxidation von **209** wurden anders gewählt, wodurch eine Änderung der Doppelbindungskonfiguration erzielt werden konnte. Monogeschützter Alkohol **209** wurde diesmal einer PARIKH-DOERING-Oxidation unterzogen. Während dieser Reaktion herrschen basische bzw. nukleophile Bedingungen, was dazu führte, dass sich die Konfiguration der Doppelbindung von *Z* nach *E*

änderte. Anders als bei der teilweisen Konfigurationsänderung unter Bedingungen der SWERN-Oxidation oder während der säulenchromatographischen Aufreinigung in der Synthese von *cis*-**203** beobachtet, war die Konfigurationsänderung hier vollständig und man erhielt *trans*-**203** in einer Ausbeute von 59%. Die anschließende WITTIG-Reaktion mit **202f** verlief mit 55% in ähnlichen Ausbeuten wie die analoge Synthese während der Darstellung von **196**. Auch die Reduktion von **230** mit DIBAL-H verlief mit 97% sehr zufriedenstellend. Die zweite WITTIG-Reaktion lieferte dann Testsystem **217** mit einer Ausbeute von 76%.

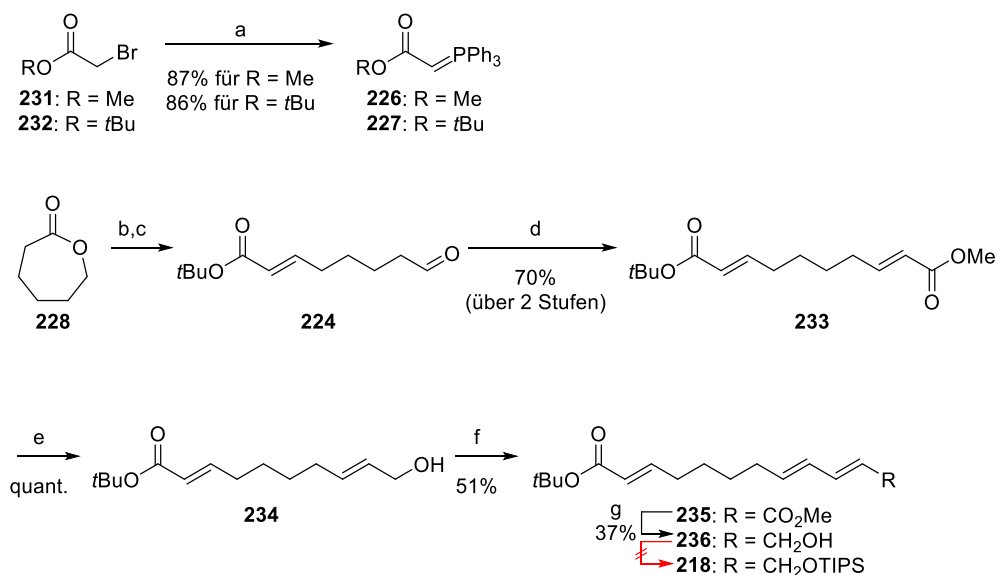


Schema 51. Synthese der Testsysteme **215** – **217**. Reaktionsbedingungen: a) 1.  $\text{PPh}_3$ , Toluol, rt, 18 h, 2. NaOH; b) für *cis*-**203**: DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 40 Min, für *trans*-**203**:  $\text{NEt}_3$ , DMSO,  $\text{SO}_3 \times \text{Pyridin}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 2 h; c) für **201f**: 1. NaHMDS; THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 Min, 2. *cis*-**203**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, für **230**: 1. NaHMDS; THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 Min, 2. *trans*-**203**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h; d) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 30 Min; e) **222**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, ü.N.; f) **43**, THF, rt, 2 h; g)  $\text{KO}t\text{Bu}$ , **223**, THF, rt  $\rightarrow 40^\circ\text{C}$ , 3 d.

Das Tetramsäure-tragende Testsystem **216** wurde analog zu 3-Acyltetramsäure **192** dargestellt. Dazu wurden zunächst die 3-*H*-Tetramsäure **194** und das kumulierte Ylid **43** zur Reaktion gebracht, durch die Zugabe von Aldehyd **223** und die Aktivierung mit  $\text{KO}t\text{Bu}$  bildete sich die 3-Acyltetramsäure **216**. Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 43% über zwei Stufen, was in einem für diese Reaktion annehmbaren Bereich liegt.



Für die Herstellung von Testsystem **218**, bei dem alle Doppelbindungen *trans*-konfiguriert sind, wurden zuerst die Ylide **226** und **227** analog zur Synthese von **222** aus den entsprechenden Bromiden **231** bzw. **232** in guten Ausbeuten von 87% bzw. 86% dargestellt.



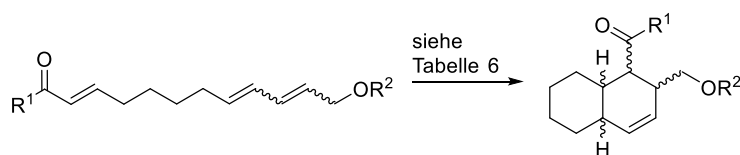
Schema 52. Synthesepfad für die Darstellung von Testsystem **218**. Reaktionsbedingungen: a) 1. PPh<sub>3</sub>, Toluol, rt, ü.N., 2. NaOH; b) 1. DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 30 Min, 2. **227**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, ü.N.; c) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 40 Min; d) **226**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, ü.N.; e) DIBAL-H, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 30 Min; f) MnO<sub>2</sub>, **226**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rf, ü. N.; g) DIBAL-H, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 30 Min.

In einer weiteren Reaktion wurde  $\epsilon$ -Caprolacton (**228**) durch Einsatz von DIBAL-H reduziert, sodass sich ein Gleichgewicht aus dem zyklischen Lactol und dem offenkettigen Aldehyd bildete. Letzterer wurde durch Zugabe von Ylid **227** aus dem Gleichgewicht entfernt und der entstandene Alkohol in Gegenwart von DMP zu **224** oxidiert. Die Ausbeute war hier mit 70% über drei Stufen zufriedenstellend. In der anschließenden WITTIG-Olefinierung konnte der fast symmetrische Diester **233** in guter Ausbeute erhalten werden. Für die selektive Reduktion der Methylesterfunktion zum Aldehyd wurde zunächst eine Testreaktion mit einer äquimolaren Menge an DIBAL-H durchgeführt. Dabei entstand der gewünschte Aldehyd jedoch nur in sehr geringen Mengen. Stattdessen wurden größere Anteile an überreduziertem Alkohol **234** und nicht umgesetztem Edukt **233** isoliert. Daher wurde **233** zuerst mit zwei Äquivalenten DIBAL-H vollständig zu Alkohol **234** reduziert und erst im Anschluss zum Aldehyd oxidiert. Die Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel während der Reduktion war hier entscheidend. Mit Dichlormethan kam es z.B. nur in geringen Mengen zur Bildung des gewünschten Alkohols **234**, da die Selektivität zwischen den beiden Estergruppen deutlich geringer war und der *tert*-Butylester ebenfalls in beträchtlicher Menge reduziert wurde. Auf Grund der reaktiven Eigenschaften eines Allylalkohls wurde auf eine säulenchromatographische Aufreinigung von **234** verzichtet. Stattdessen wurde das Rohprodukt nach SCHOBERT *et al.* in einer

Eintopf-Reaktion durch Braunstein oxidiert und der entstandene Aldehyd direkt mit dem Ylid **226** in einer WITTIG-Reaktion zum Diester **235** verlängert.<sup>[181]</sup> Dieser wurde mit hoher Reinheit in 51% Ausbeute erhalten. Hier stellte sich, wie auch zuvor bei Verbindung **233**, das Problem der Selektivität zwischen den beiden Moleküleenden. Trotz der Wahl identischer Reaktionsbedingungen konnte Produkt **236** jedoch lediglich mit einer Ausbeute von 37% isoliert werden. Auch erste Testreaktionen für die Schützung der freien Alkohol-Funktion in **236** mit Triisopropylchlorid und Imidazol in Dichlormethan zum gewünschten Testsystem **218** waren nicht erfolgreich. Auf eine Optimierung der Syntheseroute wurde an dieser Stelle aber verzichtet, weshalb zunächst Trien **236** als Testsystem für die IMDA eingesetzt wurde. Sollten die IMDA-Testreaktionen vielversprechende Ergebnisse liefern, wäre die Entwicklung einer vorteilhafteren Reaktionssequenz erstrebenswert.

### 3.2.5.3 IMDA der Testsysteme

Anhand der vier synthetisierten Testsysteme **215** - **217** und **236** sollten nun geeignete Bedingungen für eine IMDA gefunden werden. Für die Reaktion von Trien **192** zu Varicidin B-Vorläufer **190** wurden ohne Erfolg sowohl die Zugabe von LEWIS-Säuren als Katalysator als auch hohe Reaktionstemperaturen für die Induktion der IMDA getestet (siehe Kapitel 3.2.4).



Schema 53. Vereinfachtes Reaktionsschema der IMDA mit den verschiedenen Testsystemen **215** – **217** und **236**.

Für die Testsysteme wurden zuerst hohe Reaktionstemperaturen getestet, auch wenn unter diesen Bedingungen eine geringere Diastereoselektivität zu erwarten war. Analog zur Literatur wurde je eine geringe Menge eines Testsystems in Toluol gelöst und für mehrere Tage bei erhöhter Temperatur gerührt.<sup>[175]</sup> Anschließend wurde eine Probe mittels NMR analysiert. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 6 zusammengetragen.

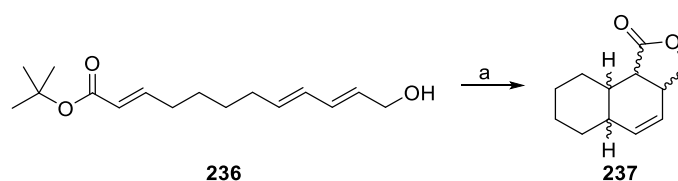
Die beiden Testsysteme **215** und **217** wurden unter identischen Bedingungen umgesetzt. Während bei Temperaturen von 130 °C bzw. 150 °C auch nach längeren Reaktionszeiten keine Veränderung zu beobachten war, zersetzten sich die beiden Verbindungen bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C (Tabelle 6, Einträge 1 - 3 und 5 - 7). Die 3-Acyl-

tetransäure **216** zeigte bereits bei Temperaturen von 130 °C Spuren von Zersetzung und es konnten keine Signale des gewünschten Produkts beobachtet werden (Tabelle 6, Eintrag 4).

Tabelle 6. Ergebnisse der durchgeführten IMDA-Testreaktionen

#	Testsystem	Lösungs- mittel	T	t [h]	Beobachtungen
1	215	Toluol	130 °C	24	Keine Reaktion
2	215	Toluol	150 °C	72	Keine Reaktion
3	215	Toluol	170 °C	72	Zersetzung
4	216	Toluol	130 °C	24	Zersetzung
5	217	Toluol	130 °C	24	Keine Reaktion
6	217	Toluol	150 °C	72	Keine Reaktion
7	217	Toluol	170 °C	72	Zersetzung
8	236	Toluol	160 °C	96	Erfolgreiche IMDA

Für die Umsetzung von Testsystem **236** wurden 160 °C als Reaktionstemperatur gewählt. Tatsächlich konnte nach vier Tagen eine neue Verbindung per Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Anders als zuvor war lediglich ein neuer Spot sichtbar und nicht eine Vielzahl von Fraktionen unterschiedlichster Polarität. Durch die Verwendung des Testsystems **236** mit der ungeschützten Hydroxygruppe handelte es sich bei dem isolierten Produkt um Lactol **237**. Die Ausbeute nach der säulenchromatographischen Aufreinigung betrug nur 23%. Die geringe Menge an isoliertem Produkt machte die eindeutige Zuordnung der entstandenen Stereozentren unmöglich. Der Vergleich mit der Literatur ließ jedoch den Schluss zu, dass die IMDA erfolgreich war.<sup>[175,182]</sup>



Schema 54. IMDA von Testsystem **236** unter Bildung von Lacton **237**. Reaktionsbedingungen:  
a) Toluol, 160 °C, 96 h.

Aus zeitlichen Gründen konnten im Rahmen dieser Arbeit leider weder genauere Untersuchungen des bei der IMDA von **236** gebildeten Produkts durchgeführt noch

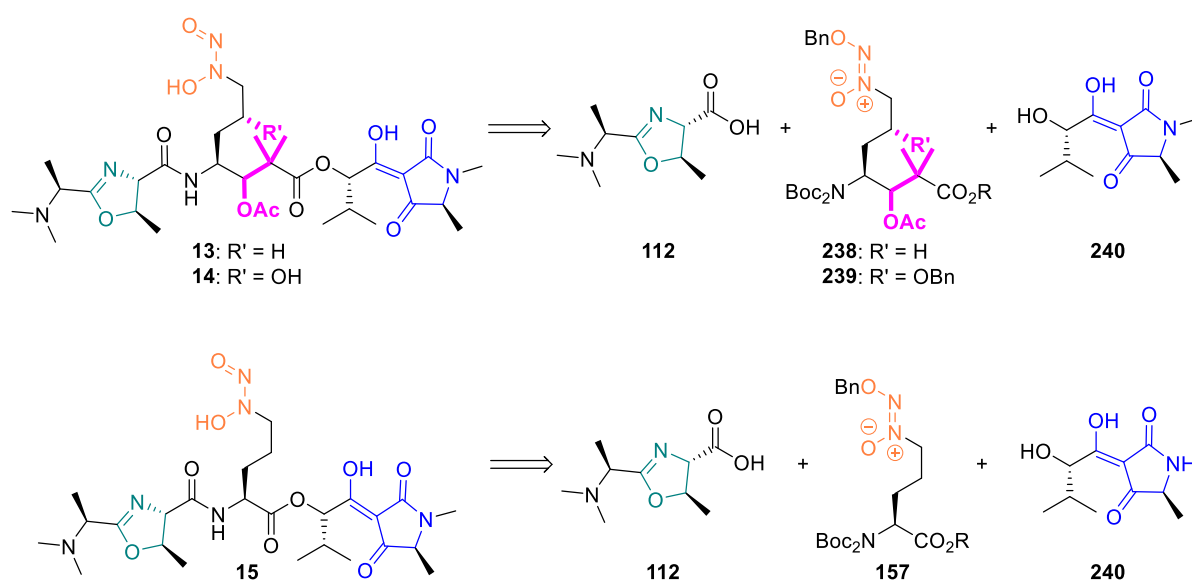
Bedingungen für eine IMDA unter LEWIS-Säure-Katalyse der vier Triene **215** - **217** und **236** getestet werden. Auch der Einfluss der TIPS-Schutzgruppe oder gegebenenfalls deren Abwesenheit auf die IMDA konnten nicht weiter beleuchtet werden. Allerdings stellen bereits die Ergebnisse, die bei der thermisch-induzierten IMDA von **236** erzielt wurden, einen Teilerfolg dar. Auf dieser Grundlage können weitere Untersuchungen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen während der IMDA erfolgen und auch stereospezifischen Aspekte mit einbezogen werden. Es sollte somit möglich sein, über eine IMDA ein Decalinsystem mit korrekter Stereochemie aufzubauen und weiter zu den gewünschten Naturstoffen Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) umzusetzen.

### 3.3 Beiträge zur Totalsynthese von JBIR-141 (13) und JBIR-142 (14)

In Kapitel 2.3.2.3 sind die Vorarbeiten durch ANJA WUNDER an diesem Projekt zusammengefasst. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden die Retrosynthesestrategie angepasst, die Syntheserouten z.T. deutlich optimiert und eine geeignete Schutzgruppenstrategie anhand von Modellsystem **15** erarbeitet. Im folgenden Kapitel werden diese Beiträge zur Synthese der beiden Naturstoffe JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) dargestellt.

#### 3.3.1 Retrosynthese

Ähnlich zu der bereits beschriebenen Retrosynthese wurden die beiden Naturstoffe auch hier in die drei in Schema 55 gezeigten Bausteine zerlegt. WUNDER wollte so die strukturellen Besonderheiten von JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**), das Oxazolinmotiv (Schema 55, grün), die *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe (Schema 55, orange) und die 3-Acyltetramsäure (Schema 55, blau), auf die Untereinheiten verteilen.



Schema 55. Zerlegung von JBIR-141 (**13**) und (**14**) sowie des entwickelten Modellsystems **15** in die einzelnen Bausteine. Das Oxazolin- (**112**) und das Tetramsäurefragment (**240**) sind in allen Fällen identisch. Modellmittelbaustein **157** ist deutlich vereinfacht gegenüber den Mittelbausteinen **238** und **239** für die Synthese der Naturstoffe.

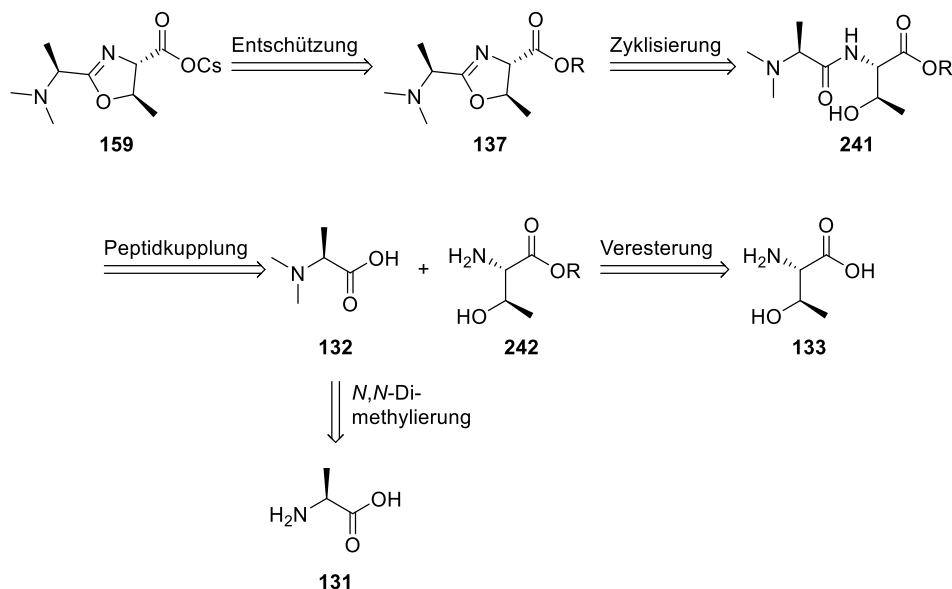
Oxazolinbaustein **112** ist säurelabil. Somit kann es unter den entsprechenden Bedingungen zu Ringöffnungsreaktionen sowie zur Razemisierung sowohl der Stereozentren direkt am Ring selbst als auch am *C*-2 *exo* Methin in der Oxazolin-Seitenkette kommen.<sup>[183-186]</sup> Die Besonderheit der Mittelfragmente **238** und **239**, die *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktionalität und

das Fehlen von Informationen über ihre Stabilität und geeignete Schutzgruppen sind in Kapitel 2.3 ausführlich besprochen. Die Eigenschaften von 3-Acyltetransäuren wie Verbindung **240** und die Herausforderungen während ihrer Synthese sind in Kapitel 2.1 zusammengefasst. So weist jeder Baustein für sich ein empfindliches Strukturmerkmal auf. In literaturbekannten Totalsynthesen von Naturstoffen mit ähnlichen Funktionalitäten werden diese daher normalerweise am Ende der Synthese kurz vor der finalen Abnahme eventuell vorhandener Schutzgruppen eingeführt. Auch hier sollten zur und nach der Verknüpfung der Bausteine miteinander möglichst wenige weitere Reaktionsschritte nötig sein.

Während WUNDER plante, zunächst Oxazolin **112** mit dem Mittelbaustein zu verknüpfen und nach C-terminaler Entschützung die Tetransäure als noch offenkettiges  $\beta$ -Ketoamid, das erst im Anschluss durch eine LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung zur 3-Acyltetransäure ringgeschlossen werden sollte, anzubringen, wurde hier ein leicht anderer Ansatz verfolgt. Der Aufbau der Tetransäureeinheit an einer bereits verknüpften Zwischenstufe sollte durch die Zyklisierung zu Tetransäure **240** bereits vor der Verknüpfung der Bausteine umgangen werden. Auch die Reihenfolge der Verknüpfung sollte durch die Wahl einer geeigneten Schutzgruppenstrategie variabler möglich sein. Dabei sind die Stabilität bzw. Reaktivität und Handhabbarkeit sowohl der Tetransäure als auch des *N*-Nitrosohydroxylamins und des Oxazolins entscheidend und sollten zunächst anhand von Modellsystem **15** untersucht werden. Im Vergleich zu den Naturstoff-Zielverbindungen war lediglich der mittlere Teil des Moleküls leicht vereinfacht (siehe Schema 55, rosa). Retrosynthetisch ergaben sich also für das Modellsystem **15** die beiden zur Naturstoff-Retrosynthese identischen Bausteine **112** und **240** sowie der Modellmittel-baustein **157**.

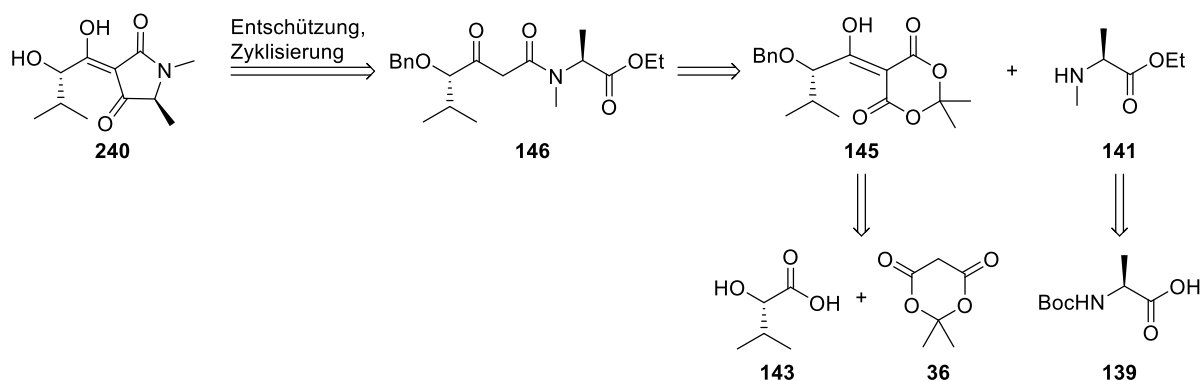
Das für die Verknüpfung mit den anderen Bausteinen geeignete Cs-Salz **159** des Oxazolinbausteins **112** sollte analog zu der Synthesestrategie von WUNDER erst kurz vor seiner Kupplung mit einem der Mittelbausteine aus dem entsprechenden lagerstabilen Ester **137** erhalten werden. Die von WUNDER geplante Synthese des Oxazolinbausteins ausgehend von L-Threonin (**133**) beinhaltete die Zyklisierung zu **137** unter MITSUNOBU-Bedingungen und daher die zweifache Inversion eines Stereozentrums (vgl. Kapitel 2.3.2.3). Dieses Vorgehen ist unvorteilhaft, da es zusätzliche Schritte in der Synthesepanung nötig macht. Daher sollte die Zyklisierung zu **137** ausgehend von Dipeptid **241** ähnlich zu einer in der Literatur beschriebenen Synthese von ISHIHARA *et al.* durch Dehydratisierung und unter Retention des Stereozentrums realisiert werden<sup>[187]</sup>, wodurch der Umweg über L-*allo*-Threonin entfällt. Das Dipeptid **241** sollte durch eine Peptidkupplung zwischen *N,N*-Dimethyl-L-alanin (**132**) und

C-terminal geschütztem L-Threonin **242** gewonnen werden. Methylierte Aminosäure **132** sollte dazu aus L-Alanin (**131**) und Ester **242** aus L-Threonin (**133**) dargestellt werden (vgl. Schema 56).



Schema 56. Retrosynthetische Analyse des Cs-Salzes **159** des Oxazolinbausteins **112**.

Wie bereits zu Beginn des Kapitels beschrieben, sollte an Stelle des  $\beta$ -Ketoamids **146** die bereits zyklisierte Tetransäure **240** für die Verknüpfung der Bausteine verwendet werden sollte. Die Synthese der 3-Acyltetransäure **240** sollte, wie in Schema 57 dargestellt, durch Zyklisierung und Entschützung von **146** realisiert werden.



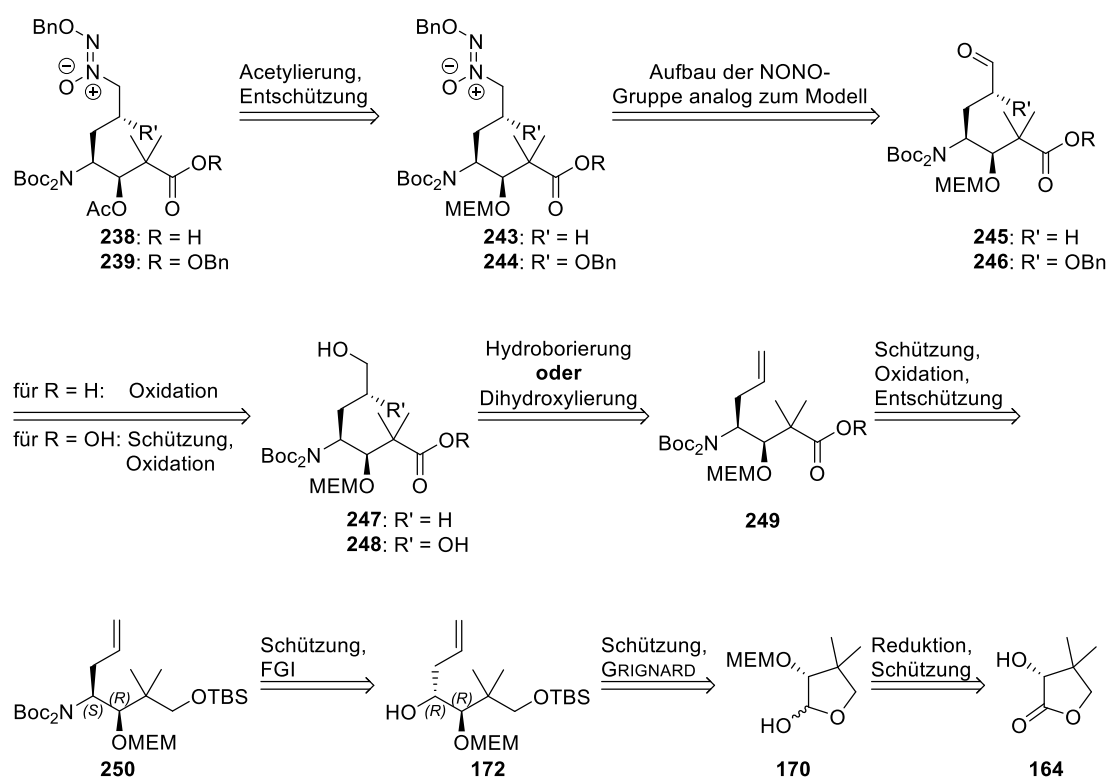
Schema 57. Retrosynthetische Analyse der Tetransäure **240**.

Für die Synthese des  $\beta$ -Ketoamids wurde auf die bereits etablierte Synthese von WUNDER zurückgegriffen. Dabei sollte zunächst **146** aus dem Meldrumsäureaddukt **145** und dem *N*-methylierten Aminosäureester **141** dargestellt werden. Das Meldrumsäureaddukt **145** sollte aus Meldrumsäure (**36**) und (*S*)-2-Hydroxy-3-methylbutansäure **143** erhalten werden. Die geschützte Aminosäure **141** sollte aus Boc-geschütztem L-Alanin **139** synthetisiert werden.





bei der finalen hydrogenolytischen Freisetzung der *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe ebenfalls zu entschützen. Die Einführung der Acetylgruppe in **238** bzw. **239** sollte durch selektive Entschützung der MEM-Gruppe<sup>[190-192]</sup> in **243** bzw. **244** und anschließende Acetylierung als letzter Schritt der Synthese erfolgen. Der Aufbau der *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe sollte, parallel zum Modellmittelbaustein **157**, ausgehend von Aldehyd **245** bzw. **246**, realisiert werden. Die Aldehyde **245** und **246** sollten durch Oxidation der primären Alkoholfunktion in **247** bzw. **248** dargestellt werden. Im Falle von **248** musste der sekundäre Alkohol im Anschluss an die Oxidation vor der weiteren Umsetzung noch benzyliert werden.



Schema 59. Retrosynthetische Analyse der beiden Mittelbausteine **238** und **239**.

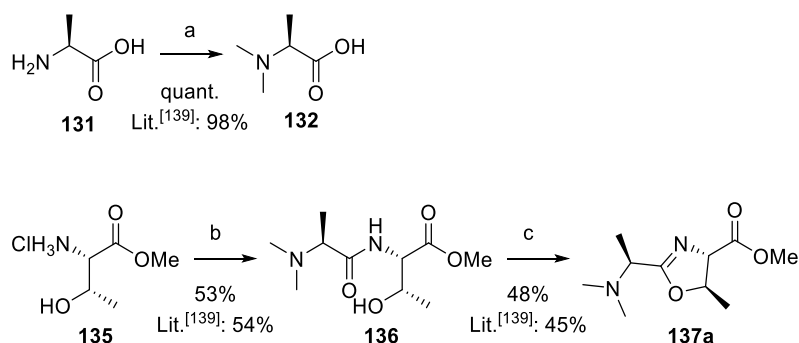
Der primäre Alkohol **247** und der Diol **248** können aus demselben Vorläufer **249** entweder durch Hydroborierung oder asymmetrische Dihydroxylierung der Doppelbindung erhalten werden. Ester **249** sollte durch Entschützung des primären Alkohols in **250**, anschließende Oxidation zur Säure und deren Veresterung synthetisiert werden. Welcher Ester in der Folgesynthese und für die Kupplung der Bausteine erfolgreich eingesetzt werden kann, sollte im Vorfeld anhand des Modellsystems **15** erarbeitet werden. Durch die Umwandlung der sekundären Alkoholgruppe in **172** in ein primäres Amin unter Inversion des Stereozentrums und dessen anschließende Boc-Schützung sollte Amin **250** dargestellt werden. Die Konfiguration der beiden Stereozentren in **172** sollte durch eine stereoselektive GRIGNARD-Reaktion zwischen Lactol **170**, das bereits eines der beiden Stereozentren mitbringt, und

Allylmagnesiumchlorid aufgebaut werden. Selektive TBS-Schützung des primären Alkohols sollte dann **172** ergeben. Lactol **170** kann durch Schützung und Reduktion aus *R*-Pantolacton (**164**) aufgebaut werden.

### 3.3.2 Syntheseergebnisse

#### 3.3.2.1 Synthese des Oxazolinbausteins **112**

Für die Synthese von Oxazolinbaustein **112** wurde zunächst L-Alanin (**131**) quantitativ zu **132** *N,N*-dimethyliert. Methyl ester **135** war von WUNDER vor dieser Arbeit in großen Mengen ausgehend von L-Threonin über 5 Stufen dargestellt worden, wodurch zunächst auf im Arbeitskreis vorhandenes Material zurückgegriffen werden konnte. Die folgende Peptidkupplung zwischen **132** und **135** lieferte Dipeptid **136** in einer Ausbeute von lediglich 53%. Der anschließende Ringschluss unter MITSUNOBU-Bedingungen zu Oxazolin **137a** verlief unter Inversion des Stereozentrums mit wenig zufriedenstellenden 48%. Die von WUNDER vorgeschlagene Syntheseroute (siehe Schema 60) konnte somit mit ähnlichen Ausbeuten reproduziert und trotz z.T. veränderten Bedingungen während der Aufarbeitung und Aufreinigung nicht weiter optimiert werden.<sup>[139]</sup>

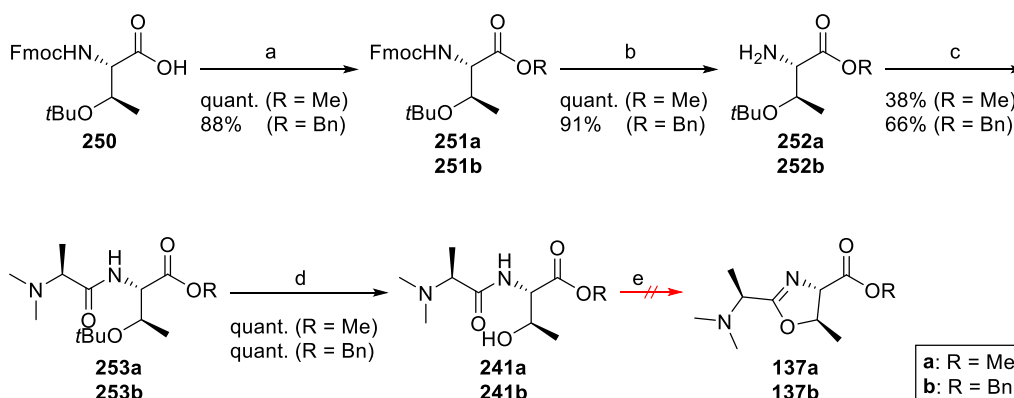


Schema 60. Synthese von methylverestertem Oxazolin **137a** nach WUNDER. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{H}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2$ , Pd/C,  $\text{H}_2\text{O}$ , rt, 3 d; b) **132**, EDC  $\times$  HCl, DIPEA, HOBt  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 3 d; c)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, THF, 0 °C, 1 h.

Die Synthese von Oxazolinen aus L-Threonin-abgeleiteten Dipeptiden unter Retention der Stereochemie während des Ringschlusses ist in der Literatur bekannt.<sup>[187,193-196]</sup> Jedoch ist der Ausgang dieser Reaktionen stark vom Substrat abhängig und es kann zu Nebenreaktionen wie Eliminierung oder Aziridinbildung kommen. Allerdings gelang ISHIHARA *et al.* unter Verwendung von Molybdänoxid die Synthese von Oxazoline, die dem vorliegenden System sehr ähnlich sind.<sup>[187]</sup> Deshalb stellte die dehydrative Zyklisierung in Gegenwart von Molybdänoxid auch hier einen sehr vielversprechenden Ansatz dar. Der große Vorteil

gegenüber der in Schema 60 gezeigten Syntheseroute zu **137a** ist, dass auf die Umwandlung von L-Threonin (**133**) zu L-*allo*-Threonin (**134**) verzichtet werden kann und die Synthese somit deutlich weniger Stufen umfasst. Eine Erhöhung der Gesamtausbeute bei gleichzeitiger Reduktion der Schritte war dadurch realistisch.

In der Literatur tragen alle Dipeptide, die unter diesen Bedingungen zyklisiert wurden, eine aromatische Schutzgruppe am *N*-Terminus. Dennoch sollte, um die Reaktionssequenz möglichst kurz zu halten, zunächst die Möglichkeit getestet werden, den Ringschluss des strukturell sehr ähnlichen Dipeptids **241a** zu Oxazolin **137a** durchzuführen (Schema 61). Dafür wurde die käuflich erhältliche Verbindung **250** an der freien Säurefunktion zum entsprechenden Methylester **251a** umgesetzt und anschließend die für die Peptidkupplung benötigte Aminogruppe im Basischen entschützt. Das erhaltene Produkt **252a** wurde analog zur Synthese von **136** mit *N,N*-Dimethyl-L-alanin (**132**) zu Dipeptid **253a** umgesetzt. Die Ausbeute betrug lediglich 38%, wurde aber nicht weiter optimiert, da die geplante Syntheseroute auf einer späteren Stufe scheiterte. Die reine Anwesenheit einer Schutzgruppe am sekundären Alkohol des Threoninbausteins führte also nicht wie erwartet zu einer Steigerung der Ausbeute während der Peptidkupplung. Nach quantitativer Entschützung der Hydroxyfunktion zur zyklisierungsfähigen Verbindung **241a** konnte jedoch weder unter den von ISHIHARA *et al.* vorgeschlagenen Reaktionsbedingungen<sup>[187]</sup> noch unter der Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäure, wie sie COREY *et al.* erfolgreich einsetzten<sup>[195]</sup>, die Zyklisierung zum gewünschten Produkt erzielt werden.

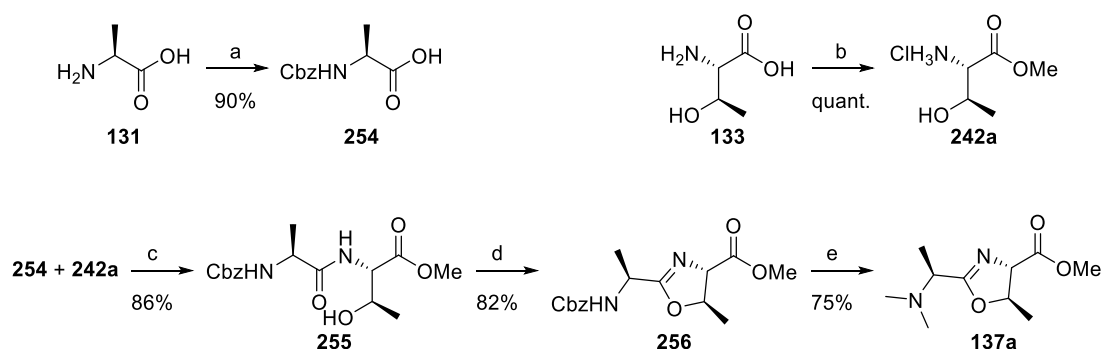


Schema 61. Geplante Synthese des Esters **137** von Oxazolinbaustein **112**. Reaktionsbedingungen: a) R = Me: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeI, Aceton, rt, ü.N., für R = Bn: BnOH, EDC × HCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, ü.N.; b) 25vol% Piperidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1 h; c) **132**, EDC × HCl, DIPEA, HOBt × H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 2 d; d) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1 h; e) (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> × 4 H<sub>2</sub>O, Toluol, rf, 3 h.

Um eine nachträgliche Funktionalisierung des Stickstoffs weiterhin zu umgehen und die Gegenwart einer aromatischen Gruppe während der Zyklisierung des Dipeptids dennoch zu gewährleisten, wurde Benzylester **241b** dargestellt (vgl. Schema 61). Unter STEGLICH-

HASSNER-Bedingungen wurde Säure **250** zu **251b** verestert. Analog zur Synthese des Methylesters **241a** wurde dann die Aminogruppe entschützt ( $\rightarrow$ **252b**) und die Peptidkupplung mit **132** durchgeführt. Die Ausbeute der Peptidkupplung von 66% wurde auch hier aus denselben Gründen wie bei Methylester **241a** nicht weiter optimiert. Zwar führte die quantitative Entschützung des sekundären Alkohols in **253b** zur Bildung des gewünschten Dipeptids **241b**, aber leider schlugen auch hier alle Versuche der dehydrativen Zyklisierung fehl.

Der aromatische Rest in der *N*-Acylseitenkette ist somit scheinbar entscheidend für den Erfolg dieser Reaktion. Analog zur Synthese von ISHIHARA *et al.* wurde daher Cbz-geschütztes Dipeptid **255** synthetisiert. Dafür wurde L-Threonin (**133**) mit Thionylchlorid in Methanol quantitativ zum entsprechenden Methylester **242a** umgesetzt und anschließend mit *N*-Cbz-L-alanin (**254**) zu Dipeptid **255** gekuppelt. Die Ausbeute für die Kupplung betrug 86% statt lediglich 33-66% für die Dipeptide **136** bzw. **253a/b**. Dies war auf die deutlich geringere Polarität der Verbindung und die dadurch bedingte leichtere Handhabbarkeit während der säulenchromatographischen Aufreinigung zurückzuführen. Das benötigte Alaninderivat **254** war käuflich erwerblich oder konnte mit einer guten Ausbeute von 90% aus L-Alanin (**131**) und Chlorameisensäurebenzylester in Gegenwart von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  erhalten werden.



Schema 62. Optimierte Syntheseroute zum Methylester **137a** des Oxazolinbausteins **112**. Reaktionsbedingungen: a) CbzCl,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt,  $\ddot{\text{u}}.$ N.; b)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH, rf, 2 h; c) EDC  $\times$  HCl, DIPEA, HOBt  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 3 d; d)  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4 \text{H}_2\text{O}$ , Toluol, rf, Wasserabscheider, 1 h; e)  $\text{H}_2\text{CO}$ ,  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH, rt, 2 d.

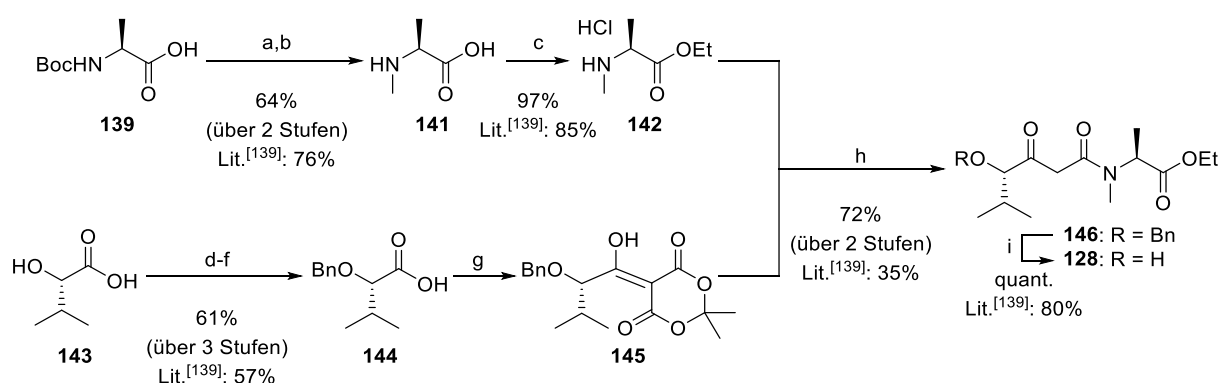
Der Ringschluss von **255** zu **256** in Gegenwart von katalytischen Mengen an Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat in Toluol unter Rückfluss verlief unter Retention der Konfiguration zunächst mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 73%. Diese war deutlich besser als der entsprechende Ringschluss von **136** zu **137a** unter MITSUNOBU-Bedingungen und Inversion der Konfiguration mit nur 48%. Die Verwendung eines Wasserabscheiders und das Vorheizen des verwendeten Ölbads auf mindestens 120 °C war entscheidend für den Erfolg der Zyklisierungsreaktion. Andernfalls trat eine Razemisierung des Produkts auf. Die Reinheit des

Dipeptids **255** konnte durch Umkristallisation nach der Säulenchromatographie noch weiter erhöht werden, was ebenfalls zu einer Steigerung der Ausbeute während der Zyklisierung auf 82% führte. Anders als bei der in Schema 61 vorgeschlagenen Syntheseroute, die etwas atomökonomischer wäre, musste das erhaltene Oxazolin **256** noch Cbz-entschützt und *N,N*-dimethyliert werden. Dies konnte eleganterweise in einem Schritt durch Hydrogenolyse der Cbz-Gruppe in Gegenwart von Formaldehyd realisiert werden. Die Ausbeute betrug dabei 75%.

Ausgehend von L-Alanin und L-Threonin konnte der Methyl ester **137a** des Oxazolinbausteins **112** somit in einer Gesamtausbeute von 48% über 5 Stufen dargestellt werden. Dies stellte eine enorme Verbesserung im Vergleich zu der von WUNDER etablierten Syntheseroute, ebenfalls ausgehend von L-Alanin und L-Threonin, mit lediglich 18% über 8 Stufen dar.<sup>[139]</sup>

### 3.3.2.2 Synthese des Tetramsäurebausteins **240**

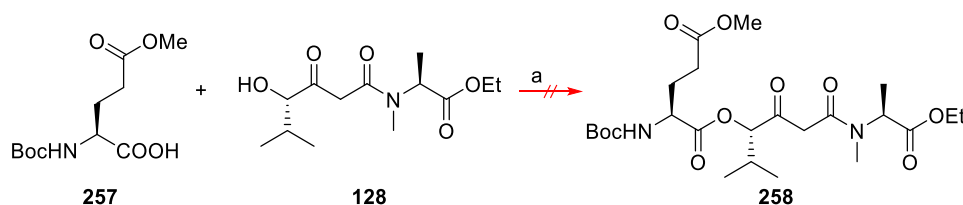
Für die Synthese der 3-Acyltetramsäure **240** wurde zunächst analog zu WUNDER das  $\beta$ -Ketoamid **146** in 27% über 8 Stufen ausgehend von *N*-Boc-L-alanin und (*S*)-2-Hydroxy-3-methylbutansäure dargestellt.<sup>[139]</sup> Der Vergleich in Schema 63 zeigt, dass die einzelnen Reaktionen mit leicht besseren Ausbeuten reproduziert werden konnten, eine Optimierung oder Veränderung der Reaktionsvorschriften war jedoch nicht erfolgt.



Schema 63. Synthese des  $\beta$ -Ketoamids **146** nach WUNDER. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $p\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ , Toluol, rf, ü.N.; b)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, ü.N.; c)  $\text{SOCl}_2$ , EtOH, rt, ü.N.; d)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , EtOH, rf, 1.5 h; e)  $\text{BnBr}$ , NaH,  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , THF, rt, ü.N.; f) KOH,  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ , rt, ü.N.; g) **36**, EDC  $\times$  HCl, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, ü.N.; h)  $\text{NEt}_3$ , Toluol, rf, ü.N.; i)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOAc, rt, 24 h.

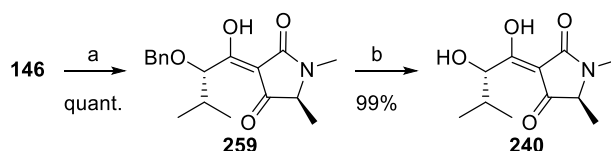
WUNDER plante dann  $\beta$ -Ketoamid **146** zu **128** zu entschützen und den erhaltenen Alkohol **128** mit den entsprechenden Mittelbausteinen zu verestern. Verbindung **128** weist aber mehrere nucleophile Stellen auf, die während der Veresterung reagieren könnten. Um sicherzustellen,

dass die Veresterung auch wirklich wie von WUNDER geplant stattfindet, wurde die Benzylschutzgruppe in **146** hydrogenolytisch abgespalten. Bei dem Versuch, den erhaltenen Alkohol **128**, wie in Schema 64 gezeigt, mit der geschützten Aminosäure **257**, die aus der Synthese des Modellmittelbausteins zur Verfügung stand (siehe Kapitel 3.3.2.3), unter STEGLICH-HASSNER-Bedingungen umzusetzen, konnte das gewünschte Produkt **258**, wie bereits befürchtet, nicht isoliert werden. Die LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung von  $\beta$ -Ketoamid **146** zur 3-Acyltetramsäure im Vorfeld der Veresterung erschien daher sinnvoll.



Schema 64. Testreaktion zur Veresterung des  $\beta$ -Ketoamids **128**. Reaktionsbedingungen: a) EDC  $\times$  HCl, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, ü.N..

In der Literatur sind verschiedene Reagenzien zur baseninduzierten Zyklisierung von  $\beta$ -Ketoamiden zu 3-Acyltetramsäuren bekannt. Standardmäßig kommen NaOMe oder KOtBu zum Einsatz, mildere Reaktionsbedingungen bietet die Verwendung von TBAF (siehe auch Kapitel 2.1.2.1). Um eine Epimerisierung an C-5 der Tetramsäure zu verhindern, sind hier möglichst kurze Reaktionszeiten nötig.<sup>[47]</sup>



Schema 65. Zyklisierung von  $\beta$ -Ketoamid **146** zu Tetramsäure **240**. Reaktionsbedingungen: a) NaOMe, MeOH, rt, 9 h; b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOAc, rt, 3 h.

Die Zyklisierung von **146** zu **259** mit TBAF schien zunächst auch erfolgreich. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels analytischer HPLC verfolgt und es konnte die Bildung von nur einem neuen Peak beobachtet werden (vgl. Abbildung 14B, schwarz). Der doppelte Datensatz im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum (vgl. Abbildung 14A, grün) könnte auch durch Tautomerie erklärbar sein, jedoch war nach der Hydrogenolyse zur kupplungsfähigen Tetramsäure **240** auf der HPLC ein nicht-trennbarer Doppelpack zu erkennen (siehe Abbildung 14A, grün). Dies sprach gegen das Vorliegen von Tautomeren und für die Epimerisierung eines Stereozentrums.

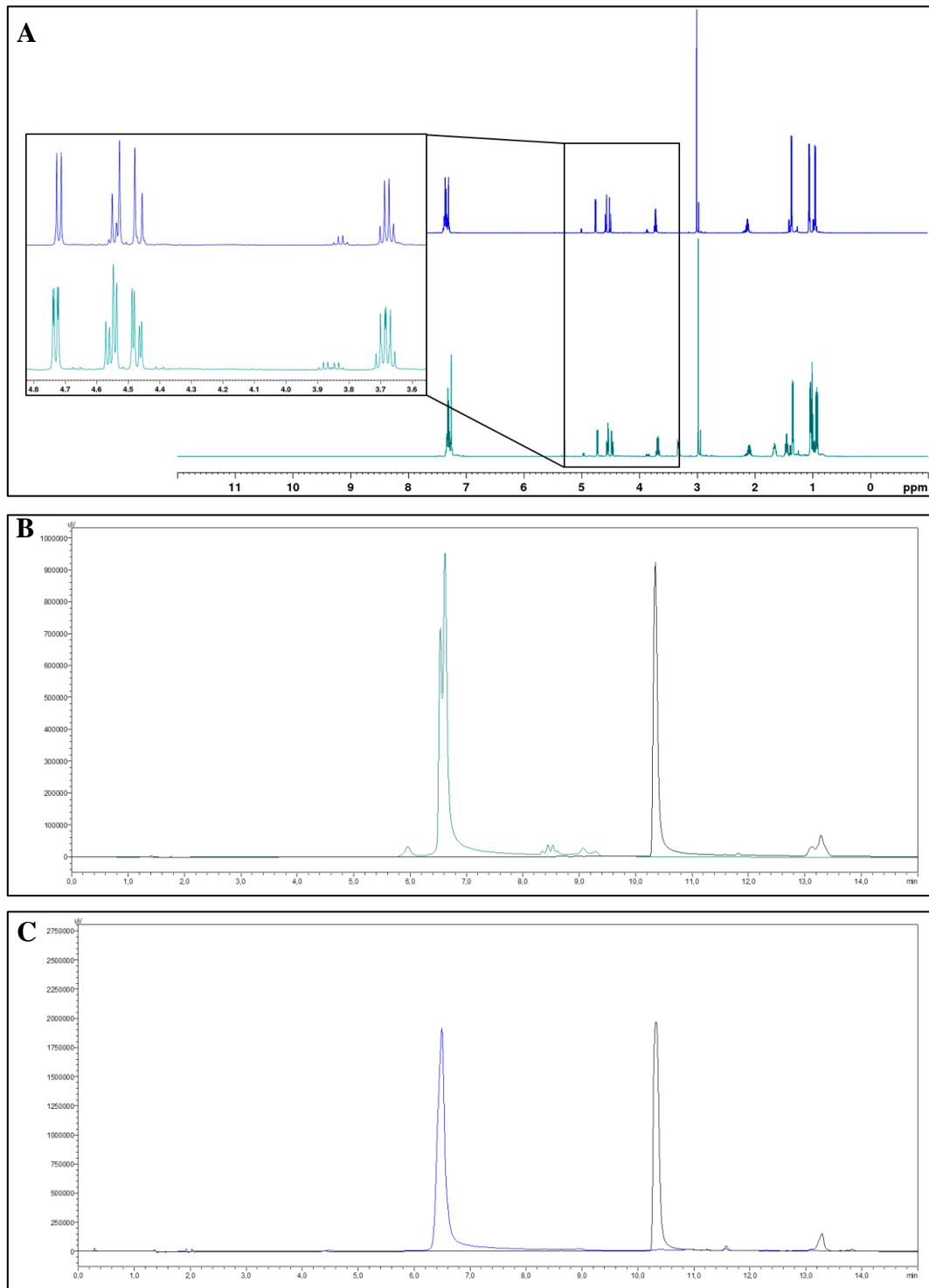
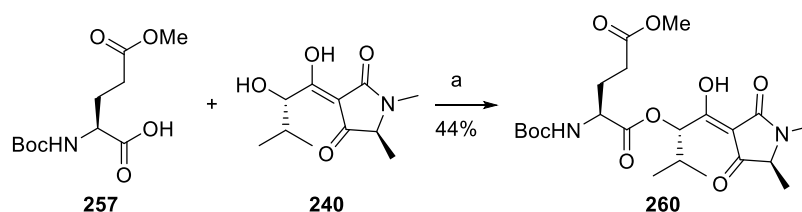


Abbildung 14. A:  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Rohprodukte nach der Zyklisierung von  $\beta$ -Ketoamid **146** mit TBAF in THF (grün) oder mit NaOMe in MeOH (blau) und exemplarische Vergrößerung des Bereichs von 4.9 – 3.5 ppm. B: HPLC-Chromatogramm von Verbindung **259** (schwarz) direkt nach der Zyklisierung mit TBAF in THF und der Doppelpeak nach der Entschützung zu **240** (grün). Methode: 10%  $\rightarrow$  97% MeCN in  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.1%  $\text{HCOOH}$ ), Flussrate: 1.0 mL/Min. C: HPLC-Chromatogramm von Verbindung **259** (schwarz) nach der Zyklisierung mit NaOMe in MeOH und nach der Entschützung zu **240** (blau). Methode: 10%  $\rightarrow$  97% MeCN in  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.1%  $\text{HCOOH}$ ), Flussrate: 1.0 mL/Min.

Anders verhielt es sich bei der Zyklisierung mit NaOMe. Für einen vollständigen Umsatz war eine Reaktionszeit von neun Stunden nötig, was für eine LACEY-DIECKMANN-Zyklisierung extrem lange war. Auch hier war im HPLC-Lauf des Produkts nur ein Peak erkennbar (siehe Abbildung 14C, schwarz), aber im Gegensatz zum  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der Rohverbindung aus der Reaktion in Gegenwart von TBAF war hier nur ein Hauptdatensatz zu beobachten (siehe Abbildung 14A, blau). Eine Epimerisierung an C-5 trat nur in Spuren auf und auch nach der Abspaltung der Benzylschutzgruppe war im HPLC-Spektrum in diesem Fall nur ein Peak zu beobachten (siehe Abbildung 14C, blau).

Die Testreaktion für die späteren Veresterungen mit den Mittelbausteinen wurde, wie in Schema 66 gezeigt, nun mit der geschützten Aminosäure **257** und der zyklisierten Tetransäure **240** statt des offenkettigen  $\beta$ -Ketoamid **128** wiederholt. Dieses Mal konnte Produkt **260** in einer Ausbeute von 44% isoliert werden. Für die Veresterung eines sekundären, sterischanspruchsvollen Alkohols war diese Ausbeute durchaus annehmbar.



Schema 66. Testreaktion zur Veresterung des Tetransäurebausteins **240**. Reaktionsbedingungen:  
a) EDC  $\times$  HCl, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt,  $\ddot{\text{u}}.\text{N}.$ .

Die für die späteren Kupplungen benötigte 3-Acyltetransäure **240** konnte somit in einer Gesamtausbeute von 27% über 10 Stufen synthetisiert werden. Sie war auch in ihrer entschützten Form über mehrere Monate unter Argonatmosphäre bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  lagerbar.

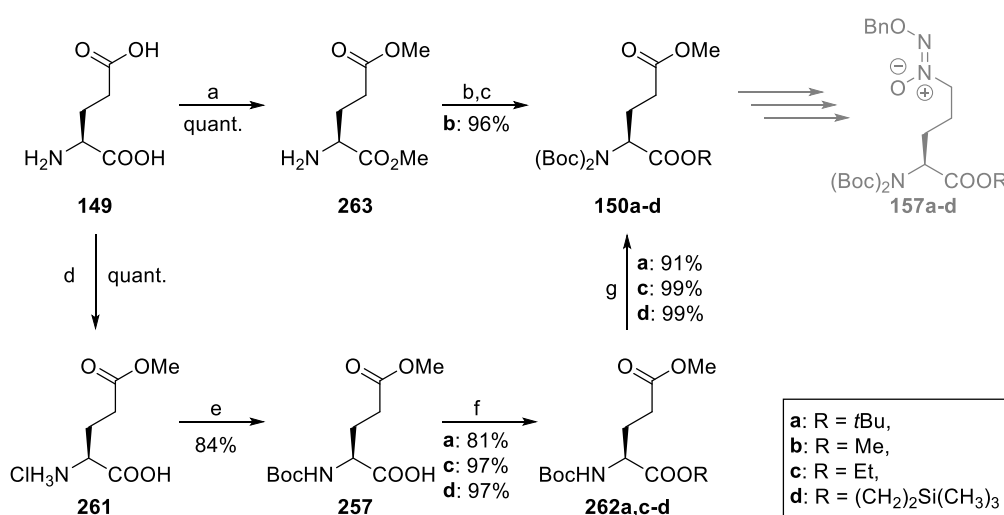
### 3.3.2.3 Synthese des Modellmittelbausteins **157**

Sowohl die Syntheseroute als auch die Schutzgruppenstrategie für den Modellmittelbaustein wurde, wie auch zuvor für die Synthese von Oxazolinbaustein **112** und Tetransäure **240**, zunächst von WUNDER übernommen. Somit konnte *tert*-Butylester **157a** mit einer Ausbeute von 21% über 10 Stufen dargestellt werden (Lit.<sup>[139]</sup>: 16% über 10 Stufen). Während der späteren Kupplung der Bausteine miteinander (vgl. Kapitel 3.3.2.4) stellte sich jedoch heraus, dass die fehlende Orthogonalität zwischen dem *N*- und *C*-Terminus der Aminosäure durchaus problematisch war. Daher wurden in einer analogen Synthesesequenz Methylester **157b** und Ethylester **157c** gewonnen. In beiden Fällen kam es jedoch bei der Verseifung zur Freisetzung



der Säurefunktion für die anschließende Veresterung mit Tetramsäure **240** zur Razemisierung des Stereozentrums (siehe Kapitel 3.3.2.4). Für die Synthese des Modellsystems **15** war schließlich die Verwendung von TMSE-Ester **157d** (vgl. Schema 67) erfolgreich.

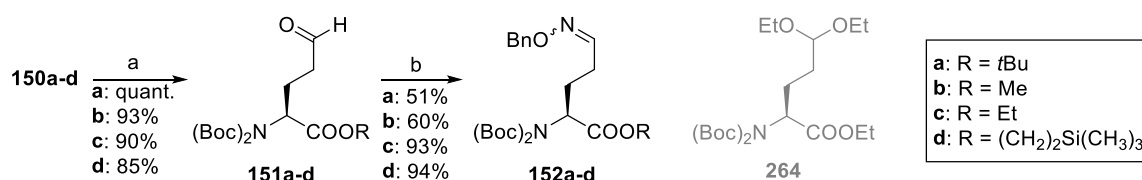
Die vollständige Schützung von L-Glutaminsäure (**149**) zu *tert*-Butylester **150a** ist literaturbekannt, ebenso wie die anschließende selektive Reduktion der Methylestergruppe in Gegenwart des *tert*-Butylesters zu Aldehyd **151a**.<sup>[188,189]</sup> Für die Synthese von Ethylester **150c** und TMSE-Ester **150d** wurde daher zuerst analog zur Synthese von **151a** L-Glutaminsäure (**149**) selektiv an der C-5-Position in der Seitenkette zu **261** quantitativ Methyl-verestert und im Anschluss mit einer Ausbeute von 84% zu **257** einfach Boc-geschützt. Je nachdem welcher Ester (**262c-d**) synthetisiert werden sollte, wurde die Säurefunktion mit dem entsprechenden Alkohol (EtOH bzw.  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ) umgesetzt. Anschließend erfolgte die Einführung der zweiten Boc-Schutzgruppe zu **150c/d** unter Verwendung von  $\text{Boc}_2\text{O}$  und DMAP mit guten Ausbeuten.



Schema 67. Syntheseroute zu den vollständig geschützten Aminosäuren **150a-d** für die Synthese der Zielverbindungen **157**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{TMSCl}$ , MeOH,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 26 h; b)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , MeOH, rt, ü.N.; c)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, MeCN, rt, 3 d; d)  $\text{TMSCl}$ , MeOH,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 15 Min; e)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}/1,4\text{-Dioxan}$ , rt, ü.N.; f) für R = *t*Bu:  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, *t*BuOH,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , ü.N., für R = Et: EDC  $\times$  HCl, DMAP, EtOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, ü.N., für R = TMSE: EDC  $\times$  HCl, DMAP, TMSEOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, ü.N.; g)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, MeCN, rt, 2-7 d.

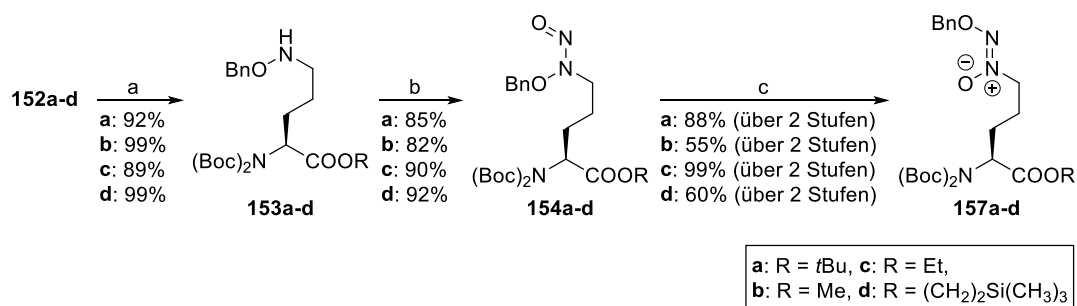
Die Synthese des Dimethylesters **150b** war einen Schritt kürzer. Hier konnte im ersten Schritt nicht nur die Säuregruppe an C-5 verestert, sondern durch Verdopplung der Menge an eingesetzten Reagenzien und Verlängerung der Reaktionszeit gleichzeitig auch die zweite Säuregruppe des Moleküls zum Dimethylester **263** umgesetzt werden. Anschließend erfolgte die Schützung der Aminogruppe mit zwei Boc-Schutzgruppen zu **150b** über zwei Stufen.

Die anschließende selektive Reduktion der Ester **150** zu Aldehyd **151** verlief in allen Fällen mit guten Ausbeuten und auch für den Dimethylester **150b** war die Selektivität während der Reaktion gegeben. Bereits bei der Synthese des *tert*-Butylesters **157a** nach WUNDER war während der Umsetzung des Aldehyds **151a** zum Imin **152a** unter Verwendung von *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid und Pyridin in EtOH die Bildung eines nicht weiter identifizierten Nebenprodukts beobachtet worden.



Schema 68. Synthese der Imine **152a-d** und Nebenprodukt **264**, das bei der Umsetzung von **151c** mit BnO-NH<sub>2</sub> × HCl und Pyridin in EtOH entsteht. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 10-30 Min; b) für R = *t*Bu: BnO-NH<sub>2</sub> × HCl, Pyridin, EtOH, rt, 3 h, für R = Me, Et, TMSE: BnO-NH<sub>2</sub> × HCl, 4Å Molsieb, THF, rt, 5 h.

Ein ähnliches Nebenprodukt trat nun auch bei der Umsetzung der sterisch weniger anspruchsvolleren Aldehyde **151b/c** in großen Mengen auf. Hochauflösende Massenspektrometrie ergab, dass es sich bei dem gebildeten Nebenprodukt um die in Schema 68 gezeigte Verbindung **264** handelte, die im Basischen durch die Addition des Lösungsmittels EtOH an das Imin entstanden war. Um diese Nebenreaktion zu unterdrücken, wurden die Reaktionsbedingungen geändert und der Aldehyd in Gegenwart von *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid in THF umgesetzt. Auf den Einsatz von Pyridin konnte durch die Verwendung von 4Å Molsieb verzichtet werden. Die geänderten Reaktionsbedingungen führten dazu, dass die Reaktion in sehr guten Ausbeuten von über 90% und ohne die Bildung von Nebenprodukten ablief. Zudem war die Aufreinigung deutlich erleichtert, da sowohl nicht verbrauchtes *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid als auch das Molsieb nach der Reaktion einfach durch Filtration über Celite® abgetrennt werden konnten. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war nicht erforderlich.



Schema 69. Aufbau und Umschützung der *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe. Reaktionsbedingungen: a) NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, pH = 2-3, rt, 4 h; b) *n*BuONO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Lichtausschluss, rt, 24 h; c) 1. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, rt, 3 h - ü.N., 2. BnBr, NEt<sub>3</sub>, EtOAc, rt, 12 - 24 h.

Die anschließende Reduktion der Imine **152** zu den Aminen **153** erfolgte in guten Ausbeuten und auch der Aufbau der *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktionalität durch *N*-Nitrosierung von **153** unter Lichtausschluss verlief für alle Verbindungen mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Der letzte Schritt der Synthese zu **157** war die Umschützung der *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe, sodass die Benzylschutzgruppe an  $O^2$  und nicht mehr an  $O^1$  lokalisiert war. Auch hier waren die Ausbeuten zufriedenstellend (vgl. Schema 69).

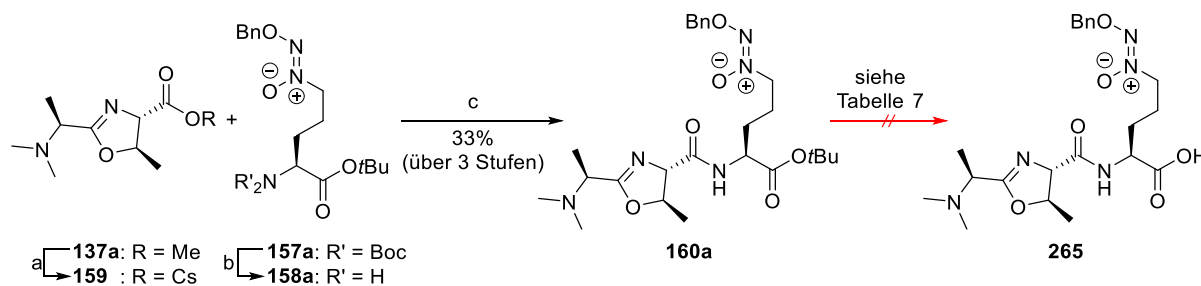
Die Synthesestrategie von WUNDER für die Synthese von *tert*-Butylester **157a** konnte also ohne Probleme auf die Synthese verschiedener Ester übertragen werden. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Iminierung führte dabei zu deutlich besseren Gesamtausbeuten. So konnte **157a** mit einer Ausbeute von 21% über 10 Stufen unter Verwendung der bereits etablierten Reaktionsbedingungen für die Iminierung dargestellt werden. Ethylester **157c** und TMSE-Ester **157d** konnten unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen in 54% bzw. 35% über 10 Stufen synthetisiert werden. Die Ausbeute für den Methylester **157b** lag trotz der optimierten Bedingungen bei nur 23% über 9 Stufen.

#### 3.3.2.4 Synthese des Modellsystems 15

Nach der erfolgreichen Synthese aller für die Darstellung von Modellsystem **15** benötigten Bausteine wurden erste Versuche zu deren Verknüpfung durchgeführt. Anfangs wurde dabei der *tert*-Butylester **157a** verwendet, der zunächst am *N*-Terminus entschützt und mit dem Oxazolinbaustein verknüpft werden sollte. Im Anschluss sollte der entstandene Ester verseift und mit der Tetransäure verknüpft werden.

Für die Kupplung der Bausteine wurde, wie in Schema 70 dargestellt, der Methylester **137a** des Oxazolinbausteins **112** quantitativ zum Cäsiumsalz **159** verseift und die Aminogruppe des Modellmittelbausteins **157a** mit *para*-Toluolsulfonsäure entschützt. Die beiden Bausteine wurden ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Peptidkupplung eingesetzt. So konnte *tert*-Butylester **160a** in einer Ausbeute von 33% über drei Stufen gewonnen werden. Für die säulenchromatographische Aufreinigung musste deaktiviertes Kieselgel verwendet werden und die Zersetzung des säurelabilen Produkts während der Chromatographie zu vermeiden. Die Ausbeute wurde an dieser Stelle nicht weiter optimiert, da die nachfolgende Entschützung des *tert*-Butylesters **160a** zur freien Säure **265** nicht das gewünschte Ergebnis lieferte und die Verwendung von **160a** als Zwischenstufe in der Synthese von **265** daher verworfen wurde. In Tabelle 7 sind die getesteten Reaktionsbedingungen zusammengefasst. Es wurden sowohl

verschiedene BRØNSTED- als auch LEWIS-Säuren verwendet. In keinem der Fälle konnte Carbonsäure **265** isoliert werden.



Schema 70. Kupplung von Oxazolinbaustein **112** und Modellmittelbaustein **157a** sowie erste Versuche der Entschützung von *tert*-Butylester **160a**. Reaktionsbedingungen: a) CsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O, THF/H<sub>2</sub>O, rt, 1 h; b) *p*TsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O, MeCN, rt, 24 h; c) EDC  $\times$  HCl, HOBT  $\times$  H<sub>2</sub>O, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 24 h.

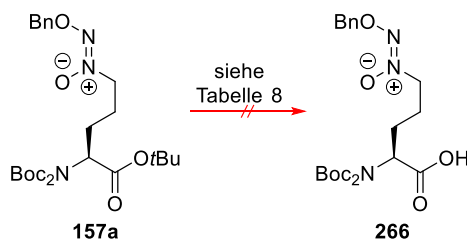
Es kam entweder zur vollständigen Zersetzung des Edukts oder die Reaktionskontrolle per NMR zeigte, dass lediglich der säureempfindliche Oxazolinanteil von **160a** nicht stabil war und sich zersetzte, bevor es zur Entschützung des Esters kam. Längere Reaktionszeiten führten schließlich zur vollständigen Zersetzung. Die Verwendung von Ytterbium(III)-triflat (Tabelle 7, Eintrag 6) führte zu keinerlei Reaktion und es konnte lediglich das Ausgangsmaterial reisoliert werden.

Tabelle 7. Getestete Reaktionsbedingungen zur Entschützung von *tert*-Butylester **160a** zu Säure **265**.

#	Reagenzien	Lösungs- mittel	T	t	Anmerkung
1	TFA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	10 Min	Zersetzung
2	TFA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	10 Min	Zersetzung
3	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	6 h	Zersetzung
4	TiCl <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-10 °C	1 h	Zersetzung
5	<i>p</i> TsOH $\times$ H <sub>2</sub> O	MeCN	rt	25 Min	Zersetzung
6	Yb(OTf) <sub>3</sub>	MeNO <sub>2</sub>	50 °C	24 h	Keine Reaktion; Edukt reisoliert
7	ZnBr <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	24 h	Zersetzung

In der Literatur ist auch die Möglichkeit zur basischen Entschützung von *tert*-Butylestern bei höheren Temperaturen bekannt.<sup>[197,198]</sup> Dies wurde an Modellmittelbaustein **157a** getestet (siehe Schema 71), wodurch gleichzeitig auch die Möglichkeit einer orthogonalen Entschützung der Säurefunktion in Gegenwart der Boc-Schutzgruppen erprobt werden sollte.

Hohe Reaktionstemperaturen wurden dabei jedoch vermieden, da die *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe thermolyseempfindlich ist (vgl. Kapitel 2.3.1).



Schema 71. Versuch der Entschützung von *tert*-Butylester **157a** zu Säure **266** in Gegenwart der *N*-Boc-Schutzgruppen.

Die Versuche der basischen Entschützung von **157a** zu Säure **266** sind in Tabelle 8 gezeigt. Unter allen getesteten Bedingungen konnte im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der Rohsubstanzen auch nach vergleichsweise langen Reaktionszeiten von bis zu 24 Stunden kein Umsatz beobachtet werden. Lediglich erste Spuren von Zersetzung waren sichtbar. Ansonsten entsprachen die gemessenen Spektren denen des Edukts. Ob es unter den basischen Reaktionsbedingungen jedoch zu einer Razemisierung des Stereozentrums kam oder tatsächlich das enantiomerenreine Edukt reisoliert wurde, wurde an dieser Stelle nicht weiter untersucht.

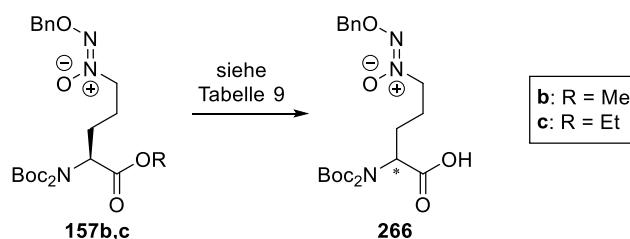
Tabelle 8. Getestete basische Reaktionsbedingungen zur Entschützung von *tert*-Butylester **157a** zu Säure **266**.

#	Reagenz	Lösungs- mittel	T	t	Anmerkung
1	CsOH $\times$ H <sub>2</sub> O	THF/H <sub>2</sub> O	rt	24 h	Keine Entschützung
2	NaOH (1M)	MeOH/H <sub>2</sub> O	rt	24 h	Keine Entschützung
3	KOH (1M), 18-Krone-6	THF	rt	24 h	Keine Entschützung
4	KOH (1M), 18-Krone-6	Toluol	50 °C	18 h	Keine Entschützung

Da weder die Entschützung von **157a** noch die von **160a** zur entsprechenden Säure erfolgreich waren, wurde die von WUNDER vorgeschlagene Schutzgruppenstrategie verworfen. Die fehlende Orthogonalität zwischen dem säurelabilen *tert*-Butylester und den sauer-abspaltbaren Boc-Schutzgruppen in Kombination mit der säureempfindlichen Oxazolineinheit machten diese Synthesestrategie nicht anwendbar.

Durch den Einsatz von basenlabilen Estern sollten diese Probleme umgangen und auch eine größere Flexibilität in der Reihenfolge der Verknüpfung der Bausteine ermöglicht werden. WUNDER hatte sich mit ihrer Route auf das Anbringen des Oxazolins an den Mittelbaustein vor

der Einführung der Tetramsäureeinheit festgelegt. Ein hydrogenolyseempfindlicher Ester kam auf Grund der Benzylschutzgruppe, die die *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktion trägt, nicht in Frage. Wie in Kapitel 3.3.2.3 bereits berichtet, wurden daher Methylester **157b** und Ethylester **157c** synthetisiert.



Schema 72. Entschützung von Methylester **157b** und Ethylester **157c** zu Säure **266**.

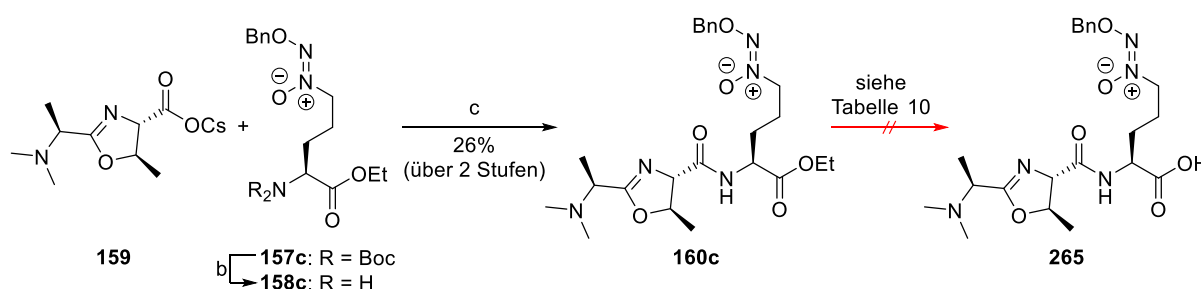
In ersten Testreaktionen konnten beide Ester erfolgreich verseift werden. In Gegenwart von Natriumhydroxyd oder Cäsiumhydroxydmonohydrat (Tabelle 9, Eintrag 1 - 3 und 6 - 7) kam es zwar zur Zersetzung des Edukts bevor eine vollständige Entschützung beobachtet werden konnte, der Einsatz von Lithiumhydroxyd war jedoch erfolgreich (Tabelle 9, Eintrag 4 und 9). Interessanterweise konnte mit Lithiumhydroxydmonohydrat wiederum nur die Zersetzung des Edukts beobachtet werden (Tabelle 9, Eintrag 8).

Tabelle 9. Getestete Reaktionsbedingungen zur Entschützung von Methylester **157b** und Ethylester **157c** zu Säure **266**.

#	R	Reagenz	Lösungs- mittel	T	t	Anmerkung
1	Me	CsOH × H <sub>2</sub> O	THF/H <sub>2</sub> O	rt	24 h	Zersetzung
2	Me	NaOH	MeOH	rt	24 h	Kein vollständiger Umsatz
3	Me	NaOH	MeOH/H <sub>2</sub> O	rt	2 d	Zersetzung
4	Me	LiOH	MeOH/H <sub>2</sub> O	rt	3 d	Entschützung
5	Me	Papain <sup>[199]</sup>	H <sub>2</sub> O	35 °C	3 d	Keine Reaktion
6	Et	CsOH × H <sub>2</sub> O	THF/H <sub>2</sub> O	rt	24 h	Keine Entschützung
7	Et	NaOH	MeOH/H <sub>2</sub> O	rt	2 d	Zersetzung
8	Et	LiOH × H <sub>2</sub> O	EtOH/H <sub>2</sub> O	rt	24 h	Zersetzung
9	Et	LiOH	MeOH/H <sub>2</sub> O	rt	24 h	Entschützung (68%)

Obwohl beide Ester **157b** und **157c** zu Säure **266** verseift werden konnten, wurde der Ethylester für die nachfolgenden Reaktionen verwendet. Die Gesamtausbeute für die Synthese des Methylesters **157b** war mit 23% über 9 Stufen bekanntermaßen deutlich schlechter als die des Ethylesters **157c** mit 54% über 10 Stufen (siehe Kapitel 3.3.2.3). Zudem sprachen die langen Reaktionszeiten von drei Tagen zur Entschützung von **157b** zu Säure **266** im Vergleich zu 24 Stunden für den Ethylester gegen den Einsatz des Methylesters. Denn je länger die Substanz basischen Bedingungen ausgesetzt ist, desto wahrscheinlicher ist der Verlust der Stereoinformation. Ob es allerdings bei der Entschützung von **157b** oder **157c** zur Epimerisierung kam oder ob die Säure enantiomerenrein vorlag, konnte nur anhand der analytischen Daten von **266** nicht eindeutig bestimmt werden. Die Verbindung besitzt nur ein Stereozentrum, die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der beiden möglichen Enantiomere sind also identisch. Obwohl der Drehwert von Säure **266**, die aus der Entschützung mit Lithiumhydroxyd hervorging, von Null abwich, war auf Grund fehlender Vergleichsdaten aus der Literatur auch darüber keine Aussage zur Enantiomerenreinheit des Produkts möglich.

Daher wurde analog zur Darstellung von **160a** nun **160c** mit einer Ausbeute von 26% synthetisiert (siehe Schema 73). Ester **160c** besitzt mehrere Stereozentren. Käme es während der Entschützung des gekuppelten Fragments zu Säure **265** also zur Razemisierung, so entstünden Diastereomere, die im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum leicht unterschiedliche Datensätze liefern und so unterscheidbar wären. Und tatsächlich kam es, wie im Vorfeld befürchtet, während der Entschützung des Esters **160c** unter basischen Bedingungen trotz der kürzeren Reaktionszeit von nur vier Stunden, statt 24 Stunden wie bei der Entschützung von Ethylester **157c** zu **266**, zum Verlust der Stereoinformation.



Schema 73. Kupplung von Cäsiumsalz **159** und Modellmittelbaustein **157c** sowie erste Versuche der Entschützung von Ethylester **160c**. Reaktionsbedingungen: a) CsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O, THF/H<sub>2</sub>O, rt, 1 h; b) *p*TsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O, MeCN, rt, 24 h; c) EDC  $\times$  HCl, HOBt  $\times$  H<sub>2</sub>O, DIPEA, THF, rt, 24 h.

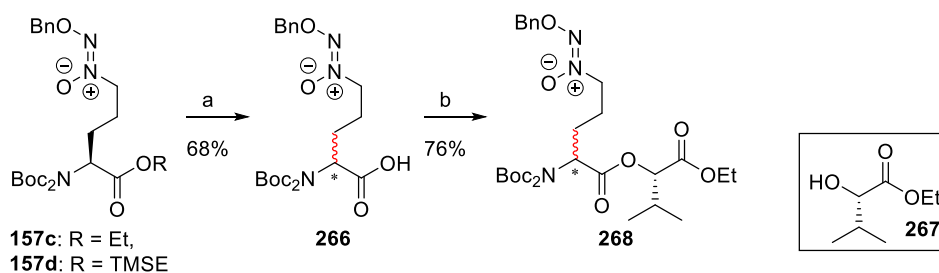
Durch die Verwendung von Lithiumhydroxyd konnte zwar im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohprodukts auch hier erfolgreich die Abwesenheit der Signale des Ethylesters beobachtet werden, gleichzeitig lag aber ein doppelter Datensatz vor (Tabelle 10, Eintrag 1). Der Einsatz

anderer Basen wie Natriumhydroxyd oder Cäsiumhydroxydmonohydrat führte, wie auch bei der Entschützung von **157c** zu Säure **266**, lediglich zur Zersetzung des Edukts (Tabelle 10, Eintrag 2-3).

Tabelle 10. Getestete Reaktionsbedingungen zur Entschützung von Ethylester **160c** zu Säure **265**.

#	Reagenzien	Lösungs- mittel	T	t	Anmerkung
1	LiOH	MeOH/H <sub>2</sub> O	rt	4 h	doppelter Datensatz im <sup>1</sup> H NMR-Spektrum des Rohprodukts
2	CsOH × H <sub>2</sub> O	THF/H <sub>2</sub> O	rt	1 h	Zersetzung
3	NaOH	MeOH/H <sub>2</sub> O	rt	18 h	Zersetzung

Um die Beobachtungen zu bestätigen und auszuschließen, dass die Oxazolineinheit in **160c** das Problem darstellte, wurde die aus der Entschützung von **157c** mit Lithiumhydroxyd hervorgehende Säure **266** mit dem literaturbekannten Alkohol **267**, der aus der Synthese von Tetramsäure **240** zur Verfügung stand, verestert (siehe Schema 74).



Schema 74. Entschützung von **157c** mit LiOH und anschließende Veresterung der Säure mit Alkohol **267**. Reaktionsbedingungen: a) LiOH, MeOH/H<sub>2</sub>O, rt, 24 h; b) **267**, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt<sub>3</sub>, DMAP, Toluol, rt, 90 Min.

Bereits hier wies das erhaltene Rohprodukt einen doppelten Datensatz im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum auf (siehe Abbildung 15, rot). Durch das Einbringen eines zweiten Stereozentrums ins Molekül waren bei der Veresterung also Diastereomere entstanden, was die Vermutung bestätigte, dass es bei der Entschützung von Ester **157c** zu Säure **266** ebenfalls zum Verlust der Stereoinformation gekommen war.

Um weiterhin die Orthogonalität zwischen dem N- und dem C-Terminus zu gewährleisten und gleichzeitig den Einsatz von starken Basen zu umgehen, kam schließlich der fluoridlabile TMSE-Ester **157d** zum Einsatz. Dieser konnte mit Tetrabutylammoniumfluorid erfolgreich zu Säure **266** entschützt werden. Wurde die bei dieser Reaktion erhaltene Säure, analog zu der in Schema 74 gezeigten Synthesesequenz, mit Alkohol **267** umgesetzt, wies das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum der gebildeten Verbindung nur einen Datensatz auf (siehe Abbildung 15, blau).



Während der Entschützung kam es also nicht zur teilweisen Epimerisierung des Stereozentrums und Verbindung **268** konnte diastereomerenrein dargestellt werden.

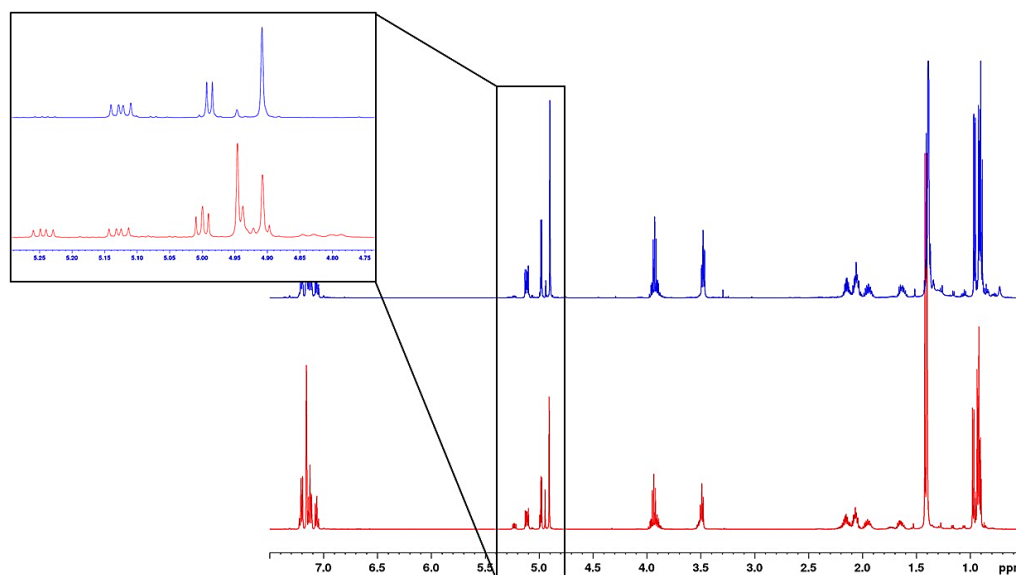
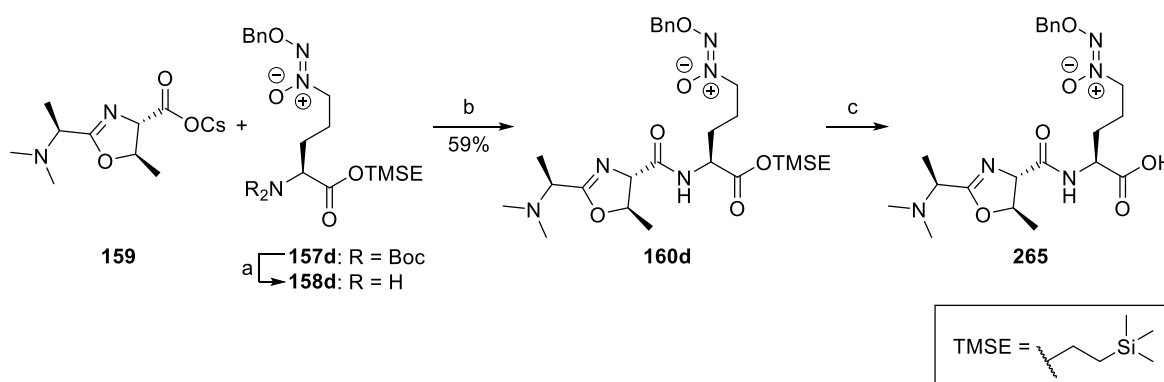


Abbildung 15. Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Spektren von Verbindung **268** nach der Veresterung von Alkohol **267** mit Säure **266** aus der Entschützung von **157c** mit LiOH (rot) und mit Säure **266** aus der Entschützung von **157d** mit TBAF (blau).

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wurde **157d** zunächst Boc-entschützt ( $\rightarrow$  **158d**) und mit Cäsiumsalz **159** zu **160d** verknüpft. Die Peptidkupplung verlief hier mit einer für diese Reaktion erfreulichen Ausbeute von 59%. Bei der anschließenden Entschützung zu **265** zeigte das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohprodukts wie erwartet nur einen Datensatz. Es kam also auch hier nicht zum Verlust der Stereoinformation. Problematisch war jedoch die Aufreinigung von Säure **265**.



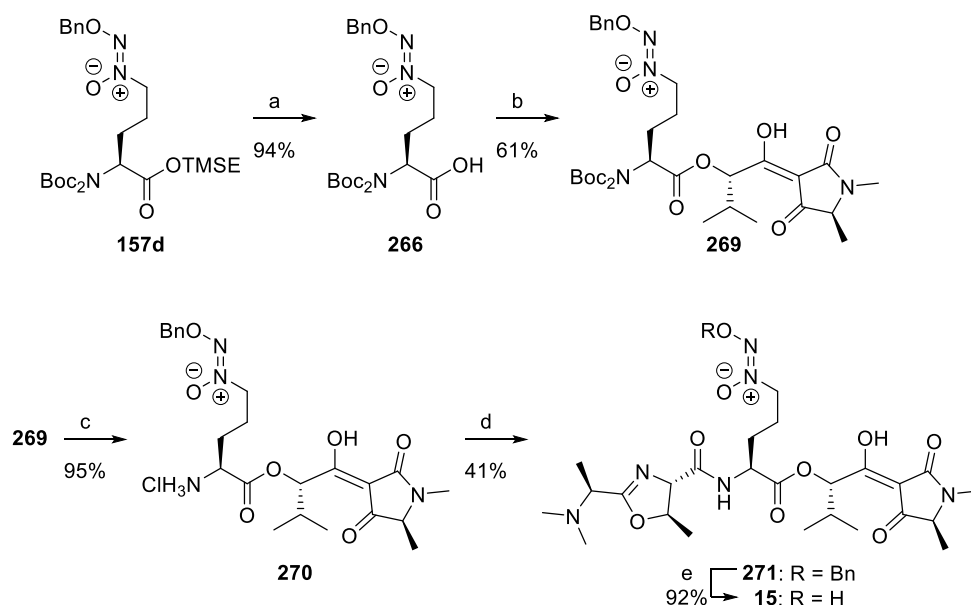
Schema 75. Synthese von Säure **265** ausgehend von TMSE-Ester **157d**. Reaktionsbedingungen: a)  $p\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ , MeCN, rt, 24 h; b) EDC  $\times$  HCl, HOBt  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$ , DIPEA, THF, rt, 24 h; c) TBAF  $\times$  3  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, rt, 3 h.

Im ersten Versuch konnte zunächst kein Produkt isoliert werden, da auf Grund seiner hohen Polarität das gesamte Produkt bei der Extraktion der Reaktionslösung in der wässrigen Phase

verblieb. Diese besaß einen basischen pH-Wert, der durch die vorsichtige Zugabe von 1M HCl auf einen pH-Wert von 7 gebracht wurde, was jedoch nicht ausreichend war, um das Produkt zu extrahieren. Das weitere Ansäuern der wässrigen Phase war auf Grund der säurelabilen Oxazolineinheit nicht möglich. Im zweiten Ansatz wurde daher auf eine extraktive Aufarbeitung verzichtet und zunächst alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Die anschließende Säulenchromatographie lieferte jedoch ebenfalls nicht den gewünschten Aufreinigungserfolg. Zwar konnte eine Fraktion, die Säure **265** enthielt, isoliert werden, diese war aber immer noch stark mit Reaktionsrückständen verunreinigt. Auch der Versuch, das Rohprodukt direkt in der folgenden Veresterung mit Tetransäure **240** umzusetzen, scheiterte. Die Verknüpfung der Bausteine in dieser Reihenfolge war also nicht zielführend, wenngleich TMSE-Ester **160d** in guten Ausbeuten dargestellt und auch die Entschützung zu Säure **265** ohne den Verlust der Stereoinformation realisiert werden konnte.

Die Orthogonalität der gewählten Schutzgruppen in **157d** ermöglichte es jedoch, parallel die Möglichkeit einer Verknüpfung der Bausteine in umgekehrter Reihenfolge zu testen. Es sollte also erst Tetransäure **240** an den Mittelbaustein angeknüpft und als letzter Baustein Oxazolin **112** an das Molekül angebracht werden. Diese Syntheseroute ist in Schema 76 abgebildet. Hierbei wurde der TMSE-Ester **157d** mit Tetrabutylammoniumfluorid zu Säure **266** entschützt. Da hier die Oxazolineinheit noch nicht an den Modellmittelbaustein angeknüpft war, konnte die wässrige Phase ohne Probleme angesäuert und Säure **266** bereits nach der Extraktion in zufriedenstellender Reinheit isoliert werden. Letzte Syntheserückstände ließen sich zudem auch durch die anschließende Säulenchromatographie auf Umkehrphase (RP-C18) abtrennen. Die enantiomerenreine Säure **266** wurde dann mit 3-Acyltetransäure **240** zunächst unter STEGLICH-HASSNER-Bedingungen verestert, wobei das gewünschte Produkt nur in Spuren isoliert werden konnte. Die Synthese unter YAMAGUCHI-Bedingungen lieferte letztendlich das gewünschte Produkt **269** mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 61%. Analog zur Boc-Entschützung von Modellmittelbaustein **157d** zu **158d** wurde versucht **269** in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure zu **270** zu entschützen. Anders als erwartet, konnte kein Produkt isoliert werden und es war nur Zersetzung beobachtbar. Der Einsatz von TFA ermöglichte zwar die Abspaltung der Boc-Schutzgruppen, das gebildete TFA-Salz reagierte aber nicht in der nachfolgenden Peptidkupplung. Erfolgreich war schließlich die Verwendung von konzentrierter Salzsäure in EtOAc, wobei das erhaltene Hydrochlorid direkt in der nachfolgenden Peptidkupplung eingesetzt werden konnte. Für die Synthese von **271** aus **270** und **159** wurden identische Reaktionsbedingung gewählt wie sie auch für die weiter oben beschriebene erfolgreiche Kupplung von Modellmittelbaustein **158d** und dem Cäsiumsalz **159**

des Oxazolinbausteins (vgl. Schema 75) verwendet wurden. Das nach wässriger Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wies erfreulicherweise im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum neben deutlichen Verunreinigungen auch alle für das Produkt erwarteten Signale auf und die HPLC-MS-Messungen zeigten einen Hauptpeak mit der erwartete Masse. Die Aufreinigung des sehr polaren und empfindlichen Produkts gestaltete sich jedoch äußerst schwierig.



Schema 76. Finale Syntheseroute zur Verknüpfung der Bausteine. Reaktionsbedingungen: a) TBAF  $\times$  3 H<sub>2</sub>O, THF, rt, 3 h; b) **240**, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt<sub>3</sub>, DMAP, Toluol, rt, 90 Min; c) HCl (konz.), EtOAc, rt, 20 Min; d) **159**, EDC  $\times$  HCl, HOBT  $\times$  H<sub>2</sub>O, DIPEA (festphasengebunden), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 24 h; e) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/1M NaOH, rt, 2 h.

Normalerweise kann sowohl überschüssiges DIPEA als auch das während der Reaktion aus EDC entstehende Harnstoffderivat durch wässrig-saure Extraktion entfernt werden. Da aber, wie bereits beschrieben, das Oxazolinfragment äußerst säureempfindlich ist, wurde hier lediglich gegen gesättigte Natriumchloridlösung extrahiert. Die vollständige Aufreinigung sollte dann mittels Säulenchromatographie erfolgen. Alle Versuche, das geschützte Modellsystem **271** nach der Darstellung unter Verwendung von DIPEA, HOBT  $\times$  H<sub>2</sub>O und EDC  $\times$  HCl säulenchromatographisch aufzureinigen, sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Mit keiner Methode konnte jedoch eine zufriedenstellende Aufreinigung erzielt werden.

Wenig überraschend zersetzte sich das Produkt beim Kontakt mit Kieselgel oder durch den Zusatz von Säure zum Laufmittel (Tabelle 11, Eintrag 1 und 4). Das Zusetzen von Ameisensäure zum Laufmittel hatte sich im Vorfeld bei der säulenchromatographischen Aufreinigung von Verbindungen **266**, **269** und **270** über inverse Phase als vorteilhaft erwiesen. Vor allem wenn ein 3-Acyltetramsäuremotiv im Molekül enthalten ist, kann so das Tautomerieverhalten minimiert und die Produktbande deutlich verschärft werden. Auch der

Einsatz von neutralem Aluminiumoxid, das erfolgreich für die Aufreinigung von vollständig geschütztem Modellmittelbaustein **157d** verwendet worden war, führte hier ausschließlich zur Zersetzung (Tabelle 11, Eintrag 3).

Tabelle 11. Verwendete Methoden zur Aufreinigung von Verbindung **271**.

#	Stationäre Phase	Mobile Phase	Anmerkung
1	SiO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	Zersetzung
2	SiO <sub>2</sub> (deaktiviert)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH	Keine Aufreinigung
3	Alox (neutral)	CHCl <sub>3</sub>	Zersetzung
4	RP-C18	MeCN/H <sub>2</sub> O (+0.1% HCOOH)	Zersetzung
5	RP-C18	MeCN/H <sub>2</sub> O	Produkt gelöst in Startgradienten auf Säule aufgetragen Keine Aufreinigung; Produkt eluiert über die gesamte Länge der Säule
6	RP-C18	MeCN/H <sub>2</sub> O	Produkt auf Kieselgel aufrotiert zum Austragen auf die Säule Schlechte Aufreinigung; Produkt eluiert über die gesamte Länge der Säule
7	RP-C18	MeCN/H <sub>2</sub> O (+0.1% NEt <sub>3</sub> )	Schlechte Aufreinigung; Produkt eluiert über die gesamte Länge der Säule

Alle anderen Methoden, die unter neutralen bis basischen Bedingungen durchgeführt wurden, führten zwar nicht zur Zersetzung, aber auch nicht zu einer Aufreinigung des Produkts (Tabelle 11, Eintrag 2 und 5 - 7). Auffällig war hierbei, dass nicht nur das Produkt über die gesamte Länge der Säule eluierte, die Produktbande also extrem breit war, sondern auch DIPEA in allen gesammelten Fraktionen als deutliche Verunreinigung auftrat. DIPEA stellte also den größten Störfaktor während der Säulenchromatographie dar. Die Verwendung von festphasengebundenem DIPEA löste dieses Problem. Es konnte nach der Reaktion einfach abfiltriert werden, wodurch das Abtrennen auch ohne wässrig-saure Extraktion möglich und die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (RP-C18, MeCN:H<sub>2</sub>O = 5:95 → 40:60) schließlich erfolgreich war. Das geschützte Modellsystem **271** konnte dadurch mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 41% in sehr guter Reinheit isoliert werden. Die abschließende Entschützung zu Modellsystem **15** verlief ohne Probleme mit einer Ausbeute von 92%. Die erhaltenen NMR-Spektren waren in sehr guter Übereinstimmung mit denen des

isolierten Naturstoffs JBIR-141 (**13**). Sie sind in Tabelle 12 gegenüber gestellt. Die Nummerierung der Moleküle für die Zuordnung der Positionen ist in Abbildung 16 gezeigt.

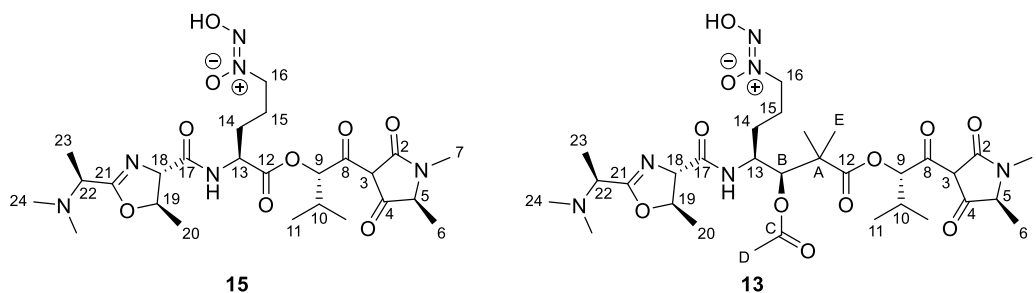


Abbildung 16. Nummerierung des Modellsystems **15** und des Naturstoffs JBIR-141 (**13**) für die Zuordnung der Signale.

Zielverbindung **15** konnte somit erfolgreich mit einer Gesamtausbeute von 21% über sechs Stufen – Entschützung und Kupplung der Bausteine sowie finale Entschützung – ausgehend von Oxazolinmethylester **137a**, TMSE-geschütztem Modellmittelbaustein **157d** und 3-Acyltetramsäure **240** dargestellt werden.

Tabelle 12. Vergleich der NMR-Daten von Modellsystem **15** mit denen des isolierten Naturstoffs JBIR-141 (**13**). Die Spektren wurden jeweils in CD<sub>3</sub>OD bei 500 MHz (<sup>1</sup>H) bzw. 125 MHz (<sup>13</sup>C) aufgenommen und auf die Resonanzsignale der Restprotonen (3.31 ppm) für die <sup>1</sup>H NMR-Spektren und die <sup>13</sup>C-Signale des Lösungsmittels (49.00 ppm) für <sup>13</sup>C NMR-Spektren kalibriert.

#	Position	Modellsystem <b>15</b>		JBIR-141 ( <b>13</b> )	
		$\delta_c$	$\delta_H$ , mult ( <i>J</i> in Hz)	$\delta_c$	$\delta_H$ , mult ( <i>J</i> in Hz)
<b>1</b>	2	175.2		173.9	
<b>2</b>	3	100.1		101.4	
<b>3</b>	4	195.9		197.8	
<b>4</b>	5	61.7	3.48, m	62.4	3.55, q (7.0)
<b>5</b>	6	16.1	1.25, d (6.8)	16.0	1.25, d (7.0)
<b>6</b>	7	26.6	2.85, s	26.6	2.91, s
<b>7</b>	8	190.3		192.6	
<b>8</b>	9	79.8	5.96, br	80.5	6.15, d (3.0)
<b>9</b>	10	32.9	2.07, m	33.1	2.18, ülap.
<b>10</b>	11	16.6/20.6	1.04, m; 0.76, m	16.7/20.6	1.05, d (7.0); 1.06, d (7.0)
<b>11</b>	12	178.1		172.2	
<b>12</b>	A			47.2	
<b>13</b>	B			79.0	5.56, d (9.5)
<b>14</b>	C			172.2	
<b>15</b>	D			20.8	2.14, s
<b>16</b>	E			26.2/17.1	1.13, s; 1.03, s
<b>17</b>	13	53.4	4.62-4.19, m	50.9	3.93, ülap.
<b>18</b>	14	30.8	1.90, ülap.; 1.72, ülap.	30.5	1.77, ülap.; 1.26, ülap.
<b>19</b>	15	24.5	1.90, ülap.	22.6	1.75, ülap.; 1.75, ülap.
<b>20</b>	16	59.0	3.98, m	57.5	3.95, ülap.; 3.90, ülap.
<b>21</b>	17	172.6		172.2	
<b>22</b>	18	75.7	4.26, m	75.0	3.68, d (4.5)
<b>23</b>	19	81.2	4.77, m	80.5	4.90, ülap.
<b>24</b>	20	21.5	1.43, m	20.9	1.11, d (6.0)
<b>25</b>	21	171.3		172.4	
<b>26</b>	22	59.3	3.38, m	59.8	3.41, q (7.0)
<b>27</b>	23	15.6	1.32, m	15.6	1.34, d (7.0)
<b>28</b>	24	42.2	2.33, s	42.8	2.34, s

### 3.3.2.5 Beiträge zur Synthese der Mittelbausteine **238** und **239** sowie der Naturstoffe

Nach der erfolgreichen Synthese von Modellsystem **15** wurde nun die etablierte Schutzgruppenstrategie auf die Synthese der für die Naturstoffe JBIR-141 und JBIR-142 benötigten Mittelbausteine übertragen. Daraus ergaben sich die in Abbildung 17 gezeigten Mittelbausteine **238** und **239**. Analog zum Modellmittelbaustein **157d** sollte die Aminogruppe zweifach Boc-geschützt vorliegen, die Säure als TMSE-Ester mitgebracht werden und die *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktion eine Benzylschutzgruppe an *O*<sup>2</sup> tragen.

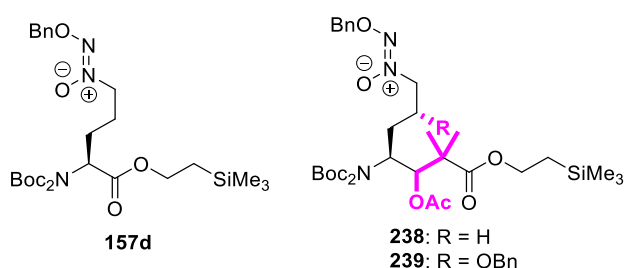
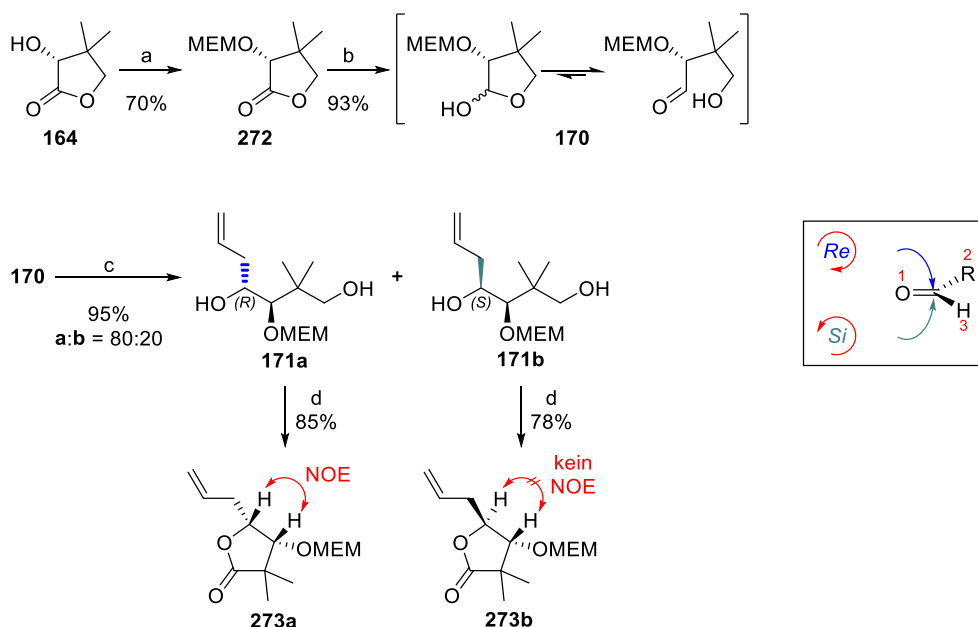


Abbildung 17. In der finalen Synthese von Modellsystem **15** verwendeter Modellmittelbaustein **157d** und daraus für die Synthese von JBIR-141 und JBIR-142 resultierende Mittelbausteine **238** und **239**.

Das zusätzliche Stereozentrum in JBIR-142, und somit auch in **239**, sollte ebenfalls eine Benzylschutzgruppe tragen, die dann bei der finalen Entschützung zusammen mit der Benzylschutzgruppe der *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe in einem Schritt abgespalten werden sollte.

Zunächst wurde, wie in der von WUNDER vorgeschlagenen Syntheseroute (siehe Kapitel 2.3.2.3), *R*-Pantolacton (**164**) an der Hydroxygruppe MEM-geschützt. Die MEM-Schutzgruppe hatte sich im Vergleich mit anderen Schutzgruppen wie TMS oder TIPS in der nachfolgenden GRIGNARD-Reaktion zum Aufbau von Schlüsselverbindung **171** als vorteilhaft erwiesen, um einen Überschuss des gewünschten Diastereomer **171a** zu erhalten. Die Reihenfolge, in der die Reagenzien für die MEM-Schützung zugegeben wurden, war hier entscheidend. Legte man zuerst Natriumhydrid in THF vor und gab dann den Alkohol portionsweise zu, kam es zur Epimerisierung des Stereozentrums. Dies war nicht der Fall, gab man Natriumhydrid zu einer Lösung des Alkohols in THF. Das geschützte Lacton **272** wurde mit DIBAL-H nicht stereoselektiv zu Lactol **170** reduziert, das in einem Gleichgewicht mit dem entsprechenden offenkettigen Aldehyd vorlag. Das Gleichgewicht war dabei deutlich auf die Seite des Lactols verschoben. In der nachfolgenden GRIGNARD-Reaktion sollte die Aldehydform mit Allylmagnesiumchlorid zu Schlüsselverbindung **171** reagieren.

Theoretisch war dabei ein Angriff des Nucleophils sowohl von der *Re*- also auch von der *Si*-Seite der Carbonylverbindung und somit die Bildung beider Diastereomere **171a** und **171b** denkbar. Von diesen beiden war für die geplante Synthese zu den Mittelbausteinen **238** und **239** nur **171a**, das durch den Angriff an die *Re*-Seite entsteht, von Nutzen (vgl. Schema 77).



Schema 77. Synthese von Schlüsselbaustein **171**. Reaktionsbedingungen: a) MEMCl, NaH, THF, rt, ü.N.; b) DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 20 Min; c) Allylmagnesiumchlorid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 35 °C, 3 h; d) TEMPO, BAIB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 24 h.

Verbindung **170** weist eine  $\alpha$ -Alkoxy-Gruppe auf, was dafür spricht, dass der bevorzugte Übergangszustand während der GRIGNARD-Reaktion, wie in Abbildung 18 gezeigt, durch Chelatisierung stabilisiert wird. In Abhängigkeit von der Größe der Reste kommt es dabei zum Angriff des Nucleophils von der sterisch weniger gehinderten Seite. Die Position des kleineren Rests ( $R_S$ ) gibt also an, ob der Angriff an der *Re*- (Abbildung 18, blau) oder an der *Si*-Seite (Abbildung 18, grün) erfolgt.<sup>[200]</sup>

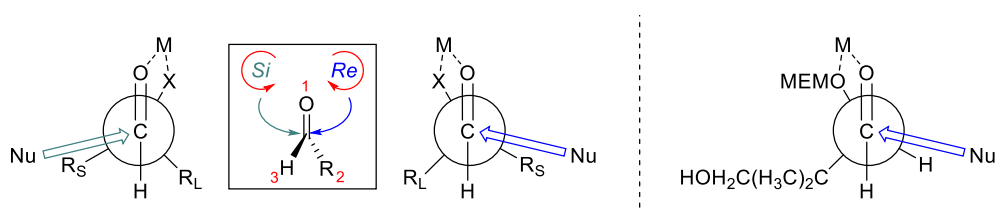


Abbildung 18. Theoretisch mögliche chelat-kontrollierte Übergangszustände während der GRIGNARD-Reaktion für einen Angriff von der *Re*- oder *Si*-Seite und hier postulierter bevorzugter Übergangszustand mit Angriff von der *Re*-Seite.

Die Stereoselektivität während der GRIGNARD-Reaktion ist auf Grund der höheren Reaktivität für Aldehyde im Allgemeinen schlechter als für Ketone.<sup>[200]</sup> Dennoch sollte es für die Aldehydform des Lactols **170** zur Chelatisierung durch die Carbonylgruppe und die

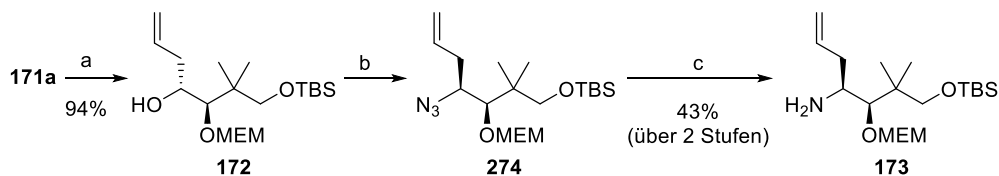


benachbarte MEM-geschützte Hydroxygruppe kommen. Dadurch ergibt sich für Aldehyd **170** die auf der rechten Seite von Abbildung 18 gezeigte Anordnung. Das Proton stellt den kleineren Rest ( $R_S$ ), die verzweigte Alkylkette den größeren Rest ( $R_L$ ) dar. Der Angriff sollte daher bevorzugt auf die *Re*-Seite des Moleküls erfolgen und überwiegend das gewünschte Diastereomer **171a** entstehen. In der Literatur ist allerdings auch bekannt, dass eine Vorhersage über klassische Modelle bei Allylmagnesiumverbindungen oft schwierig ist und das Vorliegen eines zyklischen Halbacetals die Stereoselektivität zusätzlich verschlechtert.<sup>[200]</sup> Dies stimmt leider auch mit den von WUNDER während der GRIGNARD-Reaktion unter optimierten Bedingungen erzielten Ergebnissen überein. Entgegen der aus dem Übergangszustand erwarteten guten Stereoinduktion entstanden beide Diastereomere **171a** und **171b** in einem Verhältnis von lediglich 60:40 zu Gunsten der gewünschten Verbindung **171a**. Da die entstehenden Diastereomere jedoch säulenchromatographisch gut trennbar waren, war dieses Ergebnis zunächst akzeptabel. Die Konfiguration konnte durch Oxidation zu den Lactonen **273a** und **273b** und anschließende 1-dimensionale NOE-Differenz-Experimente aufgeklärt werden (siehe Schema 77). Wenig überraschend war auch, dass die Verwendung anderer Lösungsmittel wie THF nicht erfolgreich war, um das Diastereomerenverhältnis weiter zu optimieren. In der Regel werden eher nicht-komplexierende Lösungsmittel wie z.B. das auch hier verwendete Dichlormethan eingesetzt, um die Selektivität während der chelatkontrollierten GRIGNARD-Reaktion zu erhöhen.<sup>[200]</sup> Die von WUNDER vorgeschlagenen optimierten Reaktionsbedingungen waren also die Verwendung von  $CH_2Cl_2$  und eine Reaktionstemperatur von  $-40\text{ °C}$ , wobei sich die von ihr getesteten Variationen der Temperatur auf eine Spanne von  $-78$  bis  $0\text{ °C}$  beschränkten.

Erfreulicherweise konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch Erhöhung der Reaktionstemperatur eine deutliche Verbesserung sowohl der Ausbeute als auch des Diastereomerenverhältnisses zu Gunsten der gewünschten Verbindung **171a** erzielt werden. Während niedrige Temperaturen unter  $-40\text{ °C}$  dazu führten, dass die Reaktion auch bei langen Reaktionszeiten von bis zu fünf Tagen nicht vollständig ablief, führte eine Temperaturerhöhung auf  $35\text{ °C}$  zur Steigerung der Gesamtausbeute auf 95% (Lit.<sup>[139]</sup>: 81%) und ein Diastereomerenverhältnis von 80:20 (Lit.<sup>[139]</sup>: 60:40). Eine weitere Erhöhung der Temperatur auf  $60\text{ °C}$  führte bei gleichbleibend guten Ausbeuten wieder zu einer Verschlechterung des Verhältnisses.

Der nun durch die optimierten Reaktionsbedingungen in guten Ausbeuten erhaltene einfachgeschützte Triol **171a** wurde dann, wie in Schema 78 dargestellt, selektiv am primären

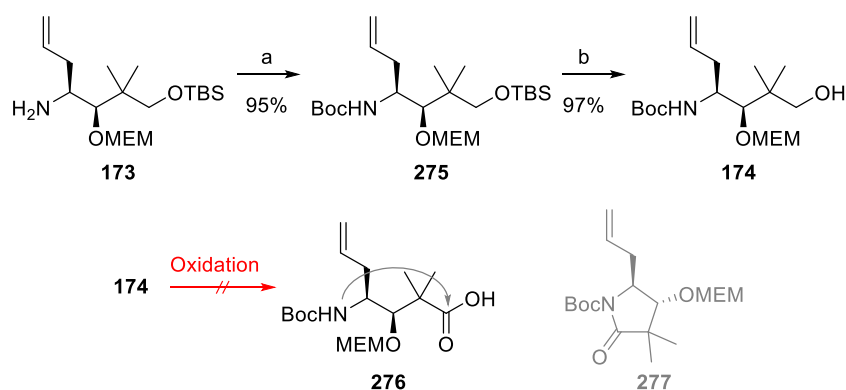
Alkohol mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol mit einer Ausbeute von 94% zu Verbindung **172** geschützt.



Schema 78. Synthese von Amin **173** ausgehend von diastereomerenreinem, monogeschütztem Triol **171a**. Reaktionsbedingungen: a) Imidazol, TBSCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 20 h; b) PPh<sub>3</sub>, DIAD, DPPA, THF, rt, ü.N.; c) PPh<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, THF, rt, 2 d.

Unter Inversion der Konfiguration wurde unter MITSUNOBU-Bedingungen mit DPPA als Azidquelle die ungeschützte sekundäre Hydroxygruppe in **172** in Azid **274** überführt. Dieses besaß nun die richtige Konfiguration der Stereozentren, identisch mit den Konfigurationen der Naturstoffe. Die STAUDINGER-Reduktion lieferte das gewünschte Amin **173** mit einer Ausbeute von 43% über die zwei beschriebenen Stufen.

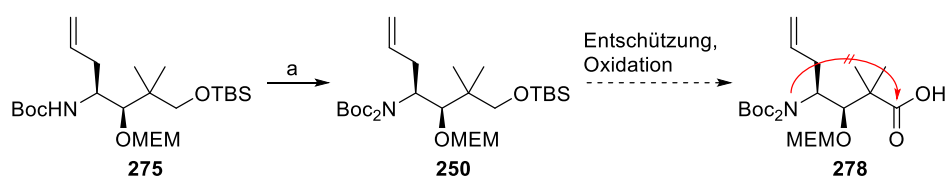
Der von WUNDER bereits teilweise etablierte Synthesepfad sah nun vor, das Amin **173** in Gegenwart von Boc<sub>2</sub>O und Triethylamin einfach Boc zu schützen ( $\rightarrow$  **275**) und selektiv den primären Alkohol mit TBAF zu **174** zu entschützen. Dies gelang in einer Ausbeute von 92% über zwei Stufen. Bei der anschließenden, von WUNDER aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführten Oxidation von **174** unter Verwendung von TEMPO und BAIB konnte Säure **276** jedoch nicht isoliert werden. Stattdessen kam es ausschließlich zur Bildung von Lactam **277**. Auch der Einsatz von PDC als Oxidationsmittel führte zu einem identischen Ergebnis. Die harschen Bedingungen während der JONES-Oxidation mit CrO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hingegen führten zur vollständigen Zersetzung.



Schema 79. Synthese von Alkohol **174** und das beim Versuch der Oxidation statt Säure **276** gebildete Produkt **277**. Reaktionsbedingungen: a) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, MeOH, rt, 20 h; b) TBAF, THF, rt, 24 h.

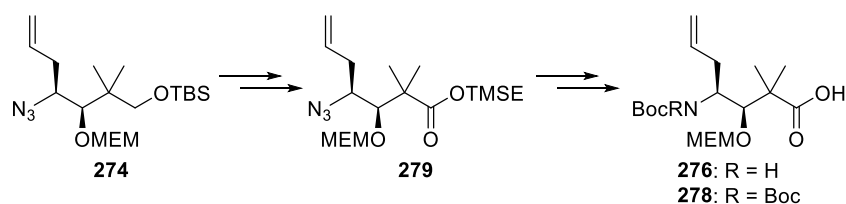
Bei dem Versuch, Alkohol **174** mit einem Äquivalent DESS-MARTIN-Periodinan zunächst nur zum Aldehyd zu oxidieren, kam es hauptsächlich zur Bildung des Lactams bei einem unvollständigen Umsatz. Die Zugabe von mehr DMP zur Reaktionslösung führte schließlich auch hier dazu, dass ausnahmslos Verbindung **277** isoliert wurde. Alle Versuche Lactam **277** wieder zu Säure **276** zu öffnen und/oder direkt zu verestern, scheiterten.<sup>[201,202]</sup>

Die Einführung einer zweiten Boc-Schutzgruppe am Mittelbaustein hatte sich schon bei der Synthese des Modellsystems **15** als sinnvoll erwiesen. Auch hier könnte sie den entscheidenden Vorteil bringen, da nach der Oxidation von Verbindung **250** zu Säure **278** keine Zyklisierung mehr möglich wäre (vgl. Schema 80). Die Reaktionsbedingungen, die während der Synthese von **15** erfolgreich verwendet worden waren, führten hier jedoch nicht zu einem Umsatz. Durch den Einsatz von Boc<sub>2</sub>O und DMAP in MeCN konnte nur einfach Boc-geschütztes Edukt **275** reisoliert werden. Auch die Zugabe von Triethylamin führte zu keiner Verbesserung. Vielversprechender war die Verwendung der starken Base *n*BuLi in Gegenwart von Boc<sub>2</sub>O in THF.<sup>[203,204]</sup> Eine erste Testreaktion zeigte einen vollständigen Umsatz im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohprodukts. Bei der anschließenden Säulenchromatographie kam es jedoch zur Zersetzung.



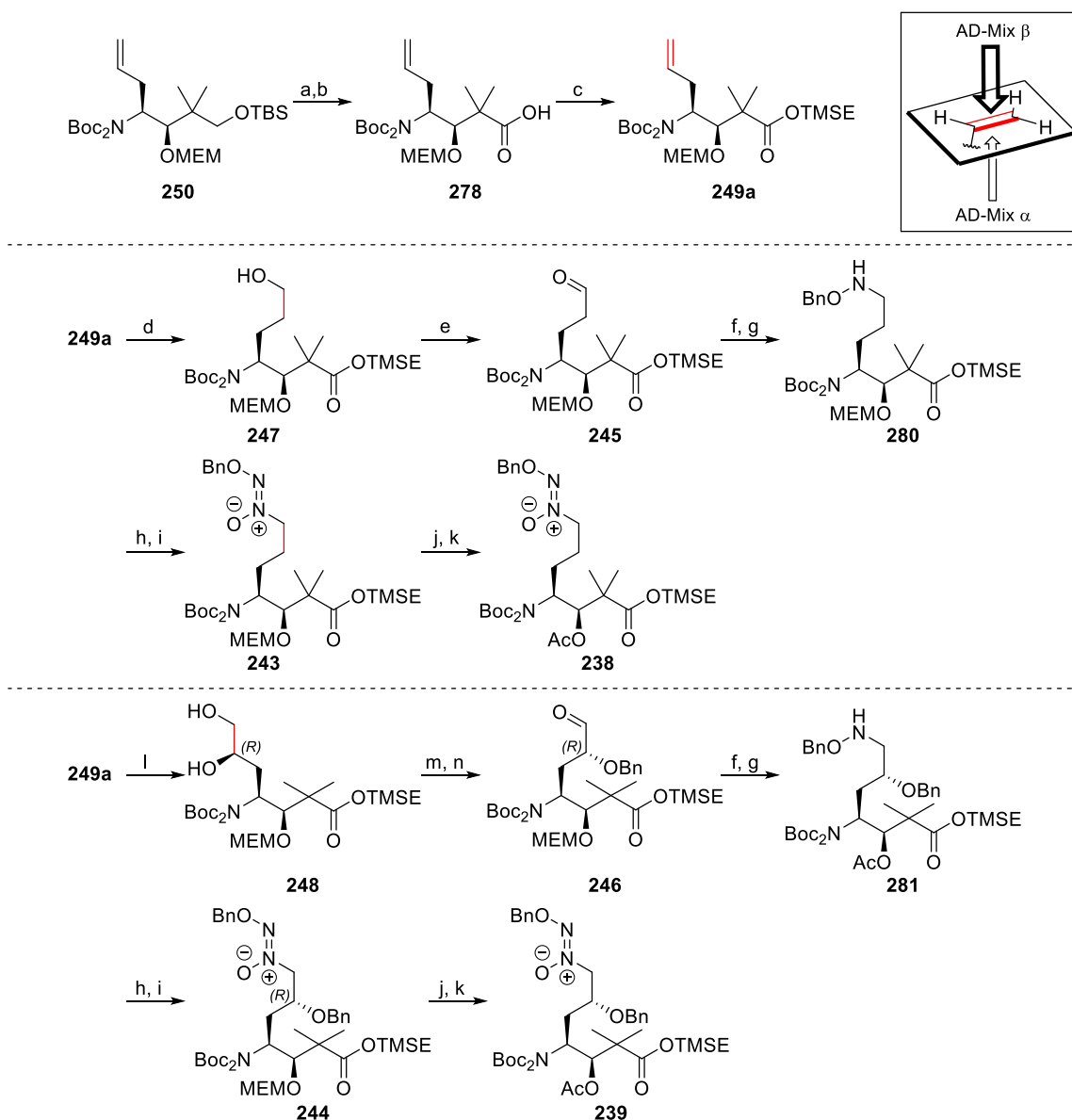
Schema 80. Mögliche Syntheseroute zur doppelt Boc-geschützten Säure **278**. Reaktionsbedingungen:  
a) *n*BuLi, Boc<sub>2</sub>O, THF, rt, ü.N.

Aus zeitlichen Gründen konnte der Versuch leider nicht wiederholt oder optimiert werden. Eine gute Möglichkeit wäre jedoch das Rohprodukt von Verbindung **250** in Anlehnung an Literatur<sup>[204]</sup> ohne säulenchromatographische Aufreinigung direkt am primären Alkohol zu entschützen und zur gewünschten Säure **278** zu oxidieren. Sollten diese Versuche zur Synthese von Säure **278** fehlschlagen, wäre auch die in Schema 81 skizzierte Manipulation von Azid **274** eine Möglichkeit zur Darstellung von Säure **276** bzw. **278**.



Schema 81. Mögliche Synthese von Säure **276** oder **278** für die Synthese der Mittelbausteine **238** und **239**.

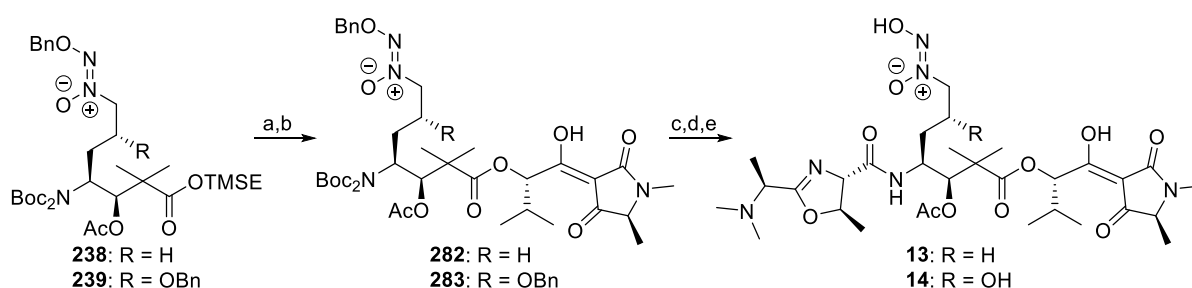
Auch die noch ausstehenden Reaktionen zur Fertigstellung der Mittelbausteine **238** und **239** ausgehend von Verbindung **250** konnten aus zeitlichen Gründen leider nicht mehr realisiert werden. Verbindung **250** müsste, wie schon erwähnt, am primären Alkohol zunächst entschützt und im Anschluss daran z.B. mit PDC zu Säure **278** oxidiert werden. Die Schützung zum TMSE-Ester **249a** sollte analog zur Synthese von Modellmittelbaustein **157d** durchführbar sein. Durch Funktionalisierung der Doppelbindung wäre dann die Unterscheidung zwischen den beiden Mittelbausteinen **238** und **239** möglich.



Schema 82. Geplante Synthese zur Fertigstellung der Mittelbausteine **238** und **239** ausgehend von bereits synthetisierter Verbindung **250**. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF; b) PDC, DMF; c) EDC × HCl, DMAP, TMSEOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) 9-BBN, THF, dann NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; e) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) BnO-NH<sub>2</sub> × HCl, 4 Å Molsieb, THF; g) NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, pH = 2-3; h) *n*BuONO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Lichtausschluss; i) 1. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; 2. BnBr, NEt<sub>3</sub>, EtOAc; j) ZnBr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; k) AcCl, DMAP, Pyridin; l) AD-Mix β (K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL), *t*BuOH/H<sub>2</sub>O; m) Trichlorisocyanursäure, TEMPO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; n) BnBr, NEt<sub>3</sub>, EtOAc.

Für die Synthese von **238** ohne zusätzliches Stereozentrum wäre eine Hydroborierung zu Alkohol **247** zielführend.<sup>[205]</sup> Die Oxidation des gebildeten Alkohols zum entsprechenden Aldehyd **245** wäre durch den Einsatz von DMP möglich. Die zusätzliche Hydroxygruppe des *R*-konfigurierten Stereozentrums in **239** sollte durch asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung unter der Verwendung von AD-Mix  $\beta$  aufgebaut werden.<sup>[206]</sup> Die selektive Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd<sup>[207-209]</sup> und die anschließende Benzylschützung der verbleibenden Hydroxygruppe ergäbe Verbindung **246**. Der Aufbau der *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe könnte dann in Übereinstimmung mit der Synthese des Modellsystems **15** erfolgen. Die beiden Aldehyde **245** und **246** müssten zunächst in die entsprechenden Imine überführt und anschließend zu den Aminen **280** und **281** reduziert werden. *N*-Nitrosierung und Umschützung der Benzylschutzgruppe von  $O^1$  nach  $O^2$  der *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe sollte dann **243** und **244** liefern. Die MEM-Schutzgruppe könnten durch selektive Entschützung<sup>[190-192]</sup> entfernt und die gewünschten Mittelbausteine **238** und **239** schließlich durch Acetylierung erhalten werden.

Nach erfolgreicher Synthese der Mittelbausteine **238** und **239** sollte die Verknüpfung der Bausteine miteinander zu den Naturstoffen **13** und **14** in derselben Reihenfolge durchgeführt werden, wie während der Synthese von Modellsystem **15**.

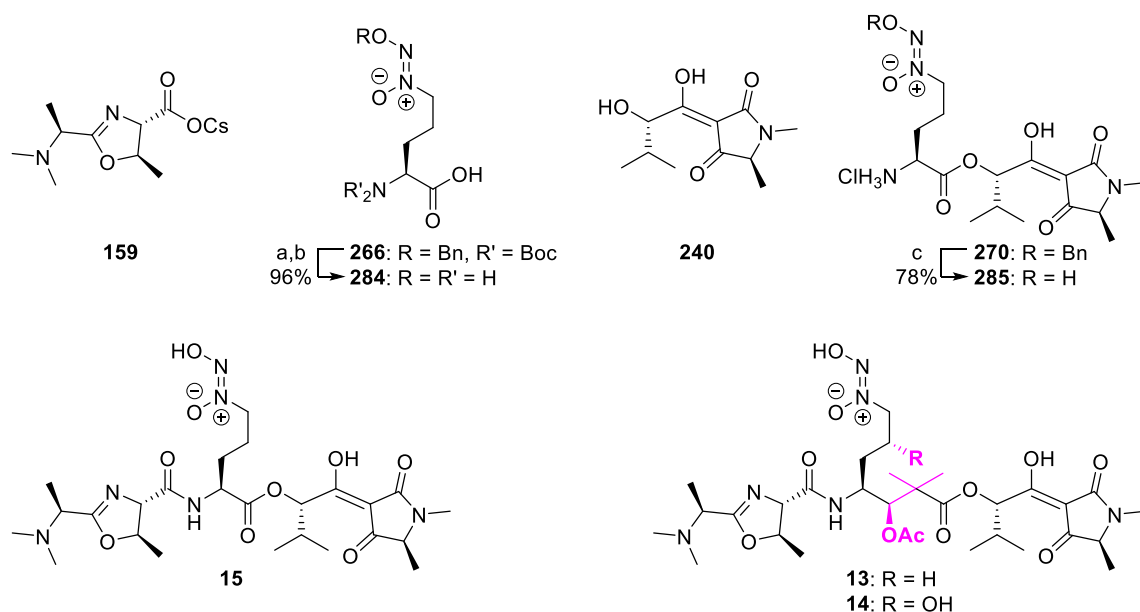


Schema 83. Verknüpfung der Bausteine zu den Naturstoffen **13** und **14** analog zur Synthese des Modellsystems **15**. Reaktionsbedingungen: a) TBAF  $\times$  3 H<sub>2</sub>O, THF; b) **240**, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt<sub>3</sub>, DMAP, Toluol; c) HCl (konz.), EtOAc; d) **159**, EDC  $\times$  HCl, HOBT  $\times$  H<sub>2</sub>O, DIPEA (festphasengebunden), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/1M NaOH.

Zunächst sollten also die Mittelbausteine verseift und die entstehenden Säuren mit Tetramsäurebaustein **240** verestert werden. Die dabei gebildeten Ester **282** und **283** würden dann Boc-entschützt und mit dem Cäsiumsalz **159** zu den geschützten Naturstoffvorläufern verknüpft. Hydrogenolytische Abspaltung der verbleibenden Benzylschutzgruppen würde dann die Zielverbindungen JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) liefern.

### 3.3.3 Bioaktivität des Modellsystems sowie ausgewählter Bausteine

In Kapitel 2.3.2.1 wurde bereits auf die in der Literatur beschriebene zytotoxische Aktivität gegen einige humane Krebszelllinien der Naturstoffe JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) eingegangen.<sup>[26]</sup> Zudem sind viele 3-Acyltetramsäuren bekannt, die antimikrobielle Eigenschaften aufweisen.<sup>[16,18]</sup> Deshalb wurden abschließend die drei Bausteine des Modellsystems (**159**, **240** und **284**) sowie das entschützte Intermediat **285** und das Modellsystem **15** selbst auf ihre Zytotoxizität und ihre antimikrobiellen Eigenschaften hin untersucht. Dies geschah in Zusammenarbeit mit HEDDA SCHREY vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. Wie in Schema 84 dargestellt, wurden für die Tests, wenn nötig, ausgehend von den in Kapitel 3.3.2.4 synthetisierten Zwischenstufen, noch die Schutzgruppen entfernt. Dies konnte in allen Fällen in sehr guten Ausbeuten und ohne nennenswerte Probleme realisiert werden. Leider zeigte keine der getesteten Substanzen inhibierende Effekte auf die Proliferation oder Lebensfähigkeit von menschlichen Gebärmutterhalskrebszellen, L929 Maus-Fibroblasten oder verschiedenen Mikroorganismen.<sup>[210]</sup>



Schema 84. Literaturbekannte zytotoxisch aktive Naturstoffe JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) sowie auf Zytotoxizität und antimikrobielle Aktivität getestete Verbindungen: Cäsiumsalz **159** des Oxazolinbausteins **112**, entschützter Modellmittelbaustein **284**, 3-Acyltetramsäure **240**, entschütztes Intermediat **285** und Modellsystem **15**. Reaktionsbedingungen: a) HCl (konz.), EtOAc, rt, 20 Min; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, rt, 3 h.

Auch wenn die hier getesteten Krebszelllinien nicht mit den von KAWAHARA *et al.* für die Naturstoffe getesteten Zelllinien übereinstimmen, ist vor allem die absolute Inaktivität von

Modellsystem **15** ein Hinweis darauf, dass die fehlende Einheit am zentralen Baustein (Schema 84, **rosa**) essenziell für die biologische Aktivität der Naturstoffe ist.

Überraschend hingegen war die Inaktivität der Verbindungen **15**, **240** und **285** gegenüber der gesamten Gruppe an getesteten Bakterien und Pilzen. Dies ist untypisch für Substanzen, die ein 3-Acyltetramsäuremotiv besitzen.





## 4 Zusammenfassung

Im Allgemeinen sind Naturstoffe chemische Verbindungen, die in lebenden Organismen entstehen und pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Sie können aus ihrem Ursprungsorganismus extrahiert und ihre Struktur und Eigenschaften aufgeklärt werden.<sup>[2]</sup> Schon lange werden sie als Quelle für neue Leitstrukturen für die Medikamentenentwicklung herangezogen, kommen entweder in ihrer unveränderten Form zum Einsatz oder ihre pharmakologische Wirkung wird durch gezielte Veränderung der Struktur beeinflusst.<sup>[3,4]</sup>

Vielversprechende neue Leitstrukturen stellen auch die 2019 von TANG *et al.* entdeckten Fungizide Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**)<sup>[25]</sup> sowie die 2015 von KAWAHARA *et al.* isolierten Foxo3a-Inhibitoren JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) dar.<sup>[26]</sup> Das gemeinsame Strukturmerkmal dieser Naturstoffe ist die 3-Acyltetramsäureeinheit (Abbildung 19, blau), wobei die 3-Acylseitenketten hier, verglichen mit anderen natürlich vorkommenden 3-Acyltetramsäuren, sterisch sehr anspruchsvoll sind. Die beiden Varicidine weisen zudem eine eher ungewöhnliche *cis*-Konfiguration im Decalinsystem und eine Carbonsäure auf, die in dieser Position bisher einmalig in der Natur ist (Abbildung 19, dunkelrot).<sup>[211]</sup> Neben der Tetramsäureeinheit sind in JBIR-141 und JBIR-142 zudem noch das säureempfindliche Oxazolinfragment (Abbildung 19, grün)<sup>[183,185]</sup> und die in der Natur sehr selten vorkommende *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktion (Abbildung 19, orange)<sup>[31,32]</sup> zu erwähnen.

Da in der Literatur nur wenige Methoden zur Darstellung solcher 3-Acyltetramsäuren mit sterisch anspruchsvoller Seitenkette bekannt sind<sup>[16,17,24,35]</sup>, war es ein Ziel dieser Arbeit, neue Synthesewege hierfür zu etablieren. Außerdem sollte ein totalsynthetischer Zugang zu **11** und **12** erarbeitet werden, was gleichzeitig die erste Totalsynthese einer *cis*-konfigurierten 3-Decalinoyltetramsäure darstellen würde. Da die *N*-Nitrosohydroxylamin-Gruppe im Zusammenhang mit Naturstoffsynthesen noch nicht gut untersucht ist, sollte zudem anhand eines Modellsystems eine geeigneten Schutzgruppenstrategie entwickelt werden, die dann auf die Synthese der Naturstoffe **13** und **14** übertragen werden sollte. Im Modellsystem sollte auf

die Acetyl-geschützte Hydroxyfunktion, den quartären Kohlenstoff und im Falle von JBIR-142 auch auf die zusätzliche freie Hydroxyfunktion (Abbildung 19, rosa) verzichtet werden.

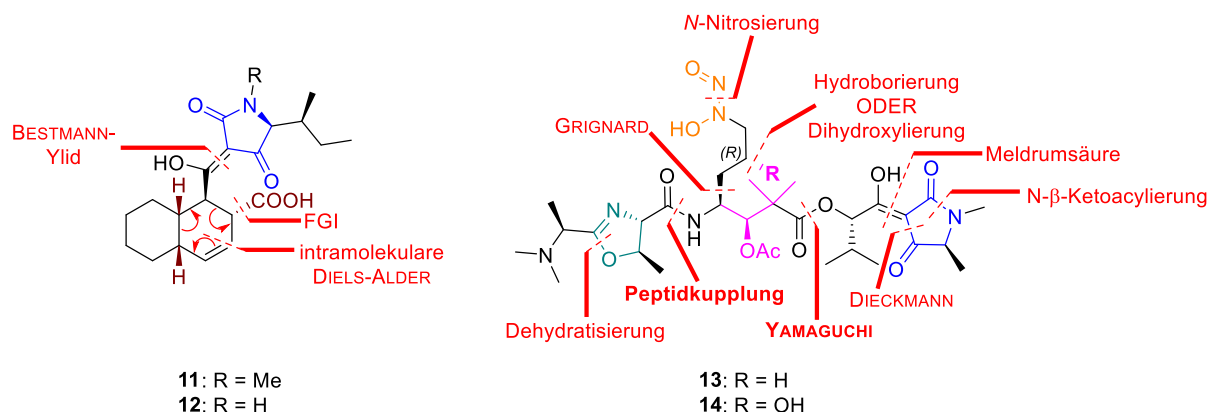


Abbildung 19. Zielstrukturen Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) sowie JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) mit den wichtigsten retrosynthetischen Schnittstellen.

Da die Etablierung neuer Synthesemethoden zu Darstellung von 3-Acyltetramsäuren mit sterisch anspruchsvoller Seitenkette scheiterte, wurde für die Synthese der Naturstoffe jedoch auf literaturbekannte Methoden zurückgegriffen.

Den Schlüsselschritt in der Synthese von Varicidin A (**11**) und Varicidin B (**12**) bildete eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion. Damit diese abläuft, musste die elektronenziehende Säurefunktion zunächst als geschützter Alkohol mitgebracht werden, um eine Deaktivierung des Diensystems zu vermeiden. Um die Bildung der richtigen Konfiguration des aufzubauenden Decalinsystems zu bewirken, sollte zum einen das Dienophil *E*- und beide Doppelbindungen des Diens *Z*-konfiguriert sein. Zum anderen sollte durch geschickte Wahl der LEWIS-Säure während der IMDA eine Rigidisierung des Übergangszustands durch Chelatisierung erreicht werden, sodass der Rest an C-5 der Tetramsäureeinheit zu einer zusätzlichen Stereoinduktion beiträgt. Der für die IMDA benötigte Trien-Vorläufer konnte mit einer Ausbeute von 27% über 6 Stufen erfolgreich dargestellt werden, wobei eine Domino-Additions-WITTIG-Olefinierung unter Verwendung des BESTMANN-Ylid nach SCHOBERT *et al.* den Schlüsselschritt bildete.<sup>[66]</sup> Die anschließende IMDA konnte jedoch weder unter thermischen Bedingungen noch durch LEWIS-Säure-Katalyse induziert werden. Um das Scheitern der IMDA besser zu verstehen, wurden daher vier Testsysteme entwickelt, deren Verhalten während einer IMDA aus zeitlichen Gründen jedoch nicht weiter untersucht werden konnte.

Die beiden Naturstoffe JBIR-141 (**13**) und JBIR-142 (**14**) konnten retrosynthetisch in drei Hauptbausteine untergliedert werden, wobei jeder eine der drei strukturellen Besonderheiten des Moleküls trug. Der Oxazolinbaustein (Abbildung 19, grün) sollte als Carbonsäure in einer Peptidkuppelung mit der Amin-Gruppe des entsprechende Mittelfragments umgesetzt werden.

In einer YAMAGUCHI-Veresterung sollte die Tetransäure (Abbildung 19, blau) als Alkohol mit der Säurefunktion des Mittelbausteins reagieren. Das Oxazolinfragment und die Tetransäureeinheit sollten sowohl für beide Naturstoffe als auch für das zur Etablierung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie verwendete Modellsystem identisch sein, wohingegen das Modellmittelfragment im Vergleich zu den Naturstoff-Mittelfragmenten um die in Abbildung 19 rosa-markierten Teile vereinfacht war.

Die Synthese des Oxazolinbausteins gelang ausgehend von L-Alanin und L-Threonin in 48% über 5 Stufen mit einer Dehydratisierungsreaktion als Schlüsselschritt. Die Tetransäure konnte in 27% über 10 Stufen ausgehend von *N*-Boc-L-alanin und (*S*)-2-Hydroxy-3-methylbutansäure dargestellt werden. Für das Modellsystem wurde der Modellmittelbaustein ausgehend von L-Glutaminsäure in 35% über 10 Stufen erhalten. Auch die Entschützung und Verknüpfung der Bausteine miteinander gelang mit einer Ausbeute von 21% über 6 Stufen. Die Synthese der Mittelbausteine und die zu den jeweiligen Naturstoffen unter Berücksichtigung der anhand des Modellsystems erarbeiteten Schutzgruppenstrategie konnte im Rahmen dieser Arbeit leider nicht finalisiert werden. Es gelang jedoch die Synthese eines Schlüsselbausteins, von dem aus beide Naturstoffe zugänglich sein sollten.

Sowohl das Modellsystem als auch die drei Modellsystembausteine und eine Zwischenstufe, bestehend aus Modellmittelbaustein und Tetransäureeinheit, wurden auf ihre Zytotoxizität und ihre antimikrobiellen Eigenschaften hin untersucht. Keine der getesteten Substanzen zeigte nennenswerte Aktivitäten.



## 5 Summary

In general, natural products are chemical compounds that are produced by living organisms and possess pharmacological properties. They can be extracted from the organism of origin and their structure and properties can be determined.<sup>[2]</sup> Natural products have long been used as a source of new lead structures in drug development, either in their unmodified form or with specific modifications of their structure influencing their pharmacological effects.<sup>[3,4]</sup>

Amongst these promising new lead structures are the fungicides Varicidin A (**11**) and Varicidin B (**12**) which were discovered in 2019 by TANG *et al.*<sup>[25]</sup> and the Foxo3a inhibitors JBIR-141 (**13**) and JBIR-142 (**14**) isolated by KAWAHARA *et al.* in 2015.<sup>[26]</sup> Their common structural characteristic is a 3-acyl tetramic acid (Figure 19, blue) with a 3-acyl sidechain that is sterically more demanding than that of other natural occurring 3-acyl tetramic acids. In addition, the Varicidins show an unusual *cis*-configuration in the decalin system and a carboxylic acid, whose positioning is so far unique in nature (Figure 19, darkred).<sup>[211]</sup> Besides the tetramic acid, JBIR-141 and JBIR-142 possess an acid-sensitive oxazoline moiety (Figure 19, green)<sup>[183,185]</sup> and a *N*-nitrosohydroxylamine function that is very rare in nature (Figure 19, orange).<sup>[31,32]</sup>

Sine only few methods for the synthesis of 3-acyl tetramic acids carrying sterically demanding sidechains are known in literature<sup>[16,17,24,35]</sup>, one aim of this work was to establish a new method for this purpose. In addition, a total synthesis for **11** and **12** should be developed, being the first total synthesis of a *cis*-configured 3-dacalinoyl tetramic acid so far. As the *N*-nitrosohydroxylamine function has not been well studied in the context of natural products synthesis, a suitable protecting group strategy, which could be transferred to the synthesis of

the natural products **13** and **14**, should be evolved using a model system lacking the acetyl-protected hydroxy group, the quaternary carbon and, in case of JBIR-142, the additional hydroxy function (Figure 19, pink).

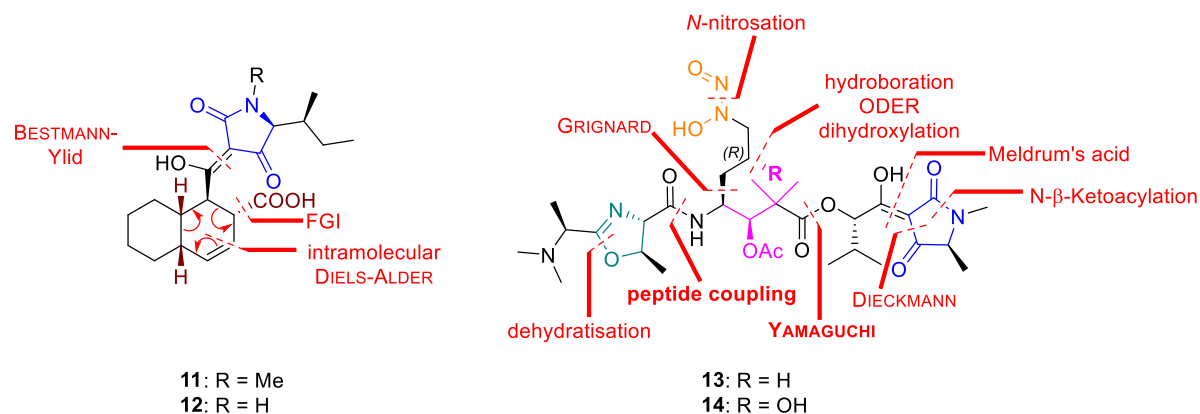


Figure 19 Target structures Varicidin A (**11**) and Varicidin B (**12**) as well as JBIR-141 (**13**) and JBIR-142 (**14**) including the main retrosynthetic disconnections.

Establishing a new protocol for the synthesis of 3-acyl tetramic acids carrying a sterically demanding sidechain failed. Therefore, methods known from literature were used in the natural products syntheses.

Key step in the synthesis of Varicidin A (**11**) and Varicidin B (**12**) was an intramolecular DIELS-ALDER reaction. Therefore, the electron withdrawing carboxylic acid had to be converted to a protected alcohol to avoid the deactivation of the diene. To initiate the formation of the decaline with the right configuration, the dienophile should be *E*- and both double bonds of the diene should be *Z*-configured. In addition, the choice of the right LEWIS acid should rigidise the IMDA transition state by chelatisation to allow the residue at the *C*-5 position of the tetramic acid to add to the stereo induction. The triene needed during the IMDA was synthesised in 27% over 6 steps using the BESTMANN-Ylid in the key domino-addition-WITTIG-olefination following a protocol of SCHOBERT *et al.*<sup>[66]</sup> However, the subsequent IMDA could not be realized neither using thermal conditions nor LEWIS acid catalysis. To understand the failure of the IMDA, four test systems were developed. Due to lack of time, their behaviour in an IMDA could not be evaluated further.

Retrosynthetic analysis of JBIR-141 (**13**) and JBIR-142 (**14**) lead to three main building blocks, each of which carrying one of the specific structural characteristics of the molecules. The oxazoline building block (Figure 19, green) as the carboxylic acid should undergo a peptide coupling with the amine of the central building block. The tetramic acid (Figure 19, blue) should react as an alcohol in a YAMAGUCHI esterification and be bound to the carboxylic acid function of the central building block. The oxazoline and the tetramic acid would be identical

in the syntheses of both natural products and the model system whereas the model central building block would be simplified by the in Figure 19 pink-marked parts.

The synthesis of the oxazoline moiety was realized in 48% over 5 steps starting from L-alanine and L-threonine using a dehydration as the key reaction. A 10-step synthesis starting from *N*-Boc-L-alanine and (*S*)-2-hydroxy-3-methylbutanoic acid yielded the tetramic acid in 27%. For the model system, the central building block was prepared in 35% over 10 steps starting from L-glutamic acid. The deprotection and coupling of these building blocks could be conducted in 21% over 6 steps. The syntheses of the natural products central building blocks and their coupling, considering the established protecting group strategy, could not be finalised. Nevertheless, the synthesis of a key compound could be realised, based on which both natural products should be accessible.

The model system as well as its three building blocks and an intermediate, containing the model central building block and the tetramic acid moiety, were tested for their cytotoxic and antimicrobial activities. None of the tested compounds showed any significant activity.





## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Methoden

#### 6.1.1 Verwendete Geräte

**Schmelzpunkte:** Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunkt M-565 von *Büchi* bestimmt und wurden nicht korrigiert.

**Drehwertbestimmung  $\alpha_D$ :** Drehwinkel wurden mit Hilfe eines Perkin-Elmer-241-Polarimeters bei der Natrium-D line ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) mit einer Integrationszeit von 5 s bestimmt. Die Proben wurden in einer Küvette mit einer Länge von 1 dm vermessen. Lösungsmittel, Temperatur und Konzentration sind bei den Versuchsvorschriften angegeben. Alle spezifischen Drehwinkel sind in der Einheit  $\text{deg} \times \text{cm}^2 \times 10^{-1} \times \text{g}^{-1}$  angegeben.

**IR Spektroskopie:** IR-Spektren wurden mit einem 100 FT-IR-Spektrometer der Firma *Perkin Elmer* ausgestattet mit einer Universal ATR-Einheit aufgenommen. Die Spektren wurden bei rt gemessen. Die spektrale Intensität der Absorptionsbanden sind durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

**Kernspinresonanzspektroskopie:** Alle  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  und  $^{31}\text{P}$  NMR-Spektren wurden mit einem Spektrometer des Typs *Bruker Avance III HD 500* bei rt gemessen. Die Spektren wurden mit der NMR-Software *MestReNova* von *Mestrelab Research* und der NMR-Software *TopSpin* der Firma *Bruker* prozessiert. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben und wurden auf die Resonanzsignale der Restprotonen der verwendeten Lösungsmittel für die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren und die  $^{13}\text{C}$ -Signale des Lösungsmittels für  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren kalibriert. Für  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26 \text{ ppm}$ ;  $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.31 \text{ ppm}$ ;  $\delta((\text{CD}_3)_2\text{CO}) = 2.05 \text{ ppm}$ ;  $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO}) = 2.50 \text{ ppm}$ ;  $\delta(\text{C}_6\text{D}_6) = 7.16 \text{ ppm}$ ; und für  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.2 \text{ ppm}$ ;  $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.2 \text{ ppm}$ ;  $\delta((\text{CD}_3)_2\text{CO}) = 29.8 \text{ ppm}$ ;  $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO}) = 39.5 \text{ ppm}$ ;  $\delta(\text{C}_6\text{D}_6) = 128.1 \text{ ppm}$ . Die  $^1\text{H}$ -NMR Spektren wurden bei

500 MHz, die  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren bei 125 MHz und die  $^{31}\text{P}$  NMR-Spektren bei 200 MHz aufgenommen. Um die Spinmultiplizität der Aufspaltung anzugeben wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, hept = Heptett, sept = Septett, m = Multipllett, br = breit. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. Die chemische Verschiebung von quartären Kohlenstoffen mit niedriger Intensität wurde mittels 2D Methoden (HSQC- und HMBC-Experimenten) bestimmt. Die Zuordnung aller Signale wurde mit Hilfe von 2D NMR-Spektren durchgeführt (COSY, HSQC, HMBC, NOESY). Die erhaltenen Daten sind wie folgt angegeben: chemische Verschiebung (Spinmultiplizität, Kopplungskonstante (Hz), Integration, Zuweisung).

**Hochauflösende Massenspektrometrie:** Die absoluten Massen der Produkte wurden mittels ESI-HRMS Analyse ermittelt. Die ESI Massenspektren wurden mit einem *Thermo Fisher Q Exactive*-Massenspektrometer im  $\text{ESI}^+$ -Modus aufgenommen. Soweit ein Molpeak  $[\text{M}+\text{H}^+]$  bzw.  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  detektiert wurde, wurden die berechnete Exaktemasse, sowie die gefundenen Werte angegeben. Die Proben wurden vor der Messung in MeOH oder MeCN gelöst.

## 6.1.2 Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie:** Dünnschichtchromatographie wurde zur Kontrolle des Reaktionsfortschritts genutzt. Für die Durchführung wurden die DC-Folien DC Kieselgel 60 F<sub>245</sub> der Firma *Merck* und die Aluminiumoxid-Platten 60 F<sub>254</sub> neutral ebenfalls von der Firma *Merck* verwendet. Zur Detektion der Substanzen diente die Fluoreszenzlöschung bei 245 nm, zusätzlich wurden CAM- (1.00 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ , 2.50 g  $\text{Mo}_3\text{O}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$ , 6.00 mL  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (konz.), 94.0 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ), Kaliumpermanganat- (3.00 g  $\text{KMnO}_4$ , 10.0 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 300 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ) und Vanillinlösungen (15.0 g Vanillin, 250 mL EtOH, 2.50 mL  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (konz.)) zum Anfärben verwendet.

**Säulenchromatographie:** Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte über Normalphasen oder Umkehrphasen (RP) Chromatographie. Für die Normalphasen Chromatographie wurde entweder das Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel* (40-60  $\mu\text{m}$ ) als stationäre Phase verwendet oder Aluminiumoxid (neutral, Brockmann II, 50-200  $\mu\text{m}$ , 60A) der Firma *Acros*. Die Säulen wurden nass befüllt. Im Falle einer Deaktivierung des Kieselgels wurden dem Kieselgel 7.5 w% gesättigte, wässrige Ammoniaklösung zugesetzt. RP-

Säulenchromatographie wurde unter Verwendung von LiChroprep RP-18-Kieselgel (40-63  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Merck* durchgeführt. Die verwendeten Säulen wurden dazu vor der Benutzung mit etwa drei Säulenvolumen auf den entsprechenden Startgradienten equilibriert und nach beendeter Chromatographie mit MeOH gespült. Die Zusammensetzung des Laufmittels ist jeweils in Volumenprozent angegeben.

**Hochleistungsflüssigkeitchromatographie (engl.: high performance liquid chromatography, HPLC):** Probenanalysen mittels HPLC wurden mit einer Nexera XR Anlage mit Autosampler SIL-20A und Diode Array Detectro SPD-M20A der Firma *Shimadzu* durchgeführt. Die gemessenen Daten wurden mit dem zugehörigen Programm LabSolutions ausgewertet. Wenn nicht anders angegeben, wurde eine Eurospher II 100-3 C18 Säule (150  $\times$  4 mm) von *Knauer* verwendet.

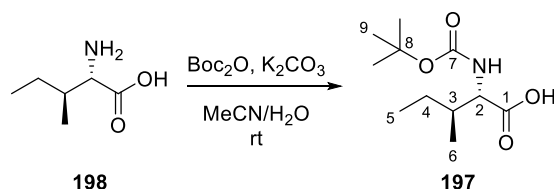
### 6.1.3 Chemikalien

Alle Lösungsmittel wurden in der Reinheitsstufe p.a. verwendet oder vor ihrem Gebrauch destilliert. Wasser und MeCN für das HPLC-System wurden in der Reinheitsstufe ‘HPLC grade‘ verwendet. Für luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden die Lösungsmittel absolutiert und über Molsieb (3 Å) unter Argonatmosphäre gelagert. THF wurde über K/Na-Legierung getrocknet, Diethylether und Toluol wurden über Na-Legierung absolutiert. Dichlormethan und Triethylamin wurden über CaH<sub>2</sub> getrocknet. Alle anderen verwendeten Lösungsmittel wurden über Molsieb (3 Å) getrocknet. Alle weiteren verwendeten Chemikalien wurden, soweit nicht anders erwähnt, bei *Sigma-Aldrich*, *Acros*, *Merck*, *Fluorochem* oder *TCI* käuflich erworben und ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt. Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Argonatmosphäre als Inertgas mit Hilfe der Schlenktechnik unter Ausschluss von Sauerstoff und Luftfeuchtigkeit durchgeführt. Alle Reaktionen, die erhitzt werden mussten, wurden mit einem Ölbad beheizt. Synthetisierte Substanzen wurden im Dunklen unter Argonatmosphäre bei -20 °C im Gefrierschrank gelagert.

## 6.2 Synthese von Varicidin A und B

### 6.2.1 Synthese der Tetramsäureeinheit

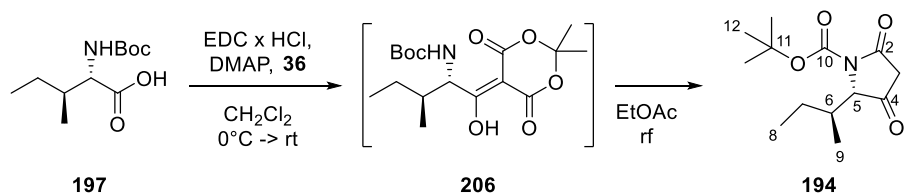
#### *N*-Boc-L-Isoleucin (**197**)



In Anlehnung an Lit.<sup>[162]</sup> wurde L-Isoleucin (**198**) (1.00 g, 7.62 mmol, 1.00 eq.) in 10 mL MeCN vorgelegt und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.26 g, 9.15 mmol, 1.20 eq.) gelöst in 9 mL Wasser und Boc<sub>2</sub>O (2.00 g, 9.15 mmol, 1.20 eq.) gelöst in 10 mL MeCN zugegeben. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc/1N NaOH (aq) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 1M HCl (aq) angesäuert (pH = 3) und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt Boc-L-Isoleucin **197** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 1.76 g (7.62 mmol, quant.).

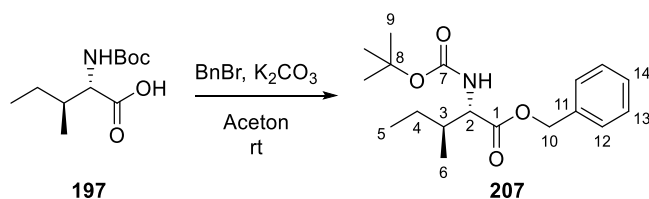
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.04 (br, 1 H, OH), 5.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, NH), 4.30 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 1.90 (m, 1 H, 3-H), 1.45 (m, 10 H, 9-H und 4-H<sub>a</sub>), 1.22 (m, 2 H, 4-H<sub>b</sub>), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 5-H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 177.3 (C-1), 155.8 (C-7), 80.2 (C-8), 57.9 (C-2), 37.9 (C-3), 28.5 (C-9), 25.0 (C-4), 15.7 (C-6), 11.8 (C-5) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit Lit.<sup>[162]</sup>

***N*-Boc-3-*H*-Tetramsäure 194**

Analog zu Lit.<sup>[163]</sup> wurden DMAP (1.26 g, 10.3 mmol, 1.40 eq.) und Meldrumsäure (**36**) (1.27 g, 8.82 mmol, 1.20 eq.) in 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurden nacheinander EDC × HCl (1.57 g, 8.82 mmol, 1.20 eq.) und *N*-Boc-L-Isoleucin (**197**) (1.70 g, 7.35 mmol, 1.00 eq.) zugegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde ü.N. bei rt gerührt und dann mit 150 mL EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 50 mL), 1M Citronensäure (aq, 3 × 50 mL) und nochmals NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die erhaltene klare Lösung für 3 h unter Rückfluss erhitzt bis über den Blasenähler keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Nach Abkühlen auf rt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Schaum.

**Ausbeute:** 1.80 g (7.05 mmol, 96%).

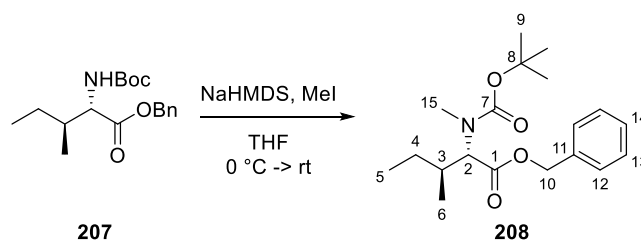
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2966 (w), 2935 (w), 2877 (w), 1756 (s), 1713 (s), 1607 (s), 1458 (w), 1368 (s), 1294 (s), 1252 (s), 1232 (s), 1149 (s), 1075 (m), 1035 (w), 973.2 (w), 941.9 (w), 899.1 (w), 845.2 (m), 813.0 (m), 784.0 (m), 756.5 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.41 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.12 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2 H, 3-H), 2.11 (dtq,  $J$  = 10.4, 7.1, 3.4 Hz, 1 H, 6-H), 1.64 (ddq,  $J$  = 7.4, 7.2, 7.0 Hz, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.56 (s, 9 H, 12-H), 1.46 (m, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 1.00 (dd,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H, 9-H), 0.90 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 8-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 204.0 (C-4), 168.2 (C-2), 149.8 (C-10), 84.4 (C-11), 70.5 (C-5), 44.5 (C-3), 37.9 (C-6), 28.1 (C-11), 25.7 (C-7), 14.0 (C-9), 12.0 (C-8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N+Na<sup>+</sup> 278.13628 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 278.13559.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +35.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

***N*-tert-Butoxycarbonyl-L-isoleucinbenzylester (207)**

In Anlehnung an Lit.<sup>[164]</sup> wurde Boc-L-Isoleucin **197** (200 mg, 864  $\mu$ mol, 1.00 eq.) in 10 mL Aceton gelöst und unter Rühren mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (298 mg, 2.16 mmol, 2.50 eq.) und BnBr (256  $\mu$ L, 370 mg, 2.16 mmol, 2.50 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1  $\times$  5 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  10 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Man erhielt Ester **207** als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 255 mg (793  $\mu$ mol, 92%).

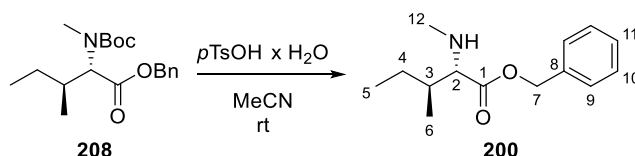
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  = 7.36 (m, 5 H, Ar-H), 5.16 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1 H, 10-H<sub>a</sub>), 5.07 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1 H, 10-H<sub>b</sub>), 3.92 (dd,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 1.76 (m, 1 H, 3-H) 1.37 (s, 9 H, 9-H), 1.34 (m, 1 H, 4-H<sub>a</sub>), 1.17 (m, 1 H, 4-H<sub>b</sub>), 0.79 (m, 6 H, 5-H und 6-H) ppm.  
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  = 172.0 (C-1), 155.7 (C-7), 136.0 (C-11), 128.4 (Ar-C), 128.04 (Ar-C), 127.95 (Ar-C), 78.2 (C-8), 65.7 (C-10), 58.4 (C-2), 35.9 (C-3), 28.2 (C-9), 24.9 (C-4), 15.5 (C-6), 11.1 (C-5) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit Lit.<sup>[164]</sup>

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-L-isooleucinbenzylester (208)**

In Anlehnung an Lit.<sup>[212]</sup> wurde Benzylester **207** (150 mg, 467  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) unter Argonatmosphäre in 2.5 mL THF (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde unter Rühren MeI (145  $\mu\text{L}$ , 331 mg, 2.33 mmol, 5.00 eq.) zugegeben und im Anschluss NaHMDS (1M in Hexan, 700  $\mu\text{L}$ , 40.7 mg, 700  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq.) zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung ü.N. bei rt gerührt. Nach Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (ges., aq, 5 mL) wurde die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 10%-iger HCl (aq, 1  $\times$  15 mL),  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges., aq, 1  $\times$  15 mL) und NaCl-Lösung (ges., aq, 1  $\times$  15 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan + 0%  $\rightarrow$  4% EtOAc) ergab **208** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 142 mg (423  $\mu\text{mol}$ , 91%).

**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.34 (m, 5 H, Ar-H), 5.14 (m, 2 H, 10-H), 4.60 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 0.5 H, 2-H), 4.28 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 0.5 H, 2-H), 2.80 (m, 3 H, 15-H), 1.99 (m, 1 H, 3-H) 1.42 (m, 10 H, 4- $\text{H}_a$  und 9-H), 1.08 (m, 1 H, 4- $\text{H}_b$ ), 0.88 (m, 6 H, 5-H und 6-H) ppm.  
 **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.5/171.1 (C-1), 156.2/155.7 (C-7), 135.9/135.7 (C-11), 128.6/128.5 (C-12), 128.3 (C-14), 128.1/128.0 (C-13), 80.3/79.9 (C-8), 66.3/66.2 (C-10), 63.4/62.0 (C-15), 33.6/33.5 (C-2), 30.4/30.3 (C-3), 28.3/28.4 (C-9), 25.0/24.9 (C-4), 15.9/15.8 (C-6), 10.7/10.3 (C-5) ppm. Analog zu Lit.<sup>[213]</sup> können im NMR Rotamere beobachtet werden. Die Daten stimmen überein.

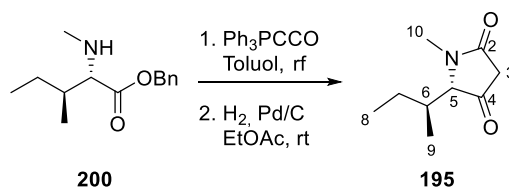
***N*-Methyl-*L*-isoleucinbenzylester (200)**

*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methyl-*L*-isoleucinbenzylester (**208**) (375 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq.) wurde in 15 mL Acetonitril gelöst und mit *p*TsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O (473 mg, 2.49 mmol, 2.00 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde ü.N. bei rt gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (10 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 2  $\times$  5 mL), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 3  $\times$  5 mL) und NaCl-Lösung (ges., aq, 1  $\times$  5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 7:3) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 292 mg (1.24 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3035 (w), 2963 (m), 2936 (w), 2877 (w), 2797 (w), 1729 (s), 1498 (w), 1480 (w), 1455 (m), 1378 (w), 1256 (w), 1212 (m), 1163 (s), 1138 (m), 1082 (m), 1028 (w), 972.3 (br), 907.2 (w), 826.5 (w), 768.5 (m), 749.7 (m), 735.2 (m), 695.8 (s) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.22 (m, 5 H, Ar-H), 5.17 (s, 2 H, 7-H), 3.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (s, 3 H, 12-H), 1.68 (m, 1 H, 3-H), 1.58 (br, 1 H, NH), 1.51 (m, 1 H, 4-H<sub>a</sub>), 1.17 (m, 1 H, 4-H<sub>b</sub>), 0.87 (m, 6 H, 5-H und 6-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.0 (C-1), 136.0 (C-8), 128.7 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 68.2 (C-2), 66.4 (C-7), 38.4 (C-3), 35.5 (C-12), 25.8 (C-4), 15.7 (C-6), 11.6 (C-5) ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N+H<sup>+</sup> 236.16451 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 236.16421. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -3.33 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



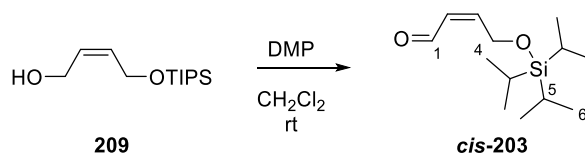
***N*-Methyl-3-*H*-Tetramsäure 195**

*N*-Methyl-L-isoleucinbenzylester (**200**) (100 mg, 425  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in Anlehnung an Lit.<sup>[160]</sup> in 5 mL THF (abs.) gelöst und mit Ph<sub>3</sub>PCCO (**43**) (161 mg, 531  $\mu\text{mol}$ , 1.25 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde ü.N. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 1:4). Auf dieser Stufe konnte Ph<sub>3</sub>PO nicht abgetrennt werden. Das erhaltene Produkt wurde daher direkt in 1.5 mL EtOAc gelöst und unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre mit Palladium auf Aktivkohle (5% Pd, 10 mg, 10 wt%) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Nach Filtration über Celite® wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (RP-C18, H<sub>2</sub>O:MeCN = 7:3 + 0.1% HCOOH) gereinigt. Man erhielt 3-*H*-Tetramsäure **195** als farblosen Schaum.

**Ausbeute:** 18.0 mg (106  $\mu\text{mol}$ , 25%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3381 (br), 2963 (m), 2926 (m), 2877 (m), 1770 (w), 1652 (s), 1591 (m), 1554 (m), 1459 (m), 1429 (m), 1397 (m), 1379 (m), 1351 (m), 1311 (m), 1270 (m), 1231 (m), 1198 (m), 1143 (w), 1001 (w), 968.7 (w), 941.6 (w), 776.9 (w), 670.3 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.80 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H, 5-H), 2.97 (s, 3 H, 10-H), 2.94 (s, 2 H, 3-H), 1.93 (m, 1 H, 6-H), 1.57 (m, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.50 (m, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 0.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H, H-8), 0.86 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 9-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 206.7 (C-4), 169.4 (C-2), 72.4 (C-5), 42.3 (C-3), 35.9 (C-6), 27.6 (C-10), 25.2 (C-7), 13.8 (C-9), 12.3 (C-8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N+H<sup>+</sup> 170.11756 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 170.11722.  $[\alpha]_D^{20}$  = -221.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

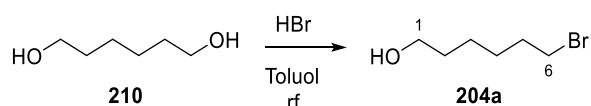


**cis-4-((Triisopropylsilyl)-oxy)-but-2-en-1-al (cis-203)**

In Anlehnung an Lit.<sup>[215]</sup> wurde DESS-MARTIN-Periodinan (4.55 g, 10.7 mmol, 1.05 eq.) in 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und Alkohol **209** (2.50 g, 10.2 mmol, 1.00 eq.) gelöst in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben. Die Reaktion wurde für 40 Min bei rt gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 10 mL) zugegeben und für weitere 15 Min bei rt gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 2 × 30 mL), NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 1 × 30 mL) und NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit.

**Ausbeute:** 2.28 g (9.39 mmol, 92%).

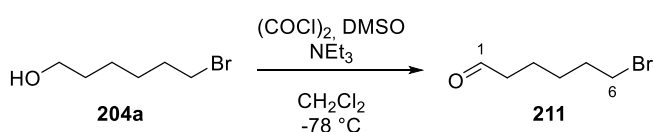
**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2944 (s), 2867 (s), 1688 (m), 1463 (m), 1105 (m), 1014 (w), 882.7 (m), 684.3 (m) cm<sup>-1</sup>.  
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.2 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 1-H), 6.60 (dt,  $J$  = 11.7, 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.99 (ddd,  $J$  = 11.2, 6.9, 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.76 (dd,  $J$  = 5.0 Hz, 2.0 Hz, 2 H, 4-H), 1.14 (m, 3 H, 5-H), 1.07 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 18 H, 6-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 192.2 (C-1), 151.1 (C-3), 128.5 (C-2), 61.8 (C-4), 18.1 (C-6), 12.0 (C-5) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si+H<sup>+</sup> 243.17803 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 243.17735.

**6-Bromhexan-1-ol (204a)**

Analog zu Lit.<sup>[172]</sup> wurde Hexan-1,6-diol **210** (15.2 g, 129 mmol, 1.00 eq.) in 300 mL Toluol suspendiert und unter starkem Rühren mit HBr (48% in Wasser, 21.9 mL, 1.50 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde ü.N. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 1M NaOH (aq) und NaCl-Lösung (ges., aq) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:1). Man erhielt ein farbloses Öl.

**Ausbeute:** 21.0 g (116 mmol, 90%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 3323 (br), 2933 (s), 2859 (m), 1710 (w), 1460 (m), 1431 (m), 1374 (w), 1259 (m), 1239 (m), 1136 (w), 1051 (s), 889.1 (w), 727.6 (m), 642.2 (s), 559.1 (s) cm<sup>-1</sup>.  
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 1-H), 3.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 1.88 (m, 2 H, 5-H), 1.59 (m, 2 H, 2-H), 1.47 (m, 2 H, 3-H/4-H), 1.40 (m, 2 H, 3-H/4-H) ppm.  
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 62.9 (C-1), 33.9 (C-6), 32.6 (C-5), 28.1 (C-2), 27.4 (C-4), 25.1 (C-3) ppm. Alle Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Lit.<sup>[172]</sup>

**6-Bromhexanal (211)**

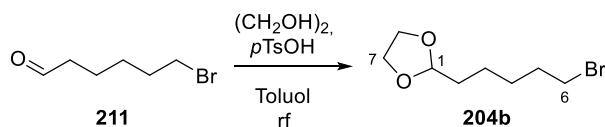
Unter Argonatmosphäre wurde analog zu Lit.<sup>[168]</sup> Oxalylchlorid (4.74 mL, 7.01 g, 55.2 mmol, 2.00 eq.) in 120 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und auf -78 °C gekühlt. In der Kälte wurde DMSO (7.85 mL, 8.63 g, 110 mmol, 4.00 eq.) gelöst in 24 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> über einen Zeitraum von 10 Min zugetropft und für 15 Min gerührt. Dann wurde 6-Bromhexan-1-ol (**204a**) (3.62 mL, 5.00 g, 27.6 mmol, 1.00 eq.) gelöst in 24 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben und für weitere 40 Min bei -78 °C gerührt. Im Anschluss wurde NEt<sub>3</sub> (19.1 mL, 14.0 g, 138 mmol, 5.00 eq.) zugegeben und für 2 h bei -78 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde Wasser (250 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 250 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit Wasser (1 × 200 mL) und NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 250 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan:EtOAc = 10:1). Man erhielt Aldehyd **211** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 4.20 g (23.5 mmol, 85%).

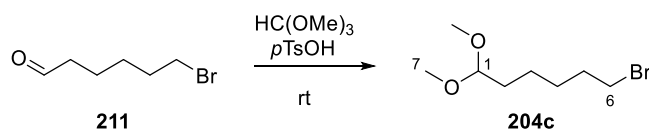
**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2937 (w), 2863 (w), 2722 (w), 1721 (s), 1460 (w), 1410 (w), 1391 (w), 1266 (w), 734.4 (w), 639.9 (w), 558.4 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.77 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H, 1-H), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 6-H), 2.47 (td, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.88 (dt, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.66 (dt, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.48 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 202.4 (C-1), 43.8 (C-6), 33.6 (C-2), 32.6 (C-5), 27.8 (C-3), 21.3 (C-4) ppm. Alle Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Lit.<sup>[216]</sup>

### 2-(5-Bromopentyl)-1,3-dioxolan (**204b**)



6-Bromhexan-1-al (**211**) (4.20 g, 23.5 mmol, 1.00 eq.) wurde ähnlich zu Lit.<sup>[168]</sup> in 230 mL Toluol gelöst und mit Ethylenglycol (6.56 mL, 7.28 g, 117 mmol, 5.00 eq.) und *para*-Toluolsulfonsäure (808 mg, 4.69 mmol, 0.20 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 13 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurden das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1). Man erhielt ein farbloses Öl. **Ausbeute:** 4.32 g (19.4 mmol, 83%).

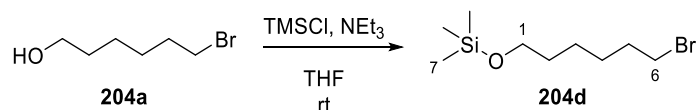
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.85 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H, 1-H), 3.96 (m, 2 H, 7-H<sub>a</sub>), 3.85 (m, 2 H, 7-H<sub>b</sub>), 3.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 1.87 (dq, *J* = 7.9, 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.47 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 104.5 (C-1), 65.0 (C-7), 33.9 (C-6), 33.8 (C-5), 32.8 (C-2), 28.2 (C-4), 23.3 (C-3) ppm. Alle Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Lit.<sup>[168]</sup>

**6-Bromo-1,1-dimethoxyhexan (204c)**

Analog zu Lit.<sup>[217]</sup> wurde Aldehyd **211** (1.50 g, 8.38 mmol, 1.00 eq.) in Orthoameisensäure-trimethylester (13.8 mL, 13.3 g, 126 mmol, 15.0 eq.) gelöst und mit *p*TsOH × H<sub>2</sub>O (43.4 mg, 251 μmol, 0.03 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3.5 h bei rt gerührt. Der überschüssige Orthoameisensäuretrimethylester wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt in Et<sub>2</sub>O (15 mL) gelöst. Die organische Phase wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 2 × 10 mL) und NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt die Zielverbindung **204c** als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 1.78 g (7.98 mmol, 95%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2940 (m), 2861 (w), 2830 (w), 1460 (w), 1386 (w), 1364 (w), 1247 (w), 1191 (w), 1123 (s), 1051 (s), 951.8 (m), 910.3 (m), 766.9 (w), 729.4 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.36 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 1-H), 3.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 3.31 (s, 6 H, 7-H), 1.87 (p, *J* = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 1.60 (m, 2 H, 2-H), 1.46 (m, 2 H, 4-H), 1.38 (m, 2 H, 3-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 104.5 (C-1), 52.9 (C-7), 33.9 (C-6), 32.8 (C-5), 32.5 (C-2), 28.1 (C-4), 23.9 (C-3) ppm. Alle Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Lit.<sup>[218]</sup>

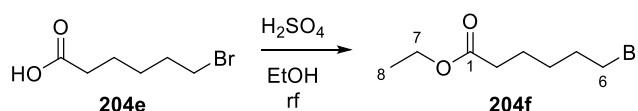
**1-(Trimethylsilyl)-oxo-6-bromhexan (204d)**

Alkohol **204a** (361 μL, 500 mg, 2.76 mmol, 1.00 eq.) wurde in 1.5 mL THF (abs.) gelöst und nacheinander mit NEt<sub>3</sub> (422 μL, 308 mg, 3.04 mmol, 1.10 eq.) und TMSCl (386 μL, 330 mg, 3.04 mmol, 1.10 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde ü.N. bei rt gerührt, dann mit H<sub>2</sub>O (5 mL) versetzt und mit EtOAc (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 40 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das

Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 9:1). Man erhielt ein farbloses Öl. **Ausbeute:** 535 mg (2.11 mmol, 76%).

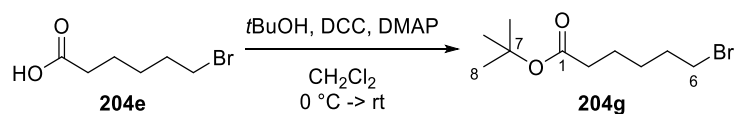
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.57 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 1-H), 3.41 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 1.87 (dt,  $J$  = 14.5, 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.53 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 0.11 (s, 9 H, 7-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 62.9 (C-7), 34.1 (C-6), 32.9 (C-5), 32.6 (C-2), 28.1 (C-4), 25.2 (C-3), -0.3 (C-7) ppm. Alle Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Lit.<sup>[219]</sup>

### 6-Bromhexansäureethylester (204e)



Ähnlich zu Lit.<sup>[168]</sup> wurde 6-Bromhexansäure (**204e**) (5.00 g, 25.6 mmol, 1.00 eq.) in 25 mL EtOH gelöst und mit 250  $\mu$ L konz. Schwefelsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 14.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt in Et<sub>2</sub>O (15 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 2  $\times$  10 mL) und NaCl-Lösung (ges., aq, 1  $\times$  10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt die Zielverbindung als farbloses Öl. **Ausbeute:** 5.31 g (23.8 mmol, 93%).

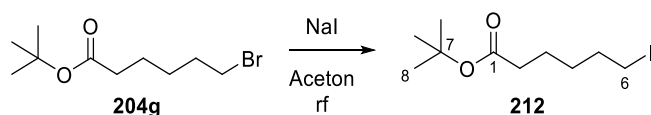
**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2982 (w), 2941 (w), 2864 (w), 1734 (s), 1463 (w), 1374 (w), 1254 (m), 1188 (m), 1031 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 7-H), 3.41 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 2.31 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, 2-H), 1.87 (p,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, 5-H), 1.65 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, 3-H), 1.47 (m, 2 H, 4-H), 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, 8-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.6 (C-1), 60.5 (C-7), 34.2 (C-2), 33.7 (C-6), 32.5 (C-5), 27.8 (C-4), 24.2 (C-3), 14.4 (C-8) ppm. Alle spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Lit.<sup>[220]</sup> überein.

**6-Bromhexansäure-*tert*-butylester (204g)**

Analog zu Lit.<sup>[221]</sup> wurde 6-Bromhexansäure (**204e**) (5.00 g, 25.6 mmol, 1.00 eq.) unter Argonatmosphäre in 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst, *t*BuOH (12.0 mL, 9.50 g, 128 mmol, 5.00 eq.) zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde zunächst DMAP (313 mg, 2.56 mmol, 0.10 eq.) und nach 5 Min DCC (5.71 g, 27.7 mmol, 1.10 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf rt aufgetaut und ü.N. bei rt gerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit viel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 100 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 150 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 100:1) gereinigt. Man erhielt den Ester **204g** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 5.12 g (20.4 mmol, 80%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2977 (w), 2936 (w), 2866 (w), 1726 (s), 1457 (w), 1392 (w), 1366 (m), 1255 (m), 1151 (s), 847.8 (w), 755.3 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 2.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 2-H), 1.87 (dt, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 1.61 (dt, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 2 H, 3-H), 1.48 (m, 2 H, 4-H), 1.44 (s, 9 H, 8-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.0 (C-1), 80.3 (C-7), 35.5 (C-2), 33.8 (C-6), 32.6 (C-5), 28.3 (C-8), 27.7 (C-4), 24.4 (C-3) ppm. Alle spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Lit.<sup>[221]</sup> überein.

**6-Iodhexansäure-*tert*-butylester (212)**

Analog zu Lit.<sup>[222]</sup> wurde Ester **204g** (500 mg, 1.99 mmol, 1.00 eq.) in 15 mL Aceton gelöst und mit NaI (597 mg, 3.98 mmol, 2.00 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EtOAc (20 mL) aufgenommen, mit NaCl-Lösung (ges., aq,

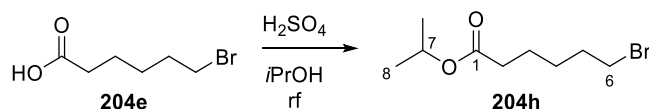


1 × 15 mL), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 2 × 15 mL) und nochmals NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt Ester **212** als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 570 mg (1.91 mmol, 96%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2976 (m), 2933 (m), 2864 (w), 1727 (s), 1456 (w), 1427 (w), 1392 (w), 1366 (m), 1253 (m), 1153 (s), 1119 (m), 847.7 (w), 755.0 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.18 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 6-H), 2.22 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 2-H), 1.83 (dt,  $J$  = 14.3, 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 1.60 (dt,  $J$  = 15.1, 7.4 Hz, 2 H, 3-H), 1.44 (s, 9 H, 8-H), 1.44-1.39 (m überlappt mit Singulett, 2 H, 4-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.0 (C-1), 80.3 (C-7), 35.4 (C-2), 33.3 (C-5), 30.1 (C-4), 28.3 (C-8), 24.1 (C-3), 6.88 (C-6) ppm. Alle spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Lit.<sup>[223]</sup> überein.

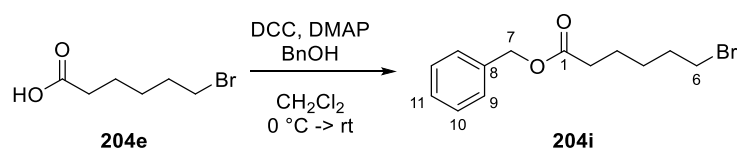
### 6-Bromhexansäureisopropylester (**204h**)



Ähnlich zu Lit.<sup>[168]</sup> wurde 6-Bromhexansäure (**204e**) (200 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq.) in 5 mL Isopropanol gelöst und mit Schwefelsäure (konz., 10  $\mu$ L) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt in Et<sub>2</sub>O (5 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 2 × 5 mL) und NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt die Zielverbindung **204h** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 185 mg (829  $\mu$ mol, 80%).

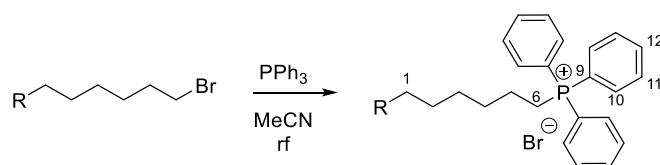
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.00 (m, 1 H, 7-H), 3.41 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 2.28 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, 2-H), 1.87 (dt,  $J$  = 14.3, 7.1 Hz, 2 H, 5-H), 1.64 (dt,  $J$  = 15.1, 7.6 Hz, 2 H, 3-H), 1.47 (m, 2 H, 4-H), 1.23 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6 H, 8-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.2 (C-1), 67.7 (C-7), 34.6 (C-2), 33.7 (C-6), 32.5 (C-5), 27.8 (C-4), 24.3 (C-3), 22.0 (C-8) ppm.

**6-Bromhexansäurebenzylester (204i)**

Analog zu Lit.<sup>[221]</sup> wurde 6-Bromhexansäure (**204e**) (500 mg, 2.56 mmol, 1.00 eq.) unter Argonatmosphäre in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst, BnOH (1.33 mL, 1.39 mg, 12.8 mmol, 5.00 eq.) zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde zunächst DMAP (31.3 mg, 256 μmol, 0.10 eq.) und nach 5 Min DCC (582 mg, 2.82 mmol, 1.10 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf rt aufgetaut und ü.N. bei rt gerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit viel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 200:1) gereinigt. Man erhielt den Ester **204i** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 721 mg (2.53 mmol, 99%).

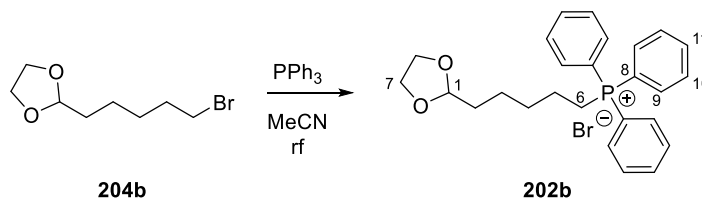
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35 (m, 5 H, Ar-H), 5.12 (s, 2 H, 7-H), 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 2-H), 1.87 (p, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 5-H), 1.68 (p, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-H), 1.47 (m, 2 H, 4-H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.4 (C-1), 136.1 (C-8), 128.7 (C-11), 128.4 (C-9 und C-10), 66.4 (C-7), 34.2 (C-2), 33.6 (C-6), 32.5 (C-5), 27.7 (C-4), 24.2 (C-3) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Lit.<sup>[224]</sup>

**Vorschrift A (Synthese der Phosphoniumsalze)**

Analog zu Lit.<sup>[161]</sup> wurde das entsprechende Halogenid (1.00 eq.) in MeCN (abs., 1M) suspendiert und Triphenylphosphan (1.20 eq.) zugegeben. Die Reaktion wurde unter starkem Rühren für 1-5 d bei der gegebenen Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf rt wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und

Et<sub>2</sub>O zugegeben. Es wurde für 1 h bei rt gerührt, dann wurde der Überstand abdekantiert und der Rückstand erneut in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Es wurde erneut Et<sub>2</sub>O zugegeben und für 1 h bei rt gerührt. Der Überstand wurde wieder abdekantiert und die Aufreinigung noch zweimal wiederholt. Dann wurde der Rückstand im Vakuum getrocknet.

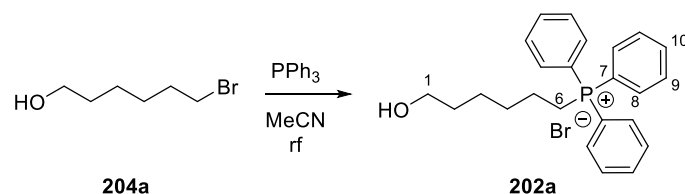
**(5-(1,3-Dioxolan-2-yl)-pentyl)-triphenylphosphoniumbromid (202b)**



Gemäß Vorschrift A wurde 2-(5-Bromopentyl)-1,3-dioxolan **204b** (4.00 g, 17.9 mmol) mit Triphenylphosphan für 1 d unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt **202b** als farblosen, hygroskopischen Schaum.

**Ausbeute:** 8.69 g (17.9 mmol, quant.).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 3348 (br), 3053 (w), 2941 (w), 2863 (w), 2790 (w), 1717 (w), 1587 (w), 1437 (s), 1318 (w), 1189 (w), 1111 (s), 1058 (m), 1028 (m), 995.3 (m), 944.4 (w), 871.4 (w), 789.4 (w), 746.4 (s), 721.7 (s), 688.8 (s) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.85 (dd,  $J$  = 12.2, 7.8 Hz, 6 H, Ar-H), 7.78 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H, Ar-H), 7.69 (td,  $J$  = 7.5, 2.9 Hz, 6 H, Ar-H), 4.77 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, 1-H), 3.86 (m, 6 H, 6-H und 7-H), 1.72 (dt,  $J$  = 15.0, 7.2 Hz, 2 H, 4-H), 1.63 (m, 2 H, 5-H), 1.57 (dt,  $J$  = 9.1, 5.6 Hz, 2 H, 2-H), 1.39 (p,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H, 3-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 135.1/135.0 (C-11), 133.9/133.8 (C-9), 130.6/130.5 (C-10), 118.9/118.2 (C-8), 104.3 (C-1), 64.9 (C-7), 33.3 (C-2), 30.2/30.1 (C-4), 23.7 (C-3), 23.0/22.7 (C-5), 22.7/22.6 (C-6) ppm. **<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.4 ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>P<sup>+</sup> 405.19779 [M]<sup>+</sup>, gefunden 405.19662.

**(6-Hydroxyhexyl)-triphenylphosphoniumbromid (202a)**

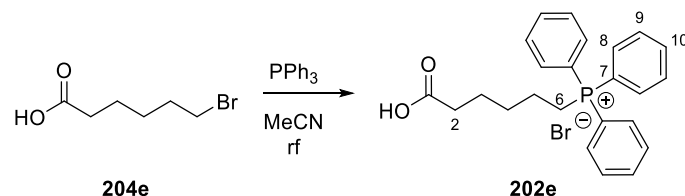
Gemäß Vorschrift A wurde 6-Bromhexan-1-ol (**204a**) (500 mg, 2.76 mmol) mit Triphenylphosphan für 1 d unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt **202a** als farblosen Schaum.

**Ausbeute:** 1.22 g (2.76 mmol, quant.).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.79 (m, 15 H, Ar-H), 3.82 (m, 2 H, 6-H), 3.64 (m, 2 H, 1-H), 2.77 (br, 1 H, OH), 1.68 (m, 4 H, 4-H und 5-H), 1.51 (m, 4 H, 2-H und 3-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 135.0/134.9 (C-11), 133.8/133.7 (C-9), 130.5/130.4 (C-10), 61.6 (C-1), 31.9 (C-2), 29.4/29.3 (C-4), 24.8 (C-3), 22.7/22.4 (C-6), 22.4/22.3 (C-5) ppm.

**<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.7 ppm. Die Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Lit.<sup>[172]</sup>

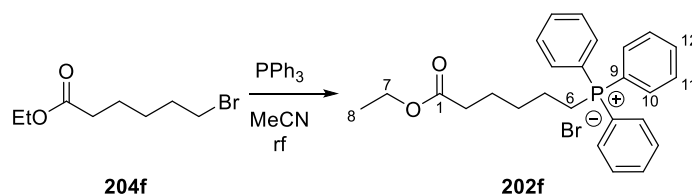
**(5-Carboxypentyl)-triphenylphosphoniumbromid (202e)**

Gemäß Vorschrift A wurde 6-Bromhexansäure (**204e**) (300 mg, 1.54 mmol) mit Triphenylphosphan für 2 d unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt **202e** als farblose Kristalle.

**Ausbeute:** 704 mg (1.54 mmol, quant.).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.74 (m, 15 H, Ar-H), 3.67 (m, 2 H, 6-H), 2.49 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 1-H), 1.72 (m, 6 H, 3-H, 4-H und 5-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.5 (C-1), 135.2/135.1 (C-11), 133.7/133.6 (C-9), 130.6/130.5 (C-10), 118.5/117.8 (C-7), 34.4 (C-2), 29.6/29.4 (C-4), 23.9 (C-3), 22.8/22.4 (C-6), 21.8/21.7 (C-5) ppm.

**<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.4 ppm. Die Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Lit.<sup>[225]</sup>

**(6-Ethoxy-6-oxohexyl)-triphenylphosphoniumbromid (202f)**

Gemäß Vorschrift A wurde Ester **204f** (5.00 g, 22.4 mmol) mit Triphenylphosphan für 3 d unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt **202f** als farblosen Schaum.

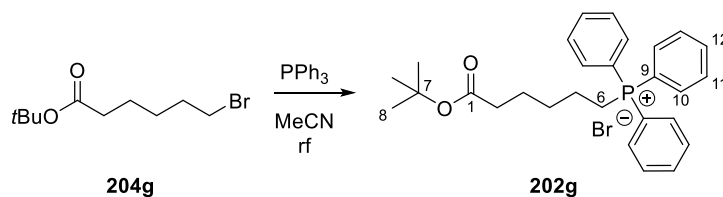
**Ausbeute:** 10.3 g (22.4 mmol, quant.).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 3403 (br), 3059 (w), 2986 (w), 2940 (w), 2864 (w), 1725 (s), 1587 (w), 1485 (w), 1438 (s), 1184 (m), 1113 (s), 1027 (w), 996.4 (w), 751.1 (m), 723.5 (s), 691.9 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.87 (m, 6 H, Ar-H), 7.78 (m, 3 H, Ar-H), 7.69 (td,  $J$  = 7.7, 3.3 Hz, 6 H, Ar-H), 4.06 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 7-H), 3.94 (m, 2 H, 6-H), 2.27 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 2-H), 1.74 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (m, 4 H, 2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 1.22 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 8-H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.8 (C-1), 135.1/135.0 (Ar-C), 134.0/133.9 (Ar-C), 130.6/130.5 (Ar-C), 119.0/118.3 (C-9), 60.4 (C-7), 33.8 (C-2), 29.9/29.8 (C-4), 24.6 (C-3), 23.0/22.7 (C-6), 22.7/22.6 (C-5), 14.4 (C-8) ppm.  **$^{31}\text{P NMR}$**  (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.5 ppm.

Die Daten stimmen mit denen von Lit.<sup>[226]</sup> überein.

**(6-tert-Butoxy-6-oxohexyl)-triphenylphosphoniumbromid (202g)**

Gemäß Vorschrift A wurde Ester **204g** (237 mg, 944  $\mu\text{mol}$ ) mit Triphenylphosphan für 2 d unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt **202g** als farblosen Schaum.

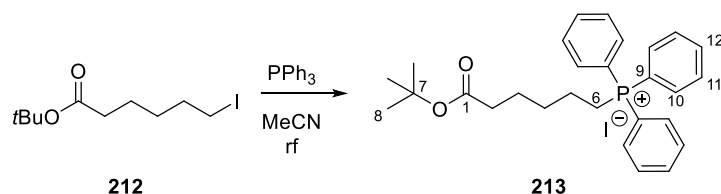
**Ausbeute:** 195 mg (380  $\mu\text{mol}$ , 40%).

**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.97 (m, 5 H, Ar-H), 3.95 (m, 2 H, 6-H), 2.19 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, 2-H), 1.72 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.55 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.40 (s, 9 H, 8-H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.0 (C-1), 135.1/135.1 (Ar-C), 133.8/133.7 (Ar-C),

130.6/130.5 (Ar-C), 118.7/118.0 (C-9), 80.2 (C-7), 34.9 (C-2), 29.8/29.7 (C-4), 28.1 (C-8), 24.5 (C-3), 22.9 (C-6), 22.6/22.5 (C-5) ppm.  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.2$  ppm. HRMS (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{P}^+$  433.22909  $[\text{M}]^+$ , gefunden 433.22772.

### (6-*tert*-Butoxy-6-oxohexyl)-triphenylphosphoniumiodid (**213**)

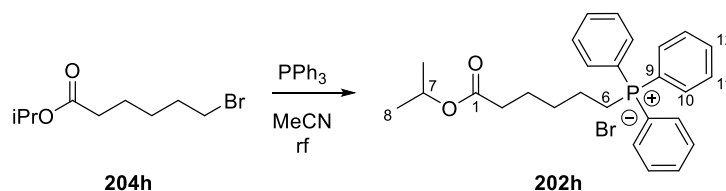


Gemäß Vorschrift A wurde 6-Iodhexansäure-*tert*-butylester (**212**) (1.15 g, 3.86 mmol) mit Triphenylphosphan für 1 d unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt **213** als farblosen Schaum.

**Ausbeute:** 2.08 g (3.71 mmol, 96%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.82$  (m, 9 H, Ar-H), 7.70 (td,  $J = 7.8, 3.4$  Hz, 6 H, Ar-H), 3.78 (m, 2 H, 6-H), 2.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H, 2-H), 1.73 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.40 (s, 9 H, 8-H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.2$  (C-1), 135.2/135.1 (Ar-C), 134.0/133.9 (Ar-C), 130.7/130.6 (Ar-C), 118.7/118.0 (C-9), 80.3 (C-7), 35.0 (C-2), 29.9/29.8 (C-4), 28.2 (C-8), 24.6 (C-3), 23.4/23.0 (C-6), 22.7/22.6 (C-5) ppm.  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.4$  ppm. HRMS (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{P}^+$  433.22909  $[\text{M}]^+$ , gefunden 433.22880.

### (6-Isopropoxy-6-oxohexyl)-triphenylphosphoniumbromid (**202h**)



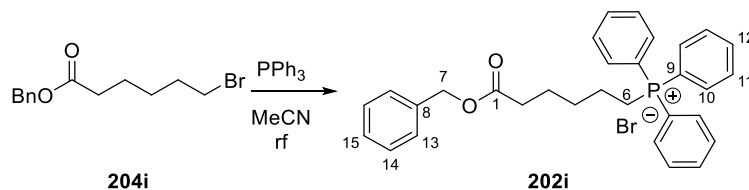
Gemäß Vorschrift A wurde Ester **204h** (180 mg, 759  $\mu\text{mol}$ ) mit Triphenylphosphan für 3 d unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt **202h** als farblosen Schaum.

**Ausbeute:** 360 mg (721  $\mu\text{mol}$ , 95%).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.80 (m, 6 H, 10-H), 7.72 (m, 3 H, 12-H), 7.63 (td,  $J$  = 7.7, 3.2 Hz, 6 H, 11-H), 4.86 (hept.,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.86 (m, 2 H, 6-H), 2.17 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 2-H), 1.67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.55 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.12 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6 H, 8-H) ppm.

**<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.5 ppm.

### (6-Benzyloxy-6-oxohexyl)-triphenylphosphoniumbromid (**202i**)



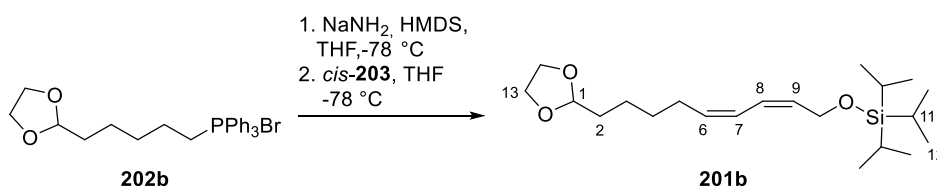
Gemäß Vorschrift A wurde Ester **204i** (710 mg, 2.49 mmol) mit Triphenylphosphan für 3 d unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt **202i** als farblosen Schaum.

**Ausbeute:** 1.36 g (2.48 mmol, quant.).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.86 (m, 6 H, 10-H), 7.78 (m, 3 H, 12-H), 7.69 (td,  $J$  = 7.8, 3.3 Hz, 6 H, 11-H), 7.33 (m, 5 H, 13-H, 14-H und 15-H), 5.06 (s, 2 H, 7-H), 3.93 (m, 2 H, 6-H), 2.34 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, 2-H), 1.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.61 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>31</sup>P NMR** (202 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.5 ppm.

### Acetal **201b**



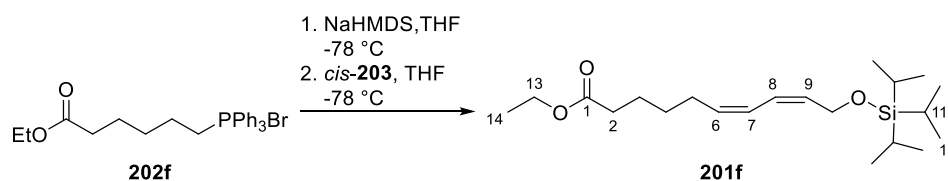
In Anlehnung an Lit.<sup>[161]</sup> wurde unter Argonatmosphäre NaNH<sub>2</sub> (257 mg, 6.60 mmol, 1.60 eq.) in 20 mL THF (abs.) vorgelegt und HMDS (1.40 mL, 6.60 mmol, 1.60 eq.) zugegeben. Die Suspension wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt bis keine NH<sub>3</sub>-Bildung (Basenzähler) mehr zu beobachten war. Die nun gelbliche Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und in der Kälte zu einer Suspension von Phosphoniumsalz **202b** (2.60 g, 5.36 mmol, 1.30 eq.) in 10 mL THF (abs.) gegeben. Die orange Lösung wurde bei rt für 30 Min gerührt und danach erneut

auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. In der Kälte wurde eine Lösung von Aldehyd *cis*-**203** (1.00 g, 4.12 mmol, 1.00 eq.) in 10 mL THF (abs.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann langsam über einen Zeitraum von 1 h auf rt aufgetaut, bis der gesamte Aldehyd verbraucht war. Zur Beendigung wurde die Reaktionslösung mit 0.1M HCl (aq, 20 mL) versetzt und mit EtOAc ( $3 \times 50\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 20:1). Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 1.05 g (2.85 mmol, 69%).

**IR:**  $\bar{\nu} = 3411$  (br), 2943 (m), 2893 (m), 2866 (m), 1716 (m), 1463 (m), 1058 (s), 1013 (s), 919.2 (m), 881.7 (s), 828.5 (m), 677.8 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.25$  (t,  $J = 11.4\text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 6.16 (t,  $J = 11.4\text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 5.56 (dt,  $J = 11.4, 6.0\text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 5.48 (m, 1 H, 6-H), 4.83 (t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 4.43 (d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1 H, 10- $\text{H}_a$ ), 4.42 (d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1 H, 10- $\text{H}_b$ ), 3.95 (m, 2 H, 13- $\text{H}_a$ ), 3.84 (m, 2 H, 13- $\text{H}_b$ ), 2.18 (q,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2 H, 5-H), 1.65 (td,  $J = 7.5, 4.7\text{ Hz}$ , 2 H, 2-H), 1.43 (m, 4 H, 3-H und 4-H), 1.05 (m, 21 H, 11-H und 12-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 133.2$  (C-6), 131.3 (C-9), 123.6 (C-8), 123.5 (C-7), 104.7 (C-1), 65.0 (C-13), 60.0 (C-10), 33.9 (C-2), 29.6 (C-3/C-4), 27.4 (C-5), 23.9 (C-3/C-4), 17.9 (C-12), 12.4 (C-11) ppm.

### Ethylester **201f**



Zu einer Suspension von Phosphoniumsalz **202f** (3.00 g, 10.4 mmol, 1.50 eq.) in 40 mL THF (abs.) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  NaHMDS (1M in THF, 9.02 mL, 1.65 g, 9.02 mmol, 1.30 eq.) zutropft. Die orange Lösung wurde für 30 Min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wurde in der Kälte eine Lösung von Aldehyd *cis*-**203** (1.68 g, 6.94 mmol, 1.00 eq.) in 30 mL THF (abs.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung mit 0.1M HCl (aq, 50 mL) versetzt und mit EtOAc

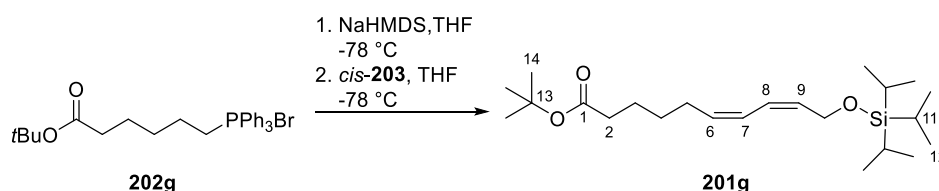


(3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 30:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 1.18 g (3.19 mmol, 46%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2943 (s), 2866 (s), 1737 (s), 1463 (m), 1373 (w), 1252 (w), 1177 (m), 1095 (s), 1066 (s), 1014 (m), 996.0 (w), 919.6 (w), 882.0 (s), 812.3 (m), 682.0 (s) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.25 (t,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, 8-H), 6.17 (t,  $J$  = 11.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.58 (dt,  $J$  = 11.3, 6.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.47 (dt,  $J$  = 11.3, 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.42 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H, 10-H), 4.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 13-H), 2.29 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, 2-H), 2.19 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H 5-H), 1.64 (tt,  $J$  = 7.7, 7.6 Hz, 2 H, 3-H), 1.42 (m, 2 H, 4-H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 14-H), 1.06 (m, 21 H, 11-H und 12-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.8 (C-1), 132.8 (C-6), 131.5 (C-9), 123.8 (C-7), 123.4 (C-8), 60.4 (C-13), 60.0 (C-10), 34.3 (C-2), 29.1 (C-4), 27.1 (C-5), 24.7 (C-3), 18.1 (C-12), 14.4 (C-14), 12.4 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si+Na<sup>+</sup> 391.26389 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 391.26346.

### *tert*-Butylester **201g**



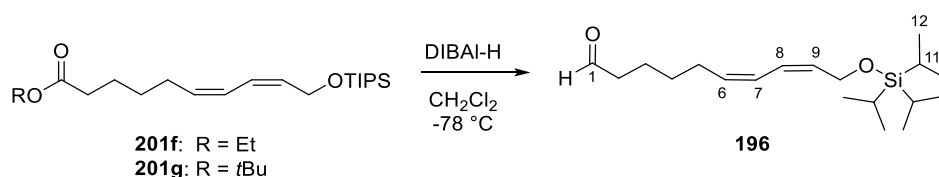
In Anlehnung an Lit.<sup>[161]</sup> wurde unter Argonatmosphäre Phosphoniumsalz **202g** (195 mg, 416  $\mu$ mol, 1.50 eq.) in 2 mL THF (abs.) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde NaHMDS (1M in *n*-Hexan, 360  $\mu$ L, 65.7 mg, 360  $\mu$ mol, 1.30 eq.) zugegeben und für 30 Min bei 0 °C gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt und Aldehyd *cis*-**203** (67.2 mg, 277  $\mu$ mol, 1.00 eq.) gelöst in 1.5 mL THF (abs.) langsam zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde für weitere 2 h bei -78 °C gerührt. Zur Beendigung wurde die Reaktionslösung mit 0.1M HCl (aq, 5 mL) versetzt und mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter

vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 100:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbliches Öl.

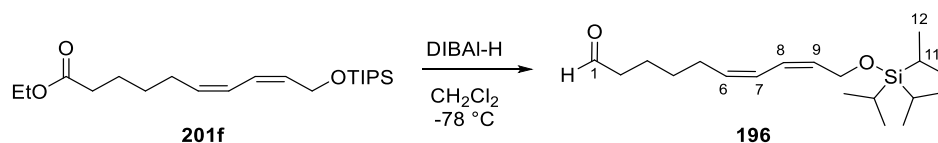
**Ausbeute:** 83.0 mg (209 μmol, 75%).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.25 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH), 6.17 (t, *J* = 11.2 Hz, 1 H, CH), 5.57 (dt, *J* = 11.3, 6.1 Hz, 1 H, CH), 5.48 (m, 1 H, CH), 4.43 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, 10-H), 2.20 (m, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.59 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9 H, 14-H), 1.40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.07 (m, 21 H, 11-H und 12-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.1 (C-1), 132.8 (C-6/C-7/C-8/C-9), 131.3 (C-6/C-7/C-8/C-9), 123.6 (C-6/C-7/C-8/C-9), 123.3 (C-6/C-7/C-8/C-9), 80.0 (C-13), 59.9 (C-10), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (C-14), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 18.1 (C-12), 12.0 (C-11) ppm.

### Vorschrift B (Synthese von Aldehyd 196)



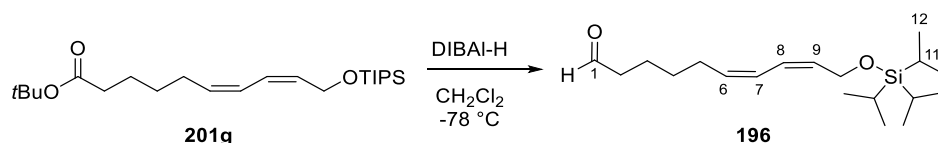
Der entsprechende Ester (1.00 eq.) wurden analog zu Lit.<sup>[227]</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs., 0.1M) gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. In der Kälte wurde DIBAL-H (1M in *n*-Hexan, 1.05 eq.) langsam zutropft und die Reaktion für 25 - 45 Min gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde K-Na-Tatrat-Lösung (ges., aq) zugegeben, die Reaktion auf rt aufgetaut und für weiter 30 Min bei rt gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 ×) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 20:1).

**Synthese von Aldehyd 196 aus Ethylester 201f**

Ester **201f** (600 mg, 1.62 mmol) wurden entsprechend Vorschrift B zu Aldehyd **196** reduziert. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit.

**Ausbeute:** 518 mg (1.59 mmol, 98%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2943 (s), 2867 (s), 1765 (w), 1728 (m), 1462 (w), 1382 (w), 1247 (m), 1100 (m), 1064 (m), 998.6 (w), 882.6 (m), 813.8 (w), 682.0 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.76 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, 1-H), 6.25 (dd,  $J$  = 12.0, 10.5 Hz, 1 H, 8-H), 6.19 (dd,  $J$  = 11.9, 10.3 Hz, 1 H, 7-H), 5.59 (dt,  $J$  = 10.6, 6.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.46 (dt,  $J$  = 7.4, 1.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.43 (2  $\times$  d,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 10-H), 2.44 (2  $\times$  t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, 2-H), 2.20 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 5-H), 1.65 (p,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 3-H), 1.44 (p,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, 4-H), 1.06 (m, 21 H, 11-H und 12-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.7 (C-1), 132.5 (C-6), 131.7 (C-9), 124.0 (C-7), 123.3 (C-8), 60.0 (C-10), 43.9 (C-2), 29.1 (C-4), 27.2 (C-5), 21.8 (C-3), 18.1 (C-12), 12.1 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}^+$  325.25573  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 325.25598.

**Synthese von Aldehyd 196 aus tert-Butylester 201g**

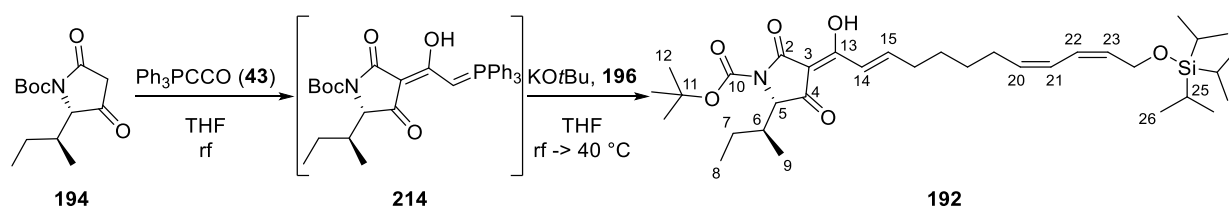
Ester **201g** (500 mg, 1.26 mmol) wurden entsprechend Vorschrift B zu Aldehyd **196** reduziert. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit.

**Ausbeute:** 390 mg (1.20 mmol, 95%).

Die analytischen Daten sind identisch mit denen der Synthese aus Ethylester **201f**.

### 6.2.3 3-Acylierung und DIELS-ALDER-Reaktion

#### 3-Acyltetramsäure **192**



In Anlehnung an Lit.<sup>[158]</sup> wurde unter Argonatmosphäre Tetramsäure **194** (303 mg, 1.19 mmol, 1.10 eq.) in 45 mL THF (abs.) gelöst und unter Rückfluss erhitzt. In der Hitze wurde  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  (**43**) (360 mg, 1.19 mmol, 1.10 eq.) gelöst in 45 mL THF (abs.) über einen Zeitraum von 30 Min zugegeben und im Anschluss für weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde  $\text{KO}t\text{Bu}$  (133 mg, 1.19 mmol, 1.10 eq.) zugegeben und erneut für 20 Min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf  $40^\circ\text{C}$  wurde Aldehyd **196** (350 mg, 1.08 mmol, 1.00 eq.) gelöst in 10 mL THF (abs.) zugegeben und die Reaktionslösung für 3 d bei  $40^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Abkühlen auf rt wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) aufgenommen und mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (ges., aq,  $1 \times 20$  mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals mit  $\text{NaCl}$ -Lösung (ges., aq,  $1 \times 30$  mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (RP-C18,  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 40:60 \rightarrow 100:0 + 0.1\% \text{HCOOH}$ ) gereinigt. Man erhielt 3-Acyltetramsäure **192** als oranges Öl.

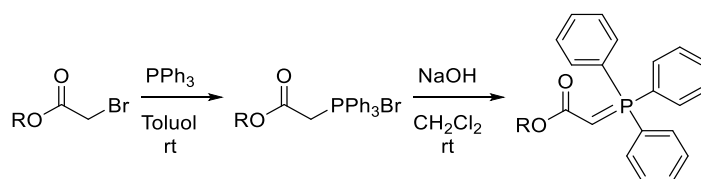
**Ausbeute:** 421 mg (697  $\mu\text{mol}$ , 65%).

**IR:**  $\bar{\nu} = 2960$  (w), 2940 (w), 2866 (w), 1766 (w), 1724 (m), 1641 (m), 1575 (m), 1460 (w), 1394 (w), 1367 (m), 1294 (s), 1253 (m), 1151 (s), 1101 (m), 986.7 (m), 881.6 (m), 778.8 (w), 680.9 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.38$  (dt,  $J = 15.8, 6.8$  Hz, 1 H, 15-H), 7.26 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1 H, 14-H), 6.32 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1 H, 22-H), 6.24 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1 H, 21-H), 5.54 (m, 2 H, 20-H und 23-H), 4.44 ( $2 \times$  d,  $J = 6.2$  Hz, 2 H, 24-H), 4.38 (br, 1 H, 5-H), 2.40 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 16-H), 2.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 19-H), 2.18 (m, 1 H, 6-H), 1.76 (m, 1 H, 7- $\text{H}_a$ ), 1.58 (m, 2 H, 17-H), 1.55 (s, 9 H, 12-H), 1.54 (m, 1 H, 7- $\text{H}_b$ ), 1.47 (m, 2 H, 18-H), 1.08 (m, 21 H, 25-H und 26-H), 1.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, 8-H), 0.78 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 9-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 153.4$  (C-10), 133.9 (C-20), 131.9 (C-23), 124.8 (C-21), 124.7 (C-2), 122.1 (C-14 und C-15), 84.7 (C-11), 64.7 (C-5), 60.9 (C-24),

38.6 (C-6), 34.3 (C-16), 30.1 (C-18), 28.5 (C-17), 28.3 (C-12), 27.9 (C-19), 26.8 (C-7), 18.5 (C-26), 13.7 (C-9), 13.2 (C-25), 12.5 (C-8) ppm. C-10 und C-11 wurden mittels HMBC bestimmt. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{34}H_{57}O_6NSi+Na^+$  626.38474  $[M+Na]^+$ , gefunden 626.38381.  $[\alpha]^{20}_D = +16.2$  ( $c = 1.0$ ,  $CH_3Cl$ ).

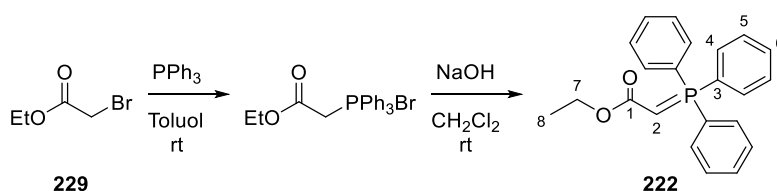
## 6.2.4 Synthese der Testsysteme

### Vorschrift C (Synthese der Ylide)



In Anlehnung an Lit.<sup>[228]</sup> wurde Triphenylphosphan (1.00 eq.) in Toluol (0.4M) gelöst und der entsprechende Ester (1.00 eq.) zugegeben. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und in  $CH_2Cl_2$  gelöst. Die organische Phase wurde mit 1M NaOH (aq, 1  $\times$ ) gewaschen und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3  $\times$ ) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in wenig  $CH_2Cl_2$  gelöst und mit Cyclohexan versetzt. Das Lösungsmittel wurde erneut unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff.

### Ylid 222



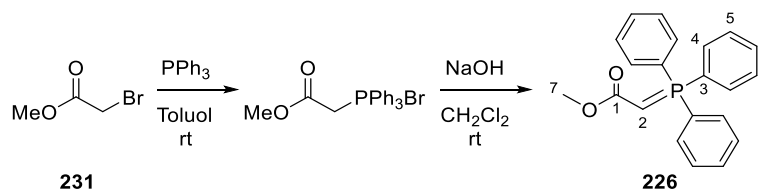
Gemäß Vorschrift C wurde Bromessigsäureethylester (**229**) (1.32 mL, 2.00 g, 12.0 mmol) mit Triphenylphosphan in Toluol zu Ylid **222** umgesetzt.

**Ausbeute:** 3.76 g (10.8 mmol, 90%).

**$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.65$  (dd,  $J = 12.3$  Hz, 7.8 Hz, 6 H, Ar-H), 7.54 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 6.6 Hz, 3 H, Ar-H), 7.45 (m, 6 H, Ar-H), 3.97 (br, 2 H, 7-H), 2.87 (br, 1 H, 2-H),

1.17 (br, 3 H, 8-H) ppm.  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.9$  ppm. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Lit.<sup>[228]</sup> überein.

### Ylid 226

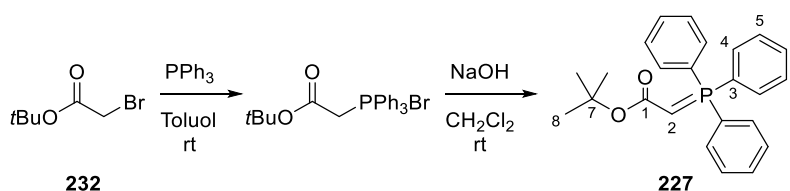


Gemäß Vorschrift C wurde Bromessigsäuremethylester (**231**) (12.1 mL, 20.0 g, 131 mmol) mit Triphenylphosphan in Toluol zu Ylid **226** umgesetzt.

**Ausbeute:** 38.0 g (114 mmol, 87%).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.66$  (m, 15 H, Ar-H), 3.54 (br,  $J = 13.3$  Hz, 1 H, 7-H), 2.87 (br, 1 H, 2-H) ppm.  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.0$  ppm. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Lit.<sup>[229]</sup> überein.

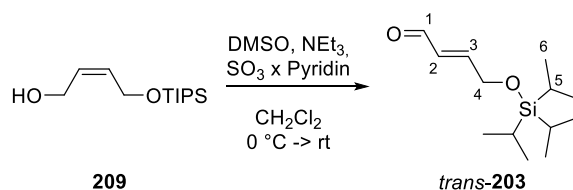
### Ylid 227



Gemäß Vorschrift C wurde Bromessigsäure-*tert*-butylester (**232**) (7.57 mL, 10.0 g, 51.3 mmol) mit Triphenylphosphan in Toluol zu Ylid **227** umgesetzt.

**Ausbeute:** 16.7 g (44.2 mmol, 86%).

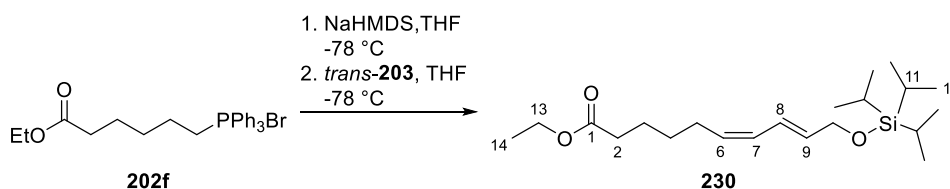
**IR:**  $\bar{\nu} = 3055$  (w), 2971 (m), 2916 (w), 1720 (w), 1633 (s), 1615 (s), 1483 (m), 1437 (s), 1385 (m), 1352 (s), 1294 (m), 1246 (w), 1187 (m), 1161 (s), 1119 (s), 1104 (s), 1008 (m), 925.3 (w), 894.4 (m), 859.3 (w), 746.8 (m), 715.7 (s), 693.0 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.64$  (m, 6 H, 5-H), 7.53 (m, 3 H, 6-H), 7.45 (m, 6 H, 4-H), 2.68 (br, 1 H, 2-H), 1.21 (s, 9 H, 8-H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 133.2$  (C-4), 131.8 (C-6), 128.7 (C-5), 76.5 (C-7), 28.9 (C-8), 27.1 (C-3) ppm. Die analytischen Daten entsprechen denen der Lit.<sup>[230]</sup>

***trans*-4-((Triisopropylsilyl)oxy)but-2-en-1-al (*trans*-203)**

Alkohol **209** (7.33 g, 30.0 mmol, 1.00 eq.) wurde bei rt in 60 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) vorgelegt. Nach Zugabe von DMSO (4.27 mL, 4.69 g, 60.0 mmol, 2.00 eq.) und NEt<sub>3</sub> (8.30 mL, 6.07 g, 60.0 mmol, 2.00 eq.) wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde der Komplex von Pyridin und SO<sub>3</sub> (9.55 g, 60.0 mmol, 2.00 eq.) zugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und die Lösung für 3 h bei rt gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde Wasser (100 mL) zugegeben. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 120 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt *trans*-**203** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1) als gelbliches Öl erhalten.

**Ausbeute:** 4.29 g (17.7 mmol, 59%).

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 1-H), 6.89 (dt, *J* = 15.4, 3.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.99 (ddt, *J* = 15.4, 8.1, 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.76 (dd, *J* = 3.0, 2.3 Hz, 2 H, 4-H), 1.14 (m, 3 H, 5-H), 1.07 (m, 18 H, 6-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.6 (C-1), 156.8 (C-3), 130.7 (C-2), 62.7 (C-4), 18.1 (C-6), 12.0 (C-5) ppm. Die analytischen Daten entsprechen denen der Lit.<sup>[214]</sup>

**Ethylester 230**

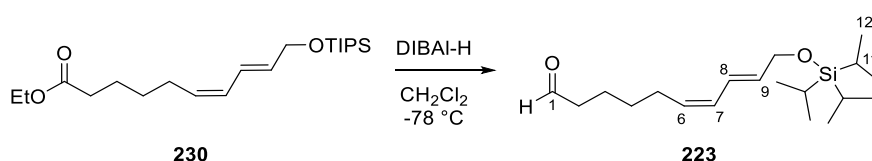
In Anlehnung an Lit.<sup>[161]</sup> wurde das Phosphoniumsalz **202f** (6.00 g, 20.8 mmol, 1.50 eq.) in 80 mL THF (abs.) vorgelegt und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Dazu wurde langsam NaHMDS (1M in THF, 18.0 mL, 3.30 g, 18.0 mmol, 1.30 eq.) gegeben und die nun orangene

Lösung bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 30 Min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Aldehyd *trans*-**203** (3.36 g, 13.9 mmol, 1.00 eq.) in 60 mL THF (abs.) zugetropft und für weitere 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurde 0.1M HCl (aq, 80 mL) zugegeben. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 60\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq,  $1 \times 150\text{ mL}$ ) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **230** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 30:1) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.83 g (7.68 mmol, 55%).

**IR:**  $\bar{\nu} = 2942\text{ (s)}, 2866\text{ (s)}, 1737\text{ (s)}, 1697\text{ (m)}, 1464\text{ (s)}, 1373\text{ (m)}, 1255\text{ (w)}, 1113\text{ (s)}, 1062\text{ (s)}, 984.4\text{ (m)}, 882.5\text{ (m)}, 788.0\text{ (br)}, 682.4\text{ (m)}\text{ cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.58\text{ (m, 1 H, 8-H)}, 6.02\text{ (dd, } J = 11.1, 11.1\text{ Hz, 1 H, 7-H)}, 5.75\text{ (dt, } J = 14.8, 4.7\text{ Hz, 1 H, 9-H)}, 5.38\text{ (m, 1 H, 6-H)}, 4.31\text{ (d, } J = 4.6\text{ Hz, 2 H, 10-H)}, 4.12\text{ (q, } J = 7.1\text{ Hz, 2 H, 13-H)}, 2.29\text{ (t, } J = 7.5\text{ Hz, 2 H, 2-H)}, 2.19\text{ (m, 2 H, 5-H)}, 1.64\text{ (m, 2 H, 3-H)}, 1.41\text{ (m, 2 H, 4-H)}, 1.25\text{ (t, } J = 7.1\text{ Hz, 3 H, 14-H)}, 1.12\text{ (m, 21 H, 11-H und 12-H)}\text{ ppm}$ .  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.9\text{ (C-1)}, 132.8\text{ (C-9)}, 131.1\text{ (C-6)}, 128.5\text{ (C-7)}, 124.7\text{ (C-8)}, 63.8\text{ (C-10)}, 60.3\text{ (C-13)}, 34.4\text{ (C-2)}, 29.3\text{ (C-4)}, 27.5\text{ (C-5)}, 24.7\text{ (C-3)}, 18.2\text{ (C-12)}, 14.4\text{ (C-14)}, 12.2\text{ (C-11)}\text{ ppm}$ .

### Aldehyd **223**



Ester **230** (500 mg, 1.35 mmol) wurden entsprechend Vorschrift B zu Aldehyd **223** reduziert. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblose Flüssigkeit.

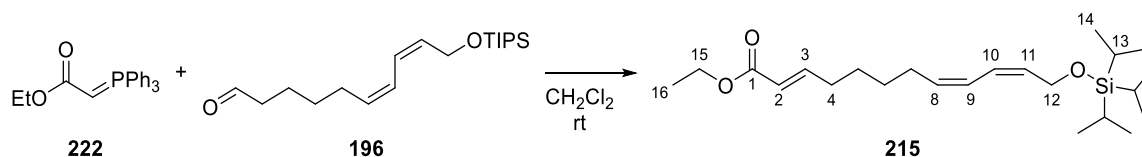
**Ausbeute:** 425 mg (1.31 mmol, 97%).

**IR:**  $\bar{\nu} = 2943\text{ (s)}, 2866\text{ (s)}, 2717\text{ (w)}, 1728\text{ (s)}, 1463\text{ (m)}, 1367\text{ (m)}, 1217\text{ (m)}, 1107\text{ (br)}, 1061\text{ (m)}, 986.2\text{ (m)}, 882.6\text{ (m)}, 785.2\text{ (br)}, 681.8\text{ (m)}\text{ cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.76\text{ (d, } J = 1.3\text{ Hz, 1 H, 1-H)}, 6.58\text{ (dd, } J = 15.1, 12.3\text{ Hz, 1 H, 8-H)}, 6.03\text{ (m, 1 H, 7-H)}, 5.76\text{ (dt, } J = 15.3, 4.6\text{ Hz, 1 H, 9-H)}, 5.38\text{ (dt, } J = 10.4, 7.7\text{ Hz, 1 H, 6-H)}, 4.32\text{ (d, } J = 4.6\text{ Hz, 2 H, 10-H)}, 2.43\text{ (dt, } J = 7.3, 1.3\text{ Hz, 2 H, 2-H)}, 2.21\text{ (m, 2 H, 5-H)}, 1.65\text{ (m, 2 H, 3-H)}, 1.43\text{ (m,$



2 H, 4-H), 1.12 (m, 21 H, 11-H und 12-H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.8$  (C-1), 133.0 (C-9), 130.8 (C-6), 128.7 (C-7), 124.6 (C-8), 63.7 (C-10), 43.9 (C-2), 29.3 (C-4), 27.5 (C-5), 21.8 (C-3), 18.2 (C-12), 12.2 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}^+$  325.25573  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 325.25597.

### Testsystem 215

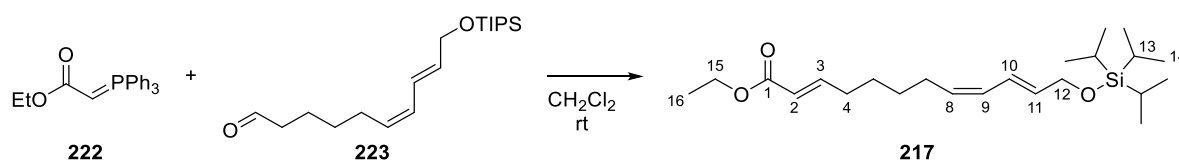


Ylid **222** (236 mg, 677  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq.) wurde zu einer Lösung von Aldehyd **196** (200 mg, 616  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben und die Lösung ü.N. bei rt gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Testsystem **215** als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 221 mg (559  $\mu\text{mol}$ , 91%).

**IR:**  $\bar{\nu} = 2942$  (s), 2866 (s), 1723 (s), 1654 (w), 1463 (m), 1367 (m), 1265 (m), 1185 (m), 1097 (m), 1068 (m), 982.9 (w), 882.6 (m), 810.9 (w), 683.3 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.95$  (dt,  $J = 15.6, 6.9$  Hz, 1 H, 3-H), 6.19 (m, 2 H, 9-H und 10-H), 5.80 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, 2-H), 5.58 (dt,  $J = 10.5, 5.7$  Hz, 1 H, 11-H), 5.47 (dt,  $J = 9.2, 7.8$  Hz, 1 H, 8-H), 4.43 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H, 12-H), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 15-H), 2.20 (m, 4 H, 4-H und 7-H), 1.45 (m, 4 H, 5-H und 6-H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 16-H), 1.10 (m, 21 H, 13-H und 14-H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.9$  (C-1), 149.2 (C-3), 132.9 (C-8), 131.6 (C-11), 123.8 (C-9), 123.3 (C-10), 121.6 (C-2), 60.3 (C-15), 60.0 (C-12), 32.2 (C-4), 29.1 (C-5), 27.7 (C-6), 27.2 (C-7), 18.2 (C-14), 14.4 (C-16), 12.1 (C-13) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}^+$  417.27954  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 417.27937.

### Testsystem 217

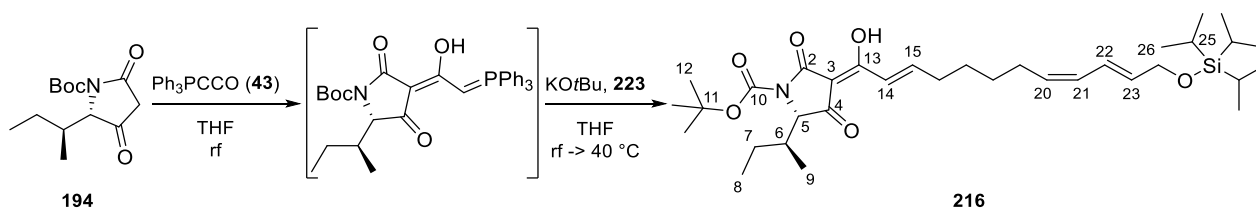


Ylid **222** (236 mg, 677  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq.) wurde zu einer Lösung von Aldehyd **223** (200 mg, 616  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben und die Lösung ü.N. bei rt gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Testsystem **215** als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 189 mg (478  $\mu\text{mol}$ , 76%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2942 (s), 2866 (s), 1723 (s), 1655 (w), 1464 (m), 1367 (m), 1265 (m), 1183 (m), 1131 (m), 1046 (m), 984.4 (m), 882.5 (m), 788.0 (w), 682.4 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.95 (dt,  $J$  = 15.6, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.59 (m, 1 H, 10-H), 6.02 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.81 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.76 (dt,  $J$  = 15.0, 4.6 Hz, 1 H, 11-H), 5.38 (dt,  $J$  = 10.9, 7.7 Hz, 1 H, 8-H), 4.33 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2 H, 12-H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 15-H), 2.19 (m, 4 H, 4-H und 7-H), 1.44 (m, 4 H, 5-H und 6-H), 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 16-H), 1.11 (m, 21 H, 13-H und 14-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.9 (C-1), 149.3 (C-3), 132.8 (C-11), 131.2 (C-8), 128.5 (C-9), 124.7 (C-10), 121.5 (C-2), 63.8 (C-12), 60.3 (C-15), 32.2 (C-4), 29.3 (C-6), 27.7 (C-5), 27.5 (C-7), 18.2 (C-14), 14.4 (C-16), 12.2 (C-13) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}^+$  417.27954  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 417.27975.

### 3-Acyltetramsäure 216



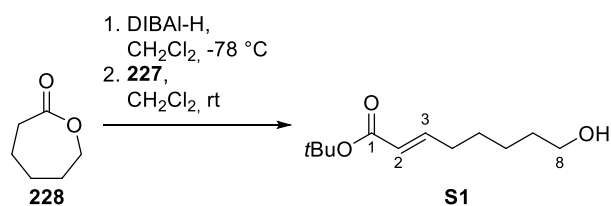
In Anlehnung an Lit.<sup>[158]</sup> wurde 3-*H*-Tetramsäure **194** (344 mg, 1.35 mmol, 1.10 eq.) in 60 mL THF (abs.) vorgelegt und die Lösung unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde eine Lösung von **43** (408 mg, 1.35 mmol, 1.10 eq.) in 30 mL THF (abs.) über einen Zeitraum von 30 Min

zutropft und für weitere 2 h unter Rückfluss gerührt. Dazu wurde KO<sup>t</sup>Bu (151 mg, 1.35 mmol, 1.10 eq.) gegeben und für weitere 20 Min gerührt. Zuletzt erfolgte die langsame Zugabe einer Lösung von Aldehyd **223** (400 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq.) in 14 mL THF (abs.). Nach Abkühlen auf 40 °C wurde die Reaktion bei dieser Temperatur für 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) aufgenommen und mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (ges., aq, 1 × 25 mL) gewaschen. Danach wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges. aq, 1 × 75 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (RP-C18, MeCN:H<sub>2</sub>O = 40:60 → 100:0, + 0.1% HCOOH) gereinigt. Man erhielt das Produkt als orangenes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 319 mg (528 μmol, 43%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2961 (m), 2938 (m), 2866 (m), 1774 (w), 1712 (m), 1644 (s), 1579 (s), 1463 (m), 1368 (s), 1297 (s), 1255 (m), 1152 (s), 986.3 (m), 882.9 (m), 855.6 (w), 782.7 (m), 681.4 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.37 (dt,  $J$  = 15.8, 6.8 Hz, 1 H, 15-H), 7.26 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1 H, 14-H), 6.65 (dd,  $J$  = 15.0, 11.0 Hz, 1 H, 22-H), 6.05 (t,  $J$  = 11.0 Hz, 1 H, 21-H), 5.76 (dt,  $J$  = 15.1, 4.3 Hz, 1 H, 23-H), 5.42 (dt,  $J$  = 10.9, 7.8 Hz, 1 H, 20-H), 4.37 (m, 3 H, 5-H und 24-H), 2.39 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 16-H), 2.21 (m, 3 H, 6-H und 19-H), 1.76 (m, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.55 (m, 12 H, 7-H<sub>b</sub>, 12-H und 17-H), 1.48 (m, 2 H, 18-H), 1.12 (m, 21 H, 25-H und 26-H), 1.04 (m, 3 H, 8-H), 0.79 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 9-H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 133.7 (C-23), 131.7 (C-20), 129.7 (C-21), 125.7 (C-22), 122.1 (C-14 und C-15), 64.7 (C-24), 38.6 (C-6), 34.3 (C-16), 30.3 (C-18), 28.7 (C-19), 28.3 (C-12 und C-17), 26.8 (C-7), 18.5 (C-26), 13.7 (C-9), 13.3 (C-25), 12.5 (C-8) ppm. C-11 wurde mittels HMBC bestimmt. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>O<sub>6</sub>NSi+Na<sup>+</sup> 626.38474 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 626.38437.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +18.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

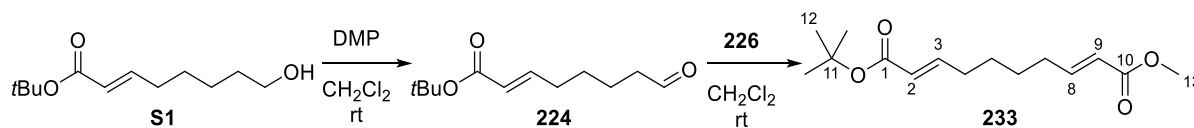
## Aldehyd 224



In Anlehnung an Lit.<sup>[178]</sup> wurde  $\epsilon$ -Caprolacton **228** (2.91 mL, 3.14 g, 27.6 mmol, 1.00 eq.) in einem Gemisch aus 138 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) und 138 mL THF (abs.) vorgelegt und die Lösung auf  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Dazu wurde langsam DIBAL-H (1 M in Hexan, 30.3 mL, 30.3 mmol, 1.10 eq.) getropft und die Lösung bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  für 20 Min gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden 40 mL Wasser und 120 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  zugetropft, die Kühlung entfernt und ab Erreichen von rt für 1 h gerührt. Die Lösung wurde über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 150 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, das Ylid **227** (11.0 g, 29.2 mmol, 1.06 eq.) zugegeben und die Lösung ü.N. bei rt gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 2:1) gereinigt und man erhielt Alkohol **S1** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 4.36 g (20.4 mmol, 89%).

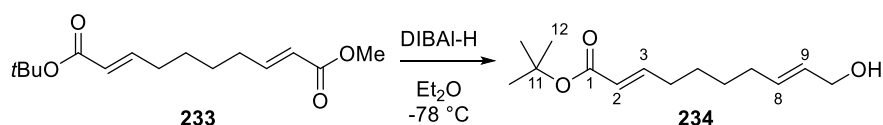
**IR:**  $\bar{\nu} = 3419$  (br), 2978 (w), 2932 (m), 2860 (w), 1713 (s), 1652 (m), 1457 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1314 (m), 1291 (m), 1255 (m), 1217 (w), 1150 (s), 1054 (m), 982.4 (m), 850.1 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.85$  (dt,  $J = 15.6, 6.9$  Hz, 1 H, 3-H), 5.73 (dt,  $J = 15.6, 1.3$  Hz, 1 H, 2-H), 3.64 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, 8-H), 2.18 (ddt,  $J = 6.9, 6.9, 1.3$  Hz, 2 H, 4-H), 1.58 (m, 2 H, 7-H), 1.49 (m, 11 H, 5-H und 10-H), 1.39 (m, 2 H, 6-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.3$  (C-1), 147.9 (C-3), 123.3 (C-2), 80.2 (C-9), 62.9 (C-8), 32.6 (C-7), 32.1 (C-4), 28.3 (C-10), 28.0 (C-5), 25.5 (C-6) ppm. Die analytischen Daten entsprechen denen der Lit.<sup>[177]</sup>

**Diester 233**

Der Alkohol **S1** (4.36 g, 20.4 mmol, 1.00 eq.) wurde in 135 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und mit DMP (9.07 g, 21.4 mmol, 1.05 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 30 Min bei rt gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden 60 mL Wasser und 60 mL  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges., aq) zugegeben und die Lösung für 30 Min gerührt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $4 \times 100$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (ges., aq,  $4 \times 200$  mL),  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges., aq,  $2 \times 200$  mL) und  $\text{NaCl}$ -Lösung (ges., aq,  $1 \times 250$  mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Aldehyd **224** wurde in 66 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) und mit Ylid **226** (5.85 g, 21.8 mmol, 1.07 eq.) versetzt. Die Lösung wurde ü.N. bei rt gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Man erhielt das Diester **233** als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 3.83 g (14.3 mmol, 70%).

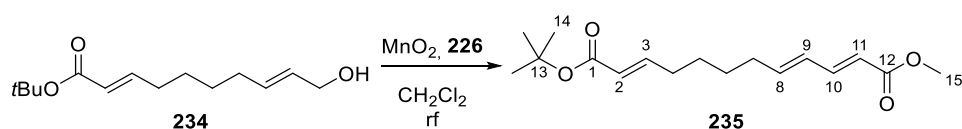
**IR:**  $\bar{\nu} = 2979$  (w), 2933 (w), 2860 (w), 1712 (s), 1654 (m), 1436 (m), 1392 (w), 1367 (m), 1271 (m), 1199 (m), 1155 (s), 1141 (s), 1041 (m), 918.6 (m), 851.5 (m), 762.8 (w), 715.6 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.95$  (dt,  $J = 15.6, 6.9$  Hz, 1 H, 8-H), 5.82 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, 9-H), 5.73 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H, 2-H), 3.73 (s, 3 H, 11-H), 2.20 (m, 4 H, 4-H und 7-H), 1.48 (m, 13 H, 5-H, 6-H und 13-H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.2$  (C-10), 166.2 (C-1), 149.2 (C-8), 147.5 (C-3), 123.5 (C-2), 121.3 (C-9), 80.3 (C-12), 51.6 (C-11), 32.1 (C-7), 31.9 (C-4), 28.3 (C-13), 27.7 (C-6), 27.6 (C-5) ppm. **Smp.:** 25-30 °C.

**Alkohol 234**

Diester **233** (3.05 g, 11.4 mmol, 1.00 eq.) wurde in 115 mL Et<sub>2</sub>O (abs) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dazu wurde langsam DIBAL-H (1M in *n*-Hexan, 23.9 mL, 23.9 mmol, 2.10 eq.) getropft und die Lösung bei -78 °C für 30 Min gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden 100 mL Na-K-Tartrat-Lösung (ges., aq) zugetropft, die Kühlung entfernt und für eine Stunde bei rt gerührt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 200 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde ohne weiter Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.74 g (11.4 mmol, quant.).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 3435 (br), 2982 (w), 2932 (m), 2859 (w), 1712 (s), 1652 (m), 1457 (w), 1392 (m), 1367 (m), 1315 (m), 1292 (m), 1256 (m), 1215 (w), 1146 (s), 1090 (m), 969.3 (s), 850.0 (m), 761.0 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.84 (dt, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 5.74 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.65 (m, 2 H, 8-H und 9-H), 4.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H, 11-H), 2.17 (dt, *J* = 6.9, 6.6 Hz, 2 H, 4-H), 2.06 (dt, *J* = 6.9, 6.6 Hz, 2 H, 7-H), 1.45 (m, 13 H, 5-H, 6-H und 12-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.3 (C-1), 147.9 (C-3), 133.0 (C-8), 129.4 (C-9), 123.2 (C-2), 80.2 (C-11), 63.9 (C-10), 32.1 (C-7), 32.0 (C-4), 28.7 (C-6), 28.3 (C-12), 27.7 (C-5) ppm.

**Diester 235**

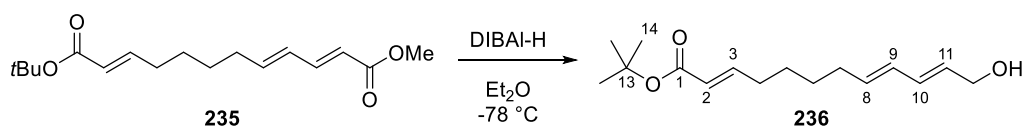
Gemäß Lit.<sup>[181]</sup> wurde der Allylalkohol **234** (2.74 g, 11.4 mmol, 1.00 eq.) in 114 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) vorgelegt. Dazu wurden Braunstein (9.91 g, 114 mmol, 10.0 eq.) und das Ylid **226** (5.72 g, 17.1 mmol, 1.50 eq.) gegeben und die Suspension ü. N. unter Rückfluss erhitzt. Nach 20 h wurde durch Zugabe von je einem Spatel Oxidationsmittel und Ylid nachaktiviert und für vier weitere Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde auf rt gekühlt, die Suspension über Celite® filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das

Produkt **235** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 20:1) als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.71 g (5.81 mmol, 51% über drei Stufen).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 2977 (w), 2932 (w), 2860 (w), 1713 (s), 1645 (s), 1617 (m), 1455 (w), 1435 (m), 1392 (w), 1367 (m), 1296 (m), 1256 (s), 1145 (s), 1133 (s), 1040 (w), 1001 (s), 981.5 (m), 852.2 (m), 762.5 (w), 723.0 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.25 (dd,  $J$  = 15.4, 10.3 Hz, 1 H, 10-H), 6.82 (dt,  $J$  = 15.6, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.13 (m, 2 H, 8-H und 9-H), 5.78 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1 H, 11-H), 5.72 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.73 (s, 3 H, 13-H), 2.17 (m, 4 H, 4-H und 7-H), 1.47 (m, 13 H, 5-H, 6-H und 15-H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.8 (C-12), 166.2 (C-1), 147.6 (C-3), 145.3 (C-10), 144.2 (C-8), 128.7 (C-9), 123.3 (C-2), 119.1 (C-11), 80.2 (C-14), 51.6 (C-13), 32.8 (C-7), 31.9 (C-4), 28.3 (C-15), 27.7 (C-5 und C-6) ppm. **Smp.:** 39-40 °C.

### Testsystem 236



Diester **235** (380 mg, 1.29 mmol, 1.00 eq.) wurde in 26 mL Et<sub>2</sub>O gelöst und die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt. Dazu wurde langsam DIBAL-H (1M in *n*-Hexan, 2.71 mL, 2.71 mmol, 2.10 eq) getropft und die Lösung bei -78 °C für 30 Min gerührt. Zum Beenden der Reaktion wurden 20 mL Na-K-Tartrat-Lösung (ges., aq) zugetropft, die Kühlung entfernt und für 1 h gerührt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 6:1). Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 111 mg (417 μmol, 37%).

**IR:**  $\bar{\nu}$  = 3399 (br), 2978 (m), 2930 (m), 2858 (m), 1713 (s), 1652 (m), 1458 (w), 1392 (w), 1368 (m), 1317 (m), 1293 (m), 1215 (m), 1155 (s), 1087 (m), 987.1 (s), 849.8 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.84 (dt,  $J$  = 15.6, 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 6.22 (dd,  $J$  = 14.9, 10.5 Hz, 1 H, 10-H), 6.05 (dd,  $J$  = 15.0, 10.6 Hz, 1 H, 9-H), 5.70 (m, 3 H, 11-H, 2-H und 8-H),

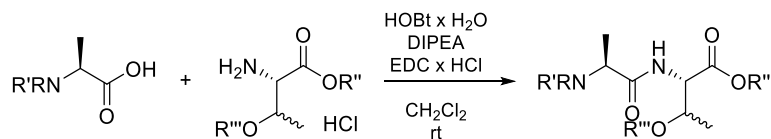
5.17 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H, 12-H), 2.17 (m, 2 H, 4-H), 2.10 (m, 2 H, 7-H), 1.46 (m, 13 H, 5-H, 6-H und 14-H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.3$  (C-1), 147.9 (C-3), 135.2 (C-8), 129.84 (C-9/C-11), 129.78 (C-9/C-11), 123.2 (C-2), 80.2 (C-13), 63.7 (C-12), 32.5 (C-7), 32.0 (C-4), 28.8 (C-6), 28.3 (C-14), 27.7 (C-5) ppm.



## 6.3 Synthese von JBIR-141 und JBIR-142

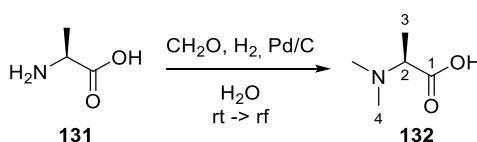
### 6.3.1 Synthese des Oxazolinbausteins

#### Vorschrift D (Dipeptidkupplung)



In Anlehnung zu Lit.<sup>[231]</sup> wurden unter Argonatmosphäre das L-Alaninderivat (1.00 eq.) und der L-*allo*-Threoninester bzw. der L-Threoninester (1.00 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1M) gelöst und nacheinander mit DIPEA (4.00 eq.), HOBT × H<sub>2</sub>O (1.20 eq.) und EDC × HCl (1.20 eq.) versetzt. Die gelbe Lösung wurde für die angegebene Zeit bei rt gerührt. Die organische Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vergrößert, mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1×) gewaschen und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt.

#### *N,N*-Dimethyl-L-alanin (132)

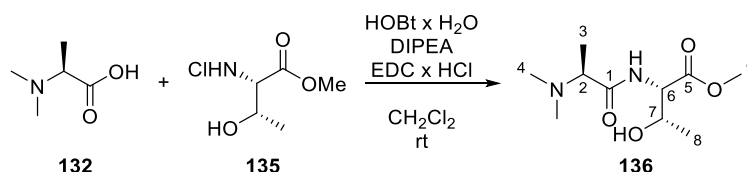


Analog zu Lit.<sup>[232]</sup> wurde L-Alanin (2.50 g, 28.1 mmol, 1.00 eq.) in 52 mL H<sub>2</sub>O (dest.) gelöst und mit wässriger Fomaldehyd-Lösung (37%ig, 8.40 mL, 112 mmol, 4.00 eq.) versetzt. Die Lösung wurde mit Argon überspült und Pd/C (10%ig, 1.04 g) zugegeben. Dann wurde die Lösung mit H<sub>2</sub> gesättigt und unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre bei rt für 3 d gerührt. Die Lösung wurde wieder mit Argon überspült, 2 h unter Rückfluss erhitzt und heiß über Celite® filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt, mit Toluol versetzt und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt *N,N*-Dimethyl-L-alanin (**132**) als weißen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 3.29 g (28.1 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3379 (br), 2977 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1618 (s), 1464 (m), 1400 (m), 1368 (m), 1088 (w), 1047 (m), 1028 (w), 877.3 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  = 3.27 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.53 (s, 6 H, 4-H), 1.22 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 3-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  = 169.6 (C-1), 64.6 (C-2), 40.5 (C-4), 12.5 (C-3) ppm. Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[233]</sup>

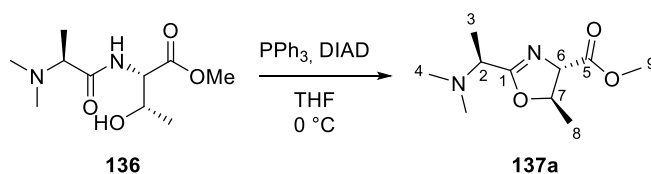
### *N,N*-Dimethyl-L-alanyl-L-*allo*-threoninmethylester (136)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift D wurden *N,N*-Dimethyl-L-alanin (1.17 g, 9.99 mmol) und L-*allo*-Threoninmethylesterhydrochlorid (1.69 g, 9.99 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit DIPEA, HOBT  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$  und EDC  $\times$  HCl zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für 3 d bei rt gerührt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (deakt.  $\text{SiO}_2$ , EtOAc + 2% EtOH) gereinigt. Man erhielt die Zielverbindung als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 1.23 g (5.30 mmol, 53%).

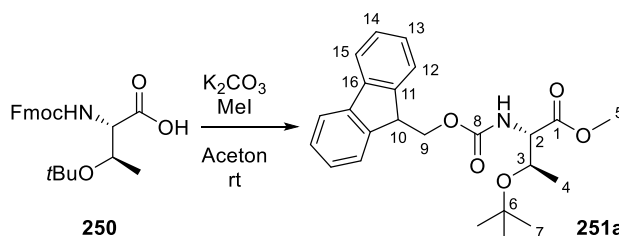
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3358 (br), 2971 (m), 2948 (m), 2833 (w), 2789 (w), 1739 (s), 1657 (m), 1506 (m), 1437 (m), 1366 (s), 1299 (w), 1262 (m), 1229 (s), 1217 (s), 1206 (s), 1161 (m), 1130 (m), 1101 (m), 1043 (w), 921.4 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.43 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.05 (m, 1 H, 7-H), 3.74 (s, 3 H, 9-H), 3.00 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 2.30 (s, 6 H, 4-H), 1.23 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6 H, 3-H und 8-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 176.3 (C-1), 172.1 (C-5), 68.8 (C-7), 65.8 (C-2), 59.3 (C-6), 52.6 (C-9), 42.6 (C-4), 19.8 (C-8), 14.4 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2+\text{H}^+$  233.14958  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 233.14903.  $[\alpha]_D^{20}$  = -19.3 ( $c$  = 1.0, MeOH).

**Oxazolinmethylester 137a**

Unter Argonatmosphäre wurden in Anlehnung an Lit.<sup>[234]</sup> Dipeptid **136** (63.0 mg, 271  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) und  $\text{PPh}_3$  (142 mg, 542  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq.) in 1 mL THF (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde langsam DIAD (107  $\mu\text{L}$ , 110 mg, 542  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq.) zugetropft und die Reaktion für 1 h bei 0 °C gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ :  $\text{EtOH}$  = 8:2 + 0.15%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt. Man erhielt Oxazolin **137a** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 28.0 mg (131  $\mu\text{mol}$ , 48%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2979 (w), 2939 (w), 2871 (w), 2829 (w), 2786 (w), 1740 (s), 1645 (m), 1438 (m), 1376 (w), 1268 (m), 1200 (s), 1174 (s), 1118 (m), 1096 (m), 1078 (m), 1143 (s), 1017 (s), 867.6 (w), 721.7 (m), 697.0 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.80 (m, 1 H, 7-H), 4.22 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.74 (s, 3 H, 9-H), 3.31 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 2.29 (s, 6 H, 4-H), 1.39 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 8-H), 1.29 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 3-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.7 (C-5), 170.1 (C-1), 78.7 (C-7), 74.3 (C-6), 58.4 (C-2), 52.6 (C-9), 42.1 (C-4), 21.1 (C-8), 15.2 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2+\text{H}^+$  215.13902  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 215.13906.  $[\alpha]_D^{20}$  = +86.3 ( $c$  = 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

***N*-Fmoc-*O*-*tert*-butyl-L-threoninmethylester (251a)**

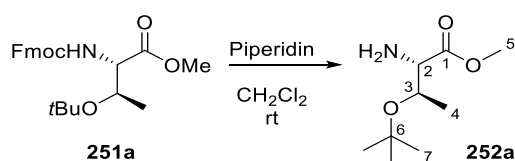
Aminosäure **250** (2.00 g, 5.03 mmol, 1.00 eq.) wurde in 50 mL Aceton gelöst und unter Rühren mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.74 g, 12.6 mmol, 2.50 eq.) und Methyljodid (783  $\mu\text{L}$ , 1.79 g, 12.6 mmol, 2.50 eq.) versetzt. Nach Rühren ü.N. bei rt wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) aufgenommen und mit Wasser ( $1 \times 40$  mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  mL) reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Man erhielt die vollständig geschützte Aminosäure **251a** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 2.07 g (5.03 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3442$  (w), 2976 (m), 1753 (m), 1724 (s), 1505 (m), 1450 (m), 1345 (w), 1309 (m), 1202 (s), 1168 (m), 1093 (s), 1068 (s), 998.8 (m), 971.8 (m), 914.6 (w), 757.8 (m), 737.4 (s), 690.7 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.77$  (m, 2 H, Ar-H), 7.64 (m, 2 H, Ar-H), 7.40 (m, 2 H, Ar-H), 7.33 (m, 2 H, Ar-H), 5.61 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, NH), 4.42 (dd,  $J = 10.4$ , 7.4 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.37 (dd,  $J = 10.4$ , 7.4 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_b$ ), 4.27 (m, 3 H, 2-H, 3-H und 10-H), 3.74 (s, 3 H, 5-H), 1.24 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H, 4-H), 1.14 (s, 9 H, 7-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.8$  (C-1), 157.0 (C-8), 144.2/144.0 (Ar-C), 141.4 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 127.22/127.20 (Ar-C), 125.4/125.3 (Ar-C), 120.1 (Ar-C), 74.3 (C-6), 67.5 (C-2), 67.4 (C-9), 60.0 (C-3), 52.4 (C-5), 47.3 (C-10), 28.5 (C-7), 21.1 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N} + \text{Na}^+$  434.19379  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , gefunden 434.19325.  $[\alpha]_D^{20} = +0.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### *O*-tert-Butyl-L-threoninmethylester (**252a**)



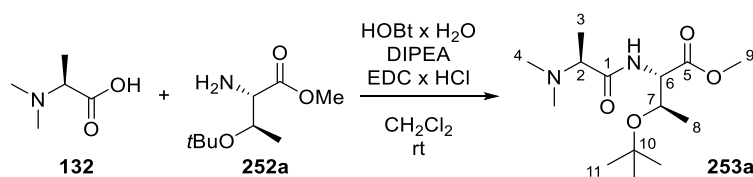
Die geschützte Aminosäure **251a** (2.00 g, 4.86 mmol, 1.00 eq.) wurde in 38 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 9.50 mL Piperidin (25 vol%) versetzt. Die Reaktion wurde für 1 h bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 8:2  $\rightarrow$  1:1) gereinigt. Man erhielt die entschützte Aminosäure **252a** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 920 mg (4.86 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2975$  (m), 2932 (m), 2854 (w), 2771 (w), 1745 (s), 1435 (m), 1367 (m), 1297 (m), 1229 (w), 1196 (s), 1159 (s), 1113 (s), 1090 (s), 1047 (m), 1022 (m), 995.7 (m), 959.6 (m),

893.1 (w), 861.6 (w), 783.2 (w), 754.5 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.06 (qd,  $J$  = 6.3, 3.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 5-H), 3.30 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 1.22 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 4-H), 1.14 (s, 9 H, 7-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 175.9 (C-1), 74.9 (C-6), 69.6 (C-3), 61.1 (C-2), 52.4 (C-5), 28.8 (C-7), 20.9 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}+\text{H}^+$  190.14377  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 190.14364.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -24.6 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

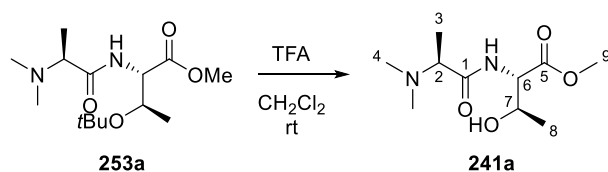
### *O*-tert-Butyl-*N,N*-dimethyl-L-alanyl-L-threoninmethylester (253a)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift D wurden *N,N*-Dimethyl-L-alanin (557 mg, 4.76 mmol) und L-Threoninmethylester (900 mg, 4.76 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit DIPEA,  $\text{HOBT} \times \text{H}_2\text{O}$  und  $\text{EDC} \times \text{HCl}$  zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für 2 d bei rt gerührt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 100:0  $\rightarrow$  0:100). Man erhielt die Zielverbindung als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 516 mg (1.79 mmol, 38%).

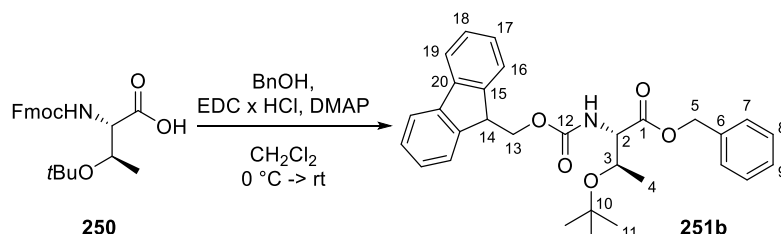
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3384 (br), 2976 (m), 2937 (m), 2871 (w), 2832 (w), 2786 (w), 1754 (s), 1682 (s), 1501 (m), 1461 (m), 1438 (m), 1367 (m), 1270 (m), 1195 (s), 1152 (m), 1086 (s), 1015 (w), 873.1 (w), 748.7 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.40 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.33 (qd,  $J$  = 6.1, 1.8 Hz, 1 H, 7-H), 3.72 (s, 3 H, 9-H), 3.00 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 2.33 (s, 6 H, 4-H), 1.25 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 3-H), 1.18 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3 H, 8-H), 1.15 (s, 9 H, 11-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 177.2 (C-1), 172.5 (C-5), 75.2 (C-10), 68.6 (C-7), 66.3 (C-2), 59.0 (C-6), 52.7 (C-9), 42.9 (C-4), 28.7 (C-11), 21.4 (C-8), 14.6 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2+\text{H}^+$  289.21218  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 289.21177.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +20.4 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

***N,N*-Dimethyl-L-alanyl-L-threoninmethylester (241a)**

In Anlehnung zu Lit.<sup>[235]</sup> wurde Dipeptid **253a** (486 mg, 1.69 mmol, 1.00 eq.) in 169 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und tropfenweise mit TFA (16.9 mL, 10 vol%) versetzt. Nach Rühren für 1 h bei rt wurde die Reaktion mit Toluol (150 mL) verdünnt und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in erneut in Toluol (150 mL) aufgenommen und unter vermindertem Druck eingengt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Man erhielt die Zielverbindung als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 393 mg (1.69 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2983 (br), 1746 (m), 1667 (s), 1547 (w), 1439 (w), 1384 (w), 1306 (w), 1200 (s), 1171 (s), 1137 (s), 1021 (w), 998.4 (w), 920.6 (w), 836.3 (w), 798.7 (w), 751.6 (s), 721.4 (m), 704.7 (m), 666.8 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.50 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.35 (qd,  $J$  = 6.4, 3.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.03 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.76 (s, 3 H, 9-H), 2.01 (s, 6 H, 4-H), 1.61 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 3-H), 1.21 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H, 8-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 171.9 (C-5), 170.4 (C-1), 67.8 (C-7), 65.6 (C-2), 59.6 (C-6), 52.9 (C-9), 43.3 (C-4), 20.5 (C-8), 15.1 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2+\text{H}^+$  233.14958  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 233.14936.  $[\alpha]_D^{20}$  = -5.14 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

***N*-Fmoc-*O*-*tert*-butyl-L-threoninbenzylester 251b**

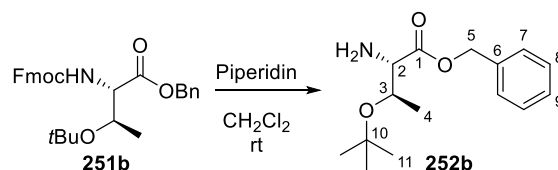
Unter Argonatmosphäre wurde Aminosäure **250** (1.00 g, 2.52 mmol, 1.00 eq.) in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden Benzylalkohol (1.31 mL, 1.36 g, 12.6 mmol, 5.00 eq.) und DMAP (30.7 mg, 252  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq.) zugegeben und die Reaktion

für 5 Min bei 0 °C gerührt. Dann wurde EDC × HCl (965 mg, 5.03 mmol, 2.00 eq.) zugegeben und die Reaktion auf rt aufgetaut. Nach Rühren ü.N. wurde die organische Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) vergrößert und mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL) reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 100:2) gereinigt. Man erhielt die vollständig geschützte Aminosäure **251b** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 1.08 g (2.22 mmol, 88%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3451 (w), 2976 (m), 1724 (s), 1500 (s), 1450 (m), 1377 (m), 1342 (m), 1307 (m), 1269 (m), 1233 (m), 1195 (s), 1163 (m), 1121 (m), 1093 (s), 1068 (s), 1032 (m), 973.9 (m), 911.6 (w), 837.3 (w), 757.7 (m), 734.4 (s), 697.3 (m), 648.2 (w), 621.1 (w) cm<sup>-1</sup>.  
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.77 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H, Ar-H), 7.64 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.41 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.34 (m, 7 H, Ar-H), 5.64 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1 H, NH), 5.22 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 5.08 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 4.43 (dd,  $J$  = 10.6, 7.3 Hz, 1 H, 13-H<sub>a</sub>), 4.35 (dd,  $J$  = 10.6, 7.5 Hz, 1 H, 13-H<sub>b</sub>), 4.32 (dd,  $J$  = 9.7, 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 4.25 (m, 2 H, 3-H und 14-H), 1.23 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3 H, 4-H), 1.11 (s, 9 H, 11-H) ppm. Die Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[236]</sup> **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.2 (C-1), 157.0 (C-12), 144.2/144.0 (Ar-C), 141.41/141.39 (Ar-C), 135.3 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.64/128.61 (Ar-C), 127.81/127.80 (Ar-C), 127.22/127.20 (Ar-C), 125.4 (Ar-C), 125.3 (Ar-C), 120.1 (Ar-C), 74.2 (C-10), 67.5 (C-3), 67.42 (C-5 oder C-13), 67.38 (C-5 oder C-13), 60.1 (C-2), 47.3 (C-14), 28.5 (C-11), 21.1 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>N+Na<sup>+</sup> 510.22509 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 510.22486.  $[\alpha]_D^{20}$  = +1.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### ***O*-tert-Butyl-L-threoninbenzylester (252b)**



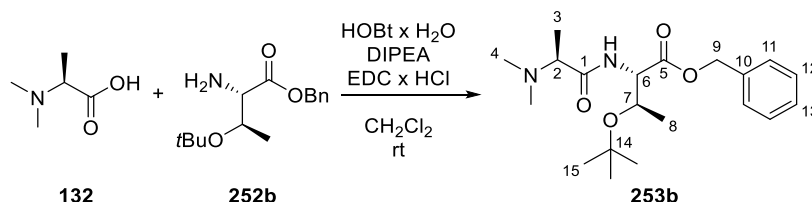
Die geschützte Aminosäure **251b** (1.00 g, 2.05 mmol, 1.00 eq.) wurde in 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 4.5 mL Piperidin (30 vol%) versetzt. Die Reaktion wurde für 1 h bei rt gerührt. Die

flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 8:2 → 3:2) gereinigt. Man erhielt die entschützte Aminosäure **252b** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 495 mg (1.87 mmol, 91%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3389 (w), 2974 (m), 2935 (w), 2871 (w), 1738 (s), 1498 (w), 1456 (m), 1389 (w), 1367 (m), 1232 (m), 1195 (s), 1152 (s), 1113 (m), 1097 (m), 1045 (m), 1022 (w), 964.6 (m), 913.3 (w), 836.9 (w), 750.9 (m), 697.2 (s) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35 (m, 5 H, Ar-H), 5.15 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 5.05 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 4.02 (m, 1 H, 3-H), 3.32 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 1.77 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.21 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 4-H), 1.07 (s, 9 H, 11-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.2 (C-1), 135.9 (C-6), 128.7 (Ar-C), 128.6 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 73.7 (C-10), 68.7 (C-3), 66.6 (C-5), 61.0 (C-2), 28.5 (C-11), 21.1 (C-4) ppm. Die Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[236]</sup> **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N+H<sup>+</sup> 266.17507 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 266.17496.

### *O*-tert-Butyl-*N,N*-dimethyl-L-alanyl-L-threoninbenzylester (**253b**)



Gemäß der allgemeinen Vorschrift D wurden *N,N*-Dimethyl-L-alanin (199 mg, 1.70 mmol) und L-Threoninbenzylesterhydrochlorid (450 mg, 1.70 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit DIPEA, HOBT × H<sub>2</sub>O und EDC × HCl zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für 2 d bei rt gerührt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 1:1). Man erhielt die Zielverbindung als farbloses Öl.

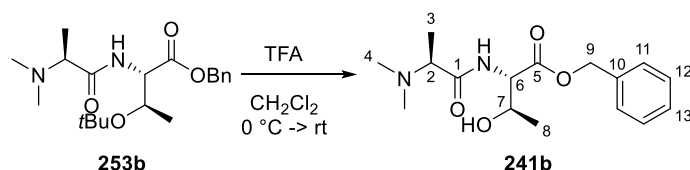
**Ausbeute:** 411 mg (1.13 mmol, 66%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3388 (br), 2976 (m), 2938 (m), 2871 (w), 2830 (w), 2785 (w), 1748 (s), 1680 (s), 1498 (s), 1456 (m), 1367 (m), 1298 (w), 1262 (m), 1193 (s), 1148 (s), 1086 (s), 1013 (m), 975.1 (m), 910.0 (w), 887.4 (w), 749.7 (m), 697.3 (s) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.36 (m, 5 H, Ar-H), 5.19 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 5.10 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 4.43 (d,  $J$  = 1.75 Hz, 1 H, 6-H), 4.30 (qd,  $J$  = 6.1, 2.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.96 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 2-H),



2.29 (s, 6 H, 4-H), 1.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 3-H) 1.17 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 8-H), 1.11 (s, 9 H, 15-H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 177.2$  (C-1), 171.8 (C-5), 136.8 (C-10), 129.7 (Ar-C), 129.6 (Ar-C), 129.5 (Ar-C), 75.2 (C-14), 68.6 (C-7), 68.3 (C-9), 66.3 (C-2), 59.2 (C-6), 42.9 (C-4), 28.8 (C-15), 21.4 (C-8), 14.8 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2+\text{H}^+$  365.24348  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 365.24338.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +7.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

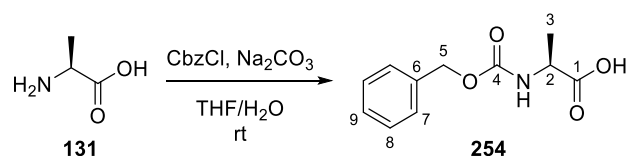
### *N,N*-Dimethyl-L-alanyl-L-threoninbenzylester (**241b**)



In Anlehnung zu Lit.<sup>[235]</sup> wurde Dipeptid **253b** (114 mg, 313  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 28 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde die Lösung mit TFA (2.8 mL, 10 vol%) versetzt und für 1 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit Toluol (50 mL) verdünnt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde erneut in Toluol (50 mL) aufgenommen und unter vermindertem Druck eingeeengt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\% \rightarrow 15\% \text{ MeOH}$ ) gereinigt. Man erhielt die Zielverbindung als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 96.5 mg (313  $\mu\text{mol}$ , quant.).

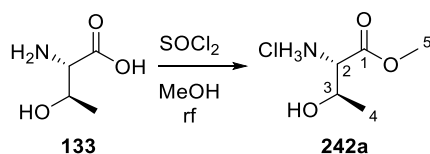
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3300$  (br), 2980 (br), 1743 (m), 1668 (s), 1546 (w), 1457 (w), 1383 (w), 1265 (w), 1179 (s), 1131 (s), 1001 (w), 910.3 (w), 834.9 (w), 798.9 (m), 737.6 (w), 720.8 (m), 698.0 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.36$  (m, 5 H, Ar-H), 5.49 (s, 1 H, NH), 5.21 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_a$ ), 5.19 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_b$ ), 4.51 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H, 6-H), 4.38 (qd,  $J = 6.5, 3.2$  Hz, 1 H, 7-H), 3.74 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 2-H), 2.74 (s, 6 H, 4-H), 1.45 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 3-H), 1.20 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H, 8-H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 171.5$  (C-1), 171.4 (C-5), 137.1 (C-10), 129.6 (Ar-C), 129.4 (Ar-C), 129.3 (Ar-C), 68.3 (C-9), 67.8 (C-7), 65.8 (C-2), 59.6 (C-6), 42.2 (C-4), 20.6 (C-8), 15.1 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2+\text{H}^+$  309.18088  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 309.18078.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -21.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**N-Cbz-L-Alanin (254)**

Ähnlich zu Lit.<sup>[237]</sup> wurde L-Alanin (**131**) (8.00 g, 89.8 mmol, 1.00 eq.) in 180 mL THF gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde zunächst Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28.6 g, 269 mmol, 3.00 eq.) gelöst in 180 mL H<sub>2</sub>O (dest.) zugegeben und dann CbzCl (13.8 mL, 16.1 g, 98.8 mmol, 1.10 eq.) gelöst in 45 mL THF zugetropft. Die Reaktion wurde 2 h bei 0 °C und dann ü.N. bei rt gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde H<sub>2</sub>O (200 mL) zugesetzt und mit 1M HCl (aq) ein pH-Wert von 2 eingestellt. Es wurde mit EtOAc (4 × 500 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung (ges., aq, 2 × 200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl, das ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 18.1 g (81.0 mmol, 90%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3331 (m), 2950 (br), 1693 (s), 1531 (s), 1453 (m), 1415 (w), 1374 (w), 1336 (w), 1289 (m), 1274 (m), 1240 (s), 1118 (w), 1071 (m), 1018 (m), 971.1 (w), 911.7 (m), 841.0 (w), 784.0 (m), 745.2 (m), 729.7 (m), 714.8 (m), 695.1 (s) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  = 12.53 (s, 1 H, COOH), 7.61 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, NH), 7.36 (m, 5 H, Ar-H), 5.02 (s, 2H, 5-H), 4.00 (dq,  $J$  = 7.5, 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 1.26 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H, 3-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  = 174.4 (C-1), 155.8 (C-4), 137.0 (C-6). 128.4 (Ar-C), 127.82 (Ar-C), 127.77 (Ar-C), 65.3 (C-5), 49.2 (C-2), 17.1 (C-3) ppm. Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[238]</sup>

**L-Threoninmethylesterhydrochlorid (242a)**

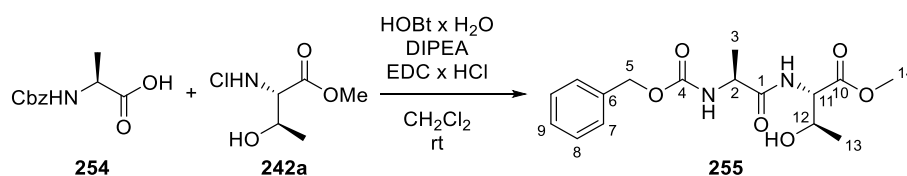
In Anlehnung zu Lit.<sup>[239]</sup> wurde bei 0 °C unter Argonatmosphäre L-Threonin (**133**) (15.0 g, 126 mmol, 1.00 eq.) zu einer Lösung von SOCl<sub>2</sub> (13.7 mL, 22.5 g, 189 mmol, 1.50 eq.) in

150 mL MeOH gegeben und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit Toluol versetzt und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Die azeotrope Destillation wurde noch zweimal mit Toluol und einmal mit Et<sub>2</sub>O wiederholt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl, das ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 21.4 g (126 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2912 (br), 1741 (s), 1582 (m), 1497 (m), 1440 (m), 1381 (m), 1292 (m), 1231 (s), 1146 (m), 1112 (m), 1042 (s), 1012 (m), 967.7 (m), 919.1 (m), 884.5 (m), 859.2 (w), 769.1 (w), 739.0 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4.27 (m, 1 H, 3-H), 3.92 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.85 (s, 3 H, 4-H), 1.32 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3 H, 4-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 169.7 (C-1), 66.3 (C-3), 59.8 (C-2), 53.7 (C-5), 20.5 (C-4) ppm. Alle Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[239]</sup>

#### *N*-((Benzyloxy)-carbonyl-L-alanyl-L-threoninmethylester (**255**))



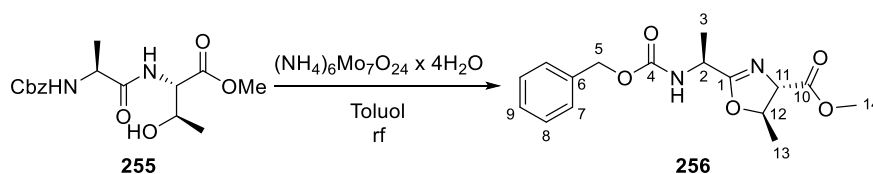
Gemäß der allgemeinen Vorschrift D wurden *N*-Cbz-L-Alanin (**254**) (5.04 g, 22.6 mmol) und L-Threoninmethylesterhydrochlorid (**242a**) (3.38 g, 22.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit DIPEA, HOBT × H<sub>2</sub>O und EDC × HCl zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wurde für 3 d bei rt gerührt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 1:1 → 1:3). Man erhielt die Zielverbindung als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 6.57 g (19.4 mmol, 86%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3498 (m), 3299 (m), 2958 (w), 2931 (w), 2355 (w), 1719 (s), 1683 (s), 1651 (s), 1524 (s), 1468 (w), 1452 (w), 1439 (w), 1392 (w), 1379 (w), 1340 (w), 1261 (s), 1219 (s), 1173 (w), 1139 (w), 1124 (w), 1097 (m), 1085 (m), 1071 (w), 1052 (s), 1016 (s), 955.9 (w), 903.0 (w), 870.5 (w), 855.1 (w), 839.7 (w), 778.2 (w), 745.4 (m), 698.5 (s), 667.7 (s) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.33 (m, 5 H, Ar-H), 5.10 (s, 2 H, 5-H), 4.45 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H, 11-H), 4.29 (dd,  $J$  = 6.4, 2.7 Hz, 1 H, 12-H), 4.25 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.73 (s, 3 H,

14-H), 1.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 3-H), 1.17 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, 13-H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 176.1$  (C-1), 172.3 (C-10), 158.2 (C-4), 138.2 (C-6), 129.5 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 68.4 (C-12), 67.6 (C-5), 59.1 (C-11), 52.8 (C-14), 52.0 (C-2), 20.2 (C-13), 18.2 (C-3) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2 + \text{H}^+$  339.15506  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , gefunden 339.15480.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -25.0$  ( $c = 1.0$ , MeOH) (Lit.<sup>[240]</sup>:  $[\alpha]^{15.5}_{\text{D}} = -23.6$  ( $c = 2.88$ , MeOH)). Smp.: 131°C.

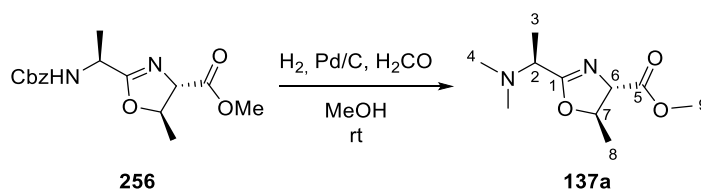
### *N*-Cbz-Oxyzolinmethylester **256**



Unter Argonatmosphäre wurde analog zu Lit.<sup>[187]</sup> Dipeptid **255** (2.00 g, 5.91 mmol, 1.00 eq.) in 120 mL Toluol (abs.) gelöst und mit  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4\text{H}_2\text{O}$  (731 mg, 591  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 1 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (deakt.  $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 1:1) gereinigt. Man erhielt Oxazolin **256** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 1.55 g (4.84 mmol, 82%).

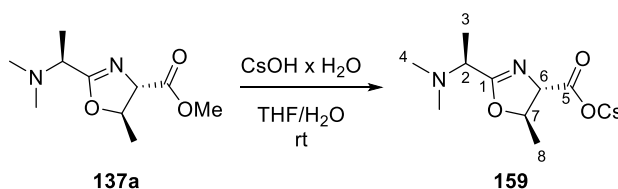
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3310$  (br), 3038 (w), 2980 (w), 2955 (w), 1717 (s), 1659 (m), 1525 (m), 1454 (m), 1380 (w), 1355 (w), 1294 (w), 1240 (s), 1205 (s), 1176 (m), 1053 (s), 1025 (s), 959.2 (w), 907.0 (w), 864.3 (w), 776.3 (w), 739.2 (m), 697.1 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34$  (m, 5 H, Ar-H), 5.52 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H, NH), 5.12 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_a$ ), 5.08 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 H, 5- $\text{H}_b$ ), 4.86 (m, 1 H, 12-H), 4.51 (m, 1 H, 2-H), 4.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 11-H), 3.78 (s, 3 H, 14-H), 1.43 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6 H, 3-H und 13-H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.3$  (C-10), 170.0 (C-1), 155.6 (C-4), 136.5 (C-6), 128.6 (Ar-C), 128.23 (Ar-C), 128.19 (Ar-C), 80.0 (C-12), 74.3 (C-11), 67.0 (C-5), 52.8 (C-14), 45.5 (C-2), 21.0 (C-13), 19.7 (C-3) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2 + \text{H}^+$  321.14450  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , gefunden 321.14395.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +60.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[187]</sup>

**Methylester 137a des Oxazolinbausteins 112**

Unter Argonatmosphäre wurde Oxazolin **256** (50.0 mg, 156  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 12 mL MeOH gelöst und mit wässriger Formaldehydlösung (1.20 mL, 37%ig, 10 vol%) und Pd/C (10%ig, 50.0 mg, 100 w%) versetzt. Die Lösung wurde mit  $\text{H}_2$  gesättigt und unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre bei rt für 2 d gerührt. Die Lösung wurde wieder mit Argon überspült, über Celite® filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (deakt.  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 100:0  $\rightarrow$  100:1) gereinigt. Man erhielt das dimethylierte Oxazolin **137a** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 25.0 mg (117  $\mu\text{mol}$ , 75%).

Die analytischen Daten stimmen mit denen des durch Inversion hergestellten Oxazolins überein (siehe Seite 153).

**Cs-Salz 159 des Oxazolinbausteins 112**

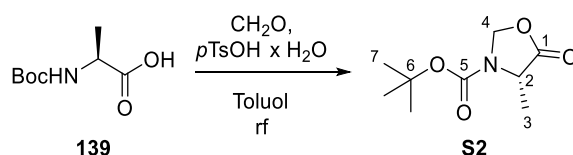
Oxazolin **137a** (400 mg, 1.87 mmol, 1.00 eq.) wurde in 20 mL THF gelöst und mit  $\text{CsOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (627 mg, 3.73 mmol, 2.00 eq.) gelöst in 200  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Die Reaktion wurde für 1 h bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt das gewünschte Cs-Salz **159** als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 620 mg (1.87 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3358 (br), 2979 (w), 2788 (w), 1646 (m), 1584 (s), 1451 (w), 1380 (m), 1263 (m), 1177 (w), 1097 (w), 1079 (w), 1034 (m), 1017 (m), 963.6 (w), 929.1 (w), 897.7 (w), 865.9 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.76 (dq,  $J$  = 6.8, 6.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.04 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 6-H), 3.37 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.33 (s, 6 H, 4-H), 1.40 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H, 8-H), 1.37 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 3-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 178.4 (C-5), 169.4 (C-1), 82.2 (C-7), 78.0 (C-6), 59.3 (C-2), 42.2 (C-4), 21.8 (C-8), 15.4 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2+\text{H}^+$  201.12337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 201.12308.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +67.4$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

### 6.3.2 Synthese des Tetramsäurebausteins

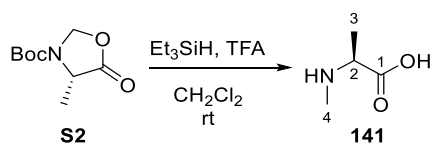
#### (4S)-N-tert-Butyloxycarbonyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-on (S2)



In Anlehnung an Lit.<sup>[241]</sup> wurde *N*-Boc-*L*-Alanin (**139**) (3.00 g, 15.9 mmol, 1.00 eq.) in 150 mL Toluol gelöst und mit Formaldehyd (619 mg, 20.6 mmol, 1.30 eq.) und *p*TsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O (151 mg, 793  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurde die Lösung mit EtOAc verdünnt und mit  $\text{KHCO}_3$ -Lösung (5%ig, aq,  $2 \times 200$  mL) und NaCl-Lösung (ges., aq,  $1 \times 200$  mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 2.08 g (10.3 mmol, 65%).

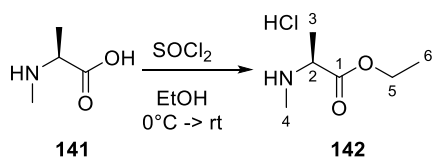
**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.41 (br, 1 H, 4-H<sub>a</sub>), 5.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1 H, 4-H<sub>b</sub>), 4.23 (br, 1 H, 2-H), 1.52 (m, 3 H, 3-H), 1.50 (s, 9 H, 7-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.5 (C-1), 151.7 (C-5), 82.1 (C-6), 77.6 (C-4), 50.5 (C-2), 28.4 (C-7), 16.8 (C-3) ppm. Die Signale C-1, C-2 und C-5 wurden mit Hilfe von HSQC und HMBC bestimmt. Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[241]</sup>

**N-Methyl-L-Alanin (141)**

Analog zu Lit.<sup>[242]</sup> wurde Oxazolidinon **S2** (2.00 g, 9.94 mmol, 1.00 eq.) in 60 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und nacheinander mit Triethylsilan (5.24 mL, 3.81 g, 32.8 mmol, 3.30 eq.) und TFA (57.0 mL, 84.4 g, 740 mmol, 74.50 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol gelöst und erneut im Vakuum einkonzentriert. Dieser Vorgang wurde noch zweimal mit Toluol und einmal mit Et<sub>2</sub>O wiederholt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 1.01 g (9.79 mmol, 99%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3003 (w), 2803 (w), 2487 (w), 1645 (s), 1476 (m), 1462 (m), 1430 (m), 1346 (w), 1309 (m), 1254 (m), 1180 (s), 1144 (s), 1108 (m), 1061 (w), 1016 (w), 901.8 (w), 889.9 (m), 825.0 (m), 795.3 (s), 744.8 (w), 721.4 (s), 626.3 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 3.95 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, 2-H), 2.72 (s, 3 H, 4-H), 1.56 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, 3-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 172.0 (C-1), 57.6 (C-2), 31.5 (C-4), 14.7 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N+H<sup>+</sup> 104.07061 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 104.07087.  **$[\alpha]^{20}_D$**  = -37.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **Smp.:** 120°C.

**N-Methyl-L-alaninethylesterhydrochlorid (142)**

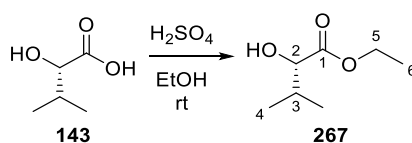
Analog zu Lit.<sup>[243]</sup> wurde N-Methyl-L-alanin (**141**) (1.01 g, 9.79 mmol, 1.00 eq.) in 19.5 mL EtOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde SOCl<sub>2</sub> (2.11 mL, 3.46 g, 29.1 mmol, 3.00 eq.) zugetropft und die Reaktion für weitere 30 Min bei 0 °C und anschließend ü.N. bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol gelöst und erneut die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Dieser Vorgang wurde noch zweimal mit Toluol und einmal mit Et<sub>2</sub>O wiederholt. Man

erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 1.60 g (9.54 mmol, 97%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (m), 2937 (m), 2825 (m), 2799 (m), 2729 (m), 2579 (m), 2455 (m), 2421 (m), 1738 (s), 1589 (w), 1473 (m), 1462 (m), 1437 (m), 1394 (m), 1370 (m), 1345 (m), 1315 (m), 1301 (m), 1229 (s), 1202 (s), 1192 (s), 1174 (s), 1104 (s), 1039 (m), 1011 (s), 899.6 (m), 879.0 (w), 857.2 (m), 834.8 (w), 803.1 (w), 751.3 (m), 670.1 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.32 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 5-H), 4.06 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.74 (s, 3 H, 4-H), 1.57 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H, 3-H), 1.33 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 6-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 170.5 (C-1), 63.8 (C-5), 57.5 (C-2), 31.6 (C-4), 14.5 (C-3), 14.3 (C-6) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}+\text{H}^+$  132.10191  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 132.10159.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -2.2$  ( $c$  = 1.0, EtOH) (Lit.<sup>[243]</sup>:  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -2.0$  ( $c$  = 1.1, EtOH)). **Smp.:** 57 °C.

### (S)-2-Hydroxy-3-methylbutansäureethylester (267)



Analog zu Lit.<sup>[244]</sup> wurde (S)-2-Hydroxy-3-methylbutansäure (**143**) (2.50 g, 21.2 mmol, 1.00 eq.) in 22 mL EtOH gelöst und mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (440  $\mu\text{L}$ , 2 vol%) versetzt. Die Reaktion wurde für 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges., aq) neutral gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  50 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{NaCl}$ -Lösung (ges., aq, 1  $\times$  100 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

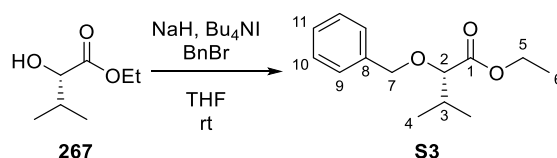
**Ausbeute:** 2.21 g (15.1 mmol, 72%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3503 (br), 2965 (m), 2936 (w), 2877 (w), 1727 (s), 1468 (w), 1369 (w), 1257 (m), 1208 (m), 1178 (m), 1137 (s), 1097 (w), 1071 (m), 1030 (s), 865.5 (w), 755.1 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.25 (m, 2 H, 5-H), 4.02 (br, 1 H, 2-H), 2.71 (br, 1 H, OH), 2.07 (m, 1 H, 3-H), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 6-H), 1.02 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 4-H<sub>a</sub>), 0.86 (d,  $J$  =



6.9 Hz, 3 H, 4-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.1 (C-1), 75.1 (C-2), 61.7 (C-5), 32.3 (C-3), 18.9 (C<sub>a</sub>-4), 16.0 (C<sub>b</sub>-4), 14.4 (C-6) ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>+H<sup>+</sup> 147.10157 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 147.10127. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +10.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

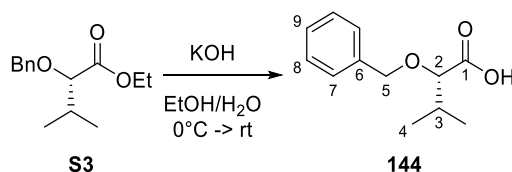
### (S)-2-Benzoyloxy-3-methylbutansäureethylester (S3)



Unter Schutzgasatmosphäre wurden 60 mL THF (abs.) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde zunächst portionsweise Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 711 mg, 17.8 mmol, 1.30 eq.) zugegeben und dann Ethylester **267** (2.00 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) langsam zugetropft. Die Reaktion wurde für 5 Min bei 0 °C gerührt und dann nacheinander mit TBAI (505 mg, 1.37 mmol, 0.10 eq.) und BnBr (2.11 mL, 3.04 g, 17.8 mmol, 1.30 eq.) versetzt. Nach Auftauen auf rt wurde die Reaktion für weiter 2 h gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde Et<sub>2</sub>O (60 mL) zugesetzt und das überschüssige Natriumhydrid tropfenweise mit H<sub>2</sub>O gequencht. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 60 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 100:0 → 100:10) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 2.81 g (11.9 mmol, 87%).

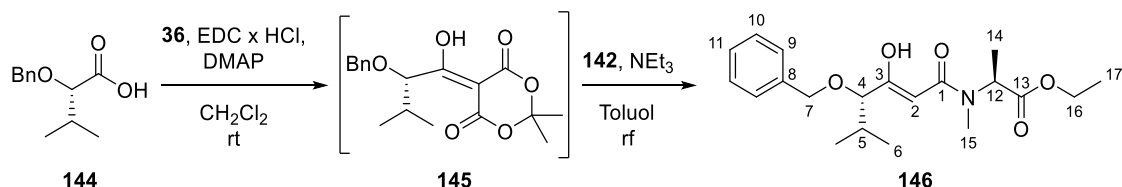
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2967 (m), 2934 (w), 2875 (w), 1744 (s), 1730 (s), 1498 (w), 1455 (m), 1388 (w), 1368 (w), 1345 (w), 1261 (m), 1185 (s), 1140 (s), 1093 (s), 1072 (s), 1028 (s), 908.8 (w), 852.6 (w), 735.4 (m), 699.1 (s), 612.8 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (m, 5 H, Ar-H), 4.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 4.38 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 4.22 (m, 2 H, 5-H), 3.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.09 (m, 1 H, 3-H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 6-H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 4-H<sub>a</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 4-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.6 (C-1), 137.9 (C-8), 128.4 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 83.5 (C-2), 72.6 (C-7), 60.7 (C-5), 31.7 (C-3), 18.9 (C<sub>a</sub>-4), 17.9 (C<sub>b</sub>-4), 14.5 (C-6) ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>+Na<sup>+</sup> 259.13047 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 259.13029. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -86.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-3-Benzyloxy-3-methylbutansäure (144)**

Ethylester **S3** (2.00 g, 8.46 mmol, 1.00 eq.) wurde in 8.5 mL EtOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde KOH (950 mg, 16.9 mmol 2.00 eq.) gelöst in 8.5 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und die Reaktion ü.N. bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit 1M NaOH-Lösung (aq, 10 mL) versetzt und mit Et<sub>2</sub>O (1 × 20 mL) extrahiert. Die Et<sub>2</sub>O-Phase wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 1 × 5 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 1M HCl (aq) angesäuert (pH = 1-2) und mit EtOAc (4 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurde mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 1.72 g (8.24 mmol, 97%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34 (m, 5 H, Ar-H), 4.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 4.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 3.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 2.16 (m, 1 H, 3-H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 4-H<sub>a</sub>), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 4-H<sub>b</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.6 (C-1), 137.2 (C-6), 128.6 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 82.9 (C-2), 73.3 (C-5), 31.7 (C-3), 19.0 (C<sub>a</sub>-4), 17.5 (C<sub>b</sub>-4) ppm. Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[245]</sup>

**Benzyl-geschütztes β-Ketoamid 146**

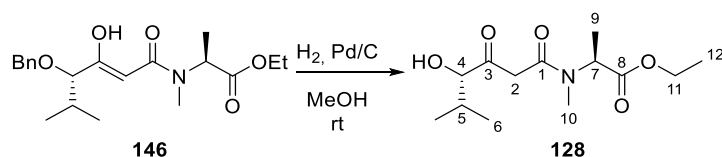
Unter Argonatmosphäre wurde Säure **144** (1.51 g, 7.25 mmol, 1.00 eq.) in 73 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und mit EDC × HCl (1.67 g, 8.70 mmol, 1.20 eq.) und DMAP (886 mg, 7.25 mmol, 1.00 eq.) versetzt. Es wurde für 25 Min bei rt gerührt und dann Meldrumsäure (**36**) (1.10 g, 7.61 mmol, 1.05 eq.) zugegeben. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Die flüchtigen

Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 50 mL EtOAc und 50 mL HCl (1M, aq) gelöst. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 50 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 30 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Meldrumsäureaddukt (**145**) (2.42 g, 7.24 mmol, 1.00 eq.) und *N*-Methyl-L-alaninethylesterhydrochlorid (**142**) (1.32 g, 7.96 mmol, 1.10 eq.) wurden unter Argonatmosphäre in 73 mL Toluol (abs.) gelöst und mit NEt<sub>3</sub> (1.10 mL, 806 mg, 7.96 mmol, 1.10 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf rt wurden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 8:2) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt **146** als oranges Öl.

**Ausbeute:** 1.90 g (5.22 mmol, 72% über 2 Stufen).

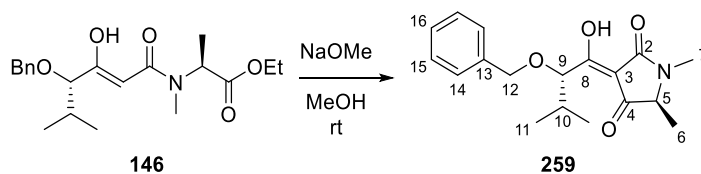
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3462 (br), 2970 (br), 2873 (w), 1738 (s), 1678 (m), 1591 (w), 1455 (m), 1366 (s), 1229 (s), 1217 (s), 1206 (s), 1136 (w), 1091 (m), 1070 (m), 1028 (w), 785.8 (w), 736.1 (w), 697.8 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): Es handelt sich um ein Isomerengemisch aus mindestens drei Spezies. Das Hauptisomer wird hier charakterisiert.  $\delta$  = 7.32 (m, 5 H, Ar-H), 5.52 (s, 1 H, 2-H), 5.03 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H, 12-H), 4.61 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 4.42 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 4.17 (m, 2 H, 16-H), 3.56 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H, 4-H), 2.94 (s, 3 H, 15-H), 2.02 (m, 1 H, 5-H), 1.43 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, 14-H), 1.26 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 17-H), 0.96 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H, 6-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) Hauptisomer:  $\delta$  = 177.0 (C-3), 173.4 (C-13), 173.2 (C-1), 139.6 (C-8), 129.4 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 88.7 (C-2), 86.0 (C-4), 73.1 (C-7), 62.3 (C-16), 53.8 (C-12), 32.7 (C-15), 31.7 (C-5), 19.5 (C<sub>a</sub>-6), 18.2 (C<sub>b</sub>-6), 14.7 (C-14), 14.5 (C-17) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub>N+H<sup>+</sup> 364.21185 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 364.21105.  $[\alpha]_D^{20}$  = -88.3 (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**$\beta$ -Ketoamid 128**

Unter Argonatmosphäre wurde der geschützte Alkohol **146** (100 mg, 275  $\mu$ mol, 1.00 eq.) in 1 mL EtOAc gelöst und mit Pd/C (5%ig, 16.0 mg, 16 w%) versetzt. Die Lösung wurde mit H<sub>2</sub> gesättigt und unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre bei rt für 24 h gerührt. Die Lösung wurde mit Argon überspült, über Celite® filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 75.0 mg (274  $\mu$ mol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3422 (br), 2963 (w), 2933 (w), 2878 (w), 1737 (s), 1631 (s), 1467 (m), 1395 (m), 1318 (m), 1211 (m), 1094 (m), 1024 (m), 953.3 (w), 861.2 (w), 785.5 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Es handelt sich um ein Isomerengemisch aus mindestens drei Spezies. Das Hauptisomer wird hier charakterisiert.  $\delta$  = 5.17 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 4.17 (q (ülap.),  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, 11-H), 4.12 (d (ülap.), 1 H, 4-H), 3.78 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1 H, 2-H<sub>a</sub>), 3.70 (br, 1 H, OH), 3.58 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1 H, 2-H<sub>b</sub>), 2.96 (s, 3 H, 10-H), 2.21 (m, 1 H, 5-H), 1.41 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H, 9-H), 1.25 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 12-H), 1.07 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-H<sub>a</sub>), 0.82 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Hauptisomer:  $\delta$  = 207.4 (C-3), 171.4 (C-8), 167.6 (C-1), 81.3 (C-4), 61.6 (C-11), 52.6 (C-7), 45.7 (C-2), 32.4 (C-10), 31.4 (C-5), 19.8 (C<sub>a</sub>-6), 15.7 (C<sub>b</sub>-6), 14.5 (C-9), 14.3 (C-12) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N+H<sup>+</sup> 274.16490 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 274.16502.  **$[\alpha]_D^{20}$**  = -18.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Benzyl-geschützte Tetramsäure 259**

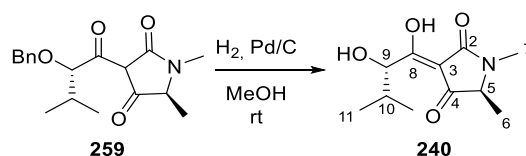
Unter Argonatmosphäre wurde  $\beta$ -Ketoamid **146** (600 mg, 1.65 mmol, 1.00 eq.) in 83 mL MeOH (abs.) gelöst und mit NaOMe (446 mg, 8.25 mmol, 5.00 eq.) versetzt. Die Reaktion

wurde für 9 h bei rt gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde 1M HCl (aq, 100 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 524 mg (1.65 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2966 (w), 2933 (w), 2874 (w), 1712 (w), 1649 (s), 1615 (s), 1488 (w), 1453 (w), 1387 (w), 1369 (w), 1330 (w), 1309 (w), 1268 (w), 1238 (m), 1219 (w), 1157 (w), 1136 (w), 1068 (m), 1029 (w), 984.1 (w), 926.4 (m), 793.8 (w), 749.3 (s), 697.3 (s), 666.3 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Es handelt sich um ein Tautomerengemisch aus mindestens zwei Spezies, die Signale des Haupttautomers sind hier gegeben.  $\delta$  = 7.30 (m, 5 H, Ar-H), 4.73 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 9-H), 4.55 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1 H, 12-H<sub>a</sub>), 4.48 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1 H, 12-H<sub>b</sub>), 3.69 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.98 (s, 3 H, 7-H), 2.10 (m, 1 H, 10-H), 1.35 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 1.05 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, 11-H<sub>a</sub>), 0.94 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 11-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Haupttautomer:  $\delta$  = 194.4 (C-4), 185.7 (C-8), 172.4 (C-2), 138.0 (C-13), 128.4 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 102.1 (C-3), 80.5 (C-9), 72.9 (C-12), 62.8 (C-5), 32.0 (C-10), 26.5 (C-7), 18.7 (C<sub>a</sub>-11), 18.4 (C<sub>b</sub>-11), 15.0 (C-6) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N+H<sup>+</sup> 318.16998 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 318.16947.  **$[\alpha]_D^{20}$**  = -4.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### 3-Acyltetramsäure 240

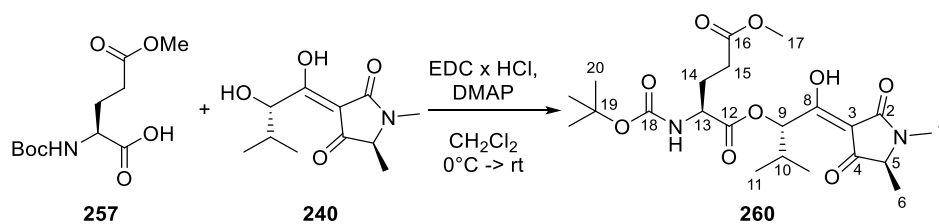


Unter Argonatmosphäre wurde die geschützte Tetramsäure **259** (524 mg, 1.65 mmol, 1.00 eq.) in 33 mL EtOAc gelöst und mit Pd/C (5%ig, 84.0 mg, 16 w%) versetzt. Die Lösung wurde mit H<sub>2</sub> gesättigt und unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre bei rt für 2 h gerührt. Die Lösung wurde mit Argon überspült, über Celite® filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhielt das gewünschte Produkt als oranges Öl.

**Ausbeute:** 375 mg (1.65 mmol, 99%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3295 (br), 2965 (w), 2933 (w), 2875 (w), 1649 (s), 1604 (s), 1524 (m), 1489 (m), 1447 (m), 1387 (m), 1370 (m), 1330 (w), 1307 (w), 1238 (m), 1156 (w), 1136 (w), 1127 (w), 1093 (w), 1068 (m), 1054 (m), 1029 (m), 1004 (w), 982.1 (w), 928.3 (m), 873.9 (w), 846.6 (w), 835.6 (w), 789.4 (m), 737.7 (w), 703.6 (w), 679.8 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . In  $\text{CD}_3\text{OD}$  liegt laut  $^1\text{H-NMR}$  nur ein Tautomer vor. Im  $^{13}\text{C-NMR}$  sind jedoch nicht alle Signale der quartären C-Atome detektierbar. Die Signale für C-2 und C-8 wurden mittels HMBC bestimmt.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.62 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H, 9-H), 3.91 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.98 (s, 3 H, 7-H), 2.03 (m, 1 H, 10-H), 1.36 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 0.98 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 11-H<sub>a</sub>), 0.96 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 11-H<sub>b</sub>) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 196.9 (C-4), 190.8 (C-8), 172.8 (C-2), 102.1 (C-3), 76.4 (C-9), 63.1 (C-5), 33.6 (C-10), 26.7 (C-7), 19.3 (C<sub>a</sub>-11), 17.7 (C<sub>b</sub>-11), 15.0 (C-6) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}+\text{H}^+$  228.12303  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 228.12250.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -13.0 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Synthese von Testverbindung 260



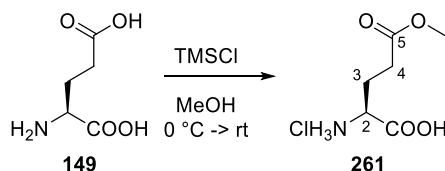
Unter Argonatmosphäre wurde Tetramsäure **240** (22.0 mg, 96.8  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq.) in 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. In der Kälte wurden EDC  $\times$  HCl (20.0 mg, 106  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq.) und DMAP (2.00 mg, 17.6  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und die Lösung für 30 Min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Dann wurde *N*-Boc-*L*-Glutaminsäure-5-methylester **257** (23.0 mg, 88.0  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) zugegeben und die Reaktion ü.N. bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (5 mL) verdünnt und mit 1M HCl (aq,  $1 \times 5$  mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ( $3 \times 10$  mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (RP-C18,  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 40:60 \rightarrow 60:40 \rightarrow 80:20 \rightarrow 100:0 + 0.1\% \text{HCOOH}$ ) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als oranges Öl.

**Ausbeute:** 16.0 mg (43.0  $\mu\text{mol}$ , 44%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3370 (br), 2976 (m), 2933 (m), 1739 (m), 1711 (m), 1646 (m), 1616 (m), 1510 (w), 1450 (w), 1392 (w), 1368 (w), 1266 (w), 1239 (w), 1204 (w), 1160 (s), 1069 (w), 1050 (w), 1028 (w), 1009 (w), 927.3 (w), 862.1 (w), 779.8 (w), 733.9 (s), 702.2 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 5.69 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 9-H), 4.26 (dd,  $J$  = 8.6, 5.5 Hz, 1 H, 13-H), 3.94 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 3.69 (s, 3 H, 17-H), 2.99 (s, 3 H, 7-H), 2.51 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, 15-H), 2.28 (m, 1 H, 10-H), 2.18 (m, 1 H, 14- $\text{H}_a$ ), 1.96 (m, 1 H, 14- $\text{H}_b$ ), 1.44 (s, 9 H, 20-H), 1.37 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 1.09 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 11- $\text{H}_a$ ), 0.98 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 11- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 200.4 (C-8), 194.5 (C-4), 174.9 (C-16), 173.4 (C-12), 172.2 (C-2), 157.9 (C-18), 80.7 (C-19), 78.8 (C-9), 62.5 (C-5), 53.9 (C-13), 52.2 (C-17), 31.6 (C-10), 30.9 (C-15), 28.7 (C-20), 27.8 (C-14), 26.8 (C-7), 19.6 (C- $\text{a}$ -11), 16.9 (C- $\text{b}$ -11), 14.9 (C-6) ppm. Die Signale für C-2, C-4, C-5 und C-8 wurden mittels HSQC und HMBC bestimmt. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{N}_2+\text{H}^+$  471.23371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 471.23409.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -2.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 6.3.3 Synthese des Modellmittelbausteins

#### (S)-2-Amino-5-methoxy-5-oxopentansäurehydrochlorid (**261**)



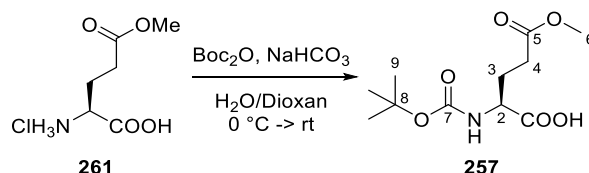
Analog zu Lit.<sup>[189]</sup> wurde L-Glutaminsäure (**149**) (5.00 g, 34.0 mmol, 1.00 eq.) unter Argonatmosphäre in 115 mL MeOH gelöst und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde innerhalb von 5 Min TMSCl (9.51 mL, 8.12 g, 74.8 mmol, 2.20 eq.) zugetropft. Nach Entfernen des Eisbads wurde für weitere 15 Min bei rt gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Produkt ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Man erhielt Methylester **261** als weißen Feststoff.

**Ausbeute:** 6.72 g (34.0 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2909 (br), 1732 (s), 1495 (m), 1436 (m), 1376 (m), 1208 (s), 982.6 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.05 (dd,  $J$  = 6.7, 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.70 (s, 3 H, OMe), 2.60 (m, 2 H, 4-H), 2.23 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.16 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,

CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 174.1 (C-1), 171.4 (C-5), 53.1 (C-2), 52.4 (OMe), 30.3 (C-4), 26.6 (C-3) ppm.  
 Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit Lit.<sup>[189]</sup>

**(S)-2-((Tert-butoxycarbonyl)-amino)-5-methoxy-5-oxopentansäure (257)**

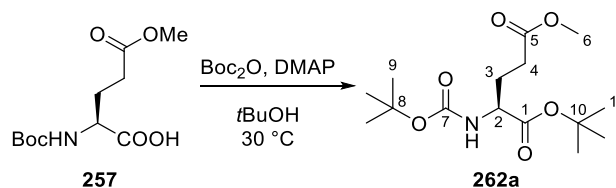


Analog zu Lit.<sup>[189]</sup> wurde L-Glutaminsäure-5-methylesterhydrochlorid (**261**) (4.04 g, 20.4 mmol, 1.00 eq.) in 20 mL H<sub>2</sub>O gelöst und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden 41 mL 1,4-Dioxan zugegeben und für 5 Min gerührt. Nacheinander wurden Boc<sub>2</sub>O (5.35 g, 24.5 mmol, 1.20 eq.) und NaHCO<sub>3</sub> (4.29 g, 51.1 mmol, 2.50 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung ü.N. bei rt gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 300 mL) aufgenommen (pH = 9). Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (2 × 300 mL) gewaschen. Die organischen Phasen wurden verworfen, die wässrige Phase wurde mit 1M HCl (aq) angesäuert (pH = 3) und mit EtOAc (4 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 300 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt das Produkt **257** als farbloses Harz, das ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 4.49 g (17.2 mmol, 84%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (br), 1718 (s), 1518 (w), 1440 (w), 1368 (m), 1217 (m), 1164 (s), 1055 (w), 1028 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4.12 (m, 1 H, 2-H), 3.67 (s, 3 H, OMe), 2.43 (m, 2 H, 4-H), 2.16 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.89 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.44 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 175.5 (C-1), 174.9 (C-5), 158.1 (C-7), 80.6 (C-8), 54.1 (C-2), 52.2 (OMe), 31.2 (C-4), 28.7 (C-9), 28.0 (C-3) ppm. Die spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Lit.<sup>[188,189]</sup>

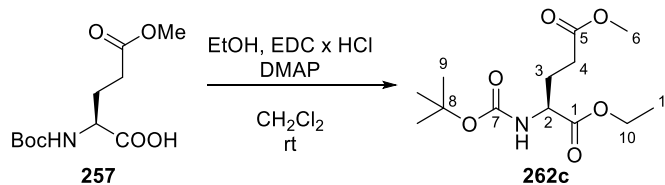


**(S)-2-((Tert-butoxycarbonyl)-amino)-5-methoxy-5-oxopentansäure-tert-butylester (262a)**

Analog zu Lit.<sup>[188]</sup> wurde Säure **257** (5.90 g, 22.6 mmol, 1.00 eq.) in 65 mL *t*BuOH gelöst und mit Boc<sub>2</sub>O (5.91 g, 27.1 mmol, 1.20 eq.) und DMAP (552 mg, 4.52 mmol, 0.20 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde ü.N. bei 30 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Man erhielt **262a** als farbloses Öl, das nach Stehenlassen als weißer Feststoff auskristallisiert.

**Ausbeute:** 5.82 g (18.3 mmol, 81%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3358 (br), 2981 (w), 1741 (s), 1717 (s), 1505 (w), 1452 (w), 1367 (m), 1218 (w), 1154 (s), 1049 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.07 (br, 1 H, NH), 4.20 (dd, *J* = 12.9, 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.68 (s, 3 H, 6-H), 2.39 (m, 2 H, 4-H), 2.15 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.91 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.46 (s, 9 H, 9-H), 1.44 (s, 9 H, 11-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.5 (C-5), 171.5 (C-1), 155.5 (C-7), 82.3 (C-8), 79.9 (C-10), 53.5 (C-2), 51.9 (C-6), 30.3 (C-4), 28.4 (C-9), 28.3 (C-3), 28.1 (C-11) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Lit.<sup>[188]</sup>

**(S)-2-((Tert-butoxycarbonyl)-amino)-5-methoxy-5-oxopentansäureethylester (262c)**

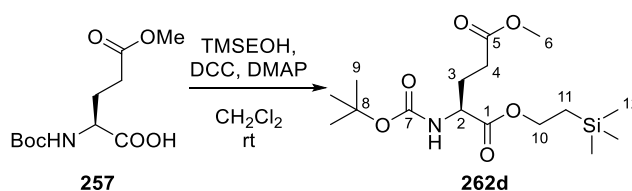
Säure **257** (7.68 g, 29.4 mmol, 1.00 eq.) wurde in 144 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden EDC × HCl (6.76 g, 35.3 mmol, 1.20 eq.) und DMAP (718 mg, 5.88 mmol, 0.20 eq.) zugegeben. Nach 30 Min wurde EtOH (17.2 mL, 13.5 g, 294 mmol, 10.00 eq.) zugegeben und die Reaktion ü.N. bei rt gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1M HCl (aq, 2 × 100 mL) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit EtOAc

(4 × 200 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Man erhielt **262c** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 8.23 g (28.5 mmol, 97%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3377 (br), 2981 (w), 1739 (s), 1716 (s), 1514 (m), 1450 (w), 1440 (w), 1392 (w), 1368 (m), 1346 (w), 1300 (w), 1251 (m), 1205 (m), 1167 (s), 1095 (w), 1049 (w), 1027 (w), 890.2 (w), 859.3 (w), 780.1 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.10 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, NH), 4.31 (dd,  $J$  = 12.9, 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.19 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 10-H), 3.68 (s, 3 H, OMe), 2.41 (m, 2 H, 4-H), 2.19 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.94 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.44 (s, 9 H, 9-H), 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 11-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.4 (C-1), 172.3 (C-5), 155.5 (C-7), 80.1 (C-8), 61.7 (C-10), 53.0 (C-2), 51.9 (OMe), 30.2 (C-4), 28.4 (C-9), 28.0 (C-3), 14.3 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N+Na<sup>+</sup> 312.14176 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 312.14145.  $[\alpha]^{20}_D$  = +11.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### (Trimethylsilyl)-ethylester (**262d**)

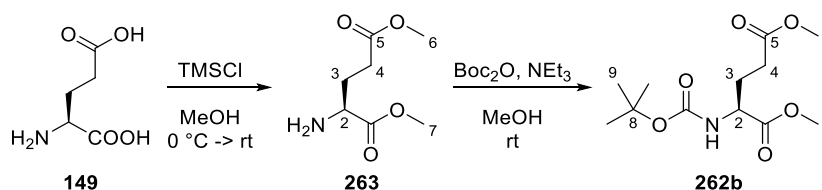


Säure **257** (7.56 g, 28.9 mmol, 1.00 eq.) wurde in 145 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden 2-(Trimethylsilyl)-ethanol (12.4 mL, 10.3 g, 86.8 mmol, 3.00 eq.), DMAP (707 mg, 5.79 mmol, 0.20 eq.) und EDC × HCl (6.66 g, 34.7 mmol, 1.20 eq.) zugegeben. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1M HCl (aq) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 × 100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:0 → 10:1 → 9:1) gereinigt. Man erhielt **262d** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 10.2 g (28.1 mmol, 97%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3369 (br), 2955 (w), 2903 (w), 1738 (s), 1715 (s), 1506 (m), 1452 (w), 1438 (w), 1390 (w), 1367 (m), 1347 (w), 1302 (w), 1250 (m), 1218 (m), 1205 (m), 1163 (s), 1047 (m), 1027 (m), 938.1 (w), 859.1 (s), 836.8 (s), 762.0 (w), 696.2 (w), 661.3 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  
 **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.09 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, NH), 4.30 (dd,  $J$  = 13.0, 7.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.22 (m, 2 H, 10-H), 3.68 (s, 3 H, OMe), 2.41 (m, 2 H, 4-H), 2.18 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.94 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.44 (s, 9 H, 9-H), 1.01 (m, 2 H, 11-H), 0.04 (s, 9 H, 12-H) ppm.  
 **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.4 (C-5), 172.4 (C-1), 155.5 (C-7), 80.1 (C-8), 64.1 (C-10), 53.1 (C-2), 51.9 (OMe), 30.2 (C-4), 28.4 (C-9), 28.1 (C-3), 17.5 (C-11), -1.4 (C-12) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{NSi}+\text{Na}^+$  384.18129  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 384.17979.  $[\alpha]_D^{20}$  = +7.9 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Methylester **262b**



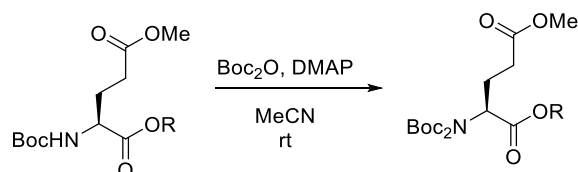
Analog zu Lit.<sup>[246]</sup> wurde L-Glutaminsäure (**149**) (5.00 g, 34.0 mmol, 1.00 eq.) unter Argonatmosphäre in 85 mL MeOH gelöst und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde innerhalb von 5 Min TMSCl (19.0 mL, 16.2 g, 150 mmol, 4.40 eq.) zugetropft. Nach Entfernen des Eisbads wurde die Reaktion für 24 h bei rt gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung vorsichtig mit  $\text{NEt}_3$  (30.7 mL, 22.4 g, 221 mmol, 6.50 eq.) und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (8.17 g, 37.4 mmol, 1.10 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei rt gerührt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit 1M HCl (aq,  $1 \times 200$  mL), Wasser ( $1 \times 200$  mL) und NaCl-Lösung (ges., aq,  $1 \times 200$  mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt Methylester **262b** als weißen Feststoff.

**Ausbeute:** 9.36 g (34.0 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3366 (br), 2979 (w), 2958 (w), 1738 (s), 1713 (s), 1515 (m), 1438 (m), 1367 (m), 1250 (m), 1209 (m), 1163 (s), 1050 (m), 1028 (m), 881.1 (w), 857.3 (w), 782.0 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  
 **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.11 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, NH), 4.33 (dd,  $J$  = 13.0, 7.8 Hz, 1 H,

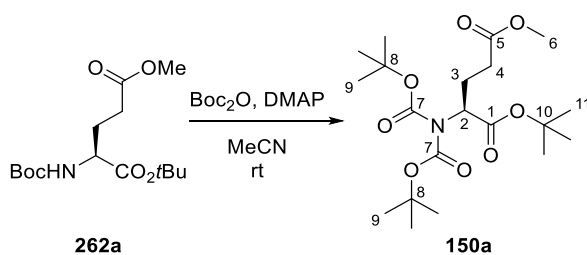
2-H), 3.74 (s, 3 H, 7-H), 3.67 (s, 3 H, 6-H), 2.40 (m, 2 H, 4-H), 2.18 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.94 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.43 (s, 9 H, 10-H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.3 (C-5), 172.8 (C-1), 155.5 (C-8), 80.2 (C-9), 53.0 (C-2), 52.6 (C-6), 51.9 (C-7), 30.2 (C-4), 28.4 (C-10), 27.9 (C-3) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit Lit.<sup>[246]</sup>

### Vorschrift E (Einführung der zweiten Boc-Schutzgruppe)



Ähnlich zu Lit.<sup>[188]</sup> wurde das mono-Boc-geschützte Amin (1.00 eq.) in MeCN (abs.) gelöst und mit Boc<sub>2</sub>O (5.00 eq.) und DMAP (0.50 eq.) versetzt. Die hellgelbe Reaktionslösung wurde für 3-6 d bei rt gerührt. Das Lösungsmittel der nun dunkelroten Lösung wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1) gereinigt.

### tert-Butylester (150a)



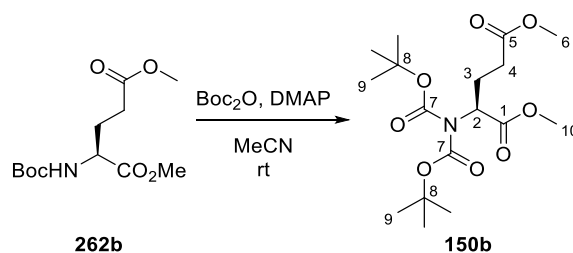
Gemäß Vorschrift E wurde Amin **262a** (2.25 g, 7.09 mmol) in 35 mL MeCN (abs.) gelöst und mit Boc<sub>2</sub>O und DMAP versetzt. Die Reaktion wird für 6 d bei rt gerührt. Nach Aufreinigung wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.70 g (6.47 mmol, 91%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2980 (w), 1736 (s), 1670 (m), 1479 (w), 1458 (w), 1366 (s), 1250 (m), 1232 (m), 1138 (s), 1115 (s), 849.2 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.78 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.66 (s, 3 H, OMe), 2.39 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.15 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 18 H, 9-H), 1.44 (s, 9 H, 11-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.4 (C-5), 169.4 (C-1),

152.4 (C-7), 83.1 (C-8), 81.5 (C-10), 58.3 (C-2), 51.8 (C-6), 31.0 (C-4), 28.1 (C-9), 28.0 (C-11), 24.8 (C-3) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit Lit.<sup>[188]</sup>  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -21.2$  ( $c = 1.0$ , MeOH) (Lit.<sup>[188]</sup>:  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -22.5$  ( $c = 1.46$ , MeOH)).

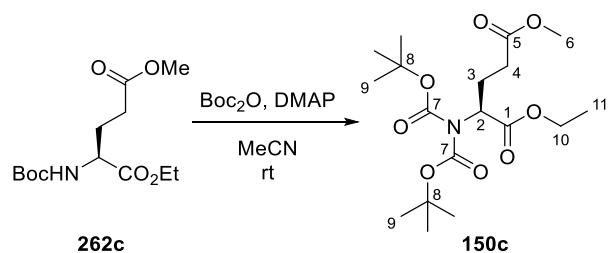
### Methylester 150b



Gemäß Vorschrift E wurde Amin **262b** (9.36 g, 34.0 mmol) in 170 mL MeCN (abs.) gelöst und mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  und DMAP versetzt. Die Reaktion wird für 3 d bei rt gerührt. Nach Aufreinigung wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 12.3 g (32.8 mmol, 96%).

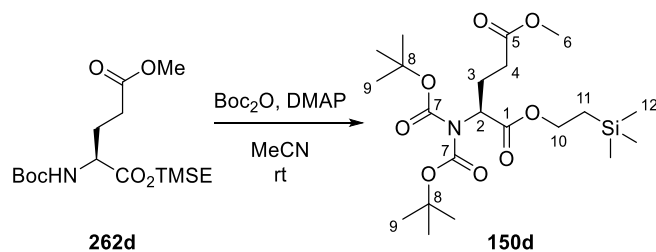
**IR:**  $\tilde{\nu} = 2981$  (w), 2954 (w), 1797 (w), 1744 (s), 1699 (m), 1480 (w), 1455 (w), 1437 (w), 1368 (s), 1302 (w), 1274 (m), 1253 (m), 1227 (m), 1170 (m), 1141 (s), 1115 (m), 1014 (w), 855.0 (w), 783.8 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.93$  (dd,  $J = 9.6, 4.9$  Hz, 1 H, 2-H), 3.72 (s, 3 H, 10-H), 3.67 (s, 3 H, 6-H), 2.48 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.23 (m, 2 H, 4-H), 2.18 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.49 (s, 18 H, 9-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.3$  (C-5), 171.0 (C-1), 152.0 (C-7), 83.5 (C-8), 57.5 (C-2), 52.4 (C-10), 51.8 (C-6), 30.8 (C-4), 28.1 (C-9), 25.3 (C-3) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit Lit.<sup>[247]</sup>  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -44.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.<sup>[247]</sup>:  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -41.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )). **Smp.:** 54 °C.

**Ethylester 150c**

Gemäß Vorschrift E wurde Amin **262c** (8.23 g, 28.5 mmol) in 143 mL MeCN (abs.) gelöst und mit Boc<sub>2</sub>O und DMAP versetzt. Die Reaktion wird für 3 d bei rt gerührt. Nach Aufreinigung wurde das Produkt als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 10.9 g (28.1 mmol, 99%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (w), 2934 (w), 1795 (w), 1738 (s), 1700 (m), 1479 (w), 1457 (w), 1440 (w), 1367 (m), 1302 (w), 1271 (m), 1250 (m), 1225 (m), 1167 (m), 1138 (s), 1113 (s), 1026 (m), 955.2 (w), 903.2 (w), 854.2 (m), 811.6 (w), 779.4 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.91 (dd,  $J$  = 9.6, 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.17 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 10-H), 3.67 (s, 3 H, OMe), 2.44 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.19 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 18 H, 9-H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 11-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.3 (C-5), 170.5 (C-1), 152.1 (C-7), 83.4 (C-8), 61.4 (C-10), 57.6 (C-2), 51.8 (OMe), 30.8 (C-4), 28.1 (C-9), 25.2 (C-3), 14.3 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>O<sub>8</sub>N+Na<sup>+</sup> 412.19419 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 412.19339.  $[\alpha]_D^{20}$  = -27.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

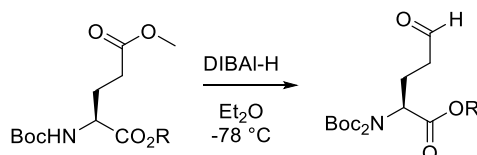
**(Trimethylsilyl)-ethylester 150d**

Gemäß Vorschrift E wurde Amin **262d** (7.15 g, 19.8 mmol) in 100 mL MeCN (abs.) gelöst und mit Boc<sub>2</sub>O und DMAP versetzt. Die Reaktion wird für 3 d bei rt gerührt. Nach Aufreinigung wurde das Produkt als gelbes Öl erhalten.

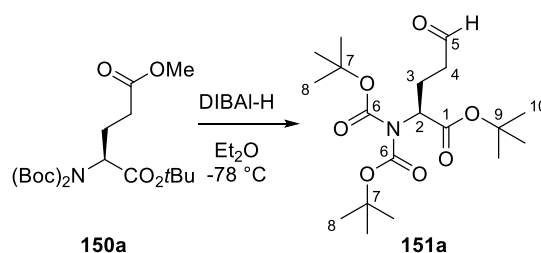
**Ausbeute:** 9.05 g (19.6 mmol, 99%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2977 (w), 2954 (w), 1796 (w), 1742 (s), 1705 (m), 1480 (w), 1452 (w), 1436 (w), 1381 (m), 1368 (s), 1311 (w), 1273 (m), 1251 (m), 1229 (m), 1172 (m), 1142 (s), 1117 (m), 1040 (w), 858.7 (w), 838.5 (m), 766.2 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.89 (dd,  $J$  = 9.6, 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.20 (m, 2 H, 10-H), 3.67 (s, 3 H, OMe), 2.44 (m, 3 H, 3- $\text{H}_a$  und 4-H), 2.18 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.49 (s, 18 H, 9-H), 0.98 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H, 11-H), 0.02 (s, 9 H, 12-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.3 (C-5), 170.6 (C-1), 152.1 (C-7), 83.3 (C-8), 63.7 (C-10), 57.7 (C-2), 51.8 (OMe), 30.8 (C-4), 28.1 (C-9), 25.2 (C-3), 17.4 (C-11), -1.36 (C-12) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{NSi}+\text{Na}^+$  484.23371  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 484.23210.  $[\alpha]_D^{20}$  = -28.0 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Vorschrift F (Selektive Reduktion zum Aldehyd)



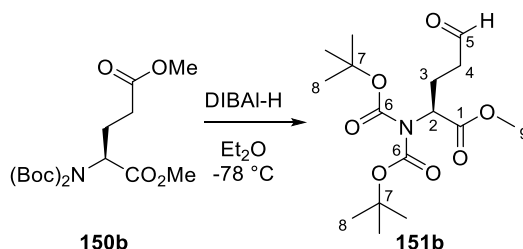
Unter Schutzgasatmosphäre wurde der Ester (1.00 eq.) in Et<sub>2</sub>O (abs., 0.07 M) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 5 Min wurde in der Kälte DIBAL-H (1M in Hexan, 1.10 eq.) zugetropft und die Reaktion für weitere 15 Min bei -78 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde Na-K-Tatrat-Lösung (ges., aq) zugegeben und die Reaktion auf rt aufgetaut. Nach Rühren für weitere 1.5 h bei rt wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 ×) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 ×) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc) gereinigt.

**(S)-2-(Bis-(tert-butoxycarbonyl)-amino)-5-oxopentansäure-tert-butylester (151a)**

Gemäß Vorschrift F wurde Ester **150a** (5.20 g, 12.5 mmol) in 155 mL Et<sub>2</sub>O (abs.) gelöst und bei -78 °C mit DIBAL-H (1M in Hexan) zum gewünschten Aldehyd **151a** reduziert. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit einem Laufmittelverhältnis von Cyclohexan:EtOAc = 10:1. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 4.83 g (12.5 mmol, quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2980 (w), 2935 (w), 1793 (w), 1733 (s), 1699 (s), 1479 (w), 1457 (w), 1366 (s), 1252 (m), 1237 (m), 1144 (s), 1119 (s), 965.4 (w), 846.6 (m), 814.6 (w), 793.1 (w), 766.0 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.74 (s, 1 H, 5-H), 4.71 (dd,  $J$  = 9.4, 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 2.47 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.12 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.48 (s, 18 H, 8-H), 1.42 (s, 9 H, 10-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 201.3 (C-5), 169.3 (C-1), 152.5 (C-6), 83.2 (C-7), 81.6 (C-9), 58.2 (C-2), 40.8 (C-4), 28.1 (C-8), 28.0 (C-10), 22.1 (C-3) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[188]</sup> **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub>N+Na<sup>+</sup> 410.21492 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 410.21451.  $[\alpha]_D^{20}$  = -18.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) (Lit.<sup>[188]</sup>:  $[\alpha]_D^{20}$  = -22.2 (c = 0.81, CHCl<sub>3</sub>)).

**(S)-2-(Bis-(tert-butoxycarbonyl)-amino)-5-oxopentansäuremethylester (151b)**

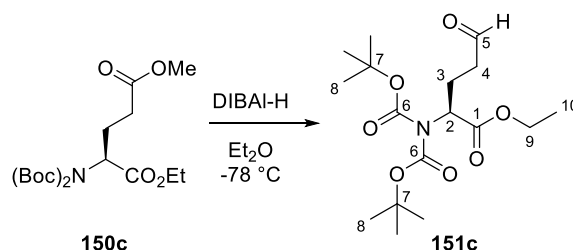
Gemäß Vorschrift F wurde Ester **150b** (1.00 g, 2.66 mmol) in 38 mL Et<sub>2</sub>O (abs.) gelöst und bei -78 °C mit DIBAL-H (1M in Hexan) zum gewünschten Aldehyd **151b** reduziert. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit einem Laufmittelverhältnis von Cyclohexan:EtOAc = 8:2. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.



**Ausbeute:** 855 mg (2.48 mmol, 93%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (w), 2934 (w), 2724 (w), 1794 (w), 1748 (s), 1701 (s), 1476 (w), 1458 (w), 1438 (w), 1368 (s), 1271 (m), 1253 (m), 1232 (m), 1169 (m), 1145 (s), 1120 (s), 1016 (w), 854.0 (w), 811.5 (w), 783.7 (w), 762.4 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.77 (s, 1 H, 5-H), 4.89 (dd,  $J$  = 9.3, 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.72 (s, 3 H, 9-H), 2.56 (m, 3 H, 3- $\text{H}_a$  und 4-H), 2.16 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.49 (s, 18 H, 8-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 201.1 (C-5), 170.9 (C-1), 152.1 (C-6), 83.6 (C-7), 57.4 (C-2), 52.4 (C-9), 40.6 (C-4), 28.1 (C-8), 22.7 (C-3) ppm. Alle spektroskopischen Daten sind in Übereinstimmung mit denen der Lit.<sup>[247]</sup> **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}+\text{Na}^+$  368.16797  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 368.16775.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -41.3 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.<sup>[247]</sup>):  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -39.5 ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-2-(Bis-(*tert*-butoxycarbonyl)-amino)-5-oxopentansäureethylester (151c)**

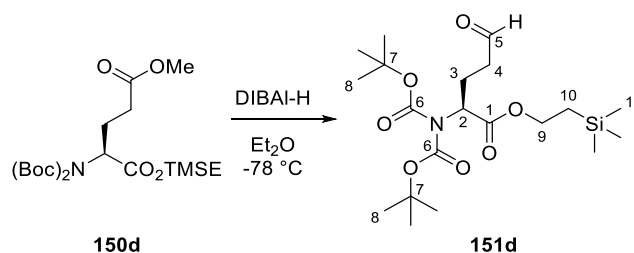


Gemäß Vorschrift F wurde Ester **150c** (100 mg, 257  $\mu\text{mol}$ ) in 3.7 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  (abs.) gelöst und bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit DIBAL-H (1M in Hexan) zum gewünschten Aldehyd **151c** reduziert. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit einem Laufmittelverhältnis von Cyclohexan:EtOAc = 10:1. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 83.0 mg (231  $\mu\text{mol}$ , 90%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (w), 2937 (w), 1793 (w), 1739 (s), 1699 (s), 1479 (w), 1457 (w), 1381 (m), 1366 (s), 1316 (m), 1298 (m), 1271 (m), 1250 (m), 1227 (m), 1168 (m), 1143 (s), 1116 (s), 1029 (m), 960.2 (w), 942.6 (w), 852.9 (m), 814.2 (w), 780.0 (m), 764.7 (m), 667.2 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.77 (s, 1 H, 5-H), 4.86 (dd,  $J$  = 9.4, 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 9-H), 2.54 (m, 3 H, 3- $\text{H}_a$  und 4-H), 2.17 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.50 (s, 18 H, 8-H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 10-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 201.2 (C-5), 170.4 (C-1), 152.5 (C-6), 83.5 (C-7), 61.5 (C-9), 57.6 (C-2), 40.7 (C-4), 28.1 (C-8), 22.5 (C-3), 14.3 (C-10) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{N}+\text{Na}^+$  382.18362  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 382.18312.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -25.4 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

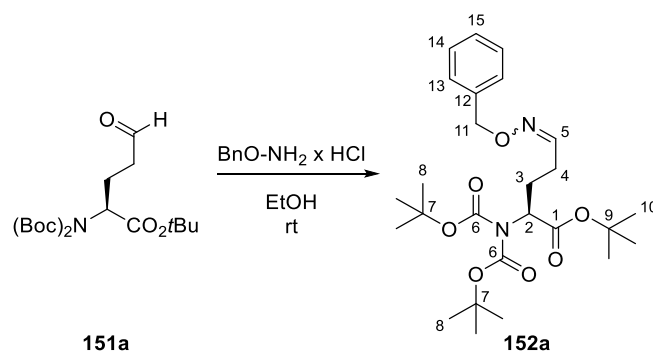
**(S)-2-(Bis-(*tert*-butoxycarbonyl)-amino)-5-oxopentansäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (151d)**



Gemäß Vorschrift F wurde Ester **150d** (3.00 g, 6.50 mmol) in 93 mL Et<sub>2</sub>O (abs.) gelöst und bei -78 °C mit DIBAL-H (1M in Hexan) zum gewünschten Aldehyd **151d** reduziert. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte mit einem Laufmittelverhältnis von Cyclohexan:EtOAc = 10:1. Man erhielt das Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 2.38 g (5.51 mmol, 85%).

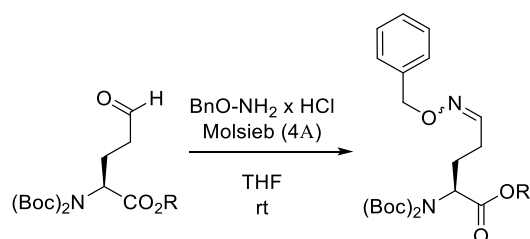
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (w), 2956 (w), 2900 (w), 2724 (w), 1794 (w), 1739 (s), 1699 (s), 1479 (w), 1457 (w), 1381 (m), 1368 (s), 1315 (m), 1296 (m), 1271 (m), 1250 (s), 1227 (m), 1172 (s), 1145 (s), 1119 (s), 1042 (w), 933.8 (w), 858.0 (m), 838.3 (m), 784.6 (w), 764.8 (w), 695.9 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.77 (s, 1 H, 5-H), 4.84 (dd,  $J$  = 9.3, 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.20 (m, 2 H, 9-H), 2.54 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.15 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 18 H, 8-H), 0.98 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H, 10-H), 0.03 (s, 9 H, 11-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 201.2 (C-5), 170.5 (C-1), 152.1 (C-6), 83.5 (C-7), 63.8 (C-9), 57.6 (C-2), 40.7 (C-4), 28.1 (C-8), 22.6 (C-3), 17.4 (C-10), -1.36 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>NSi+Na<sup>+</sup> 454.22315 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 454.22182.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -30.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Imin 152a**

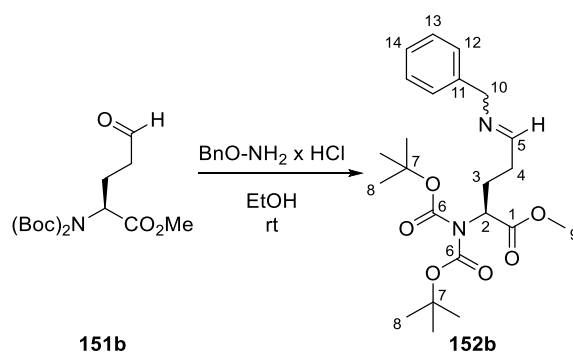
Aldehyd **151a** (4.85 g, 12.5 mmol, 1.00 eq.) wurde in 25 mL in EtOH gelöst und mit *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid (2.40 g, 15.0 mmol, 1.20 eq.) und Pyridin (25 mL, 100 vol%) versetzt. Die Reaktion wurde für 3 h bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 100:2 → 100:5) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl. Es handelt sich um eine Mischung des *E*- und *Z*-Isomers, die auf dieser Stufe nicht getrennt werden konnte.

**Ausbeute:** 3.00 g (6.09 mmol, 51%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2979 (m), 2932 (w), 1739 (s), 1704 (m), 1477 (w), 1456 (w), 1367 (s), 1297 (w), 1254 (m), 1149 (s), 1124 (s), 1039 (w), 1028 (w), 922.0 (w), 857.6 (w), 698.1 (w) cm<sup>-1</sup>.  
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Isomer 1:  $\delta$  = 7.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.34 (m, 5 H, Ar-H), 5.04 (s, 2 H, 11-H), 4.76 (m, 1 H, 2-H), 2.25 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.03 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 18 H, 8-H), 1.44 (s, 9 H, 10-H) ppm; Isomer 2:  $\delta$  = 7.34 (m, 5 H, Ar-H), 6.70 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.09 (s, 2 H, 11-H), 4.73 (m, 1 H, 2-H), 2.42 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 2.26 (m, 2 H, 4-H), 2.03 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.48 (s, 18 H, 8-H), 1.44 (s, 9 H, 10-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Isomer 1:  $\delta$  = 169.5 (C-1), 152.4 (C-6), 150.3 (C-5), 137.8 (C-12), 128.51 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 83.1 (C-7), 81.5 (C-9), 75.7 (C-11), 58.4 (C-2), 28.15 (C-8), 28.07 (C-10), 26.9 (C-4), 26.7 (C-3) ppm; Isomer 2:  $\delta$  = 169.9 (C-1), 152.6 (C-6), 151.3 (C-5), 137.8 (C-12), 128.49 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.8 (Ar-C), 82.9 (C-7), 81.3 (C-9), 75.9 (C-11), 58.8 (C-2), 28.14 (C-8), 28.07 (C-10), 26.7 (C-4), 26.2 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>+Na<sup>+</sup> 515.27277 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 515.27142.

**Vorschrift G (Synthese der Schiff'schen Base)**

In Anlehnung zu Lit.<sup>[248]</sup> wurde der entsprechende Aldehyd (1.00 eq.) unter Argonatmosphäre in THF (abs., 0.03M) gelöst und mit Molsieb (4Å, 100w%) versetzt. Es wurde *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid (1.50 eq.) zugegeben und die Reaktion für 4-5 h bei rt gerührt. Die Suspension wurde über Celite® filtriert, mit viel Et<sub>2</sub>O nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc) gereinigt.

**Imin 152b**

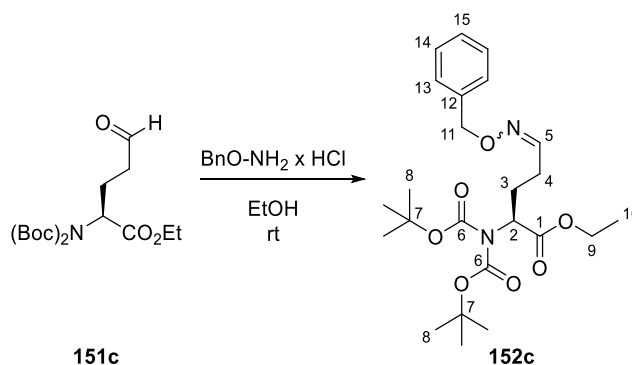
Aldehyd **151b** (1.06 g, 3.07 mmol) wurde nach Vorschrift G zum entsprechenden Imin **152b** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Es handelt sich um eine Mischung des *E*- und *Z*-Isomers, die auf dieser Stufe nicht getrennt werden konnte.

**Ausbeute:** 826 mg (1.83 mmol, 60%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3033 (w), 3005 (w), 2981 (w), 2933 (w), 1795 (w), 1746 (s), 1699 (s), 1497 (w), 1477 (w), 1455 (w), 1436 (w), 1381 (m), 1367 (s), 1313 (m), 1299 (m), 1270 (m), 1249 (m), 1226 (m), 1168 (m), 1143 (s), 1118 (s), 1035 (m), 1014 (m), 917.5 (w), 907.8 (w), 850.5 (m), 814.1 (w), 781.8 (m), 735.2 (m), 698.4 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Isomer 1:  $\delta$  = 7.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.31 (m, 5 H, Ar-H), 5.04 (s, 2 H, 11-H), 4.91 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Hz,

1 H, 2-H), 3.72 (s, 3 H, 9-H), 2.36 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.06 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 18 H, 8-H) ppm; Isomer 2:  $\delta$  = 7.31 (m, 5 H, Ar-H), 6.71 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.09 (s, 2 H, 11-H), 4.87 (dd,  $J$  = 9.3, 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.71 (s, 3 H, 9-H), 2.36 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.06 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.47 (s, 18 H, 8-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Isomer 1:  $\delta$  = 171.4 (C-1), 152.2 (C-6), 150.1 (C-5), 137.7 (C-11), 128.50 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 102.5 (C-9), 83.2 (C-7), 75.8 (C-10), 57.9 (C-2), 28.10 (C-8), 27.2 (C-4), 25.3 (C-3) ppm; Isomer 2:  $\delta$  = 171.1 (C-1), 152.1 (C-6), 150.0 (C-5), 138.1 (C-11), 128.49 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 102.5 (C-9), 83.4 (C-7), 75.9 (C-10), 57.6 (C-2), 28.07 (C-8), 26.8 (C-4), 26.7 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>+Na<sup>+</sup> 473.22582 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 473.22555.

### Imin 152c



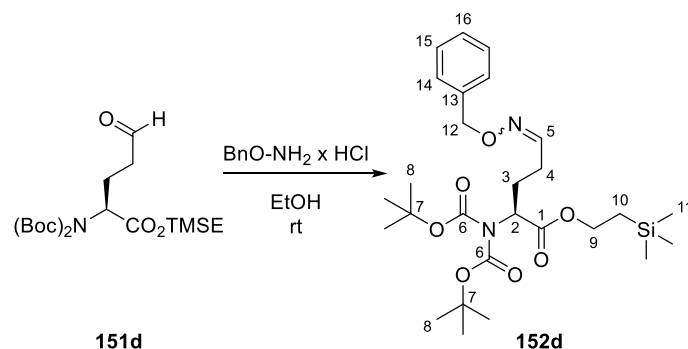
Gemäß Vorschrift G wurde Aldehyd **151c** (1.30 g, 3.62 mmol) in THF (abs.) zu Imin **152c** umgesetzt. Die Reaktion wurde für 8 h bei rt gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1) erhielt man das gewünschte Produkt als farbloses Öl. Es handelt sich um eine Mischung des *E*- und *Z*-Isomers, die auf dieser Stufe nicht getrennt werden konnte.

**Ausbeute:** 1.57 g (3.38 mmol, 93%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (w), 2926 (w), 2875 (w), 2854 (w), 1795 (w), 1742 (s), 1700 (m), 1497 (w), 1479 (w), 1456 (w), 1380 (m), 1367 (s), 1312 (m), 1299 (m), 1269 (m), 1248 (m), 1225 (m), 1169 (m), 1144 (s), 1120 (s), 1084 (m), 1026 (m), 918.9 (w), 852.8 (m), 821.4 (w), 780.2 (w), 754.3 (w), 698.5 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Isomer 1:  $\delta$  = 7.46 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.32 (m, 5 H, Ar-H), 5.09 (s, 2 H, 11-H), 4.84 (dd,  $J$  = 9.5, 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.16 (q,  $J$  = 9.5, 5.4 Hz, 1 H, 9-H), 2.36 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.06 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.48 (s, 18 H, 8-H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 10-H) ppm; Isomer 2:  $\delta$  = 7.32 (m, 5 H, Ar-H), 6.71 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H,

5-H), 5.04 (s, 2 H, 11-H), 4.87 (dd,  $J = 9.3, 5.0$  Hz, 1 H, 2-H), 4.17 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 9-H), 2.36 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.06 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 18 H, 8-H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H, 10-H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Isomer 1:  $\delta = 170.5$  (C-1), 152.15 (C-6), 151.1 (C-5), 138.1 (C-12), 128.49 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 127.86 (Ar-C), 83.4 (C-7), 75.9 (C-11), 61.43 (C-9), 58.0 (C-2), 28.08 (C-8), 26.6 (C-4), 23.1 (C-3), 14.2 (C-10) ppm; Isomer 2:  $\delta = 170.6$  (C-1), 152.19 (C-6), 150.2 (C-5), 137.7 (C-12), 128.50 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 127.94 (Ar-C), 83.3 (C-7), 75.7 (C-11), 61.41 (C-9), 57.7 (C-2), 28.11 (C-8), 26.7 (C-4), 23.1 (C-3), 14.2 (C-10) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{N}_2 + \text{Na}^+$  487.24147  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , gefunden 487.24119.

### Imin 152d



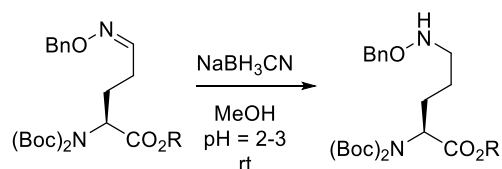
Aldehyd **151d** (540 mg, 1.17 mmol) wurde entsprechend Vorschrift G zum entsprechenden Imin **152d** umgesetzt. Die Reaktion wurde für 5 h bei rt gerührt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Es handelt sich um eine Mischung des *E*- und *Z*-Isomers, die auf dieser Stufe nicht getrennt werden konnte.

**Ausbeute:** 634 mg (1.18 mmol, 94%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2980$  (w), 2956 (w), 1741 (s), 1702 (s), 1480 (w), 1456 (w), 1368 (s), 1313 (m), 1271 (m), 1251 (s), 1227 (m), 1173 (m), 1145 (s), 1122 (s), 1040 (w), 929.3 (w), 858.3 (m), 838.7 (m), 783.6 (w), 759.5 (w), 698.4 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Isomer 1:  $\delta = 7.46$  (t,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 5-H), 7.31 (m, 5 H, Ar-H), 5.04 (s, 2 H, 12-H), 4.87 (dd,  $J = 9.5, 5.1$  Hz, 1 H, 2-H), 4.20 (m, 2 H, 9-H), 2.36 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.06 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 18 H, 8-H), 0.98 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, 10-H), 0.03 (s, 9 H, 11-H) ppm; Isomer 2:  $\delta = 7.31$  (m, 5 H, Ar-H), 6.71 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, 5-H), 5.09 (s, 2 H, 10-H), 4.84 (dd,  $J = 9.5, 5.4$  Hz, 1 H, 2-H), 4.20 (m, 2 H, 9-H), 2.36 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 2.06 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.47 (s, 18 H, 8-H), 0.98 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, 10-H), 0.03 (s, 9H, 11-H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Isomer 1:

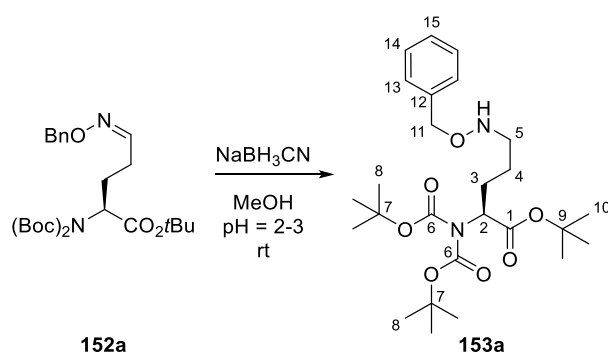
$\delta = 170.7$  (C-1), 152.2 (C-6), 150.2 (C-5), 138.1 (C-13), 128.50 (Ar-C), 128.05 (Ar-C), 127.94 (Ar-C), 83.3 (C-7), 75.7 (C-12), 63.7 (C-9), 57.8 (C-2), 28.13 (C-8), 26.74 (C-4), 23.14 (C-3), 17.4 (C-10), -1.36 (C-11) ppm; Isomer 2:  $\delta = 170.6$  (C-1), 152.1 (C-6), 151.1 (C-5), 137.7 (C-13), 128.48 (Ar-C), 128.40 (Ar-C), 127.85 (Ar-C), 83.4 (C-7), 75.9 (C-12), 63.8 (C-9), 58.1 (C-2), 28.09 (C-8), 26.71 (C-4), 23.14 (C-3), 17.4 (C-10), -1.36 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{27}H_{44}O_7N_2Si+Na^+$  559.28100  $[M+Na]^+$ , gefunden 559.27897.

### Vorschrift H (Reduktion der Schiff'schen Base zum Amin)



Zu einer Lösung des Imins (1.00 eq.) in MeOH (0.17M) wurde NaBH<sub>3</sub>CN (1.60 eq.) zugegeben. Mit 1M HCl (aq) wurde ein pH-Wert von 2-3 eingestellt und die Reaktion für 2.5-4.5 h bei rt gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde 1M NaOH (aq) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 ×) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde, wenn nicht anders angegeben, säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1) gereinigt.

## Amin 153a

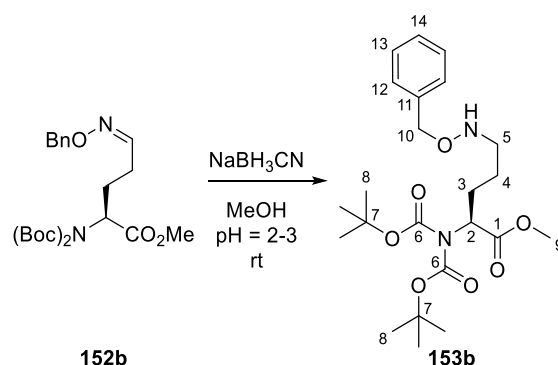


Gemäß Vorschrift H wurde Imin **152a** (3.00 g, 6.08 mmol) mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  reduziert. Man erhielt das gewünschte Amin **153a** als farbloses Öl. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.78 g (5.62 mmol, 92%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2979$  (m), 2934 (w), 2864 (w), 1737 (s), 1700 (m), 1477 (w), 1456 (w), 1367 (s), 1253 (m), 1233 (m), 1153 (s), 1128 (s), 849.6 (w), 745.7 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$  (m, 5 H, Ar-H), 4.71 (m, 3 H, 2-H und 11-H), 2.95 (m, 2 H, 5-H), 2.09 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.89 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.58 (m, 2 H, 4-H), 1.49 (s, 18 H, 8-H), 1.44 (s, 9 H, 10-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.0$  (C-1), 152.6 (C-6), 138.0 (C-12), 128.5 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 82.9 (C-7), 81.3 (C-9), 76.4 (C-11), 58.9 (C-2), 51.8 (C-5), 28.2 (C-8), 28.1 (C-10), 27.0 (C-3), 24.4 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{N}_2 + \text{H}^+$  495.30648  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , gefunden 495.30517.  $[\alpha]_D^{20} = -15.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**Amin 153b**

Gemäß Vorschrift H wurde Imin **152b** (784 mg, 1.74 mmol) mit NaBH<sub>3</sub>CN reduziert. Man erhielt das gewünschte Amin **153b** nach säulenchromatographischer Aufreinigung als farbloses Öl.

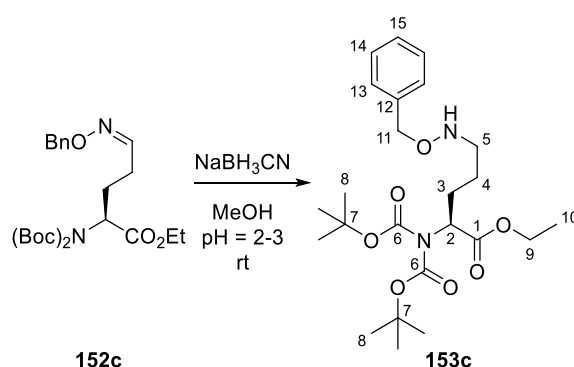
**Ausbeute:** 782 mg (1.73 mmol, 99%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2982 (w), 2935 (w), 2868 (w), 1792 (w), 1747 (s), 1701 (m), 1494 (w), 1477 (w), 1455 (w), 1435 (w), 1381 (m), 1368 (s), 1313 (m), 1268 (m), 1251 (m), 1228 (m), 1170 (m), 1150 (m), 1127 (s), 997.1 (w), 907.8 (w), 856.2 (w), 783.2 (w), 745.7 (w), 698.8 (w) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.32 (m, 5 H, Ar-H), 5.60 (br, 1 H, NH), 4.87 (dd,  $J$  = 9.6, 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (s, 2 H, 10-H), 3.71 (s, 3 H, 9-H), 2.96 (m, 2 H, 5-H), 2.16 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.93 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.60 (m, 2 H, 4-H), 1.49 (s, 18 H, 8-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.4 (C-1), 152.3 (C-6), 138.0 (C-1), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 83.3 (C-7), 76.5 (C-10), 58.1 (C-2), 52.3 (C-9), 51.8 (C-5), 28.1 (C-8), 27.7 (C-3), 24.3 (C-4) ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>+H<sup>+</sup> 453.25953 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 453.25915.

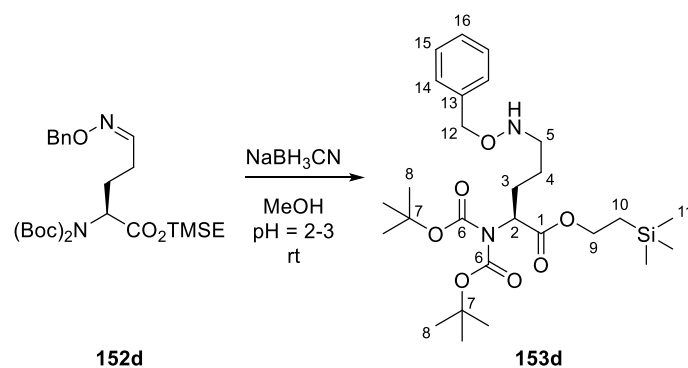
$[\alpha]_D^{20}$  = -32.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Imin 152c**

Gemäß Vorschrift H wurde Imin **152c** (1.56 g, 3.36 mmol) mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  reduziert. Man erhielt das gewünschte Amin **153c** nach säulenchromatographischer Aufreinigung als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 1.39 g (2.98 mmol, 89%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (m), 2934 (w), 2875 (w), 1791 (w), 1739 (m), 1699 (m), 1497 (w), 1479 (w), 1456 (w), 1367 (s), 1311 (m), 1266 (m), 1248 (m), 1225 (m), 1169 (m), 1148 (m), 1124 (s), 1028 (m), 963.1 (w), 912.4 (w), 854.1 (m), 817.2 (w), 780.5 (w), 731.1 (m), 697.9 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.32 (m, 5 H, Ar-H), 5.55 (s, 1 H, NH), 4.84 (dd,  $J$  = 9.6, 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.69 (s, 2 H, 11-H), 4.16 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 9-H), 2.96 (m, 2 H, 5-H), 2.16 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.93 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.60 (m, 2 H, 4-H), 1.49 (s, 18 H, 8-H), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 10-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.9 (C-1), 152.4 (C-6), 138.1 (C-12), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 83.1 (C-7), 76.4 (C-11), 61.3 (C-9), 58.2 (C-2), 51.8 (C-5), 28.1 (C-8), 27.5 (C-3), 24.4 (C-4), 14.3 (C-10) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_2+\text{H}^+$  467.27518  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 467.27467.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -16.8 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

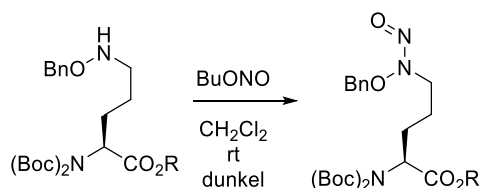
**Imin 153d**

Gemäß Vorschrift H wurde Imin **152d** (634 mg, 1.18 mmol) mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  reduziert. Man erhielt das gewünschte Amin **153d** nach säulenchromatographischer Aufreinigung als farbloses Öl.

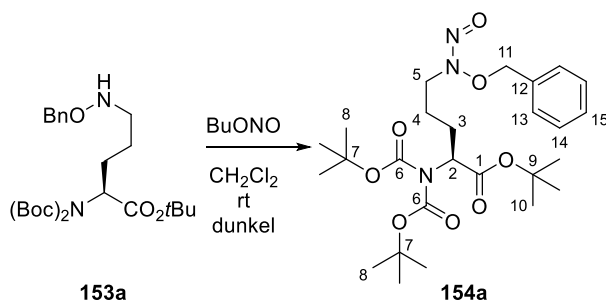
**Ausbeute:** 633 mg (1.17 mmol, 99%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2977$  (w), 2957 (w), 1796 (w), 1741 (s), 1702 (m), 1455 (w), 1381 (m), 1368 (s), 1314 (w), 1268 (m), 1250 (m), 1224 (m), 1174 (m), 1151 (m), 1127 (s), 1044 (w), 980.4 (w), 931.2 (w), 858.8 (m), 838.3 (m), 784.6 (w), 754.8 (w), 736.4 (w), 698.2 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32$  (m, 5 H, Ar-H), 5.60 (br, 1 H, NH), 4.83 (dd,  $J = 9.6, 5.2$  Hz, 1 H, 2-H), 4.69 (s, 2 H, 12-H), 4.20 (m, 2 H, 9-H), 2.96 (m, 2 H, 5-H), 2.16 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.92 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.59 (m, 2 H, 4-H), 1.49 (s, 18 H, 8-H), 0.98 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, 10-H), 0.03 (s, 9 H, 11-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.1$  (C-1), 152.3 (C-6), 138.1 (C-13), 128.5 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 83.1 (C-7), 76.4 (C-12), 63.6 (C-9), 58.3 (C-2), 51.8 (C-5), 28.2 (C-8), 27.6 (C-3), 24.4 (C-4), 17.4 (C-10), -1.34 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{N}_2\text{Si} + \text{H}^+$  539.31230  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , gefunden 539.31275.  $[\alpha]_D^{20} = -26.1$  ( $c = 1.0, \text{CHCl}_3$ ).

**Vorschrift I (N-Nitrosierung mit *n*-Butylnitrit)**

Unter Lichtausschluss wurde ähnlich zu Lit.<sup>[123]</sup> das entsprechende Amin (1.00 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.35 M) gelöst und mit *n*-Butylnitrit (5.00 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde im Dunklen für 24 h bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 100:0 → 100:5 → 100:10) gereinigt.

***tert*-Butylester **154a****

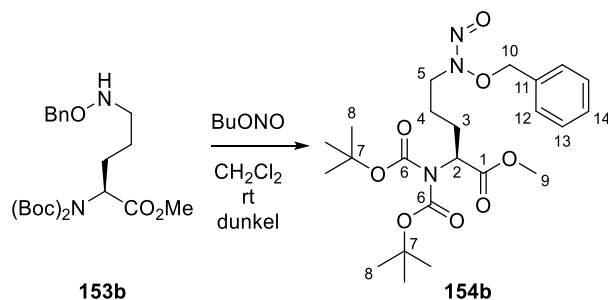
Unter Lichtausschluss wurde Amin **153a** (2.75 g, 5.56 mmol) in 16 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und gemäß Vorschrift I mit *n*-Butylnitrit (3.25 mL, 2.86 g, 27.8 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhielt das gewünschte Produkt **154a** als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 2.47 g (4.72 mmol, 85%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2979 (m), 2935 (w), 1736 (s), 1699 (m), 1456 (w), 1366 (s), 1302 (w), 1253 (m), 1232 (m), 1150 (s), 1125 (s), 1032 (w), 954.3 (w), 912.7 (w), 847.5 (m), 795.9 (w), 743.2 (m), 697.8 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.22 (m, 2 H, Ar-H), 7.08 (m, 3 H, Ar-H), 4.95 (dd,  $J$  = 9.5, 5.5 Hz, 2 H, 2-H), 4.78 (d, 1 H,  $J$  = 10.4 Hz, 11-H<sub>a</sub>), 4.75 (d, 1 H,  $J$  = 10.4 Hz, 11-H<sub>b</sub>), 3.64 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 2.13 (m, 2 H, 3-H), 1.67 (m, 2 H, 4-H), 1.39 (s, 18 H, 8-H), 1.37 (s, 9 H, 10-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169.3 (C-1), 153.1 (C-6), 135.1 (C-12), 129.7 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 82.5 (C-7), 80.9 (C-9), 76.8 (C-11), 58.7 (C-2), 53.2 (C-5), 28.0 (C-8), 27.9 (C-10), 27.0 (C-3), 24.6 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$

berechnet für  $C_{26}H_{41}O_8N_3+Na^+$  546.27859  $[M+Na]^+$ , gefunden 546.27791.  
 $[\alpha]^{20}_D = -10.3$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

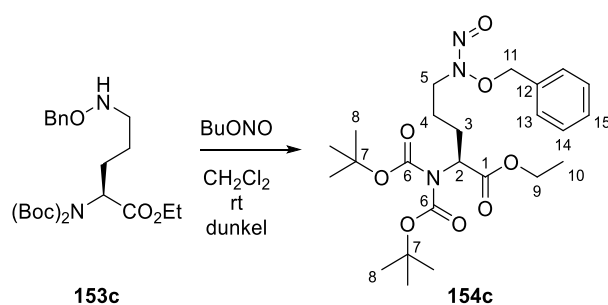
### Methylester **154b**



Unter Lichtausschluss wurde Amin **153b** (758 mg, 1.67 mmol) in 5 mL  $CH_2Cl_2$  gelöst und gemäß Vorschrift I mit *n*-Butylnitrit (979  $\mu\text{L}$ , 864 mg, 8.37 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhielt das gewünschte Produkt **154b** nach säulenchromatographischer Aufreinigung als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 661 mg (1.37 mmol, 82%).

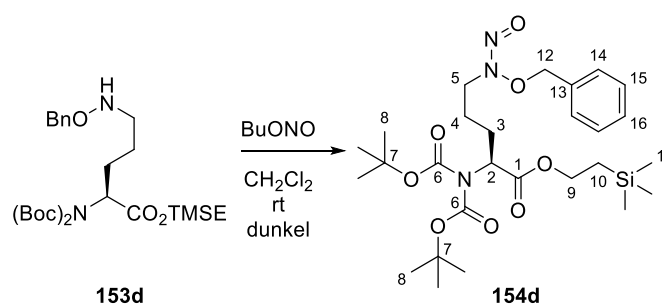
**IR:**  $\tilde{\nu} = 2980$  (w), 2954 (w), 2937 (w), 1793 (w), 1745 (m), 1699 (m), 1497 (w), 1456 (w), 1437 (w), 1367 (m), 1314 (w), 1271 (m), 1250 (m), 1226 (m), 1146 (m), 1124 (s), 1086 (m), 1032 (w), 1004 (w), 964.7 (w), 911.7 (w), 866.3 (m), 851.9 (m), 782.8 (w), 748.3 (m), 698.2 (m), 664.6 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 7.23$  (m, 2 H, Ar-H), 7.08 (m, 3 H, Ar-H), 5.02 (dd,  $J = 9.5, 5.3$  Hz, 1 H, 2-H), 4.81 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H, 10- $H_a$ ), 4.77 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H, 10- $H_b$ ), 3.65 (m, 2 H, 5-H), 2.11 (m, 1 H, 3- $H_a$ ), 2.02 (m, 1 H, 3- $H_b$ ), 1.66 (m, 2 H, 4-H), 1.35 (s, 18 H, 8-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 170.6$  (C-1), 152.8 (C-6), 135.1 (C-11), 129.7 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 82.8 (C-7), 76.8 (C-10), 57.7 (C-2), 53.2 (C-5), 51.8 (C-9), 27.9 (C-8), 27.4 (C-3), 24.3 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{23}H_{35}O_8N_3+Na^+$  504.23164  $[M+Na]^+$ , gefunden 504.23051.  $[\alpha]^{20}_D = -18.0$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

Ethylester **154c**

Unter Lichtausschluss wurde Amin **153c** (1.39 g, 2.98 mmol) in 9 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und gemäß Vorschrift I mit *n*-Butylnitrit (1.74 mL, 1.54 g, 14.9 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhielt das gewünschte Produkt **154c** nach säulenchromatographischer Aufreinigung als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 1.33 g (2.68 mmol, 90%).

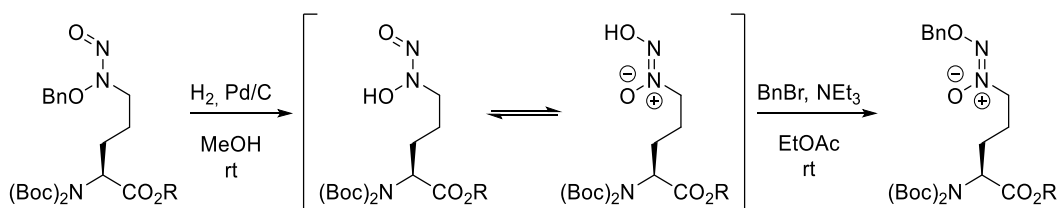
**IR:**  $\tilde{\nu} = 29819$  (w), 2935 (w), 1793 (w), 1739 (s), 1699 (m), 1497 (w), 1477 (w), 1456 (w), 1446 (w), 1367 (s), 1314 (m), 1269 (m), 1249 (m), 1227 (m), 1169 (m), 1146 (s), 1125 (s), 1027 (m), 956.7 (w), 912.9 (w), 865.3 (m), 852.6 (m), 818.6 (w), 781.5 (w), 736.8 (s), 698.2 (m), 666.2 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.23$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 2 H, Ar-H), 7.07 (m, 3 H, Ar-H), 5.04 (dd,  $J = 9.5, 5.5$  Hz, 1 H, 2-H), 4.81 (d,  $J = 10.3$  Hz, 2 H, 11- $\text{H}_a$ ), 4.77 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H, 11- $\text{H}_b$ ), 3.93 (m, 2 H, 9-H), 3.65 (m, 2 H, 5-H), 2.15 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.06 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.68 (m, 2 H, 4-H), 1.37 (s, 18 H, 8-H), 0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 10-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 170.2$  (C-1), 152.9 (C-6), 135.1 (C-12), 129.7 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 82.7 (C-7), 76.8 (C-11), 58.0 (C-2), 53.2 (C-5), 27.9 (C-8), 27.3 (C-3), 24.4 (C-4), 14.1 (C-10) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{N}_3 + \text{Na}^+$  518.24729  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , gefunden 518.24706.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(Trimehtylsilyl)-ethylester 154d**

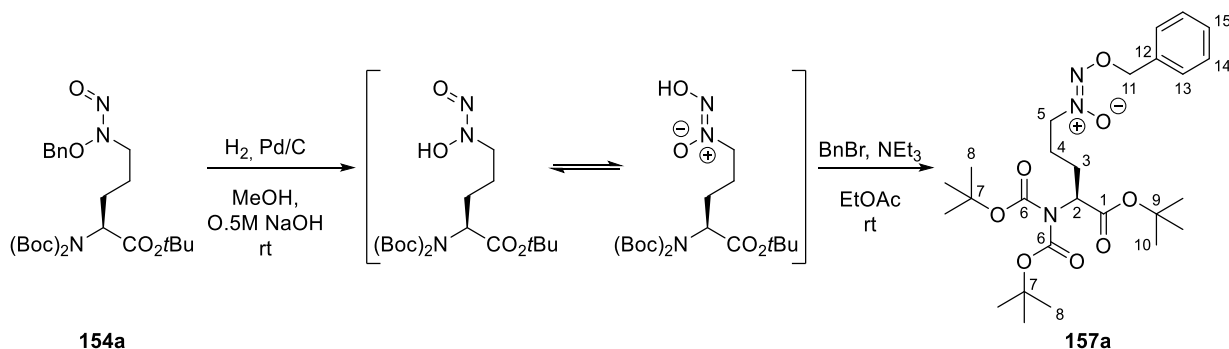
Unter Lichtausschluss wurde Amin **153d** (2.54 g, 4.71 mmol) in 14 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und gemäß Vorschrift I mit *n*-Butylnitrit (2.76 mL, 2.43 g, 23.6 mmol) zur Reaktion gebracht. Man erhielt das gewünschte Produkt **154d** nach säulenchromatographischer Aufreinigung als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 2.45 g (4.32 mmol, 92%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2980$  (w), 2956 (w), 2896 (w), 1796 (w), 1739 (s), 1699 (m), 1457 (w), 1368 (s), 1314 (m), 1250 (m), 1225 (m), 1172 (m), 1149 (m), 1127 (s), 1085 (w), 1042 (w), 942.6 (w), 913.5 (w), 859.0 (m), 838.5 (m), 786.5 (w), 751.1 (w), 698.2 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.24$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 2 H, Ar-H), 7.08 (m, 3 H, Ar-H), 5.11 (dd,  $J = 9.5, 5.4$  Hz, 1 H, 2-H), 4.82 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H, 12- $\text{H}_a$ ), 4.79 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1 H, 12- $\text{H}_b$ ), 4.19 (m, 2 H, 9-H), 3.69 (m, 2 H, 5-H), 2.22 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 2.13 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.72 (m, 2 H, 4-H), 1.40 (s, 18 H, 8-H), 0.86 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, 10-H), -0.11 (s, 9 H, 11-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 170.3$  (C-1), 152.9 (C-6), 135.3 (C-13), 129.7 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 82.8 (C-7), 76.8 (C-12), 63.5 (C-9), 58.1 (C-2), 53.3 (C-5), 28.0 (C-8), 27.4 (C-3), 24.4 (C-4), 17.4 (C-10), -1.61 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N}_3\text{Si}+\text{Na}^+$  590.28681  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 590.28457.  $[\alpha]_D^{20} = -15.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Vorschrift J (Umschüttung der *N*-Nitrosohydroxylamin-Funktion)**

Unter Lichtausschluss und unter Argonatmosphäre wurde die *O*<sup>1</sup>-benzylierte Verbindung in MeOH (0.5M) gelöst. Im Falle des *tert*-Butylesters wurde die Lösung zusätzlich mit dem gleichen Volumen an 0.5 M NaOH (aq) versetzt. Zu der Lösung wurde Pd/C (5%ig, 16 w%) gegeben und die Reaktion unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gesetzt. Nach vollständiger Reaktion (3-19 h) wurde die Reaktionslösung mit Argon überspült und über einen Spritzenfilter filtriert. Die flüchtigen Bestandteile des Filtrats wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde wieder mit Argon überspült und in EtOAc (0.05M) gelöst. Die Lösung wurde mit NEt<sub>3</sub> (2.00 eq.) und BnBr (2.10 eq.) versetzt und für 8-24 h bei rt gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit NaCl-Lösung (ges., aq, 1 ×) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 ×) reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:0 → 8:2 → 1:1) gereinigt.

***tert*-Butylester 157a**

Gemäß Vorschrift J wurde Verbindung **154a** (2.36 g, 4.51 mmol) in MeOH und 0.5M NaOH (aq) gelöst und für 19 h mit Pd/C (5%ig) unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt.

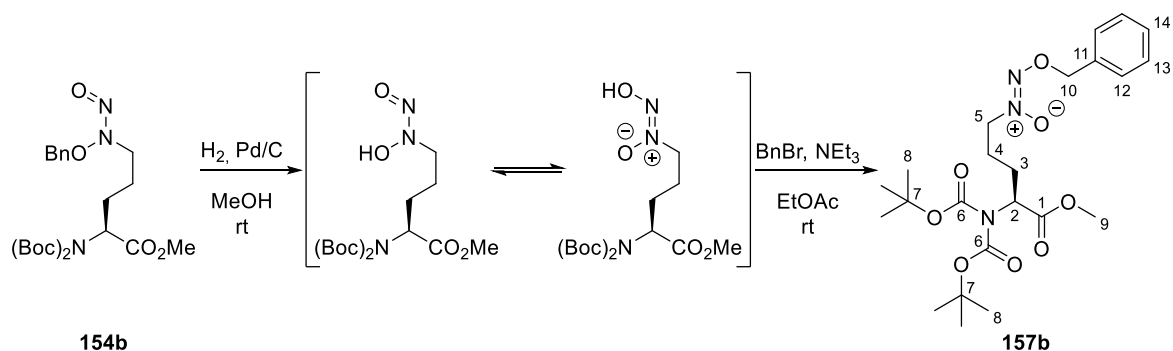
Die Benzylierung des Zwischenprodukts mit NEt<sub>3</sub> und BnBr wurde für 8 h bei rt gerührt. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung erhielt man das gewünschte Produkt **157a** als farbloses Öl.



**Ausbeute:** 2.12 g (4.05 mmol, 88%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2979 (m), 2934 (w), 1792 (w), 1735 (s), 1699 (m), 1504 (m), 1479 (w), 1456 (m), 1366 (s), 1311 (m), 1252 (m), 1234 (m), 1144 (s), 1120 (s), 1014 (m), 956.1 (w), 847.2 (m), 821.5 (w), 794.9 (m), 736.0 (m), 697.7 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.12 (m, 5 H, Ar-H), 4.94 (dd,  $J$  = 7.5, 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.91 (s, 2 H, 11-H), 3.52 (m, 2 H, 5-H), 2.09 (m, 2 H, 4-H), 1.93 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.76 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.40 (s, 18 H, 8-H), 1.38 (s, 9 H, 10-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 169.3 (C-1), 153.1 (C-6), 136.8 (C-12), 128.7 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 127.9 (Ar-C), 82.5 (C-7), 80.9 (C-9), 74.9 (C-11), 62.7 (C-5), 58.6 (C-2), 28.00 (C-8), 27.96 (C-10), 26.5 (C-4), 24.2 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{N}_3+\text{Na}^+$  546.27859, gefunden 546.27848.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -10.1 ( $c$  = 1.0, EtOAc).

### Methylester **157b**



Gemäß Vorschrift J wurde Verbindung **154b** (160 mg, 332  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH gelöst und für 3 h mit Pd/C (5% ig) unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre gerührt.

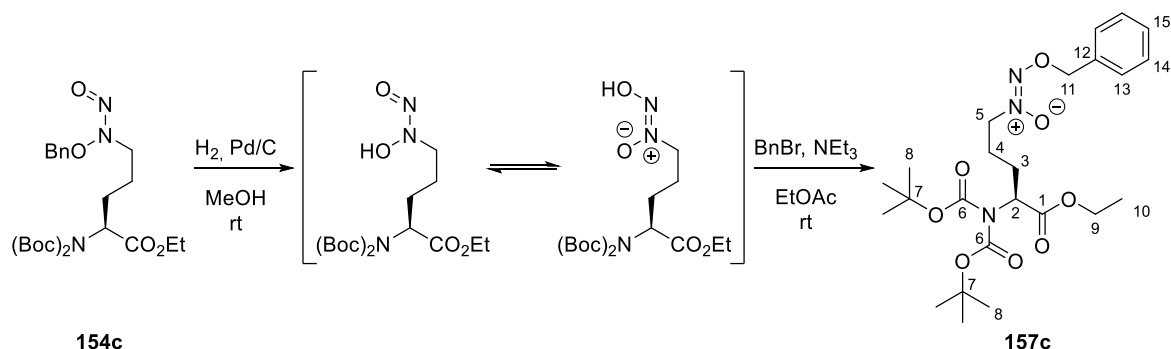
Die Benzilylierung des Zwischenprodukts mit  $\text{NEt}_3$  und BnBr wurde für 24 h bei rt gerührt. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung erhielt man das gewünschte Produkt **157b** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 88.0 mg (183  $\mu\text{mol}$ , 55%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (m), 2936 (w), 1793 (w), 1745 (s), 1699 (m), 1503 (w), 1480 (w), 1455 (m), 1437 (w), 1367 (s), 1313 (m), 1250 (m), 1225 (m), 1168 (m), 1144 (s), 1118 (s), 1008 (m), 906.1 (w), 852.5 (m), 812.9 (w), 782.5 (m), 750.1 (m), 737.8 (m), 698.2 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.12 (m, 5 H, Ar-H), 5.03 (dd, 1 H, 2-H), 4.92 (s, 2 H, 10-H), 3.54 (m, 2 H, 5-H), 3.29 (s, 3 H, 9-H), 2.09 (m, 2 H, 4-H), 1.94 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.76 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.38 (s, 18 H, 8-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 170.6 (C-1), 152.8 (C-6), 136.8 (C-11), 129.2 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 82.8 (C-7), 75.0 (C-10), 62.7 (C-5),

57.6 (C-2), 51.8 (C-9), 27.9 (C-8), 26.9 (C-4), 23.8 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{23}H_{35}O_8N_3+Na^+$  504.23164  $[M+Na]^+$ , gefunden 504.23083.  $[\alpha]^{20}_D = -16.8$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

### Ethylester **157c**

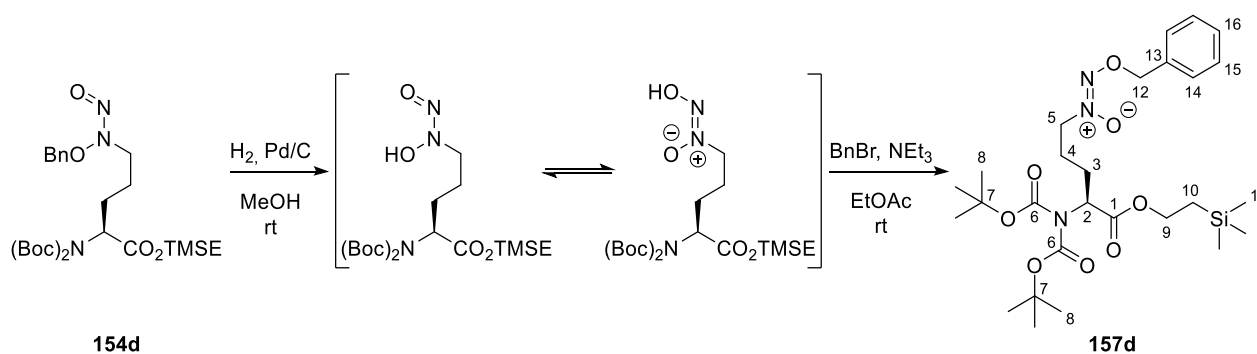


Gemäß Vorschrift J wurde Verbindung **154c** (70.0 mg, 141  $\mu$ mol) in MeOH gelöst und für 3 h mit Pd/C (5%ig) unter  $H_2$ -Atmosphäre gerührt.

Die Benzylierung des Zwischenprodukts mit  $NEt_3$  und BnBr wurde für 24 h bei rt gerührt. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung erhielt man das gewünschte Produkt **157c** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 69.0 mg (139  $\mu$ mol, 99%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2979$  (w), 2936 (w), 2872 (w), 1793 (w), 1740 (s), 1699 (m), 1503 (m), 1478 (w), 1456 (m), 1367 (s), 1312 (m), 1248 (m), 1227 (m), 1168 (m), 1143 (s), 1118 (s), 1057 (m), 1015 (s), 953.2 (w), 916.3 (w), 900.7 (w), 852.2 (m), 820.6 (w), 781.1 (m), 753.4 (m), 736.9 (m), 697.9 (m)  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 7.11$  (m, 5 H, Ar-H), 5.03 (dd,  $J = 7.5, 7.4$  Hz, 1 H, 2-H), 4.91 (s, 2 H, 11-H), 3.93 (m, 2 H, 9-H), 3.53 (m, 2 H, 5-H), 2.11 (m, 2 H, 4-H), 1.94 (m, 1 H, 3- $H_a$ ), 1.76 (m, 1 H, 3- $H_b$ ), 1.38 (s, 18 H, 8-H), 0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 10-H) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 170.2$  (C-1), 152.9 (C-6), 136.8 (C-12), 128.7 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 82.7 (C-7), 75.0 (C-11), 62.7 (C-5), 61.1 (C-9), 57.9 (C-2), 28.0 (C-8), 26.8 (C-4), 23.9 (C-3), 14.1 (C-10) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{24}H_{37}O_8N_3+Na^+$  518.24729  $[M+Na]^+$ , gefunden 518.24685.  $[\alpha]^{20}_D = -13.3$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

**(Trimethylsilyl)-ethylester 157d**

Gemäß Vorschrift J wurde Verbindung **154** (600 mg, 1.06 mmol) in MeOH gelöst und für 3 h mit Pd/C (5% ig) unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt.

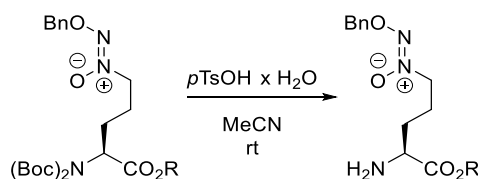
Die Benzylierung des Zwischenprodukts mit NEt<sub>3</sub> und BnBr wurde für 24 h bei rt gerührt. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung erhielt man das gewünschte Produkt **157d** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 360 mg (634 μmol, 60%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2980 (w), 2936 (w), 1794 (w), 1739 (s), 1699 (m), 1501 (m), 1479 (w), 1456 (m), 1366 (s), 1312 (m), 1248 (m), 1224 (m), 1168 (m), 1143 (s), 1118 (s), 1055 (m), 1016 (s), 950.3 (w), 914.9 (w), 897.9 (w), 852.2 (m), 821.4 (w), 780.8 (m), 754.3 (m), 739.2 (m), 698.1 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.21 (m, 2 H, Ar-H), 7.12 (m, 2 H, Ar-H), 7.06 (m, 1 H, Ar-H), 5.11 (dd,  $J$  = 8.8, 6.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.92 (s, 2 H, 12-H), 4.19 (m, 2 H, 9-H), 3.57 (m, 2 H, 5-H), 2.18 (m, 2 H, 4-H), 1.99 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.81 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.42 (s, 18 H, 8-H), 0.86 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H, 10-H), -0.11 (s, 9 H, 11-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 170.3 (C-1), 152.9 (C-6), 136.8 (C-13), 128.7 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 82.8 (C-7), 75.0 (C-12), 63.5 (C-9), 62.7 (C-5), 57.9 (C-2), 28.0 (C-8), 26.9 (C-4), 24.0 (C-3), 17.4 (C-10), -1.60 (C-11) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>Si+Na<sup>+</sup> 590.28681 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 590.28493.  $[\alpha]_D^{20}$  = -14.3 (c = 1.0, MeOH).

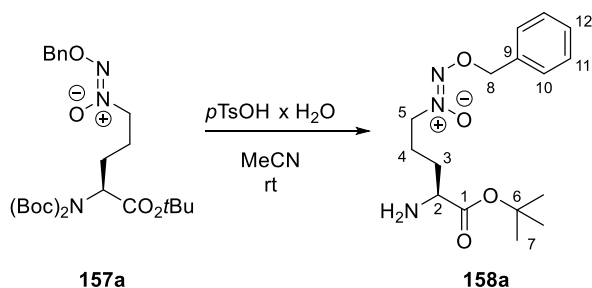
### 6.3.4 Kupplung der Bausteine für das Modellsystem

#### Vorschrift K (Boc-Entschützung)



Unter Lichtausschluss wurde die Boc-geschützte Verbindung (1.00 eq.) in MeCN (abs., 0.1M) gelöst und mit  $p\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$  (4.00 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 24 h bei rt gerührt. Die organische Phase wurde mit EtOAc vergrößert und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges., aq, 1  $\times$ ) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3  $\times$ ) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt.

#### Amin 158a



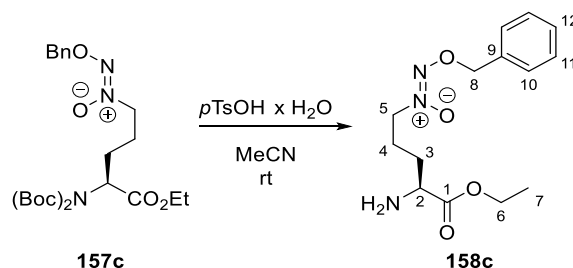
Gemäß Vorschrift K wurde Verbindung **157a** (800 mg, 1.53 mmol) in 15 mL MeCN gelöst und mit  $p\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$  zum freien Amin **158a** umgesetzt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 480 mg (1.48 mmol, 97%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3316$  (br), 2967 (m), 2933 (m), 2870 (w), 1726 (m), 1660 (m), 1542 (w), 1500 (w), 1455 (w), 1393 (w), 1367 (m), 1302 (w), 1251 (w), 1223 (m), 1153 (s), 1022 (m), 961.9 (w), 913.4 (w), 846.0 (m), 749.8 (s), 697.8 (s), 665.1 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.13$  (m, 5 H, Ar-H), 4.94 (s, 2 H, 8-H), 3.50 (dt,  $J = 6.8, 2.3$  Hz, 2 H, 5-H), 2.97 (dd,  $J = 7.9, 5.2$  Hz, 1 H, 2-H), 1.81 (m, 1 H, 4- $\text{H}_a$ ), 1.73 (m, 1 H, 4- $\text{H}_b$ ), 1.45 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.33 (s, 9 H, 7-H), 1.26 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 174.8$  (C-1), 136.8 (C-9), 128.7 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 80.4 (C-6), 75.0 (C-8), 54.6 (C-2), 31.7 (C-3),

28.0 (C-7), 23.5 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{16}H_{25}O_4N_3+H^+$  324.19178  $[M+H]^+$ , gefunden 324.19176.  $[\alpha]^{20}_D = +13.2$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

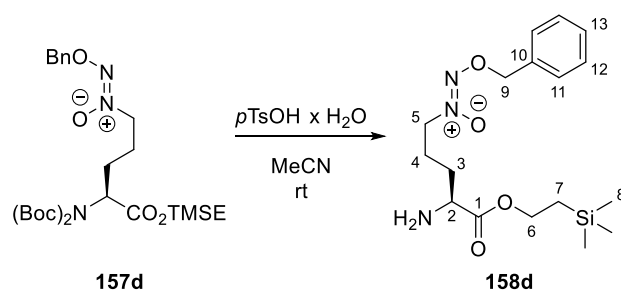
### Amin 158c



Gemäß Vorschrift K wurde Verbindung **157c** (400 mg, 807  $\mu$ mol) in 8 mL MeCN gelöst und mit  $pTsOH \times H_2O$  zum freien Amin **158c** umgesetzt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 239 mg (806  $\mu$ mol, quant.).

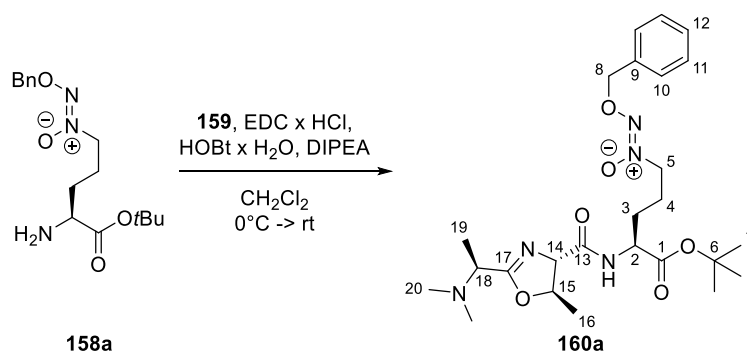
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3380$  (br), 3036 (w), 2984 (w), 2937 (w), 2868 (w), 1728 (s), 1498 (m), 1455 (m), 1370 (m), 1307 (m), 1184 (s), 1024 (m), 1086 (m), 1055 (m), 1010 (s), 913.2 (m), 856.8 (m), 818.6 (m), 739.2 (s), 698.0 (s), 682.6 (m)  $cm^{-1}$ .  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 7.12$  (m, 5 H, Ar-H), 4.94 (s, 2 H, 8-H), 3.87 (dq,  $J = 7.0, 0.4$  Hz, 2 H, 6-H), 3.49 (dt,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, 2 H, 5-H), 2.98 (dd,  $J = 8.4, 5.1$  Hz, 1 H, 2-H), 1.80 (m, 1 H, 4- $H_a$ ), 1.70 (m, 1 H, 4- $H_b$ ), 1.47 (m, 1 H, 3- $H_a$ ), 1.21 (m, 1 H, 3- $H_b$ ), 0.91 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, 7-H) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (125 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta = 175.3$  (C-1), 136.8 (C-9), 128.7 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 75.0 (C-8), 63.0 (C-5), 60.6 (C-6), 54.0 (C-2), 31.5 (C-3), 23.6 (C-4), 14.2 (C-7) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{14}H_{21}O_4N_3+H^+$  296.16048  $[M+H]^+$ , gefunden 296.16018.  $[\alpha]^{20}_D = +8.0$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

Amin **158d**

Gemäß Vorschrift K wurde Verbindung **157d** (200 mg, 352  $\mu\text{mol}$ ) in 4 mL MeCN gelöst und mit  $p\text{TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$  zum freien Amin **158d** umgesetzt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 129 mg (351  $\mu\text{mol}$ , quant.).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3378$  (br), 2953 (w), 2896 (w), 2819 (w), 1728 (m), 1602 (w), 1499 (w), 1455 (w), 1370 (w), 1309 (w), 1249 (m), 1173 (s), 1135 (w), 1035 (m), 1013 (s), 974.4 (m), 935.1 (w), 857.5 (s), 835.1 (s), 750.8 (m), 737.8 (m), 695.4 (s), 665.6 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.11$  (m, 5 H, Ar-H), 4.95 (s, 2 H, 9-H), 4.12 (m, 2 H, 6-H), 3.53 (dt,  $J = 6.8, 2.6$  Hz, 2 H, 5-H), 3.08 (dd,  $J = 8.3, 5.0$  Hz, 1 H, 2-H), 1.86 (m, 1 H, 4- $\text{H}_a$ ), 1.76 (m, 1 H, 4- $\text{H}_b$ ), 1.57 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.29 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 0.86 (m, 3 H, 7-H), -0.10 (s, 9 H, 8-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 175.4$  (C-1), 136.8 (C-10), 128.7 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 75.0 (C-9), 63.0 (C-5), 62.9 (C-6), 54.2 (C-2), 31.6 (C-3), 23.7 (C-4), 17.6 (C-7), -1.61 (C-8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_3\text{Si} + \text{H}^+$  368.20001  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , gefunden 368.19864.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +9.0$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

**tert-Butylester 160a**

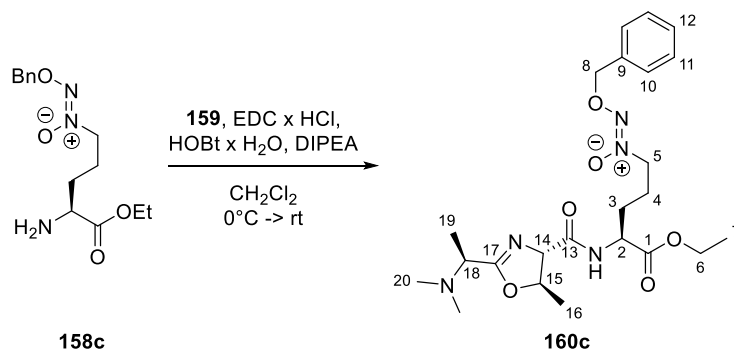
Oxazolinmethylester **137a** (400 mg, 1.87 mmol, 1.50 eq.) wurde in 19 mL THF gelöst und mit CsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O (627 mg, 3.73 mmol, 3.00 eq.) gelöst in möglichst wenig Wasser versetzt. Die Reaktion wurde für 1 h bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Cäsiumsalz **159** wurden unter Argonatmosphäre in 5 mL THF (abs.) gelöst und Amin **158a** (402 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq.) gelöst in 12 mL THF (abs.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit DIPEA (847  $\mu$ L, 643 mg, 4.98 mmol, 4.00 eq.), HOBT  $\times$  H<sub>2</sub>O (229 mg, 1.49 mmol, 1.20 eq.) und EDC  $\times$  HCl (286 mg, 1.49 mmol, 1.20 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 1  $\times$  5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3  $\times$  10 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (deakt. SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc:EtOH = 3:7:0  $\rightarrow$  0:10:0  $\rightarrow$  0:10:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 210 mg (415  $\mu$ mol, 33%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3377 (br), 2978 (m), 2940 (m), 2871 (w), 2829 (w), 2783 (w), 1732 (s), 1676 (s), 1505 (s), 1455 (m), 1369 (m), 1310 (w), 1253 (w), 1222 (w), 1156 (s), 1014 (s), 844.7 (w), 741.2 (w), 699.1 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.37 (m, 5 H, ArH), 5.30 (s, 2 H, 8-H), 4.77 (m, 1 H, 15-H), 4.32 (dd,  $J$  = 8.2, 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.23 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 14-H), 4.10 (m, 2 H, 5-H), 3.38 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 18-H), 2.33 (s, 6 H, 20-H), 1.92 (m, 2 H, 4-H), 1.84 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.69 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.46 (s, 9 H, 7-H), 1.44 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, 16-H), 1.33 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 19-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 173.2 (C-13), 171.8 (C-1), 171.3 (C-17), 137.1 (C-9), 129.7 (Ar-C), 129.66 (Ar-C), 129.61 (Ar-C), 83.4 (C-6), 81.2 (C-15), 77.0 (C-8), 75.5 (C-14), 63.7 (C-5), 59.3 (C-18), 53.6 (C-2), 42.2 (C-20), 29.1 (C-3), 28.2 (C-7), 24.1 (C-4), 21.5 (C-16), 15.4 (C-19) ppm. **HRMS** (ESI)

$m/z$  berechnet für  $C_{25}H_{39}O_6N_5+H^+$  506.29731  $[M+H]^+$ , gefunden 505.29665.  $[\alpha]^{20}_D = +37.9$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

### Ethylester **160c**



Oxazolinmethylester **137a** (240 mg, 1.12 mmol, 1.50 eq.) wurde in 11 mL THF gelöst und mit  $CsOH \times H_2O$  (375 mg, 2.23 mmol, 3.00 eq.) gelöst in möglichst wenig Wasser versetzt. Die Reaktion wurde für 1 h bei rt gerührt und die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Cäsiumsalz **159** und Amin **158c** (220 mg, 745  $\mu$ mol, 1.00 eq.) wurden unter Argonatmosphäre in 6 mL THF (abs.) gelöst und nacheinander mit DIPEA (507  $\mu$ L, 385 mg, 2.98 mmol, 4.00 eq.), HOBT  $\times$   $H_2O$  (137 mg, 894  $\mu$ mol, 1.20 eq.) und EDC  $\times$  HCl (171 mg, 894  $\mu$ mol, 1.20 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (10 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit  $NaHCO_3$ -Lösung (ges., aq,  $1 \times 5$  mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ( $3 \times 10$  mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (deakt.  $SiO_2$ , EtOAc:EtOH = 10:0  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  10:2) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbliches Öl.

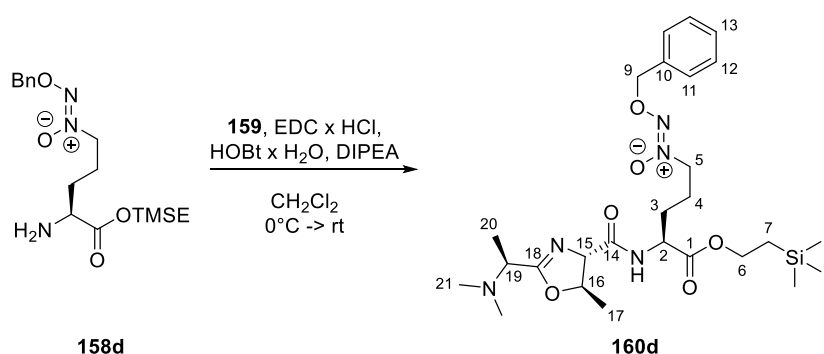
**Ausbeute:** 93.0 mg (195  $\mu$ mol, 26%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3387$  (w), 2980 (m), 2942 (m), 2872 (w), 2829 (w), 2784 (w), 1739 (s), 1678 (s), 1505 (s), 1455 (m), 1373 (m), 1350 (w), 1310 (w), 1265 (w), 1258 (w), 1208 (m), 1183 (m), 1098 (w), 1081 (w), 1016 (s), 964.5 (w), 866.7 (w), 752.1 (w), 740.7 (w), 699.9 (w)  $cm^{-1}$ .  
 **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 7.37$  (m, 5 H, Ar-H), 5.30 (s, 2 H, 8-H), 4.77 (m, 1 H, 15-H), 4.44 (dd,  $J = 8.9, 4.6$  Hz, 1 H, 2-H), 4.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 14-H), 4.18 (dq,  $J = 7.1, 1.4$  Hz, 2 H, 6-H), 4.10 (dt,  $J = 6.5, 2.6$  Hz, 2 H, 5-H), 3.38 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 18-H), 2.32 (s, 6 H,



20-H), 1.89 (m, 3 H, 3-H<sub>a</sub> und 4-H), 1.71 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>), 1.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3 H, 16-H), 1.32 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 19-H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 7-H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 173.3$  (C-13), 172.7 (C-1), 171.2 (C-17), 137.1 (C-9), 129.7 (Ar-C), 129.65 (Ar-C), 129.62 (Ar-C), 81.2 (C-15), 77.0 (C-8), 75.5 (C-14), 63.6 (C-5), 62.6 (C-6), 59.3 (C-18), 53.0 (C-2), 42.2 (C-20), 29.0 (C-3), 24.2 (C-4), 21.4 (C-16), 15.4 (C-19), 14.5 (C-7) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>+H<sup>+</sup> 478.26601 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 478.26579.  $[\alpha]^{20}_D = +43.5$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

### (Trimethylsilyl)-ethylester **160d**

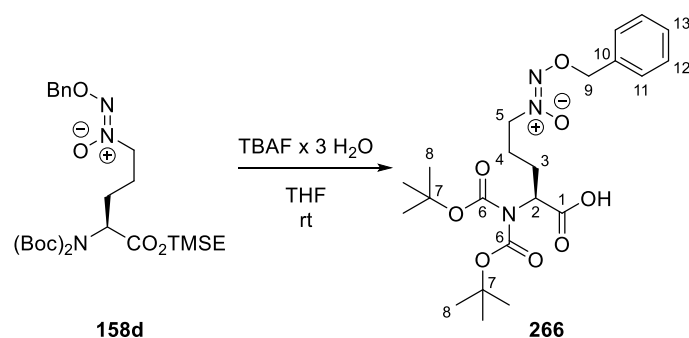


Oxazolinmethyl ester **137a** (108 mg, 506  $\mu$ mol, 1.50 eq.) wurde in 5 mL THF gelöst und mit CsOH  $\times$  H<sub>2</sub>O (170 mg, 1.01 mmol, 3.00 eq.) gelöst in möglichst wenig Wasser versetzt. Die Reaktion wurde für 1 h bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Cäsiumsalz **159** und Amin **158d** (124 mg, 337  $\mu$ mol, 1.00 eq.) wurden unter Argonatmosphäre in 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (abs.) gelöst und nacheinander mit DIPEA (230  $\mu$ L, 174 mg, 1.35 mmol, 4.00 eq.), HOBT  $\times$  H<sub>2</sub>O (62.0 mg, 405  $\mu$ mol, 1.20 eq.) und EDC  $\times$  HCl (77.6 mg, 405  $\mu$ mol, 1.20 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (10 mL) verdünnt und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ges., aq, 1  $\times$  5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3  $\times$  10 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (deakt. SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc:EtOH = 3:7:0 → 0:10:0 → 0:10:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 110 mg (200  $\mu$ mol, 59%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3380 (br), 2955 (m), 2900 (w), 2872 (w), 2829 (w), 2784 (w), 1736 (s), 1675 (s), 1505 (s), 1455 (m), 1377 (w), 1351 (w), 1311 (w), 1251 (s), 1213 (m), 1176 (s), 1136 (w), 1098 (w), 1039 (s), 1015 (s), 967.3 (w), 937.6 (w), 860.9 (s), 837.9 (s), 755.1 (w), 737.8 (w), 689.2 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.37 (m, 5 H, Ar-H), 5.30 (s, 2 H, 9-H), 4.78 (m, 1 H, 16-H), 4.43 (dd,  $J$  = 8.9, 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.24 (m, 3 H, 6-H und 15-H), 4.10 (m, 2 H, 5-H), 3.38 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 19-H), 2.33 (s, 6 H, 21-H), 1.91 (m, 3 H, 3- $\text{H}_a$  und 4-H), 1.71 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.44 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.33 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 20-H), 1.02 (m, 2 H, 7-H), 0.06 (s, 9 H, 8-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 173.3 (C-14), 172.8 (C-1), 171.2 (C-18), 137.1 (C-10), 129.73 (Ar-C), 129.66 (Ar-C), 129.62 (Ar-C), 81.2 (C-16), 77.0 (C-9), 75.5 (C-15), 64.9 (C-6), 63.7 (C-5), 59.3 (C-19), 53.1 (C-2), 42.2 (C-21), 29.0 (C-3), 24.2 (C-4), 21.5 (C-17), 18.3 (C-7), 15.4 (C-20), -1.15 (C-8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{N}_5\text{Si}+\text{H}^+$  550.30554  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 550.30439.  $[\alpha]_D^{20} = +48.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Säure 266



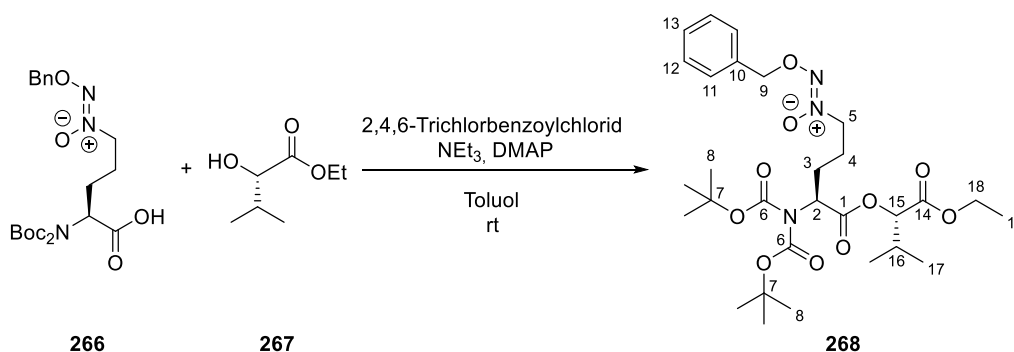
Ester **158d** (325 mg, 572  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde unter Argonatmosphäre in 4.5 mL THF (abs.) gelöst, mit TBAF  $\times$  3  $\text{H}_2\text{O}$  (359 mg, 1.14 mmol, 2.00 eq.) versetzt und für 3 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit 1M HCl (aq) und EtOAc versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (4  $\times$ ). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (RP-C18,  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 40:60 \rightarrow 60:40 \rightarrow 80:20 \rightarrow 100:0$ ) gereinigt. Man erhielt die gewünschte Säure **266** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 252 mg (539  $\mu\text{mol}$ , 94%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2981 (w), 2935 (w), 2875 (w), 1788 (w), 1738 (m), 1716 (w), 1698 (w), 1626 (w), 1500 (w), 1479 (w), 1456 (w), 1367 (s), 1311 (m), 1263 (m), 1239 (m), 1143 (s), 1118 (s),

1057 (w), 1013 (m), 939.0 (w), 912.1 (w), 851.6 (w), 797.8 (w), 733.4 (s), 698.0 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.22 (m, 2 H, Ar-H), 7.12 (m, 3 H, Ar-H), 5.02 (dd,  $J$  = 9.4, 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.93 (s, 2 H, 9-H), 3.52 (m, 2 H, 5-H), 2.01 (m, 2 H, 4-H), 1.88 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.71 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.39 (s, 18 H, 8-H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 176.0 (C-1), 152.7 (C-6), 136.7 (C-10), 128.8 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 83.1 (C-7), 75.1 (C-9), 62.6 (C-5), 57.4 (C-2), 27.9 (C-8), 26.5 (C-4), 23.8 (C-3) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{N}_3+\text{Na}^+$  490.21599  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 490.21459.  $[\alpha]_D^{20}$  = -24.1 ( $c$  = 1.0, MeOH).

### Testsystem 268



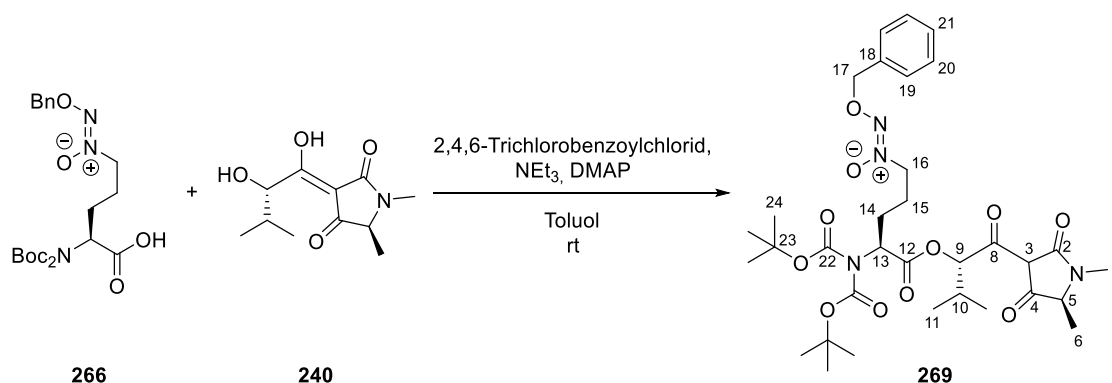
Die aus der Entschützung mit TBAF erhaltene Säure **266** (40.0 mg, 85.6  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) und Alkohol **267** (13.8 mg, 94.1  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq.) wurden unter Argonatmosphäre in 2 mL Toluol (abs.) gelöst und mit  $\text{NEt}_3$  (23.9  $\mu\text{L}$ , 17.3 mg, 171  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq.), 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid (16.0  $\mu\text{L}$ , 25.0 mg, 103  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq.) und DMAP (2.61 mg, 21.4  $\mu\text{mol}$ , 0.25 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 1.5 h bei rt gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (ges., aq, 2 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ( $3 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 8:2) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 17.0 mg (28.5  $\mu\text{mol}$ , 33%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2977 (m), 2935 (w), 2880 (w), 1795 (w), 1745 (s), 1702 (m), 1503 (w), 1456 (w), 1391 (m), 1367 (s), 1313 (m), 1248 (m), 1207 (m), 1170 (s), 1143 (s), 1122 (s), 1054 (m),

1017 (s), 943.2 (w), 913.5 (w), 897.9 (w), 853.4 (m), 812.7 (w), 785.0 (m), 752.6 (m), 736.4 (m), 698.2 (m), 665.6 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 7.21 (m, 2 H, Ar-H), 7.12 (m, 2 H, Ar-H), 7.06 (m, 1 H, Ar-H), 5.12 (dd,  $J$  = 9.3, 5.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.99 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1 H, 15-H), 4.91 (s, 2 H, 9-H), 3.94 (m, 2 H, 18-H), 3.49 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 2.15 (m, 1 H, 16-H), 2.07 (m, 2 H, 4-H), 1.95 (m, 1 H, 3- $\text{H}_a$ ), 1.65 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ), 1.40 (s, 18 H, 8-H), 0.98 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 17- $\text{H}_a$ ), 0.93 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, 17- $\text{H}_b$ ), 0.92 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, 19-H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 170.3 (C-1), 169.4 (C-17), 152.8 (C-6), 136.8 (C-10), 128.7 (Ar-C), 128.38 (Ar-C), 128.35 (Ar-C), 82.8 (C-7), 77.6 (C-14), 74.9 (C-9), 62.6 (C-5), 61.0 (C-18), 57.9 (C-2), 30.5 (C-15), 28.0 (C-8), 25.8 (C-4), 23.7 (C-3), 19.1 (C<sub>a</sub>-16), 17.2 (C<sub>b</sub>-16), 14.1 (C-19) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}_{10}\text{N}_3+\text{Na}^+$  618.29972  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 618.29900.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -22.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Boc-geschütztes Amin **269**

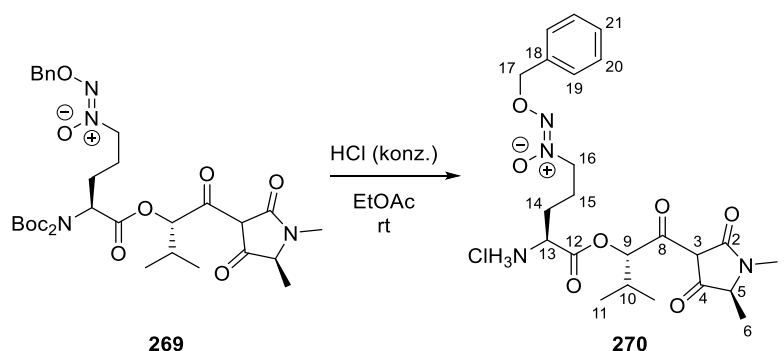


Die aus der Entschützung mit TBAF erhaltene Säure **266** (670 mg, 1.43 mmol, 1.00 eq.) und Tetramsäure **240** (391 mg, 1.72 mmol, 1.20 eq.) wurden unter Argonatmosphäre in 29 mL Toluol (abs.) gelöst und mit  $\text{NEt}_3$  (400  $\mu\text{L}$ , 290 mg, 2.87 mmol, 2.00 eq.), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (269  $\mu\text{L}$ , 419 mg, 1.72 mmol, 1.20 eq.) und DMAP (43.8 mg, 358  $\mu\text{mol}$ , 0.25 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 2 h bei rt gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde 1M HCl (aq, 10 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq,  $1 \times 30$  mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel wurde abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (RP-C18,  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCOOH} = 20:80 \rightarrow 40:60 \rightarrow 60:40 \rightarrow 80:20$ ) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Schaum.

**Ausbeute:** 593 mg (876  $\mu\text{mol}$ , 61%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2977 (w), 2936 (w), 2875 (w), 1789 (w), 1748 (m), 1700 (m), 1624 (m), 1499 (m), 1455 (m), 1367 (s), 1311 (m), 1263 (m), 1241 (m), 1168 (m), 1144 (s), 1121 (s), 1011 (m), 925.1 (w), 853.5 (w), 783.1 (w), 732.8 (m), 699.0 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): In  $\text{CD}_3\text{OD}$  liegt laut  $^1\text{H-NMR}$  nur ein Tautomer vor. Im  $^{13}\text{C-NMR}$  sind jedoch nicht alle Signale der quartären C-Atome detektierbar. Die Signale für C-2, C-3 und C-5 wurden über HMBC bestimmt.  $\delta$  = 7.35 (m, 5 H, Ar-H), 5.60 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.29 (s, 2 H, 17-H), 4.95 (dd,  $J$  = 9.5, 4.8 Hz, 1 H, 13-H), 4.14 (m, 2 H, 16-H), 3.92 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.98 (s, 3 H, 7-H), 2.24 (m, 1 H, 10-H), 1.94 (m, 4 H, 14-H und 15-H), 1.50 (s, 18 H, 24-H), 1.37 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 11- $\text{H}_a$ ), 0.93 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 11- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 194.7 (C-4), 172.9 (C-2), 171.3 (C-12), 153.5 (C-22), 137.0 (C-18), 129.69 (Ar-C), 129.66 (Ar-C), 129.57 (Ar-C), 101.8 (C-3), 84.8 (C-23), 79.0 (C-9), 77.0 (C-17), 63.7 (C-16), 62.9 (C-5), 58.3 (C-13), 31.6 (C-10), 28.3 (C-24), 26.8 (C-7), 26.5 (C-14 oder C-15), 24.5 (C-14 oder C-15), 20.0 ( $\text{C}_a$ -11), 17.0 ( $\text{C}_b$ -11), 14.9 (C-6) ppm.  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): In  $\text{CDCl}_3$  liegt laut  $^1\text{H-NMR}$  überwiegend ein Tautomer vor. Die Signale des Haupttautomers sind hier gegeben.  $\delta$  = 7.35 (m, 5 H, Ar-H), 5.57 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1 H, 9-H), 5.23 (s, 2 H, 17-H), 4.90 (dd,  $J$  = 9.3, 4.7 Hz, 1 H, 13-H), 4.03 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 16-H), 3.69 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.97 (s, 3 H, 7-H), 2.21 (m, 1 H, 10-H), 1.98 (m, 4 H, 14-H und 15-H), 1.48 (s, 18 H, 24-H), 1.36 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 1.04 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 11- $\text{H}_a$ ), 0.93 (d,  $J$  = 6.7 Hz 3 H, 11- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Das Signal für C-5 wurden mittels HSQC bestimmt.  $\delta$  = 193.3 (C-4), 183.9 (C-8), 173.1 (C-2), 170.1 (C-12), 152.2 (C-22), 135.6 (C-18), 128.7 (Ar-C), 99.4 (C-3), 83.6 (C-23), 76.6 (C-9), 75.9 (C-17), 63.0 (C-16), 62.9 (C-5), 57.1 (C-13), 30.9 (C-10), 28.1 (C-24), 26.6 (C-7), 25.7 (C-14 oder C-15), 23.7 (C-14 oder C-15), 19.4 ( $\text{C}_a$ -11), 16.7 ( $\text{C}_b$ -11), 14.7 (C-6) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_{11}\text{N}_4+\text{Na}^+$  699.32118  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 699.32025.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -25.1$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

## Amin 270

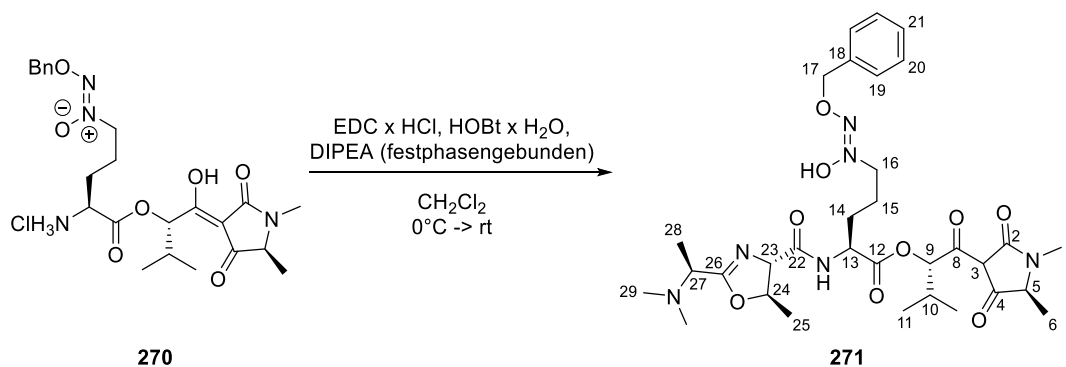


Geschütztes Amin **269** (100 mg, 148  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in 15 mL EtOAc gelöst und mit 3.7 mL HCl (konz.) versetzt. Die Lösung wurde für 20 Min bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Für analytische Zwecke wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (RP-C18, MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% HCOOH = 10:90  $\rightarrow$  40:60) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 67.0 mg (141  $\mu\text{mol}$ , 95% nach Säule).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3441 (br), 2970 (w), 2931 (w), 2875 (w), 1751 (m), 1639 (s), 1603 (s), 1499 (m), 1454 (m), 1394 (w), 1371 (w), 1309 (w), 1216 (m), 1067 (w), 1008 (m), 938.9 (w), 797.3 (w), 754.8 (w), 736.9 (w), 699.7 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): In CD<sub>3</sub>OD liegt laut <sup>1</sup>H NMR-Spektrum überwiegend ein Tautomer vor. Im <sup>13</sup>C NMR-Spektrum sind jedoch nicht alle Signale der quartären C-Atome detektierbar. Die Signale für C-2, C-4, C-5, C-8 und C-9 wurden über HSQC und HMBC bestimmt. Es konnte kein Signal für C-3 detektiert werden.  $\delta$  = 7.36 (m, 5 H, Ar-H), 5.85 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H, 9-H), 5.31 (s, 2 H, 17-H), 4.21 (m, 3 H, 13-H und 16-H), 3.90 (m, 1 H, 5-H), 2.97 (s, 3 H, 7-H), 2.33 (m, 1 H, 10-H), 2.25 (m, 1 H, 14-H<sub>a</sub>), 2.16 (m, 1 H, 14-H<sub>b</sub>), 2.02 (m, 2 H, 15-H), 1.36 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 1.10 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, 11-H<sub>a</sub>), 0.94 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, 11-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 196.6 (C-4), 193.7 (C-8), 172.9 (C-2), 170.2 (C-12), 137.0 (C-18), 129.8 (Ar-C), 129.71 (Ar-C), 129.69 (Ar-C), 81.1 (C-9), 77.2 (C-17), 63.6 (C-16), 61.3 (C-5), 53.1 (C-13), 31.2 (C-10), 28.7 (C-15), 26.9 (C-7), 23.5 (C-14), 19.8 (C<sub>a</sub>-11), 16.6 (C<sub>b</sub>-11), 15.1 (C-6) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>+H<sup>+</sup> 477.23438 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 477.23331.  $[\alpha]_D^{20}$  = +24.2 ( $c$  = 0.5, MeOH).

## Benzyl-geschütztes Modellsystem 271



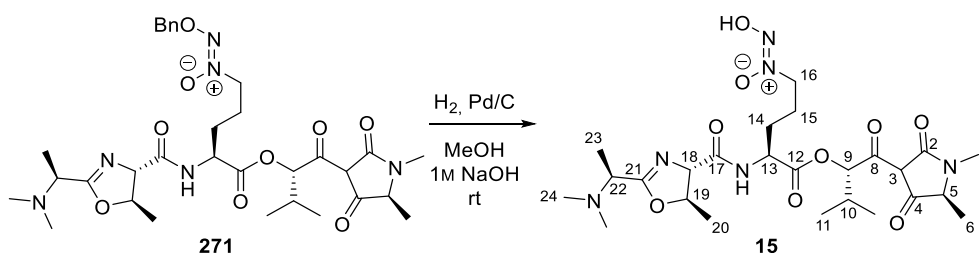
Unter Argonatmosphäre wurden Cäsiumsalz **159** (111 mg, 333  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq.) in 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und mit festphasengebundenem DIPEA (2.0-3.5  $\text{mmol} \times \text{g}^{-1}$ , 445 mg, 889  $\mu\text{mol}$ , 4.00 eq.) versetzt. Hydrochlorid **270** (114 mg, 222  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) gelöst in 3 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) wurde zugegeben und die Reaktion nacheinander mit  $\text{HOBT} \times \text{H}_2\text{O}$  (40.8 mg, 267  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq.) und  $\text{EDC} \times \text{HCl}$  (51.1 mg, 267  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq.) versetzt. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt, dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und mit 1M HCl (aq,  $1 \times 5$  mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 10$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit KCl-Lösung (ges., aq,  $1 \times 10$  mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (RP-C18,  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} = 5:95 \rightarrow 40:60$ ) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als oranges Öl.

**Ausbeute:** 60.0 mg (91.1  $\mu\text{mol}$ , 41%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3339$  (br), 2968 (w), 2938 (w), 2872 (w), 1740 (w), 1668 (m), 1611 (s), 1528 (m), 1483 (m), 1460 (m), 1385 (w), 1368 (w), 1312 (w), 1211 (w), 1034 (w), 1013 (m), 941.8 (w), 700.2 (w), 699.0 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): In  $\text{CD}_3\text{OD}$  liegt ein Gemisch aus mindestens zwei tautomeren Formen vor. Die Signale des Haupttautomers konnten eindeutig zugeordnet und ausgewertet werden.  $\delta = 7.38$  (m, 5 H, Ar-H), 5.91 (br, 1 H, 9-H), 5.29 (s, 2 H, 17-H), 4.78 (m, 1 H, 24-H), 4.65 (m, 1 H, 13-H), 4.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 23-H), 4.09 (m, 2 H, 16-H), 3.70 (m, 1 H, 27-H), 3.45 (m, 1 H, 5-H), 2.81 (s, 3 H, 7-H), 2.54 (s, 6 H, 29-H), 2.25 (m, 1 H, 10-H), 1.97 (m, 3 H, 14- $\text{H}_a$  und 15-H), 1.72 (m, 1 H, 14- $\text{H}_b$ ), 1.43 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 25-H), 1.38 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 28-H), 1.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 6-H), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 11- $\text{H}_a$ ), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 11- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 197.3$  (C-4), 190.2/190.1 (C-12), 174.54/174.48 (C-2), 173.4/173.3 (C-8), 173.1/173.0 (C-22), 168.7/168.6 (C-26), 137.1/137.0 (C-18), 129.77/129.75 (Ar-C), 129.70/129.65 (Ar-C),

129.61/129.60 (Ar-C), 100.7 (C-3), 82.5 (C-9), 81.9/81.7 (C-24), 77.0/76.9 (C-19), 75.9/75.6 (C-23), 63.6/63.5 (C-16), 61.9/61.8 (C-5), 59.5/59.4 (C-27), 52.9/52.0 (C-13), 42.1/41.9 (C-29), 31.2 (C-10), 29.3/8.9 (C-14), 26.8/26.6 (C-7), 24.3/24.2 (C-15), 21.8/21.7 (C-25), 20.7/20.5 (C<sub>a</sub>-11), 16.6 (C<sub>b</sub>-11), 15.9 (C-6), 14.8/14.2 (C-28) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>9</sub>N<sub>6</sub>+H<sup>+</sup> 659.33990 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 659.33937.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +3.3$  (c = 0.5, MeOH).

### Modellsystem 15



Unter Argonatmosphäre wurde das geschützte Modellsystem **271** (24.0 mg, 36.4  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 2 mL MeOH gelöst und mit 1M NaOH (aq, 36.4  $\mu\text{L}$ ) und Pd/C (5%ig, 3.80 mg, 16 w%) versetzt. Die Lösung wurde mit H<sub>2</sub> gesättigt und unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre bei rt für 2 h gerührt. Die Lösung wurde mit Argon überspült, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Pulver.

**Ausbeute:** 19.0 mg (33.4  $\mu\text{mol}$ , 92%).

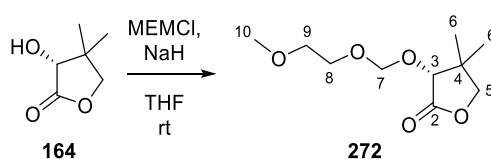
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3381$  (br), 2966 (w), 2935 (w), 2872 (w), 2791 (w), 1736 (w), 1664 (s), 1607 (s), 1532 (m), 1456 (s), 1414 (m), 1389 (m), 1310 (w), 1265 (w), 1224 (m), 1175 (w), 1125 (w), 1097 (w), 1067 (w), 1044 (w), 1018 (w), 960.2 (w), 941.4 (w), 900.7 (w), 867.7 (w), 839.8 (w), 791.7 (w), 775.4 (w), 739.2 (w), 668.4 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): In CD<sub>3</sub>OD liegt ein Gemisch aus mehreren tautomeren Formen vor. Die Signale des Haupttautomers konnten eindeutig zugeordnet und ausgewertet werden. Nicht explizit ausgewertete Signale können anderen tautomeren Formen zugeordnet werden.  $\delta = 5.96$  (br, 1 H, 9-H), 4.77 (m, 1 H, 19-H), 4.62-4.19 (m, 1 H, 13-H), 4.26 (m, 1 H, 18-H), 3.98 (m, 2 H, 16-H), 3.48 (m, 1 H, 5-H), 3.38 (m, 1 H, 22-H), 2.85 (s, 3 H, 7-H), 2.33 (s, 6 H, 24-H), 2.07 (m, 1 H, 10-H), 1.90 (m, 3 H, 14-H<sub>a</sub> und 15-H), 1.72 (m, 1 H, 14-H<sub>b</sub>), 1.43 (m, 3 H, 20-H), 1.32 (m, 3 H, 23-H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, 6-H), 1.04 (m, 3 H, 11-H<sub>a</sub>), 0.76 (m, 3 H, 11-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 195.9$  (C-4), 190.3 (C-8), 178.1 (C-12), 175.2 (C-2), 172.6 (C-17), 171.3 (C-21),



100.1 (C-3), 81.2 (C-19), 79.8 (C-9), 75.7 (C-18), 61.7 (C-5), 59.3 (C-22), 59.0 (C-16), 53.4 (C-13), 42.2 (C-24), 32.9 (C-10), 30.8 (C-14 oder C-15), 26.6 (C-7), 24.5 (C-14 oder C-15), 21.5 (C-20), 20.6 (C<sub>a</sub>-11), 16.6 (C<sub>b</sub>-11), 16.1 (C-6), 15.6 (C-23) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>O<sub>9</sub>N<sub>6</sub>+H<sup>+</sup> 569.29295 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 569.29212.  $[\alpha]^{20}_D = +24.2$  (c = 0.5, MeOH). **Smp.**: 163 °C.

### 6.3.5 Synthese der Mittelbausteine

#### (*R*)-3-((2-Methoxyethoxy)-methoxy)-4,4-dimethyldihydrofuran-2-(3*H*)-on (**272**)



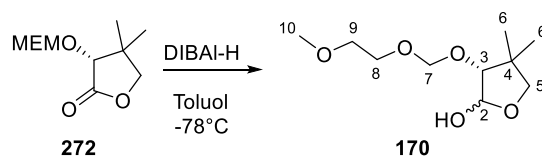
Unter Argonatmosphäre wurde *R*-(-)-Pantolacton **164** (3.00 g, 23.1 mmol, 1.00 eq.) in 40 mL THF (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde NaH (60 % in Mineralöl, 1.11 g, 27.7 mmol, 1.20 eq.) zugegeben und die Suspension gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Dann wurde 2-Methoxy-ethoxymethylchlorid (3.16 mL, 3.45 g, 27.7 mmol, 1.20 eq.) zugegeben, die Reaktion auf rt gebracht und ü.N. weitergerührt. Die Reaktion wurde mit H<sub>2</sub>O (20 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 8:2) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 3.54 g (16.2 mmol, 70%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 2967$  (m), 2936 (m), 2899 (m), 2820 (m), 1785 (s), 1466 (w), 1369 (w), 1298 (w), 1242 (w), 1201 (w), 1153 (m), 1021 (s), 1098 (s), 1062 (s), 1028 (m), 1012 (s), 993.5 (s), 848.9 (w), 709.2 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.08$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 4.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 4.13 (s, 1 H, 3-H), 3.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 3.92 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 3.81 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2 H, 8-H), 3.57 (m, 2 H, 9-H), 1.20 (s, 3 H, 6-H<sub>a</sub>), 1.10 (s, 3 H, 6-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 175.2$  (C-2), 95.3 (C-7), 78.5 (C-3), 76.2 (C-5), 71.7 (C-9), 67.6 (C-8), 59.2 (C-10), 40.4 (C-4), 23.3 (C<sub>a</sub>-6), 19.6 (C<sub>b</sub>-6) ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{10}H_{18}O_5+Na^+$  241.10464  $[M+Na]^+$ , gefunden 241.10390.  $[\alpha]^{20}_D = +97.7$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

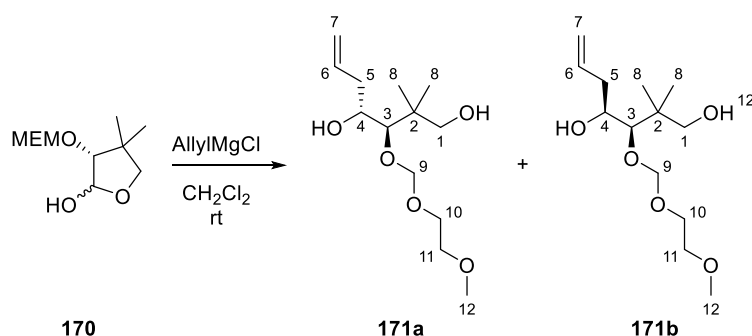
**(3R)-3-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-4,4-dimethyltetrahydrofuran-2-ol (170)**



Unter Argonatmosphäre wurde Lacton **272** (3.41 g, 15.6 mmol, 1.00 eq.) in 45 mL Toluol (abs.) gelöst und auf -78 °C gekühlt. In der Kälte wurde DIBAL-H (1M in *n*-Hexan, 18.0 mL, 5.11 g, 18.0 mmol, 1.15 eq.) zugetropft und die Reaktion für 15 Min bei -78 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurden 40 mL Na-K-Tatrat-Lösung (ges., aq) zugegeben und die Reaktion auf rt aufgetaut. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Et<sub>2</sub>O (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 1:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl. Es handelt sich um ein Diastereomerengemisch, das auf dieser Stufe nicht getrennt wurde.

**Ausbeute:** 3.19 g (14.5 mmol, 93%).

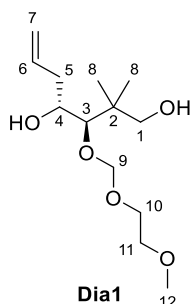
**IR:**  $\tilde{\nu} = 3412$  (br), 2933 (m), 2878 (m), 2822 (w), 1469 (w), 1367 (w), 1243 (w), 1200 (w), 1167 (w), 1117 (m), 1098 (m), 1041 (s), 987.2 (m), 948.9 (w), 943.7 (w), 849.8 (w)  $cm^{-1}$ . **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.43$  (dd,  $J = 8.8, 4.3$  Hz, 1 H, 2-H<sub>Dia1</sub>), 5.28 (dd,  $J = 3.7, 3.7$  Hz, 1 H, 2-H<sub>Dia2</sub>), 4.79 (m, 4 H, 7-H<sub>Dia1/Dia2</sub>), 4.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, OH<sub>Dia1</sub>), 3.88 - 3.52 (m, 14 H, 3-H<sub>Dia1/Dia2</sub>, 5-H<sub>a,Dia1</sub>, 5-H<sub>Dia2</sub>, 8-H<sub>Dia1/Dia2</sub>, 9-H<sub>Dia1/Dia2</sub>, OH<sub>Dia2</sub>), 3.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 5-H<sub>b,Dia1</sub>), 3.40 (s, 6 H, 10-H<sub>Dia1/Dia2</sub>), 1.09 (s, 6 H, 6-H<sub>a,Dia1/Dia2</sub>), 1.06 (s, 6 H, 6-H<sub>b,Dia1/Dia2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 102.8/97.8$  (C-2), 96.7/96.0 (C-7), 91.8/85.6 (C-3), 78.6/77.2 (C-5), 71.82/71.81 (C-9), 68.1/66.8 (C-8), 59.21/59.17 (C-10), 42.1/42.4 (C-4), 26.0/23.8 (C<sub>a</sub>-6), 20.5/20.4 (C<sub>b</sub>-6) ppm. Es handelt sich um ein Gemisch aus den beiden zu erwartenden diastereomeren Lactol-Formen. Wo es möglich war, wurden die Signale unterschieden. Die offenkettige Aldehyd-Form wurde nicht beobachtet. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $C_{10}H_{20}O_5+Na^+$  243.12029  $[M+Na]^+$ , gefunden 243.11976.

Triol **171a** und **171b**

Unter Argonatmosphäre wurde Allylmagnesiumchlorid (2M in THF, 24.2 mL, 4.89 g, 48.5 mmol, 4.00 eq.) vorgelegt und das Lösungsmittel der GRIGNARD-Lösung im Vakuum entfernt. Der gräuliche Rückstand wurde in 26 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) suspendiert und mit Lactol **170** (2.67 g, 12.1 mmol, 1.00 eq.) gelöst in 26 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Die Reaktion wurde für 3 h bei rt gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurden 1M HCl (aq, 40 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $4 \times 40$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 1:1) gereinigt wodurch die beiden Diastereomere jeweils als farbloses Öl erhalten werden konnten.

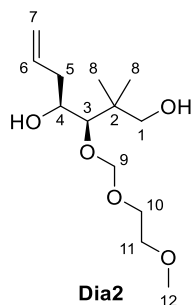
**Ausbeute:** Diastereomer 1 (**171a**): 2.41 g (9.20 mmol, 76%);

Diastereomer 2 (**171b**): 603 mg (2.30 mmol, 19%).

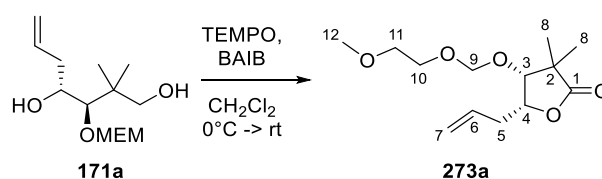


**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3421 (br), 2926 (m), 2877 (m), 1641 (w), 1466 (w), 1392 (w), 1364 (w), 1200 (w), 1168 (w), 1080 (m), 1024 (s), 911.9 (m), 847.3 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.79 (m, 1 H, 6-H), 5.11 (m, 2 H, 7-H), 4.86 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.79 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_b$ ), 3.79 (m, 3 H, 4-H und 10-H), 3.56 (m, 2 H, 11-H), 3.48 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1 H, 1- $\text{H}_a$ ), 3.37 (s, 3 H, 12-H), 3.25 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1 H, 1- $\text{H}_b$ ), 3.23 (s, 1 H, 3-H), 2.44 (m, 1 H, 5- $\text{H}_a$ ),

2.29 (m, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 0.92 (s, 3 H, 8-H<sub>a</sub>), 0.90 (s, 3 H, 8-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 135.2 (C-6), 118.0 (C-7), 98.9 (C-9), 86.8 (C-3), 71.9 (C-11), 68.8 (C-4), 68.6 (C-10), 67.9 (C-1), 59.2 (C-12), 40.9 (C-5), 40.0 (C-2), 24.3 (C<sub>a</sub>-8), 21.3 (C<sub>b</sub>-8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>+Na<sup>+</sup> 285.16725 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 285.16684.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -9.4$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



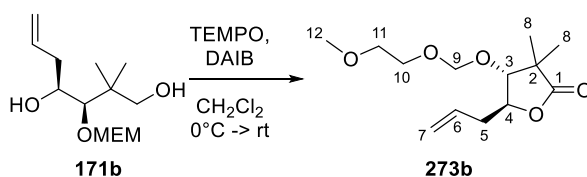
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3409 (br), 2926 (m), 2878 (m), 1641 (w), 1472 (w), 1365 (w), 1275 (w), 1200 (w), 1170 (w), 1156 (w), 1129 (m), 1100 (m), 1081 (m), 1032 (s), 910.1 (m), 880.9 (w), 847.2 (m) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.91 (m, 1 H, 6-H), 5.14 (m, 2 H, 7-H), 4.91 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 4.75 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 3.80 (m, 2 H, 4-H und 10-H<sub>a</sub>), 3.75 (m, 1 H, 10-H<sub>b</sub>), 3.57 (m, 3 H, 3-H und 11-H), 3.52 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 3.39 (s, 3 H, 12-H), 3.29 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 2.92 (br, 2 H, OH), 2.44 (m, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 2.25 (m, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 1.00 (s, 3 H, 8-H<sub>a</sub>), 0.91 (s, 3 H, 8-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 136.1 (C-6), 117.7 (C-7), 98.1 (C-9), 89.3 (C-3), 71.6 (C-11), 71.3 (C-4), 70.1 (C-1), 68.0 (C-10), 59.2 (C-12), 39.6 (C-2), 38.4 (C-5), 22.8 (C<sub>a</sub>-8), 21.3 (C<sub>b</sub>-8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>+Na<sup>+</sup> 285.16725 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 285.16693.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -11.5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Lacton 273a**

Unter Argonatmosphäre wurde Triol **171a** (43.0 mg, 164  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden nacheinander Diacetoxyiodobenzol (158 mg, 492  $\mu\text{mol}$ , 3.00 eq.) und TEMPO (10.2 mg, 65.6  $\mu\text{mol}$ , 0.40 eq.) zugegeben. Die Lösung wurde auf rt erwärmt und die Reaktion für 24 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10%ig, aq, 3 mL) versetzt und mit EtOAc ( $3 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq,  $1 \times 5$  mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 3:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 36.0 mg (139  $\mu\text{mol}$ , 85%).

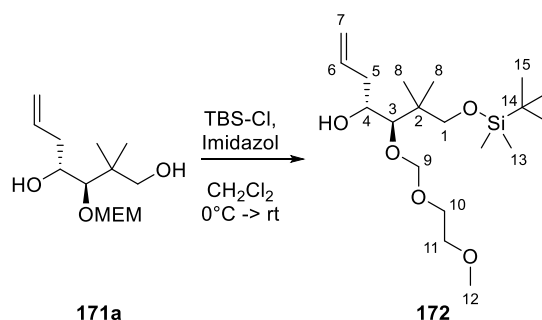
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2977 (w), 2926 (w), 2879 (w), 2819 (w), 1770 (s), 1643 (w), 1469 (w), 1392 (w), 1366 (w), 1346 (w), 1296 (w), 1240 (w), 1201 (m), 1180 (m), 1132 (s), 1111 (s), 1095 (s), 1050 (s), 1019 (s), 1005 (s), 920.5 (s), 848.7 (m), 752.9 (w), 724.1 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  
 **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.89 (m, 1 H, 6-H), 5.17 (m, 2 H, 7-H), 4.75 (s, 2 H, 9-H), 4.55 (m, 1 H, 4-H), 3.98 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.75 (m, 2 H, 10-H), 3.55 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 2 H, 11-H), 3.39 (s, 3 H, 12-H), 2.60 (m, 1 H, 5- $\text{H}_a$ ), 2.45 (m, 1 H, 5- $\text{H}_b$ ), 1.28 (s, 3 H, 8- $\text{H}_a$ ), 1.26 (s, 3 H, 8- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 180.6 (C-1), 133.6 (C-6), 118.2 (C-7), 96.6 (C-9), 83.0 (C-3), 80.1 (C-4), 71.8 (C-11), 68.3 (C-10), 59.3 (C-12), 45.4 (C-2), 33.8 (C-5), 23.5 (C- $\text{a}$ -8), 19.0 (C- $\text{b}$ -8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5 + \text{H}^+$  259.15400  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , gefunden 259.15380.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +56.8 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Lacton 273b**

Unter Argonatmosphäre wurde Triol **171b** (26.0 mg, 99.1  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden nacheinander Diacetoxyiodobenzol (95.8 mg, 297  $\mu\text{mol}$ , 3.00 eq.) und TEMPO (6.19 mg, 39.6  $\mu\text{mol}$ , 0.40 eq.) zugegeben. Die Lösung wurde auf rt erwärmt und die Reaktion für 24 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10%ig, aq, 3 mL) versetzt und mit EtOAc ( $3 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung (ges., aq,  $1 \times 5$  mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 3:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 20.0 mg (77.4  $\mu\text{mol}$ , 78%).

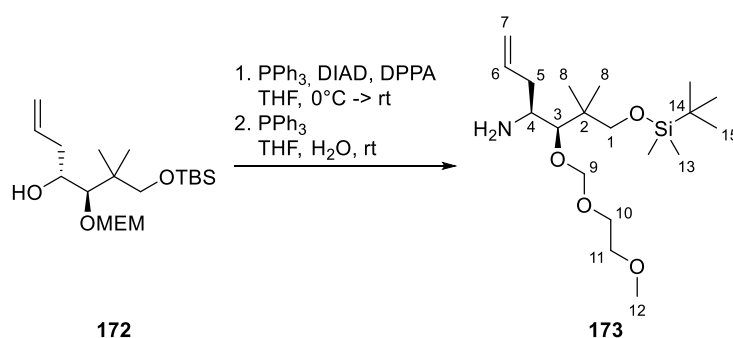
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2974 (m), 2934 (m), 2893 (m), 2826 (w), 1777 (s), 1644 (w), 1465 (w), 1392 (w), 1367 (w), 1331 (w), 1296 (w), 1274 (w), 1243 (w), 1214 (w), 1179 (w), 1118 (s), 1098 (s), 1044 (s), 991.4 (m), 983.0 (m), 923.1 (w), 903.6 (w), 849.3 (w), 752.3 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  
 **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.82 (m, 1 H, 6-H), 5.17 (m, 2 H, 7-H), 4.77 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.75 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_b$ ), 4.21 (dt,  $J$  = 7.4, 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.78 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.72 (m, 2 H, 10-H), 3.55 (m, 2 H, 11-H), 3.38 (s, 3 H, 12-H), 2.65 (m, 1 H, 5- $\text{H}_a$ ), 2.41 (m, 1 H, 5- $\text{H}_b$ ), 1.29 (s, 3 H, 8- $\text{H}_a$ ), 1.18 (s, 3 H, 8- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 179.7 (C-1), 132.5 (C-6), 119.0 (C-7), 96.2 (C-9), 85.1 (C-3), 79.9 (C-4), 71.7 (C-11), 67.9 (C-10), 59.2 (C-12), 43.5 (C-2), 36.8 (C-5), 23.6 (C<sub>a</sub>-8), 19.1 (C<sub>b</sub>-8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5 + \text{H}^+$  259.15400  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , gefunden 259.15383.  **$[\alpha]_D^{20}$**  = -60.7 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Digeschützter Triol 172**

Unter Argonatmosphäre wurde mono-geschützter Triol **171a** (290 mg, 1.11 mmol, 1.00 eq.) in 11 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden Imidazol (151 mg, 2.21 mmol, 2.00 eq.) und TBS-Cl (175 mg, 1.16 mmol, 1.05 eq.) zugegeben und die Lösung auf rt erwärmt. Die Reaktion wurde ü.N. bei rt gerührt. Es wurden 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan:EtOAc = 6:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 408 mg (1.08 mmol, 94%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3494 (br), 2956 (m), 2930 (m), 2886 (m), 2858 (m), 1640 (w), 1472 (w), 1466 (w), 1391 (w), 1362 (w), 1252 (m), 1201 (w), 1161 (w), 1089 (s), 1036 (s), 940.4 (w), 914.4 (w), 849.7 (s), 837.3 (s), 815.7 (w), 775.6 (m), 669.7 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.83 (m, 1 H, 6-H), 5.09 (m, 2 H, 7-H), 4.84 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_a$ ), 4.82 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, 9- $\text{H}_b$ ), 3.83 (dq,  $J$  = 5.5, 3.6 Hz, 1 H, 10- $\text{H}_a$ ), 3.75 (m, 1 H, 4-H), 3.73 (dq,  $J$  = 5.5, 3.9 Hz, 1 H, 10- $\text{H}_b$ ), 3.57 (m, 2 H, 11-H), 3.41 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1 H, 1- $\text{H}_a$ ), 3.39 (s, 3 H, 12-H), 3.34 (m, 2 H, 1- $\text{H}_b$  und 3-H), 3.29 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, OH), 2.41 (m, 1 H, 5- $\text{H}_a$ ), 2.27 (m, 1 H, 5- $\text{H}_b$ ), 0.91 (s, 3 H, 8- $\text{H}_a$ ), 0.89 (s, 3 H, 8- $\text{H}_b$ ), 0.88 (s, 9 H, 15-H), -0.44 (s, 6 H, 13-H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 135.8 (C-6), 117.2 (C-7), 98.7 (C-9), 85.0 (C-3), 71.9 (C-11), 69.1 (C-1), 69.0 (C-4), 68.2 (C-10), 59.2 (C-12), 40.8 (C-5), 40.2 (C-2), 26.0 (C-15), 23.0 (C- $a$ -8), 21.2 (C- $b$ -8), 18.4 (C-14), -5.37 (C- $a$ -13), -5.40 (C- $b$ -13) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}+\text{Na}^+$  399.25372  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 399.25286.  $[\alpha]_D^{20}$  = -12.5 ( $c$  = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Amin 173**

Unter Argonatmosphäre wurde di-geschützter Triol **172** (1.51 g, 4.02 mmol, 1.00 eq.) in 40 mL THF (abs.) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurden PPh<sub>3</sub> (4.21 g, 16.1 mmol, 4.00 eq.) und DIAD (3.16 mL, 3.24 g, 16.1 mmol, 4.00 eq.) zugegeben und die Lösung für 5 Min gerührt. Dann wurde DPPA (3.46 mL, 4.43 g, 16.1 mmol, 4.00 eq.) zugegeben, die Reaktion auf rt erwärmt und für 24 h bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 100:0 → 100:3) gereinigt.

Das erhaltene Azid wurde unter Argonatmosphäre in 20 mL THF (abs.) gelöst und mit PPh<sub>3</sub> (1.58 g, 6.01 mmol, 1.50 eq.) versetzt. Die Lösung wurde 10 Min bei rt gerührt und dann mit 2 mL H<sub>2</sub>O (10 vol%) versetzt. Die Reaktion wurde für 10 d bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:0 → 100:5) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

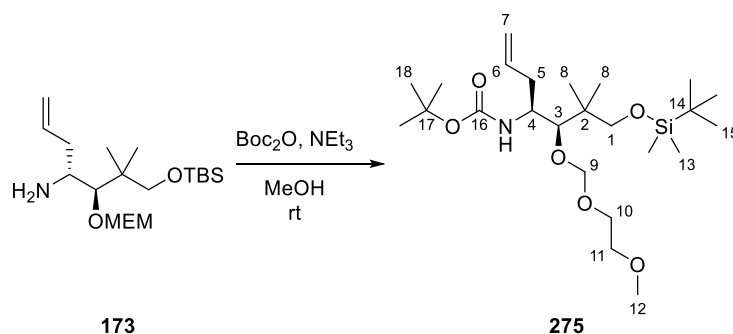
**Ausbeute:** 643 mg (1.71 mmol, 43% über 2 Stufen).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2956 (m), 2930 (m), 2859 (m), 2886 (m), 1640 (w), 1472 (w), 1466 (w), 1391 (w), 1362 (w), 1252 (w), 1200 (w), 1157 (w), 1094 (s), 1040 (s), 913.1 (w), 848.3 (s), 836.7 (s), 775.3 (m), 669.7 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.85 (m, 1 H, 6-H), 5.07 (m, 2 H, 7-H), 4.82 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 4.76 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 3.88 (m, 1 H, 10-H<sub>a</sub>), 3.65 (m, 1 H, 10-H<sub>b</sub>), 3.57 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2 H, 11-H), 3.46 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.44 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 3.38 (s, 3 H, 12-H), 3.20 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 2.92 (m, 1 H, 4-H), 2.46 (m, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 1.97 (m, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 1.67 (br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 0.91 (s, 3 H, 8-H<sub>a</sub>), 0.88 (s, 9 H, 15-H), 0.86 (s, 3 H, 8-H<sub>b</sub>), 0.02 (s, 6 H, 13-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 135.8 (C-6), 117.2 (C-7), 98.7 (C-9), 85.0 (C-3), 71.9 (C-11), 69.1 (C-1), 69.0 (C-4), 68.2 (C-10), 59.2 (C-12), 40.8 (C-5), 40.2 (C-2), 26.0 (C-15), 23.0 (C<sub>a</sub>-8), 21.2 (C<sub>b</sub>-8),



18.4 (C-14), -5.37 (C<sub>a</sub>-13), -5.40 (C<sub>b</sub>-13) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>41</sub>O<sub>4</sub>NSi+H<sup>+</sup> 376.28776 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 376.28631.  $[\alpha]^{20}_D = -9.2$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### Boc-geschütztes Amin 275



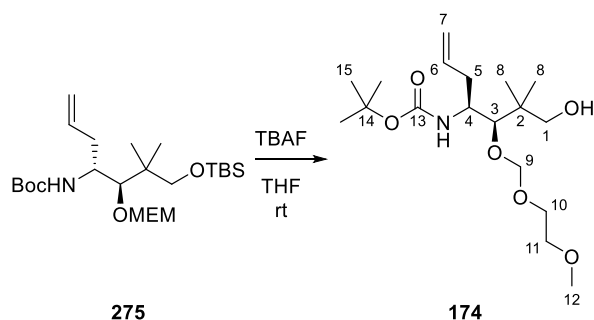
Unter Argonatmosphäre wurde Amin **173** (411 mg, 1.09 mmol, 1.00 eq.) in 11 mL MeOH gelöst und mit NEt<sub>3</sub> (1.10 mL, 10 vol%) und Boc<sub>2</sub>O (478 mg, 2.19 mmol, 2.00 eq.) versetzt. Die Lösung wurde ü.N. bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) verdünnt und mit 1M HCl (aq, 1 × 30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 40 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 492 mg (1.03 mmol, 95%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3349$  (br), 2957 (m), 2930 (m), 2886 (m), 2858 (m), 1710 (s), 1643 (w), 1524 (w), 1472 (w), 1436 (w), 1390 (w), 1365 (m), 1250 (m), 1174 (s), 1135 (w), 1103 (s), 1041 (s), 911.2 (w), 849.9 (s), 837.1 (s), 815.7 (w), 775.7 (m), 668.1 (s) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.02$  (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H, NH), 5.85 (m, 1 H, 6-H), 5.00 (m, 2 H, 7-H), 4.75 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 4.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 3.94 (m, 1 H, 10-H<sub>a</sub>), 3.86 (m, 1 H, 4-H), 3.59 (m, 3 H, 10-H<sub>b</sub> und 11-H), 3.49 (s, 1 H, 3-H), 3.43 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 3.41 (s, 3 H, 12-H), 3.14 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 2.37 (m, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 2.17 (m, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 1.42 (s, 9 H, 18-H), 0.97 (s, 3 H, 8-H<sub>a</sub>), 0.87 (s, 9 H, 15-H), 0.84 (s, 3 H, 8-H<sub>b</sub>), 0.03 (s, 3 H, 13-H<sub>a</sub>), 0.01 (s, 3 H, 13-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.9$  (C-16), 136.5 (C-6), 116.1 (C-7), 98.3 (C-9), 89.4 (C-3), 78.4 (C-17), 71.9 (C-11), 69.8 (C-1), 67.7 (C-10), 59.2 (C-12), 50.6 (C-4), 40.2 (C-2), 36.4 (C-5), 28.7 (C-18), 26.1 (C-15), 22.6 (C<sub>a</sub>-8), 20.4 (C<sub>b</sub>-8),

18.4 (C-14), -5.37 (C<sub>a</sub>-13), -5.39 (C<sub>b</sub>-13) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>49</sub>O<sub>6</sub>NSi+Na<sup>+</sup> 498.32214 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 498.32042.  $[\alpha]^{20}_D = -22.8$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### Alkohol 174



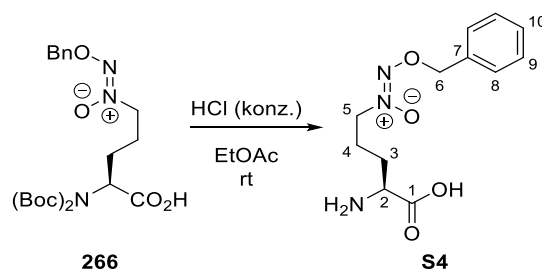
Unter Argonatmosphäre wurde Verbindung **275** (700 mg, 1.47 mmol, 1.00 eq.) in 15 mL THF (abs.) gelöst und mit TBAF (1M in THF, 2.21 mL, 577 g, 2.21 mmol, 4.00 eq.) versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (ges., aq, 1 × 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 50 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan:EtOAc = 8:2) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 517 mg (1.43 mmol, 97%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3426$  (br), 2978 (m), 2931 (m), 2880 (m), 1708 (m), 1683 (m), 1531 (m), 1472 (w), 1456 (w), 1441 (w), 1391 (w), 1366 (m), 1307 (w), 1280 (w), 1251 (m), 1171 (s), 1134 (m), 1104 (s), 1040 (s), 913.2 (w), 850.9 (w), 780.6 (w), 758.0 (w) cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.22$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, NH), 5.81 (m, 1 H, 6-H), 5.04 (m, 2 H, 7-H), 4.76 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 4.61 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 9-H<sub>b</sub>), 3.94 (m, 2 H, 10-H<sub>a</sub> und OH), 3.80 (m, 1 H, 4-H), 3.60 (m, 4 H, 1-H<sub>a</sub>, 10-H<sub>b</sub> und 11-H), 3.51 (s, 1 H, 3-H), 3.40 (s, 3 H, 12-H), 3.32 (dd,  $J = 11.7, 7.9$  Hz, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 2.34 (m, 1 H, 5-H<sub>a</sub>), 2.18 (m, 1 H, 5-H<sub>b</sub>), 1.42 (s, 9 H, 15-H), 0.98 (s, 3 H, 8-H<sub>a</sub>), 0.84 (s, 3 H, 8-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 157.3$  (C-13), 136.2 (C-6), 116.4 (C-7), 98.1 (C-9), 90.3 (C-3), 79.3 (C-14), 72.1 (C-11), 70.8 (C-1), 67.7 (C-10), 59.0 (C-12), 50.9 (C-4), 40.6 (C-2), 34.7 (C-5), 28.6 (C-15), 23.0 (C<sub>a</sub>-8), 20.1 (C<sub>b</sub>-8) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>O<sub>6</sub>N+Na<sup>+</sup> 384.23566 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 384.23453.  $[\alpha]^{20}_D = -38.5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **Smp.:** 34 °C.

### 6.3.6 Entschützung ausgewählter Bausteine für Bioaktivitätstests

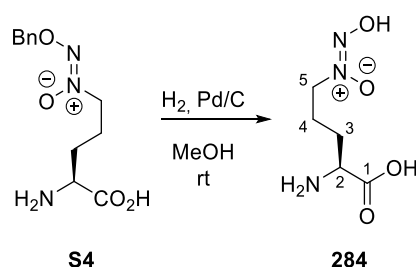
#### Amin S4



Die aus der Entschützung mit TBAF erhaltene Säure **266** (179 mg, 383  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wurde in 38 mL EtOAc gelöst, mit 9.40 mL HCl (konz.) versetzt und für 20 Min bei rt gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (RP-C18, MeCN:H<sub>2</sub>O + 0.1% HCOOH = 5:95  $\rightarrow$  20:80) gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt als farbloses Pulver.

**Ausbeute:** 99.0 mg (370  $\mu\text{mol}$ , 97%).

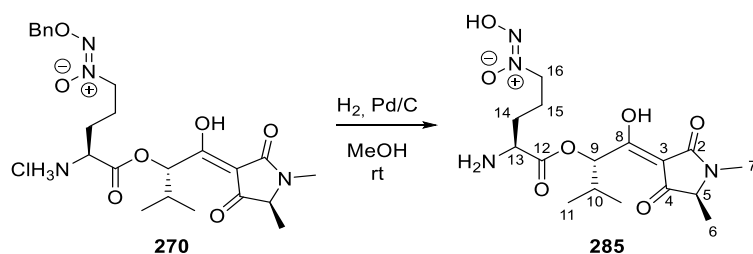
**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 2929 (br), 1742 (s), 1599 (w), 1498 (s), 1455 (m), 1371 (w), 1305 (w), 1213 (m), 1156 (w), 1008 (s), 753.7 (w), 700.1 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.39 (m, 5 H, Ar-H), 5.31 (s, 2 H, 6-H), 4.17 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 5-H), 3.99 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.10 (m, 1 H, 4-H<sub>a</sub>), 2.03 (m, 1 H, 4-H<sub>b</sub>), 1.96 (m, 1 H, 3-H<sub>a</sub>), 1.87 (m, 1 H, 3-H<sub>b</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 171.3 (C-1), 137.0 (C-7), 129.8 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 77.1 (C-6), 63.5 (C-5), 53.3 (C-2), 28.3 (C-3), 23.6 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>+H<sup>+</sup> 268.12918 [M+H]<sup>+</sup>, gefunden 268.12900.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = +20.9 (c = 1.0, MeOH). **Smp.:** 203 °C.

**Entschützter Mittelbaustein 284**

Unter Argonatmosphäre wurde Amin **S4** (78.0 mg, 292  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 29 mL MeOH suspendiert und 1M HCl (aq, 300  $\mu\text{L}$ ) zugegeben. Die klare Lösung wurde mit Pd/C (5%ig, 12.5 mg, 16 w%) versetzt. Die Lösung wurde mit  $\text{H}_2$  gesättigt und unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre bei rt für 2.5 h gerührt. Die Lösung wurde mit Argon überspült, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 62.0 mg (290  $\mu\text{mol}$ , 99%).

**IR:**  $\tilde{\nu} = 3316$  (br), 2956 (m), 2921 (s), 2851 (m), 1722 (s), 1663 (s), 1521 (s), 1455 (s), 1378 (w), 1341 (m), 1319 (m), 1286 (m), 1245 (s), 1213 (s), 1150 (m), 1082 (m), 1072 (m), 1028 (m), 776.1 (w), 745.7 (m), 698.4 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.21$  (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H, 5-H), 4.01 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1 H, 2-H), 2.41 (m, 1 H, 4- $\text{H}_a$ ), 2.03 (m, 2 H, 3- $\text{H}_a$  und 4- $\text{H}_b$ ), 1.92 (m, 1 H, 3- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 171.5$  (C-1), 62.3 (C-5), 53.4 (C-2), 28.4 (C-3), 23.6 (C-4) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}_3+\text{H}^+$  178.08223  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 178.08177.  $[\alpha]_D^{20} = +19.7$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

**Entschütztes Intermediat 285**

Unter Argonatmosphäre wurde Amin **270** (35.0 mg, 73.5  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in 2 mL MeOH gelöst und mit Pd/C (5%ig, 5.60 mg, 16 w%) versetzt. Die Lösung wurde mit  $\text{H}_2$  gesättigt und unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre bei rt für 2.5 h gerührt. Die Lösung wurde mit Argon überspült, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhielt das gewünschte Produkt als gelbes Öl.

**Ausbeute:** 22.0 mg (56.9  $\mu\text{mol}$ , 78%).

**IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3385 (br), 2973 (w), 2928 (w), 1749 (w), 1603 (br), 1519 (m), 1457 (m), 1400 (w), 1371 (w), 1287 (m), 1227 (m), 1069 (w), 941.4 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): In  $\text{CD}_3\text{OD}$  liegt ein Gemisch aus mehreren tautomeren Formen vor. Die Signale des Haupttautomers konnten eindeutig zugeordnet und ausgewertet werden. Nicht explizit ausgewertete Signale können anderen tautomeren Formen zugeordnet werden.  $\delta$  = 5.86 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H, 9-H), 4.24 (m, 3 H, 13-H und 15-H), 3.90 (br, 1 H, 5-H), 2.97 (s, 3 H, 7-H), 2.14 (m, 5 H, 10-H, 14-H und 15-H), 1.36 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 3 H, 6-H), 1.11 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3 H, 11- $\text{H}_a$ ), 0.95 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3 H, 11- $\text{H}_b$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 194.3 (C-4), 188.7 (C-8), 173.0 (C-2), 170.3 (C-12), 101.3 (C-3), 81.5 (C-9), 62.6 (C-5), 62.2 (C-16), 53.2 (C-13), 31.2 (C-10), 28.7 (C-14 oder C-15), 26.9 (C-7), 23.5 (C-14 oder C-15), 19.8 (C<sub>a</sub>-11), 16.6 (C<sub>b</sub>-11), 15.1 (C-6) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_4+\text{H}^+$  387.18743  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , gefunden 387.18632.  $[\alpha]_D^{20} = +21.4$  ( $c = 0.5$ , MeOH).



## 7 Literaturverzeichnis

- [1] <https://www.duden.de/node/101646/revision/101682>, aufgerufen am 08.05.2022.
- [2] S. Mathur; C. Hoskins, *Biomed. Rep.* **2017**, *6*, 612-614.
- [3] D. J. Newman; G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770-803.
- [4] T. Rodrigues; D. Reker; P. Schneider; G. Schneider, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 531-541.
- [5] P. A. Divekar; S. Narayana; B. A. Divekar; R. Kumar; B. G. Gadratagi; A. Ray; A. K. Singh; V. Rani; V. Singh; A. K. Singh; A. Kumar; R. P. Singh; R. S. Meena; T. K. Behera, *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 2690.
- [6] T. C. Sparks; R. J. Bryant, *Pest Manage. Sci.* **2022**, *78*, 399-408.
- [7] T. C. Sparks; S. O. Duke, *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 8324-8346.
- [8] R. S. Solecki, *Science* **1975**, *190*, 880-881.
- [9] G. Ebers, *Zeitschrift für Ägyptische Sprache und Altertumskunde* **1873**, *11*, 41-46.
- [10] H. W. Fischer-Elfert *Papyrus Ebers und die antike Heilkunde*, Harrassowitz Verlag, Wiesbaden, **2005**.
- [11] J. Scarborough, *J. Hist. Biol.* **1978**, *11*, 353-385.
- [12] M. J. R. Desborough; D. M. Keeling, *Br. J. Haematol.* **2017**, *177*, 674-683.
- [13] V. Fuster; J. M. Sweeny, *Circulation* **2011**, *123*, 768-778.
- [14] C. Wicks; T. Hudlicky; U. Rinner in *The Alkaloids: Chemistry and Biology, Vol 86* (Ed: H.-J. Knölker), Academic Press, **2021**, 145-342.
- [15] H. Liu; S.-Y. Zhou; J.-X. Liao; Y.-H. Tu; J.-S. Sun, *Synlett* **2021**, *32*, 810-813.
- [16] R. Schobert; A. Schlenk, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203-4221.
- [17] M. Petermichl; R. Schobert, *Synlett* **2017**, *28*, 654-663.
- [18] X. Mo; Q. Li; J. Ju, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50566-50593.

- [19] G. Wu; X. Sun; G. Yu; W. Wang; T. Zhu; Q. Gu; D. Li, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 270-275.
- [20] S. Aoki; K. Higuchi; Y. Ye; R. Satari; M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1833-1836.
- [21] A. S. Ratnayake; R. A. Davis; M. K. Harper; C. A. Veltri; C. D. Andjelic; L. R. Barrows; C. M. Ireland, *Journal of Natural Products* **2005**, *68*, 104-107.
- [22] K. Herath; H. Jayasuriya; D. L. Zink; J. Sigmund; F. Vicente; M. De La Cruz; A. Basilio; G. F. Bills; J. D. Polishook; R. Donald; J. Phillips; M. Goetz; S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 420-424.
- [23] P. R. Graupner; A. Carr; E. Clancy; J. Gilbert; K. L. Bailey; J.-A. Derby; B. C. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1558-1561.
- [24] Y.-C. Jeong; M. G. Moloney, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1342-1354.
- [25] D. Tan; C. S. Jamieson; M. Ohashi; M.-C. Tang; K. N. Houk; Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 769-773.
- [26] T. Kawahara; N. Kagaya; Y. Masuda; T. Doi; M. Izumikawa; K. Ohta; A. Hirao; K. Shin-Ya, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5476-5479.
- [27] J. Han; C. Liu; L. Li; H. Zhou; L. Liu; L. Bao; Q. Chen; F. Song; L. Zhang; E. Li; L. Liu; Y. Pei; C. Jin; Y. Xue; W. Yin; Y. Ma; H. Liu, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11474-11486.
- [28] R. C. Jadulco; M. Koch; T. B. Kakule; E. W. Schmidt; A. Orendt; H. He; J. E. Janso; G. T. Carter; E. C. Larson; C. Pond; T. K. Matainaho; L. R. Barrows, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2537-2544.
- [29] S. B. Singh; D. L. Zink; B. Heimbach; O. Genilloud; A. Teran; K. C. Silverman; R. B. Lingham; P. Felock; D. J. Hazuda, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1123-1126.
- [30] T. Watanabe; M. Igarashi; T. Okajima; E. Ishii; H. Kino; M. Hatano; R. Sawa; M. Umekita; T. Kimura; S. Okamoto; Y. Eguchi; Y. Akamatsu; R. Utsumi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3657-3663.
- [31] J. A. Hrabie; L. K. Keefer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1135-1154.
- [32] R. Hermenau; K. Ishida; S. Gama; B. Hoffmann; M. Pfeifer-Leeg; W. Plass; J. F. Mohr; T. Wichard; H.-P. Saluz; C. Hertweck, *Nat. Chem. Biol.* **2018**, *14*, 841-843.
- [33] B. Gong; E. Bai; X. Feng; L. Yi; Y. Wang; X. Chen; X. Zhu; Y. Duan; Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20579-20584.
- [34] T. P. C. Mulholland; R. Foster; D. B. Haydock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2121-2128.
- [35] B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981-2001.



- [36] V. V. Gromak; V. G. Avakyan; O. F. Lakhvich, *J. Appl. Spectrosc.* **2000**, *67*, 205-215.
- [37] Y.-C. Jeong; M. G. Moloney, *Synlett* **2009**, *15*, 2487-2491.
- [38] P. S. Steyn; P. L. Wessels, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4707-4710.
- [39] T. Yamaguchi; K. Saito; T. Tsujimoto; H. Yuki, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 533-537.
- [40] M. Zaghouani; B. Nay, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540-548.
- [41] G. Athanasellis; O. Igglessi-Markopoulou; J. Markopoulos, *Bioinorg. Chem. Appl.* **2010**, *2010*, 315056.
- [42] B. Biersack; R. Diestel; C. Jagusch; F. Sasse; R. Schobert, *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72-76.
- [43] M. Winterer; K. Kempf; R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7336-7341.
- [44] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 850-854.
- [45] V. J. Lee; A. R. Branfman; T. R. Herrin; K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4225-4236.
- [46] S. V. Ley; P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 345-346.
- [47] S. V. Ley; S. C. Smith; P. R. Woodward, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145-1174.
- [48] S. V. Ley; P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3019-3020.
- [49] C. S. Pak; H. C. Yang; E. B. Choi, *Synthesis* **1992**, *1992*, 1213-1214.
- [50] A. Detsi; J. Markopoulos; O. Igglessi-Markopoulou, *Chem. Commun.* **1996**, 1323-1324.
- [51] M. Petroligi; O. Igglessi-Markopoulou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3543-3548.
- [52] A. Detsi; M. Micha-Screttas; O. Igglessi-Markopoulou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2443-2450.
- [53] P. Jouin; B. Castro; D. Nisato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1177-1182.
- [54] A. S. Ivanov, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 789-811.
- [55] M. Hosseini; H. Kringelum; A. Murray; J. E. Tønder, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103-2106.
- [56] R. Schobert; S. Müller; H.-J. Bestmann, *Synlett* **1995**, *1995*, 425-426.
- [57] J. Löffler; R. Schobert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2799-2802.

- [58] M. Bartlett, *Synlett* **2013**, 24, 773-774.
- [59] R. Schobert; C. Jagusch; C. Melanophy; G. Mullen, *Org. Biomol Chem.* **2004**, 2, 3524-3529.
- [60] R. C. F. Jones; G. E. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4751-4754.
- [61] R. C. F. Jones; S. Sumaria, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3173-3176.
- [62] R. C. F. Jones; G. E. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4757-4760.
- [63] K. Hori; M. Arai; K. Nomura; E. Yoshii, *Chem. Phram. Bull.* **1987**, 35, 4368-4371.
- [64] T. Sengoku; J. Wierzejska; M. Takahashi; H. Yoda, *Synlett* **2010**, 2010, 2944-2946.
- [65] T. Sengoku; Y. Nagae; Y. Ujihara; M. Takahashi; H. Yoda, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4391-4401.
- [66] A. Schlenk; R. Diestel; F. Sasse; R. Schobert, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2599-2604.
- [67] R. F. Vesonder; L. W. Tjarks; W. K. Rohwedder; H. R. Burmeister; J. A. Laugal, *J. Antibiot.* **1979**, 32, 759-761.
- [68] E. C. Marfori; S. I. Kajiyama; E.-I. Fukusaki; A. Kobayashi, *Z. Naturforsch. C* **2002**, 57, 465-470.
- [69] M. Luo; Y. Ming; L. Wang; Y. Li; B. Li; J. Chen; S. Shi, *Chem. Eng. J.* **2018**, 350, 157-163.
- [70] J. Inokoshi; N. Shigeta; T. Fukuda; R. Uchida; K. Nonaka; R. Masuma; H. Tomoda, *J. Antibiot.* **2013**, 66, 549-554.
- [71] S. Halecker; F. Surup; E. Kuhnert; K. I. Mohr; N. L. Brock; J. S. Dickschat; C. Junker; B. Schulz; M. Stadler, *Phytochem.* **2014**, 100, 86-91.
- [72] M. H. Wheeler; R. D. Stipanovic; L. S. Puckhaber, *Mycol. Res.* **1999**, 103, 967-973.
- [73] M. Izumikawa; J. Hashimoto; T. Hirokawa; S. Sugimoto; T. Kato; M. Takagi; K. Shin-Ya, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 628-631.
- [74] J.-H. Jang; Y. Asami; J.-P. Jang; S.-O. Kim; D. O. Moon; K.-S. Shin; D. Hashizume; M. Muroi; T. Saito; H. Oh; B. Y. Kim; H. Osada; J. S. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6865-6867.
- [75] J. Y. Li; G. Strobel; J. Harper; E. Lobkovsky; J. Clardy, *Org. Lett.* **2000**, 2, 767-770.
- [76] E. Turos; J. E. Audia; S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8231-8236.
- [77] K. Yuki; M. Shindo; K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2517-2519.
- [78] L. T. Burke; D. J. Dixon; S. V. Ley; F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3611-3613.

- [79] L. T. Burke; D. J. Dixon; S. V. Ley; F. Rodríguez, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274-280.
- [80] J. Yin; L. Kong; C. Wang; Y. Shi; S. Cai; S. Gao, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13040-13046.
- [81] U. Kauh; L. Andernach; T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15170-15177.
- [82] U. Kauh; L. Andernach; S. Weck; L. P. Sandjo; S. Jacob; E. Thines; T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 215-228.
- [83] J. Yin; S. Gao, *Synlett* **2014**, *25*, 1-7.
- [84] J. Yin; C. Wang; L. Kong; S. Cai; S. Gao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7786-7789.
- [85] J. Xu; E. J. E. Caro-Diaz; M. H. Lacoske; C.-I. Hung; C. Jamora; E. A. Theodorakis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3378-3386.
- [86] J. Xu; E. J. E. Caro-Diaz; L. Trzoss; E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5072-5075.
- [87] L. Kong; M. Rao; J. Ou; J. Yin; W. Lu; M. Liu; X. Pang; S. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7591-7597.
- [88] A. R. Healy; N. J. Westwood, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10527-10531.
- [89] F. Hemmerling; F. Hahn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1512-1550.
- [90] X. Mo; T. A. M. Gulder, *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 1555-1566.
- [91] K. M. Fisch, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18228-18247.
- [92] T. B. Kakule; S. Zhang; J. Zhan; E. W. Schmidt, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2295-2297.
- [93] K. Fujiyama; N. Kato; S. Re; K. Kinugasa; K. Watanabe; R. Takita; T. Nogawa; T. Hino; H. Osada; Y. Sugita; S. Takahashi; S. Nagano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 22401-22410.
- [94] J. F. Dumond; S. B. King, *Antioxid. Redox Signaling* **2011**, *14*, 1637-1648.
- [95] T. Yang; A. N. Zelikin; R. Chandrawati, *Adv. Sci.* **2018**, *5*, 1701043.
- [96] S. Paul; S. Pan; A. Mukherjee; P. De, *Mol. Pharm.* **2021**, *18*, 3181-3205.
- [97] A. S. Evans; J. P. Toscano in *PATAI'S Chemistry of Functional Groups* (Ed.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Hoboken, **2010**.
- [98] J. I. Bhat; W. Clegg; H. Maskill; M. R. J. Elsegood; I. D. Menneer; P. C. Miatt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1435-1446.

- [99] J. A. Hrabie; E. V. Arnold; M. L. Citro; C. George; L. K. Keefer, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5745-5751.
- [100] L. K. Keefer; J. L. Flippen-Anderson; C. George; A. P. Shanklin; T. M. Dunams; D. Christodoulou; J. E. Saavedra; E. S. Sagan; D. S. Bohle, *Nitric Oxide* **2001**, *5*, 377-394.
- [101] O. Kovalchukova; A. S. Bostanabad; V. Sergienko; I. Polyakova; I. Zyuzin; S. Strashnova, *Open J. Inorg. Chem.* **2013**, *3*, 1-6.
- [102] J. Crugeiras; H. Maskill; W. Macfarlane; I. D. Menneer; A. Rios; M. A. Rios, *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 162-171.
- [103] T. Axenrod; M. J. Wieder; G. W. A. Milne, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 401-405.
- [104] S. Tamura; A. Murayama; K. Hata, *Agric. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 758-759.
- [105] T. T. H. Inuma; S. Kondo; M. Matsuzaki; H. Umezawa; M. Ohno, *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 497-500.
- [106] T. M. C. L. A. Dolak, B. R. Hannon, A. D. Argoudelis, F. Reusser, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1425-1430.
- [107] M. H. M. Nishio; K. Suzuki; Y. Sawada; D. J. Hook; T. Oki, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 193-195.
- [108] Y. K. S. Murthy; J. E. Thiemann; C. Coronelli; P. Sensi, *Nature* **1966**, *211*, 1198-1199.
- [109] T. Natori; Y. Kataoka; S. Kato; H. Kawai; N. Fusetani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8349-8350.
- [110] E. G. Kovach, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 844-850.
- [111] P. J. Elving; E. C. Olson, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4206-4210.
- [112] V. A. Murayama; S. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 122-129.
- [113] M. R. O. Kovalchukova, *Asian J. Chem.* **2016**, *28*, 1873-1890.
- [114] H. Maskill; I. D. Menneer; D. I. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1855-1856.
- [115] J. R. Hwu; C. S. Yau; S.-C. Tsay; T.-I. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9001-9004.
- [116] T. W. Koenig; M. Deinzer; J. A. Hoobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 938-944.
- [117] M. J. Danzig; R. F. Martel; S. R. Riccitiello, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3327-3331.
- [118] Y. Hou; W. Xie; A. J. Janczuk; P. G. Wang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4333-4337.
- [119] R. B. Woodward; C. Wintner, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2689-2692.

- [120] A. H. Lamberton; H. M. Yusuf, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 397-400.
- [121] J. H. Cooley; P. T. Jacobs; M. A. Khan; L. Heasley; W. D. Goodman, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3062-3066.
- [122] E. H. White; D. W. Grisley, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1191-1196.
- [123] P. Strazzolini; M. G. Dall'arche; M. Zossi; A. Pavslar, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *22*, 4710-4716.
- [124] H. N. Jayaram; A. K. Tyagi; S. Anandaraj; J. A. Montgomery; J. A. Kelley; J. Kelley; R. H. Adamson; D. A. Cooney, *Biochem. Pharmacol.* **1979**, *28*, 3551-3566.
- [125] G. C. Lancini; A. Diena; E. Lazzari, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1769-1772.
- [126] C. N. Eaton; G. H. Denny; M. A. Ryder; M. G. Ly; R. D. Babson, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 289-290.
- [127] I. Yoshikazu; K. Hideaki; O. Muneki; S. Masanari; M. Kaoru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1847-1850.
- [128] S. Fushimi; S. Nishikawa; N. Mito; M. Ikemoto; M. Sasaki; H. Seto, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1370-1378.
- [129] A. Murayama; K. Hata; S. Tamura, *Agric. Biol. Chem.* **1969**, *33*, 1599-1605.
- [130] C. Jenul; S. Sieber; C. Daepfen; A. Mathew; M. Lardi; G. Pessi; D. Hoepfner; M. Neuburger; A. Linden; K. Gademann; L. Eberl, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1297.
- [131] A. Talukdar; P. G. Wang in *Nitric Oxide Donors* (Eds.: P.G. Wang; T. Bill Cai; N. Taniguchi), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**, 55-89.
- [132] R. Hermenau; J. L. Mehl; K. Ishida; B. Dose; S. J. Pidot; T. P. Stinear; C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13024-13029.
- [133] K. D. Bauman; K. S. Butler; B. S. Moore; J. R. Chekan, *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 2100-2129.
- [134] S. Tamura; A. Murayama; K. Kagei, *Agric. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 996-997.
- [135] T. M. C. L. A. Dolak, B. R. Hannon, A. D. Argoudelis, F. Reusser, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 916-917.
- [136] M. Xian; B. J. Shuhler, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1209-1212.
- [137] H. Iinuma; N. Yagisawa; S. Shibahara; Y. Suhara; S. Kondo; K. Maeda; T. Takeuchi; M. Ohno; H. Umezawa, *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 2099-2105.
- [138] K. Yasoshima; M. Yoshida; T. Doi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 830-832.
- [139] A. Wunder, Dissertation, Universität Bayreuth, **2020**.

- [140] K. Maiese; Z. Z. Chong; Y. C. Shang, *Trends Mol. Med.* **2008**, *14*, 219-227.
- [141] B. J. Morris; D. C. Willcox; T. A. Donlon; B. J. Willcox, *Gerontology* **2015**, *61*, 515-525.
- [142] Y. Liu; X. Ao; W. Ding; M. Ponnusamy; W. Wu; X. Hao; W. Yu; Y. Wang; P. Li; J. Wang, *Mol. Cancer* **2018**, *17*, 104.
- [143] K. Naka; T. Hoshii; A. Hirao, *Cancer Sci.* **2010**, *101*, 1577-1581.
- [144] K. Naka; T. Hoshii; T. Muraguchi; Y. Tadokoro; T. Ooshio; Y. Kondo; S. Nakao; N. Motoyama; A. Hirao, *Nature* **2010**, *463*, 676-680.
- [145] S. E. Weber; J. Gaß; H. Zeng; M. Erb-Brinkmann; R. Schobert, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8273-8276.
- [146] M. Storgaard; F. Z. Dörwald; B. Peschke; D. Tanner, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5032-5040.
- [147] T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 707-721.
- [148] T. Mukaiyama; R. Matsueda; M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1901-1904.
- [149] Q. Shen; W. Huang; J. Wang; X. Zhou, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4491-4494.
- [150] M. W. Rathke; P. J. Cowan, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2622-2624.
- [151] S. Kobayashi; M. Moriwaki; I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2053-2056.
- [152] K. J. Hale; M. Grabski; J. T. Flasz, *Organic Letters* **2013**, *15*, 370-373.
- [153] D. Lim; Fang; G. Zhou; D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4139-4142.
- [154] A. Dornow; H. Grabhöfer, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1824-1829.
- [155] K. Kempf; O. Kempf; M. Orozco; U. Bilitewski; R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7791-7795.
- [156] M. Abe; T. Imai; N. Ishii; M. Usui, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 303-306.
- [157] J. E. Thomson; K. Rix; A. D. Smith, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3785-3788.
- [158] S. Bruckner; U. Bilitewski; R. Schobert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1136-1139.
- [159] K. M. Lambert; A. W. Medley; A. C. Jackson; L. E. Markham; J. L. Wood, *Organic Synth.* **2019**, *96*, 528-585.
- [160] K. Kempf; A. Raja; F. Sasse; R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2455-2461.
- [161] M. Petermichl; C. Steinert; R. Schobert, *Synthesis* **2019**, *51*, 730-738.

- [162] L. Lohrey; S. Marschik; B. Cramer; H.-U. Humpf, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 114-120.
- [163] R. G. Haase; R. Schobert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6352-6355.
- [164] C. Bérubé; A. Borgia; N. Voyer, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 9117-9123.
- [165] N. Cramer; M. Buchweitz; S. Laschat; W. Frey; A. Baro; D. Mathieu; C. Richter; H. Schwalbe, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2488-2503.
- [166] M. Iwamoto; N. Kubota; Y. Takagi; K. Kogami; K. Hayashi, *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 2383-2385.
- [167] L. A. Paquette; J. L. Romine; H. S. Lin; J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9284-9292.
- [168] D. S. Clyne; L. Weiler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13659-13682.
- [169] J. Sun; Y. Dong; L. Cao; X. Wang; S. Wang; Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932-8934.
- [170] N. Shimizu; N. Takesue; A. Yamamoto; T. Tsutsumi; S. Yasuhara; Y. Tsuno, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 1263-1266.
- [171] N. Shimizu; N. Takesue; S. Yasuhara; T. Inazu, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 1807-1810.
- [172] J. He; J. E. Baldwin; V. Lee, *Synlett* **2018**, *29*, 1117-1121.
- [173] H. O. House; H. Babad, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 90-92.
- [174] S. Fortin; L. Barriault; Y. L. Dory; P. Deslongchamps, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8210-8216.
- [175] S. H. Jung; Y. S. Lee; H. Park; D.-S. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1051-1054.
- [176] K. C. Nicolaou; S. A. Snyder; T. Montagnon; G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
- [177] S. G. Davies; A. M. Fletcher; D. G. Hughes; J. A. Lee; P. D. Price; P. M. Roberts; A. J. Russell; A. D. Smith; J. E. Thomson; O. M. H. Williams, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9975-9992.
- [178] B. Barnickel; R. Schobert, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6716-6719.
- [179] W. R. Roush; R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6457-6458.
- [180] Y. Wang; F. G. West, *Synthesis* **2002**, *1*, 99-103.
- [181] M. Petermichl; S. Loscher; R. Schobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10122-10125.

- [182] W. R. Roush; H. R. Gillis, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4825-4829.
- [183] E. M. Fry, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 802-806.
- [184] N. Galéotti; C. Montagne; J. Poncet; P. Jouin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807-2810.
- [185] Y. Ken; H. Yoshihiro; S. Tetsuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3302-3305.
- [186] S. Rajaram; M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3399-3401.
- [187] A. Sakakura; R. Kondo; K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1971-1974.
- [188] F. Buckingham; A. K. Kirjavainen; S. Forsback; A. Krzyczmonik; T. Keller; I. M. Newington; M. Glaser; S. K. Luthra; O. Solin; V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13366-13369.
- [189] S. S. More; R. Vince, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4650-4656.
- [190] D. L. Boger; S. H. Kim; S. Miyazaki; H. Strittmatter; J.-H. Weng; Y. Mori; O. Rogel; S. L. Castle; J. J. Mcatee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7416-7417.
- [191] E. J. Corey; J.-L. Gras; P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 809-812.
- [192] G. Sabitha; R. S. Babu; M. Rajkumar; R. Srividya; J. S. Yadav, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1149-1151.
- [193] V. L. Hoang; Y. Zhang; R. J. Rafferty, *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 4432-4435.
- [194] S. Peña; L. Scarone; E. Manta; L. Stewart; V. Yardley; S. Croft; G. Serra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4994-4997.
- [195] L. R. Reddy; P. Saravanan; E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230-6231.
- [196] A. Sakakura; S. Umemura; R. Kondo; K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 551-555.
- [197] A. Jonczyk; T. Zomerfeld, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2359-2361.
- [198] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- [199] W. Cohen; P. H. Petra, *Biochemistry* **1967**, *6*, 1047-1053.
- [200] N. D. Bartolo; J. A. Read; E. M. Valentín; K. A. Woerpel, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1513-1619.
- [201] J.-M. Luo; C.-F. Dai; S.-Y. Lin; P.-Q. Huang, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 328-335.
- [202] W. Tao; W. Zhou; Z. Zhou; C.-M. Si; X. Sun; B.-G. Wei, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5928-5933.
- [203] D. Becker; U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 59-65.



- [204] P. Wipf; Z. Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1605-1607.
- [205] P. Barbie; U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6036-6054.
- [206] K. B. Sharpless; W. Amberg; Y. L. Bennani; G. A. Crispino; J. Hartung; K. S. Jeong; H. L. Kwong; K. Morikawa; Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- [207] L. De Luca; G. Giacomelli; A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041-3043.
- [208] J. Einhorn; C. Einhorn; F. Ratajczak; J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452-7454.
- [209] W. R. F. Goundry; V. Lee; J. E. Baldwin, *Synlett* **2006**, *2006*, 2407-2410.
- [210] L. Wittmann; A. C. Wachter; H. Schrey; R. Schobert, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5171-5175.
- [211] G. Li; S. Kusari; M. Spiteller, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1175-1201.
- [212] K. M. Lassen; J. Lee; M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3027-3036.
- [213] W. Zhou; X.-D. Nie; Y. Zhang; C.-M. Si; Z. Zhou; X. Sun; B.-G. Wei, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6119-6131.
- [214] J. M. Takacs; F. Clement; J. Zhu; S. V. Chandramouli; X. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5804-5817.
- [215] P. Ding; M. J. Miller; Y. Chen; P. Helquist; A. J. Oliver; O. Wiest, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1805-1808.
- [216] E. Piers; R. T. Skerlj, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2468-2482.
- [217] M. S. Andrä; C. C. Tzschucke, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7265-7272.
- [218] D. Koley; K. Srinivas; Y. Krishna; A. Gupta, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3934-3937.
- [219] H. Mattes; C. Benezra, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2732-2737.
- [220] R. El Aissi; J. Liu; S. Besse; D. Canitrot; O. Chavignon; J.-M. Chezal; E. Miot-Noirault; E. Moreau, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 468-473.
- [221] C. Steinebach; H. Kehm; S. Lindner; L. P. Vu; S. Köpff; Á. López Mármol; C. Weiler; K. G. Wagner; M. Reichenzeller; J. Krönke; M. Gütschow, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1821-1824.
- [222] C. Hardouin; M. J. Kelso; F. A. Romero; T. J. Rayl; D. Leung; I. Hwang; B. F. Cravatt; D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3359-3368.
- [223] C. Moreno-Yruela; C. A. Olsen, *Synthesis* **2018**, *50*, 4037-4046.
- [224] K. Yamada; S. Yoshida; H. Fujita; M. Kitamura; M. Kunishima, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7997-8002.

- [225] A. K. Migglautsch; M. Willim; B. Schweda; A. Glieder; R. Breinbauer; M. Winkler, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6199-6204.
- [226] X. Xia; P. H. Toy, *Synlett* **2014**, *25*, 2787-2790.
- [227] D. M. Hodgson; Y. K. Chung; J.-M. Paris, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8664-8665.
- [228] Y. Mao; F. Mathey, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1162-1163.
- [229] E. D. Matveeva; T. A. Podrugina; Y. K. Grishin; A. S. Pavlova; N. S. Zefirov, *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 201-206.
- [230] M. P. Cooke; D. L. Burman, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4955-4963.
- [231] S. Glöckner; D. N. Tran; R. J. Ingham; S. Fenner; Z. E. Wilson; C. Battilocchio; S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 207-214.
- [232] I. Paterson; S. J. Fink; L. Y. W. Lee; S. J. Atkinson; S. B. Blakey, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3118-3121.
- [233] M. Tajbakhsh; R. Hosseinzadeh; H. Alinezhad; S. Ghahari; A. Heydari; S. Khaksar, *Synthesis* **2011**, *2011*, 490-496.
- [234] P. Wipf; C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267-6270.
- [235] D. Wang; S. Song; Y. Tian; Y. Xu; Z. Miao; A. Zhang, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 974-978.
- [236] S. Katukojvala; K. N. Barlett; S. D. Lotesta; L. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15348-15349.
- [237] H. Shi; K. Liu; W. W. Y. Leong; S. Q. Yao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3945-3948.
- [238] F. Dallavalle; M. Remelli; F. Sansone; D. Bacco; M. Tegoni, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1761-1772.
- [239] K. J. M. Beresford; N. J. Church; D. W. Young, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2888-2897.
- [240] K. Takeo; K. Shoichi; I. Toshishige; S. Tetsuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2155-2161.
- [241] M. R. Paleo; M. I. Calaza; P. Graña; F. J. Sardina, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1061-1063.
- [242] L. Aurelio; J. S. Box; R. T. C. Brownlee; A. B. Hughes; M. M. Sleebs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2652-2667.
- [243] H. Ripperger, *J. Prakt. Chem.* **1988**, *330*, 470-472.

- [244] W. R. Li; W. R. Ewing; B. D. Harris; M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7659-7672.
- [245] C. Palomo; M. Oiarbide; J. M. García; A. González; R. Pazos; J. M. Odriozola; P. Bañuelos; M. Tello; A. Linden, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4126-4134.
- [246] G. Kokotos; J. M. Padrón; T. Martín; W. A. Gibbons; V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3741-3744.
- [247] N. Floyd; B. Vijayakrishnan; J. R. Koepp; B. G. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7798-7802.
- [248] Y. Kazuta; K. Hirano; K. Natsume; S. Yamada; R. Kimura; S.-I. Matsumoto; K. Furuichi; A. Matsuda; S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1980-1988.

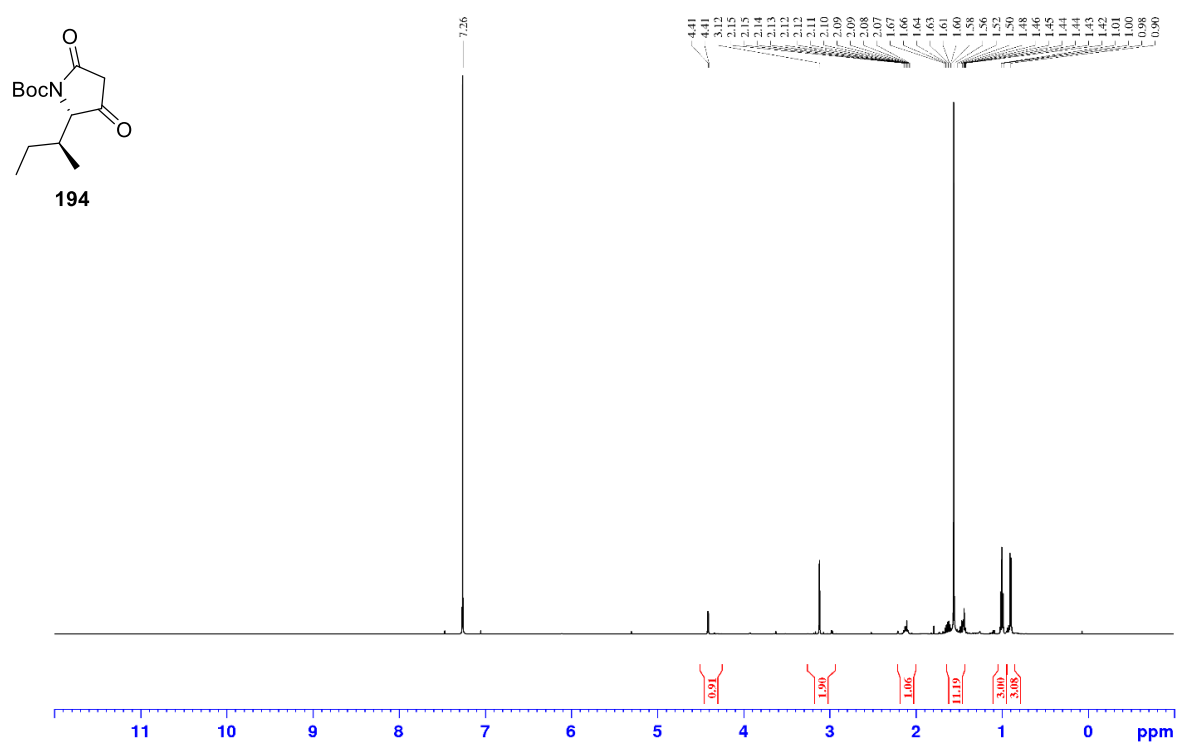


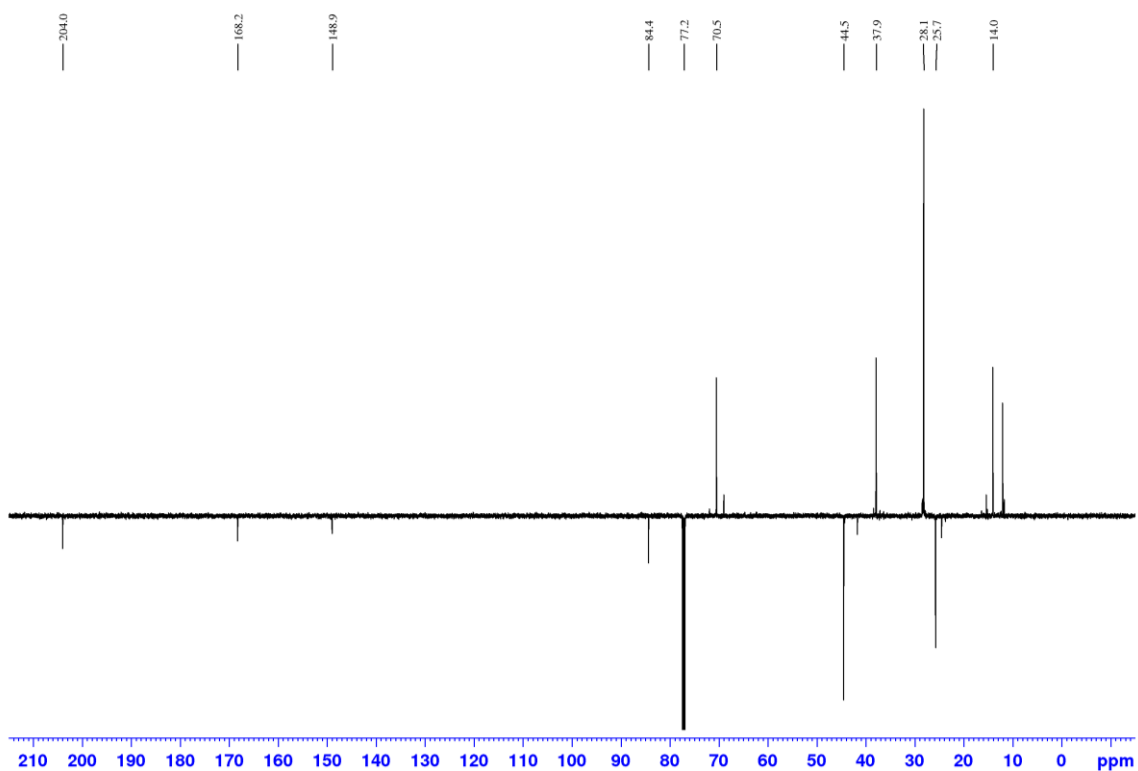
# Anhang

## NMR-Spektren und HPLC-Chromatogramme ausgewählter Verbindungen

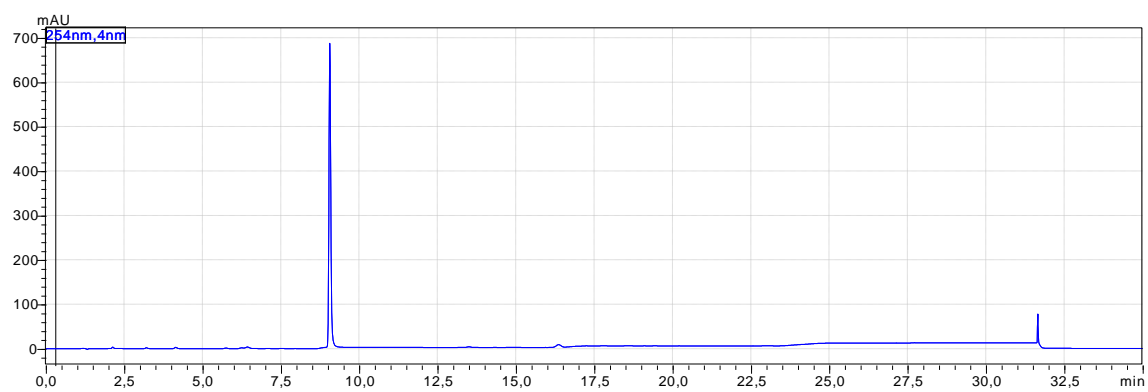
### *N*-Boc-3-*H*-Tetramsäure 194

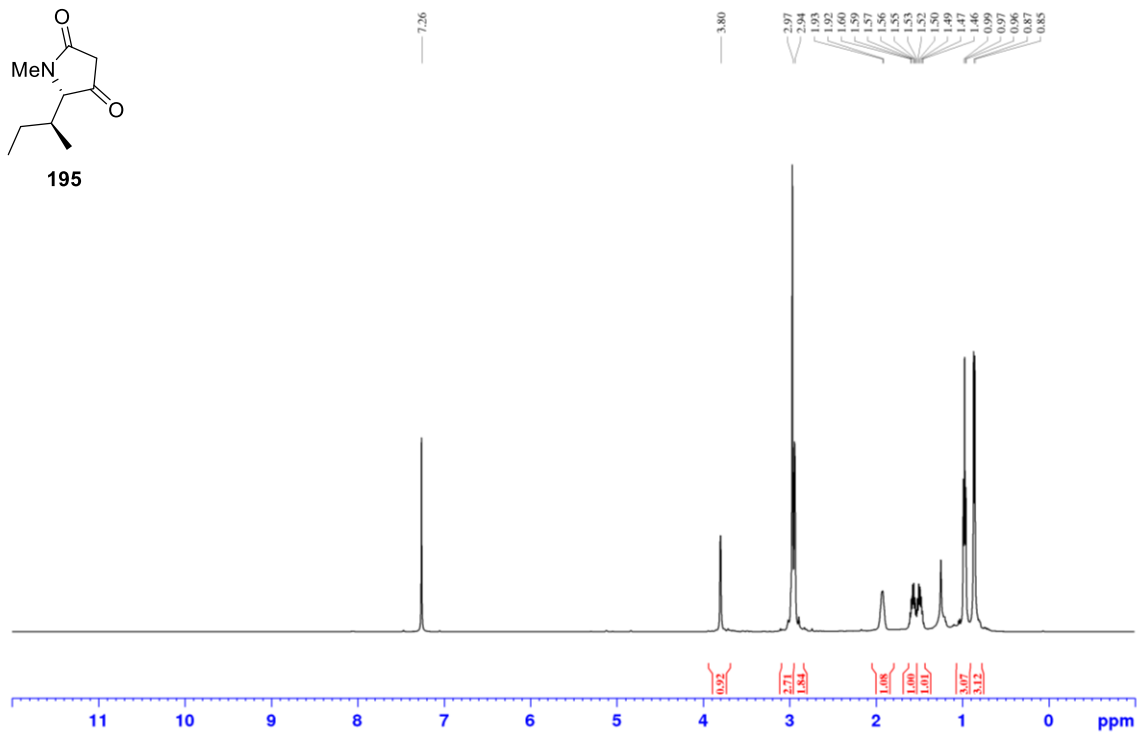
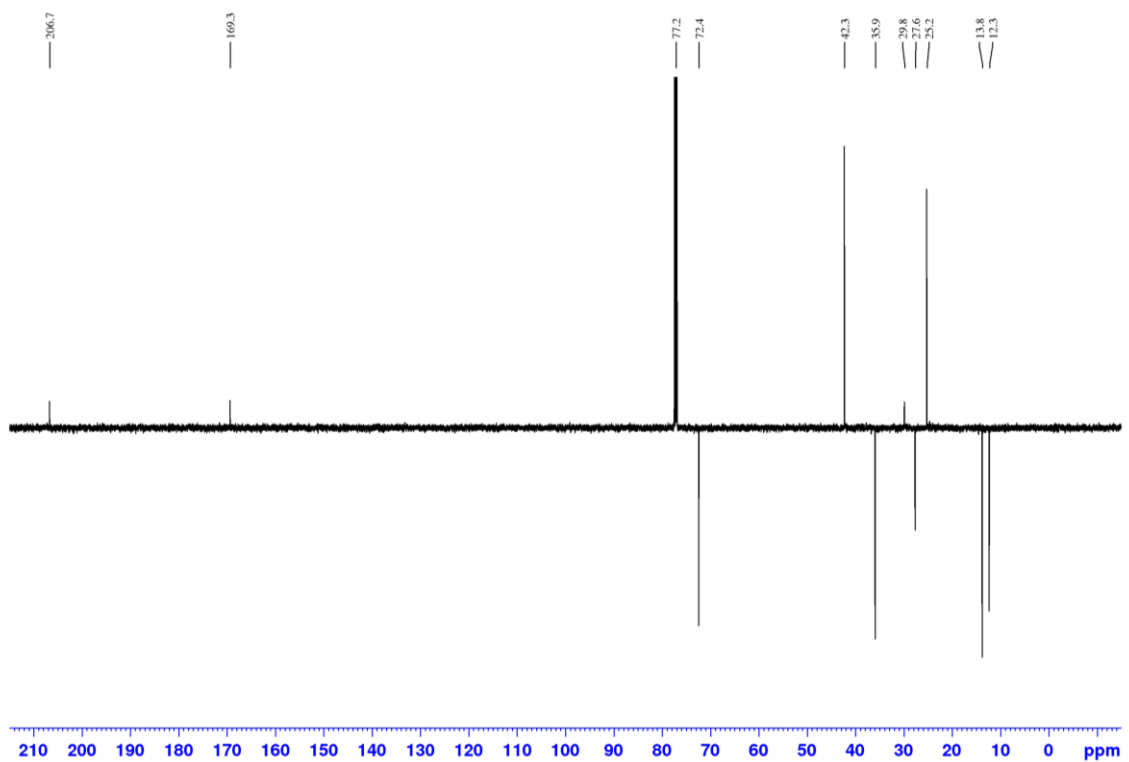
$^1\text{H}$  NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



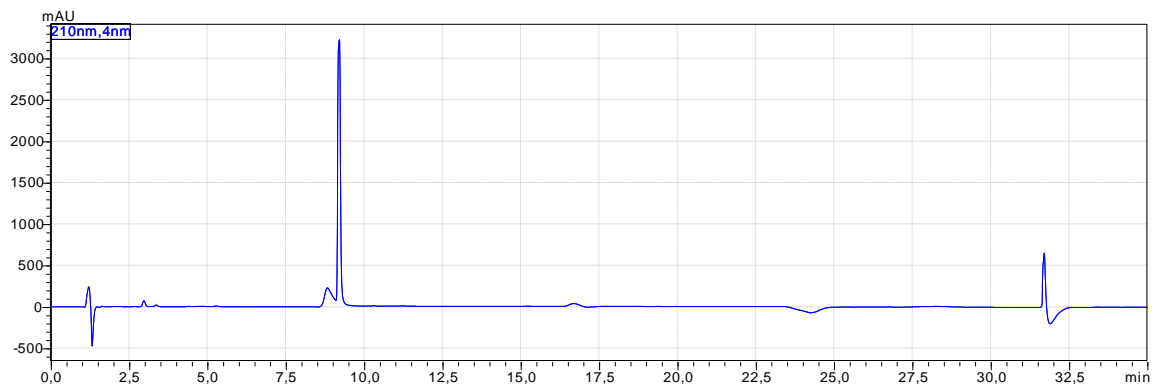
$^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

HPLC-Chromatogramm (Methode: 40% → 97% MeCN in  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.1%  $\text{HCOOH}$ ); Flussrate: 1.0 mL/Min)

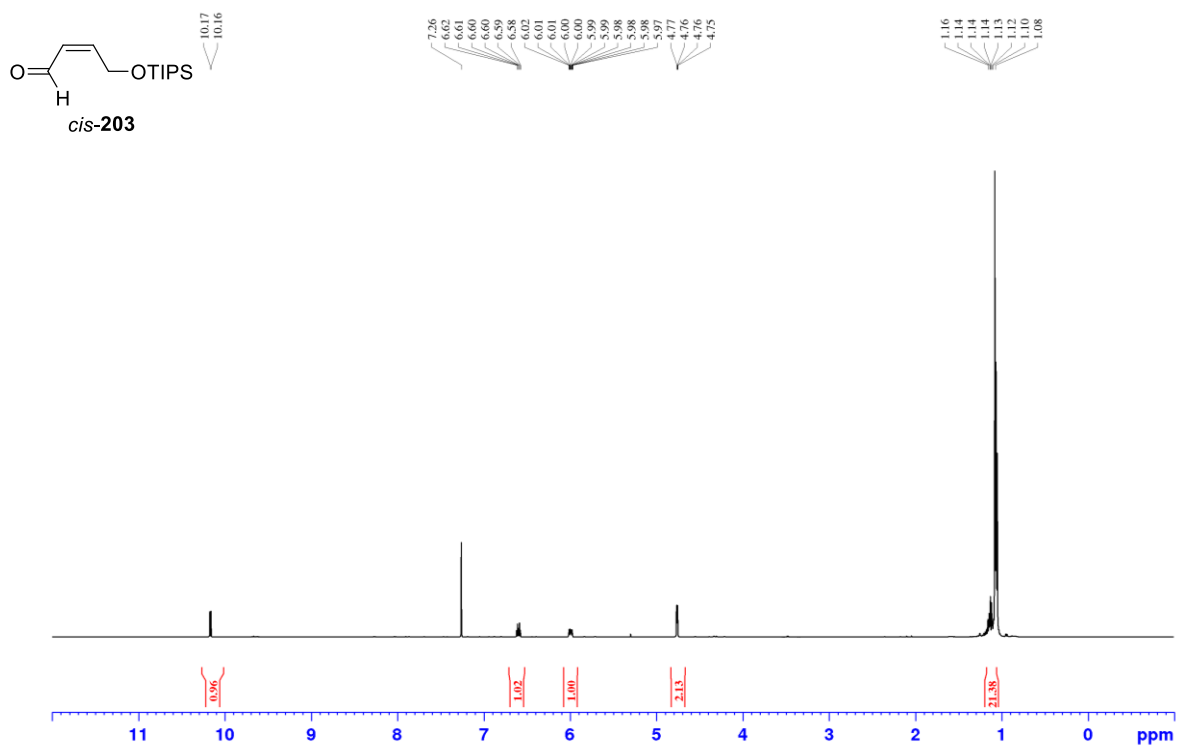
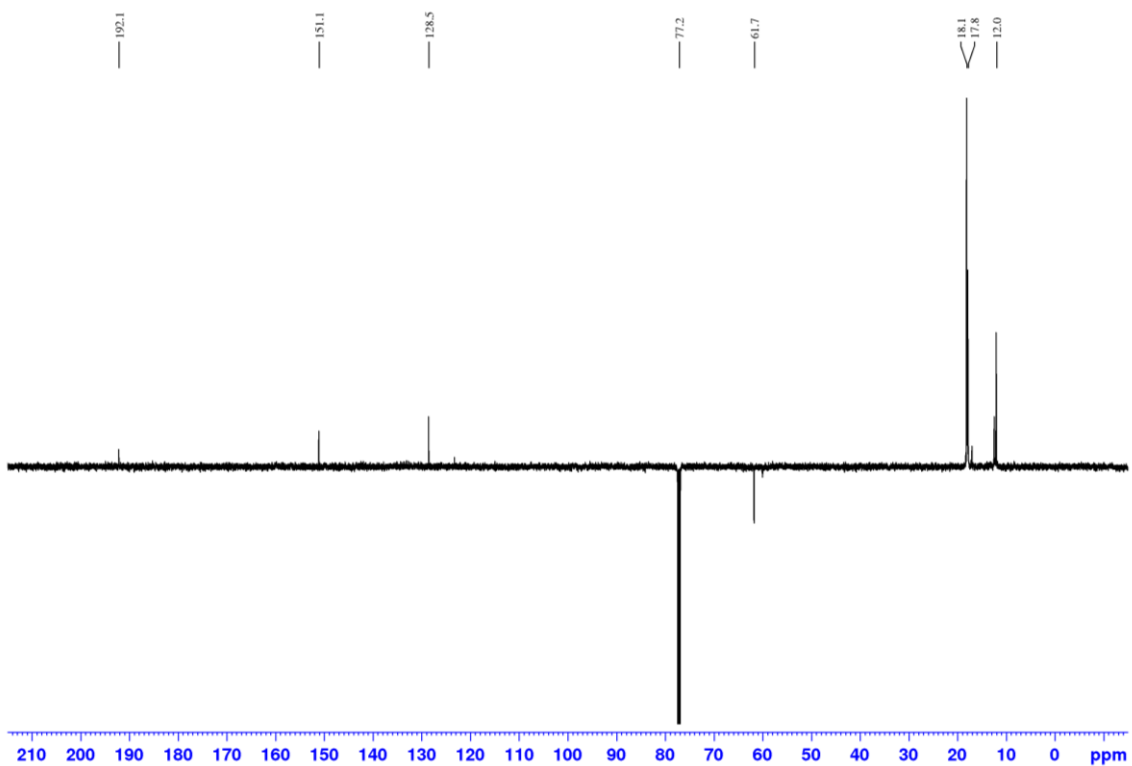


***N*-Me-3-*H*-Tetramsäure 195**<sup>1</sup>H NMR-Spektrum (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)<sup>13</sup>C NMR-Spektrum (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

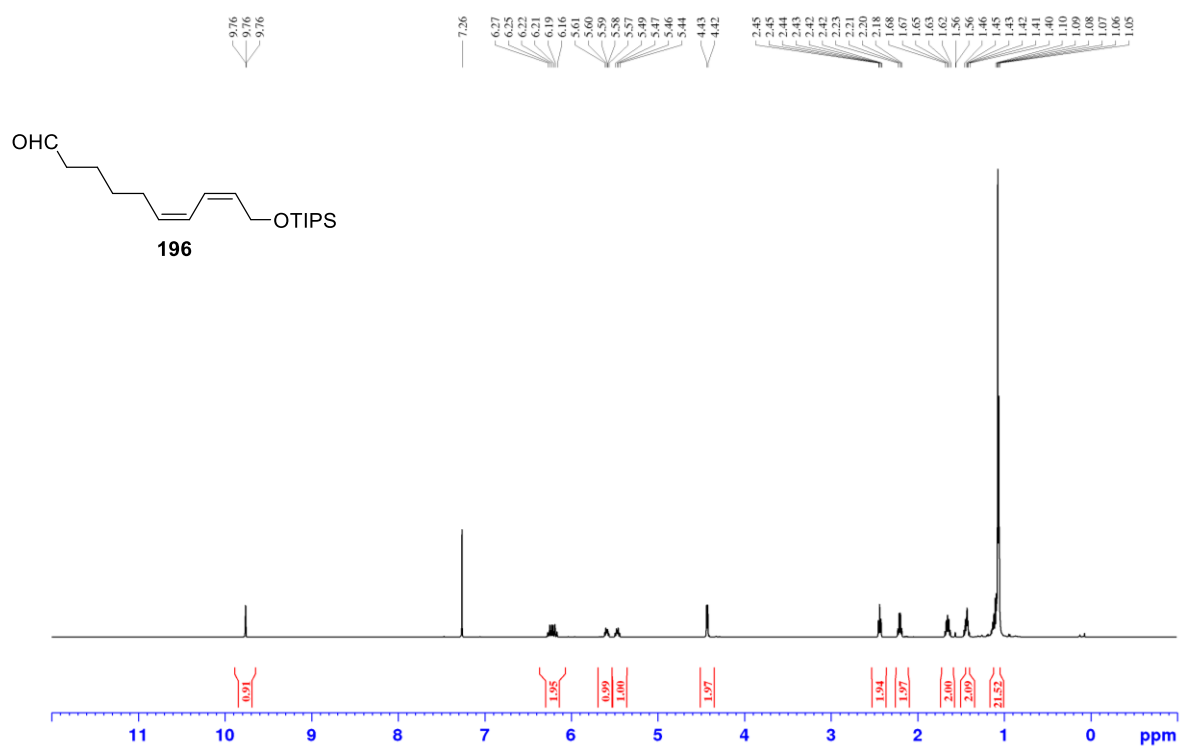
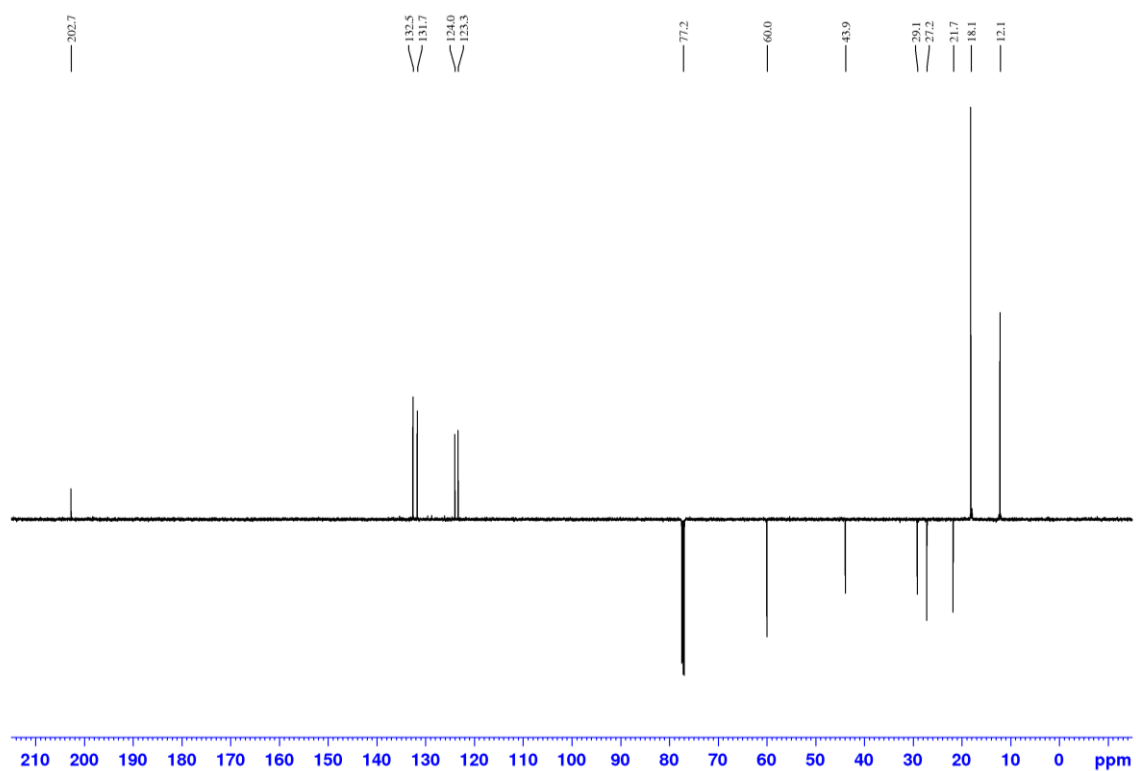
HPLC-Chromatogramm (Methode: 40% → 97% MeCN in H<sub>2</sub>O (+0.1% HCOOH); Flussrate: 1.0 mL/Min)



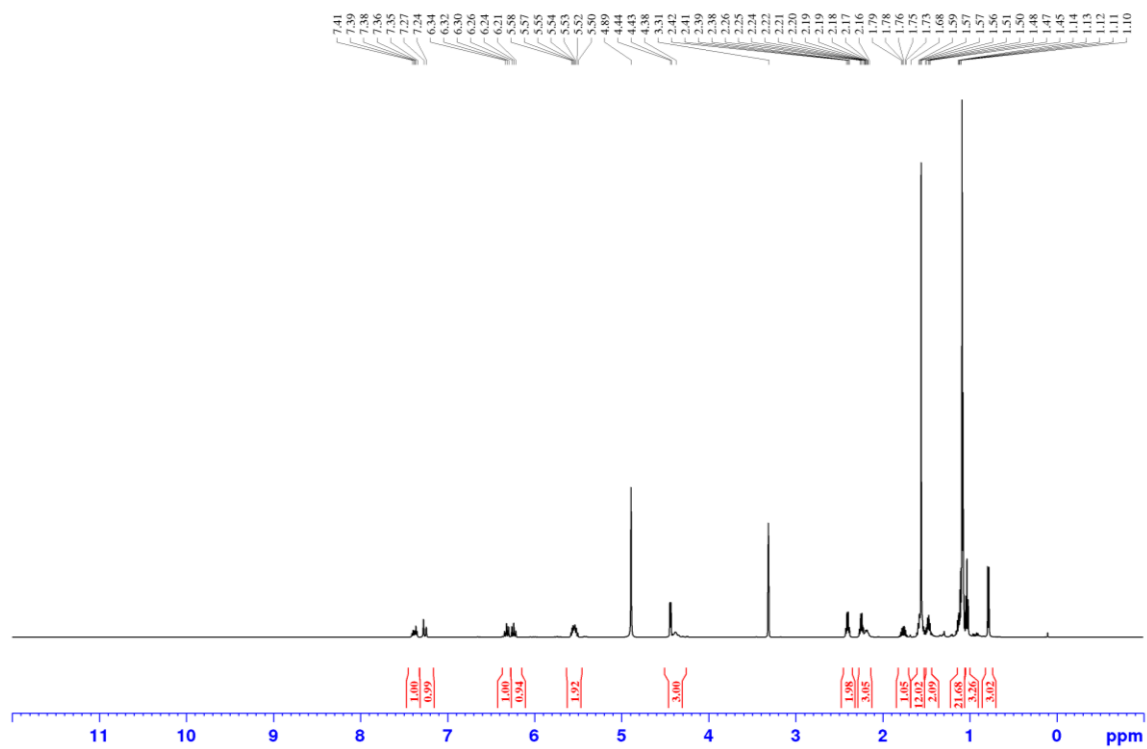
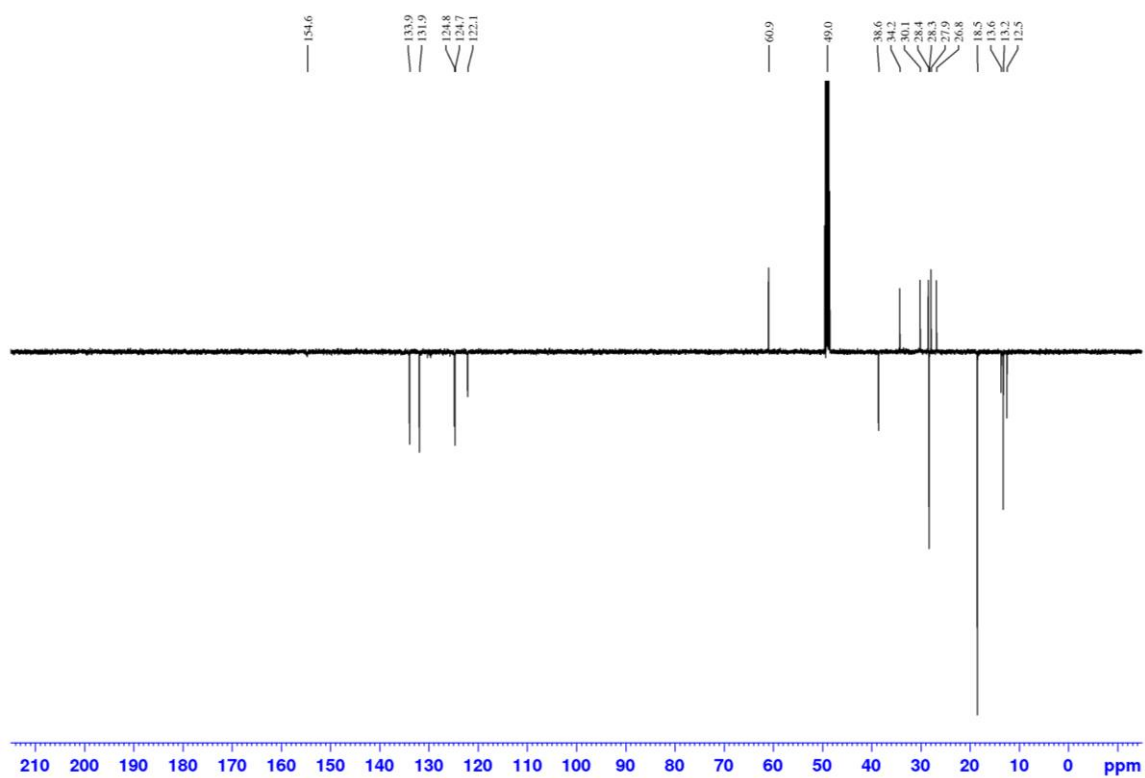


Aldehyd *cis*-203 $^1\text{H}$  NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

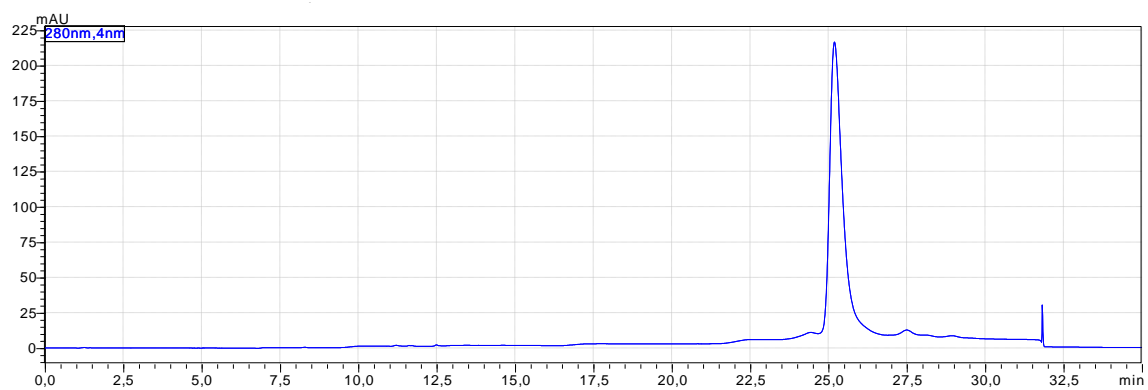
## Aldehyd 196

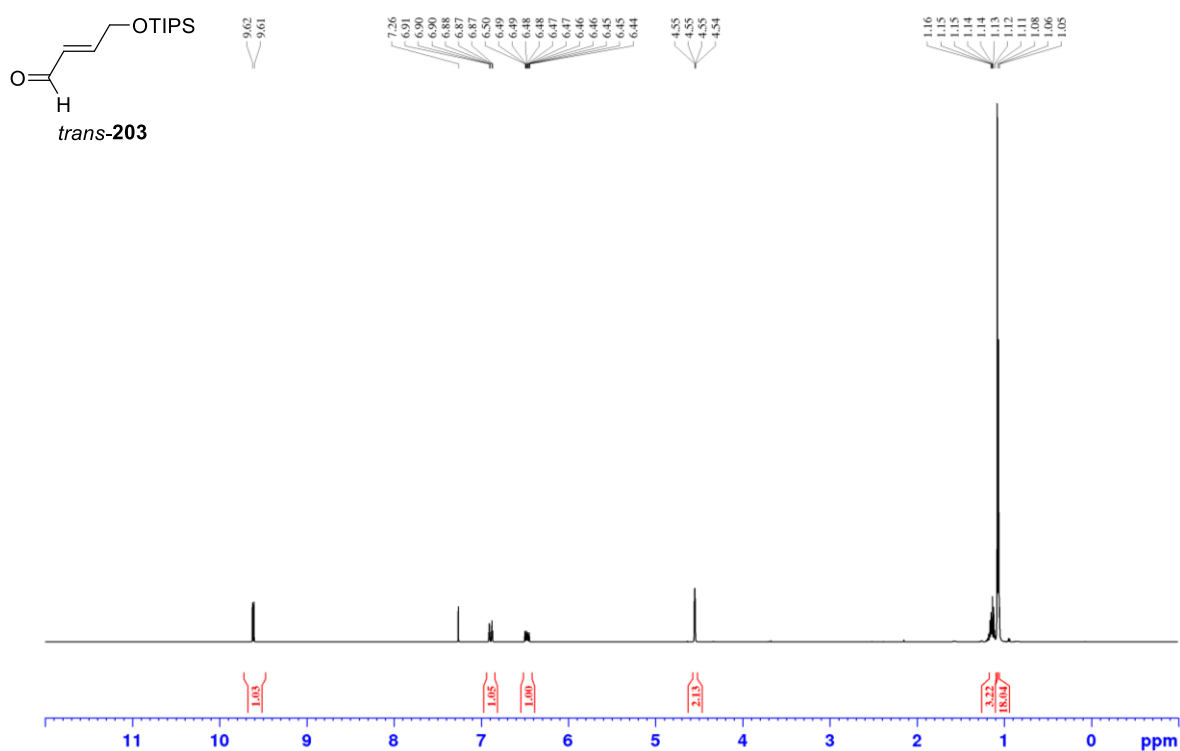
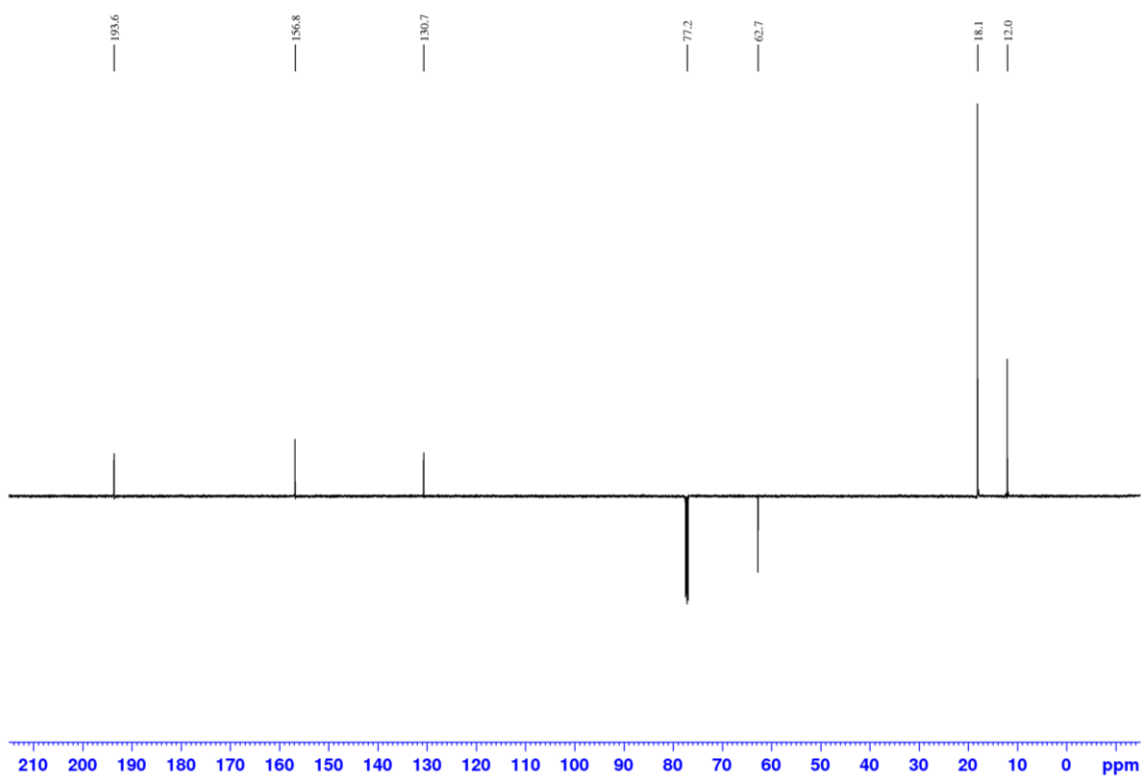
 $^1\text{H}$  NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



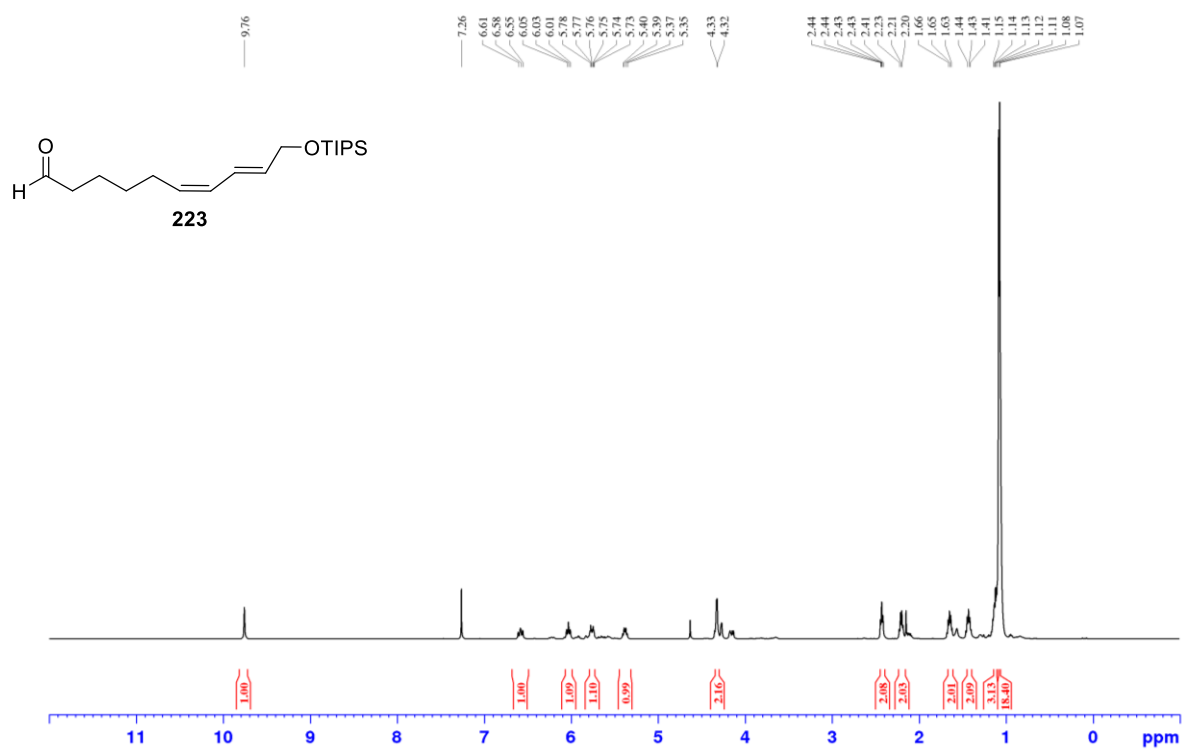
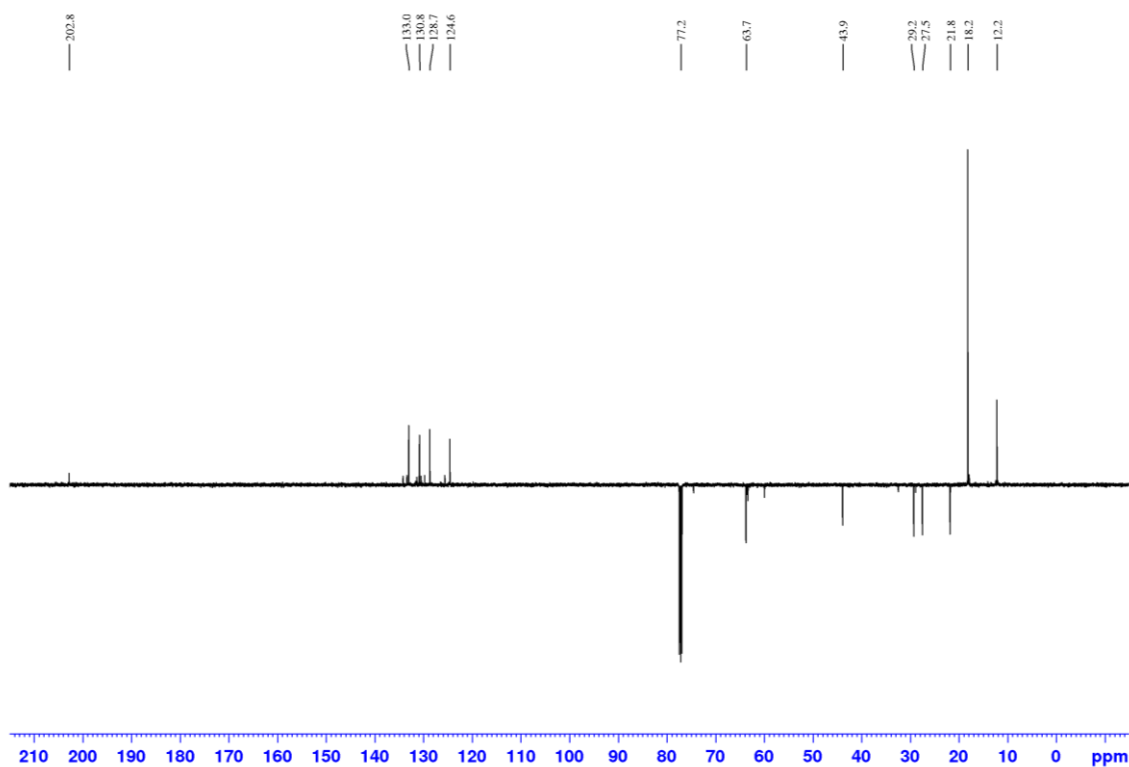
$^1\text{H}$  NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

HPLC-Chromatogramm (Methode: 40% → 97% MeCN in H<sub>2</sub>O (+0.1% HCOOH); Flussrate: 1.0 mL/Min)



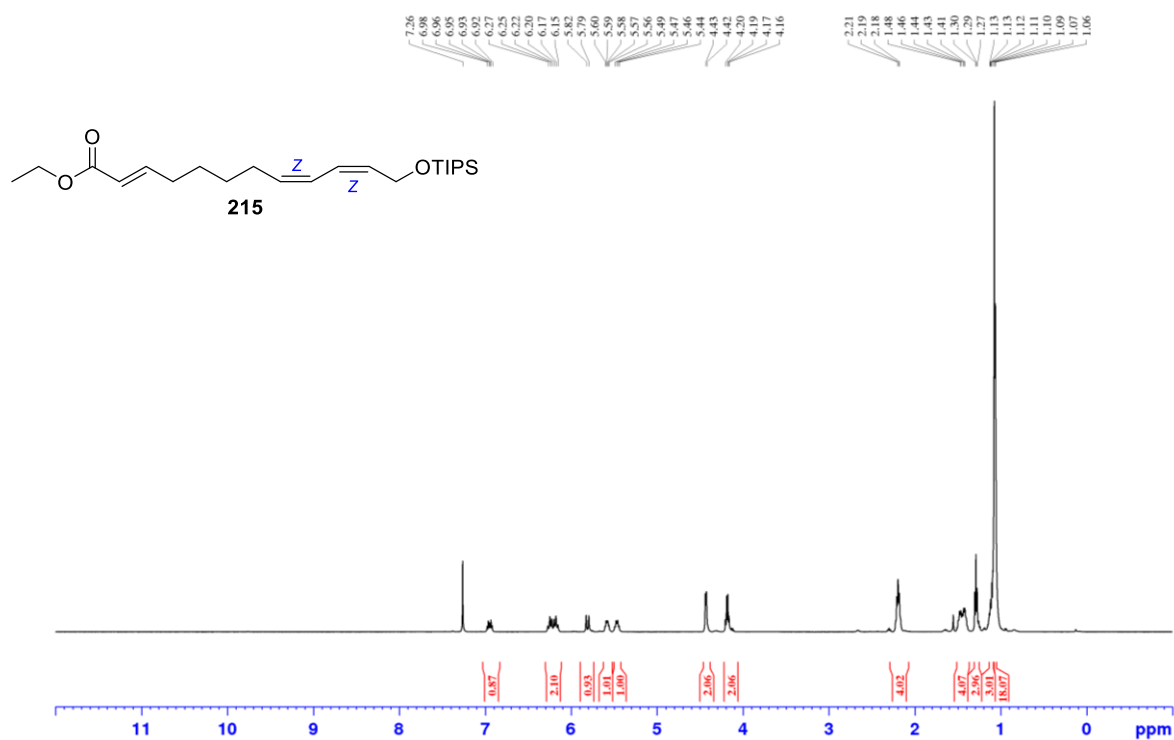
**Aldehyd *trans*-203**<sup>1</sup>H NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

## Aldehyd 223

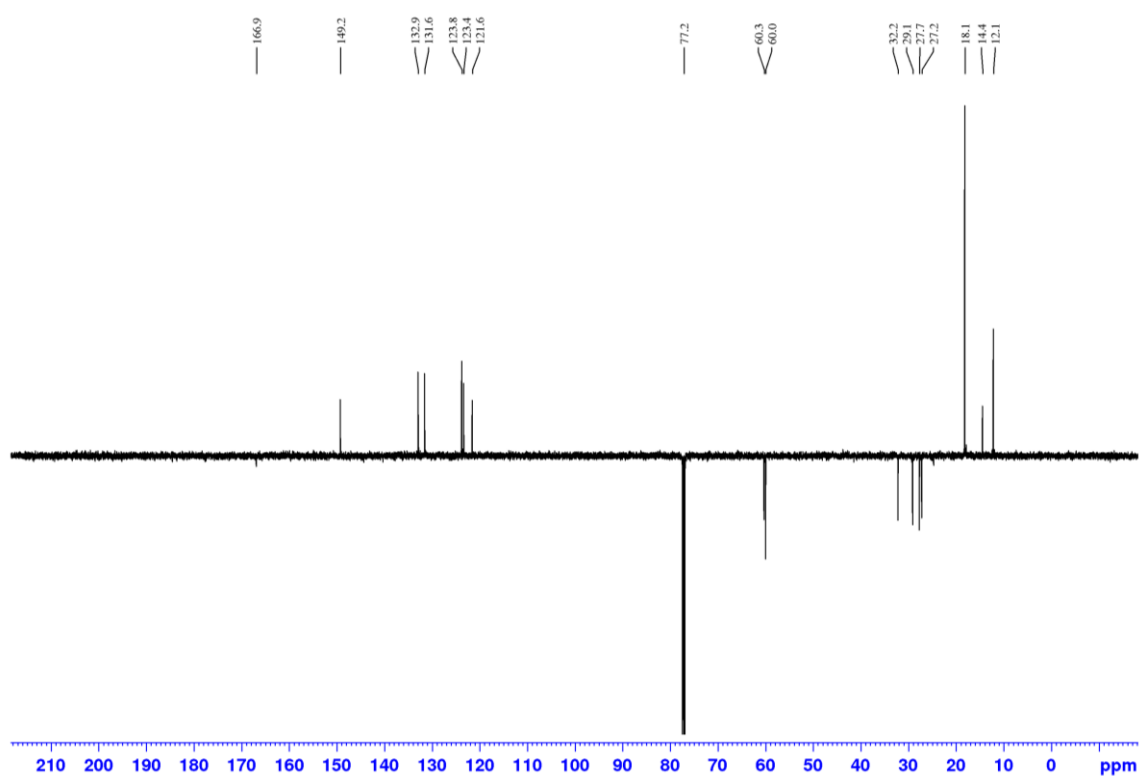
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

### Testsystem 215

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

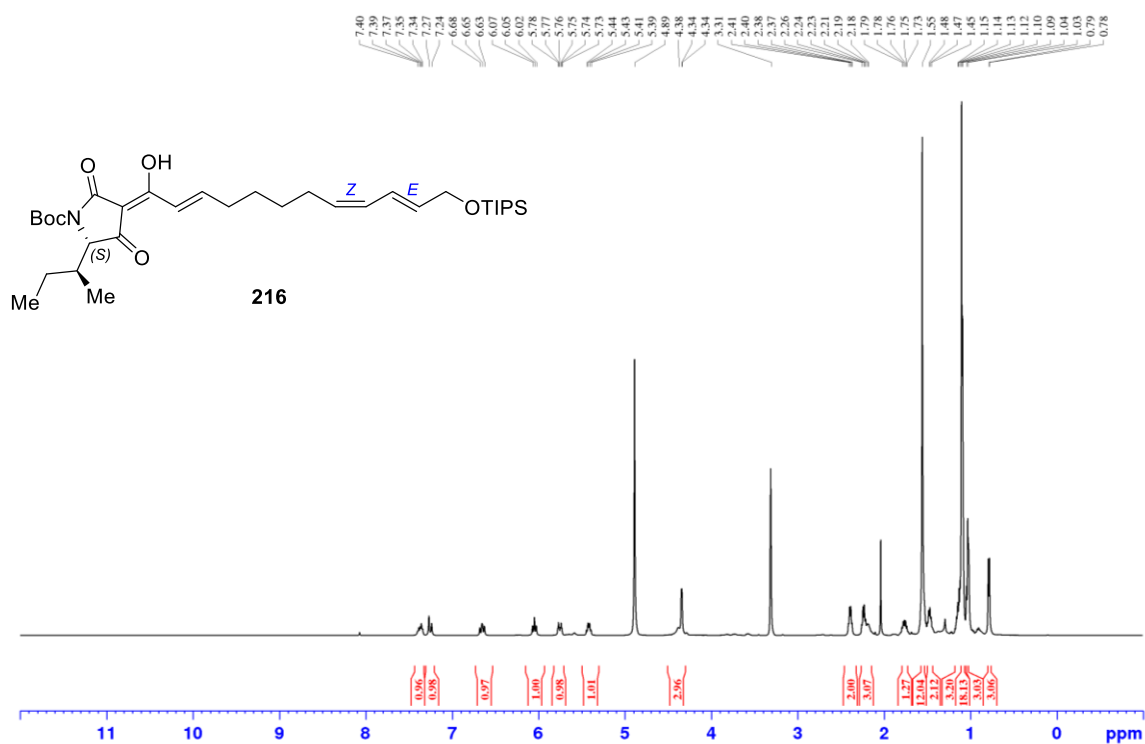
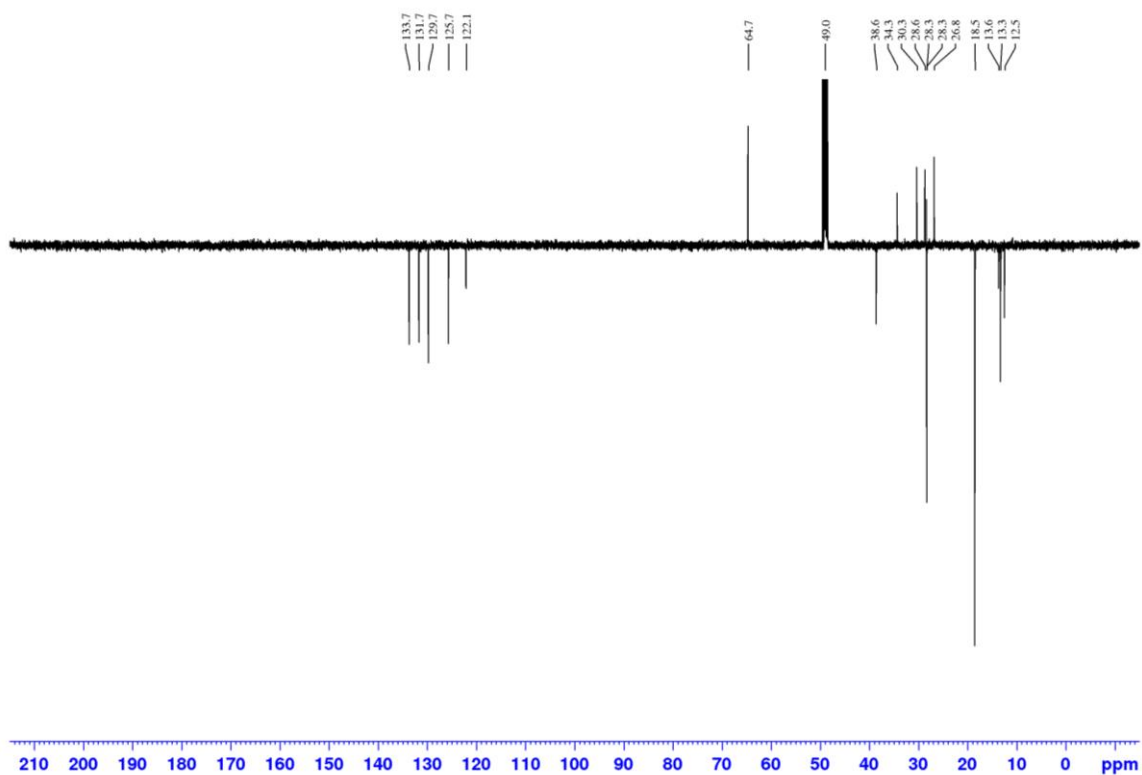


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

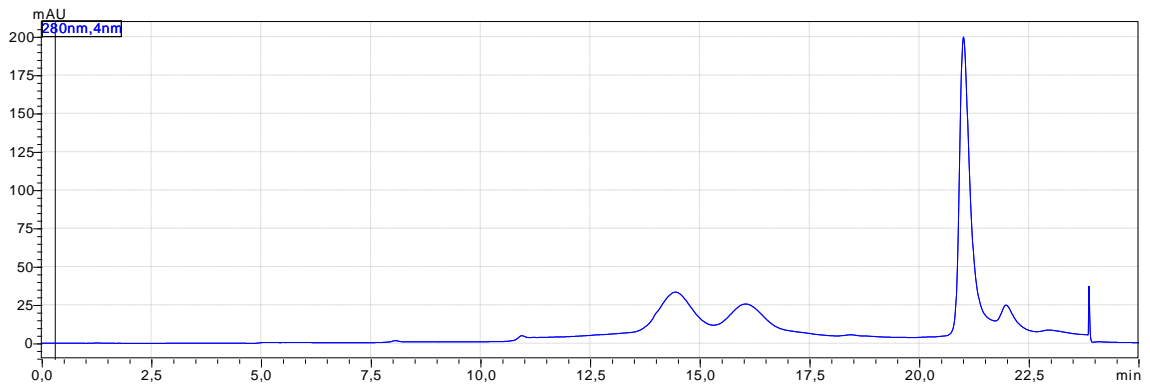




## Testsystem 216

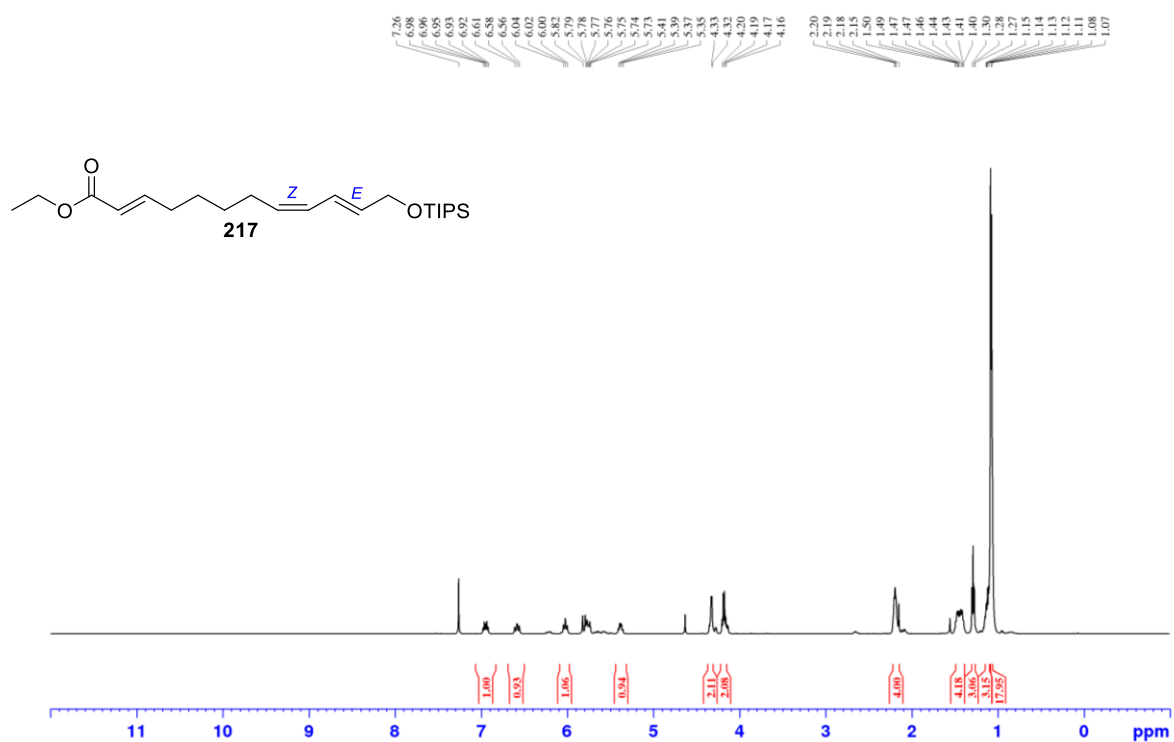
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

HPLC-Chromatogramm (Methode: 40% → 97% MeCN in H<sub>2</sub>O (+0.1% HCOOH); Flussrate: 1.0 mL/Min)

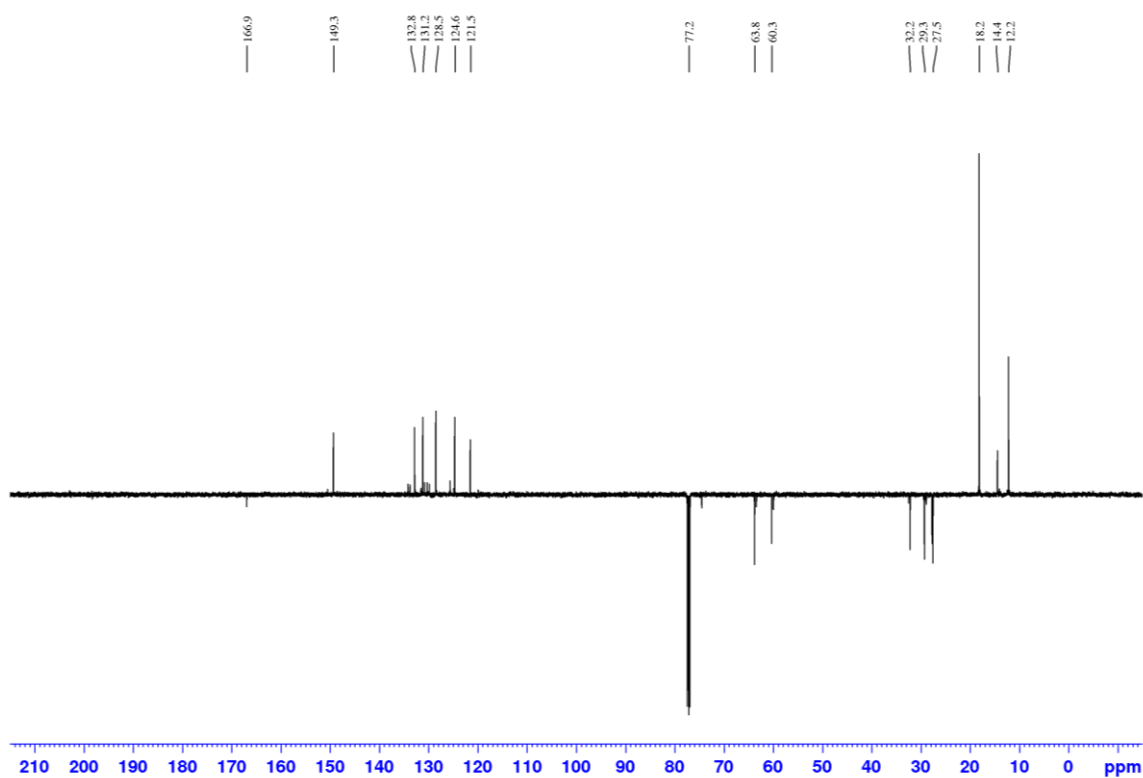


**Testsystem 217**

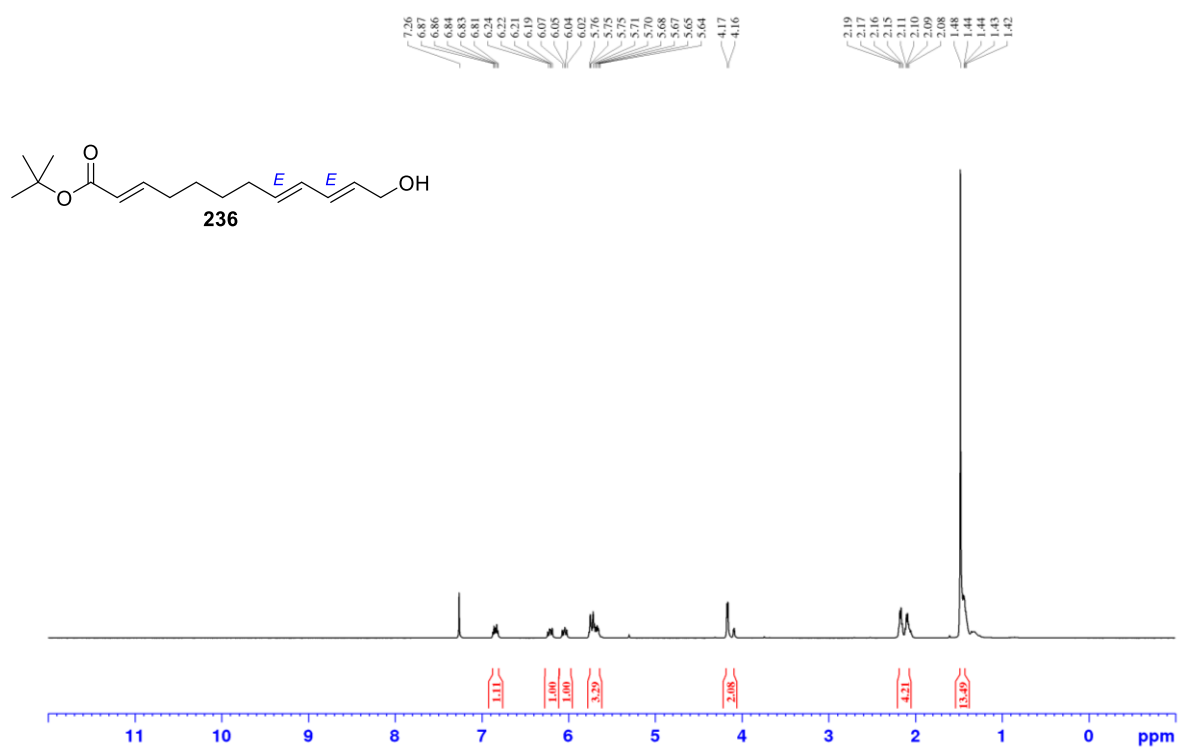
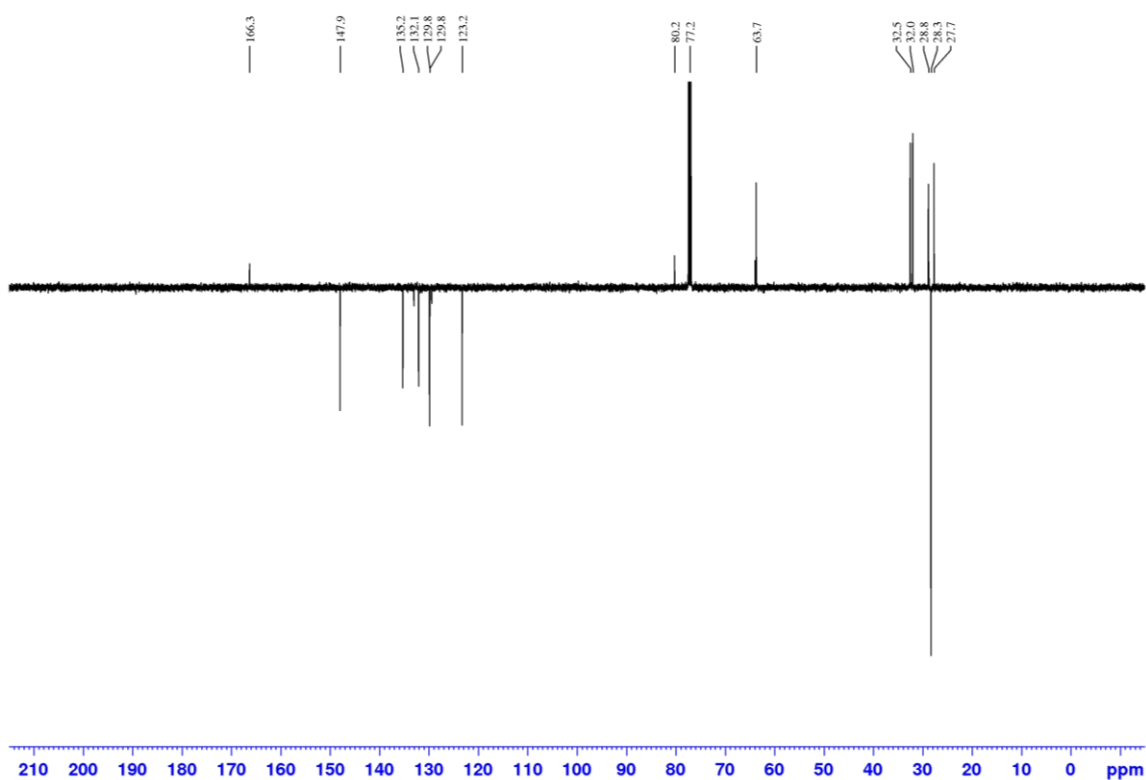
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

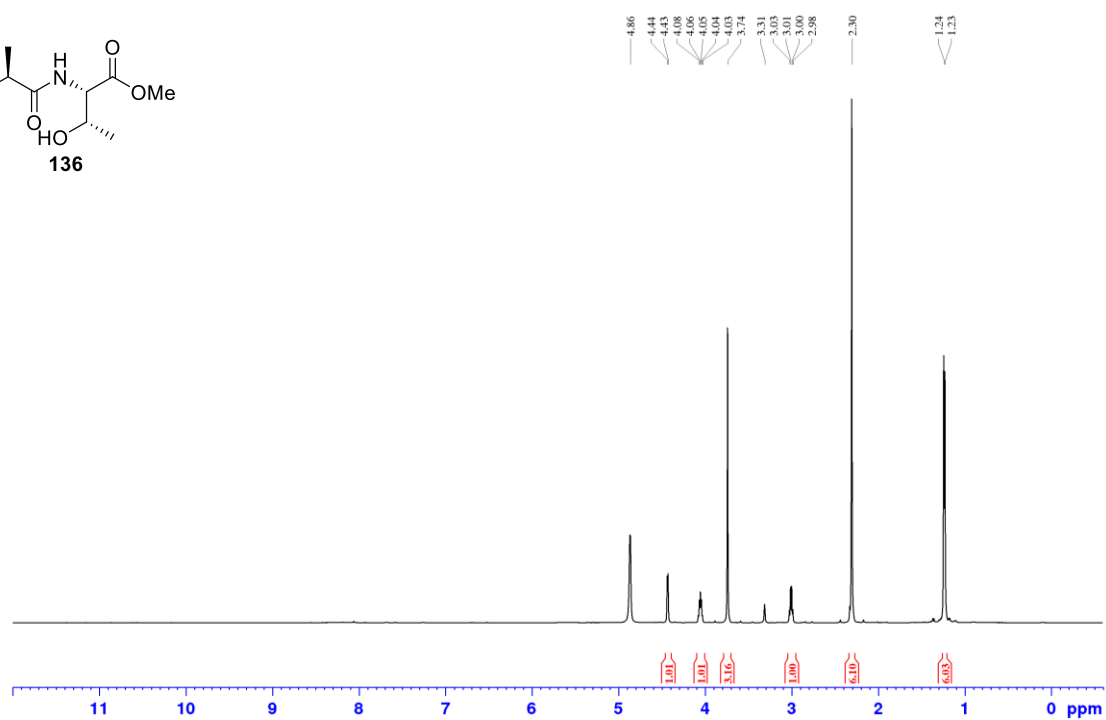
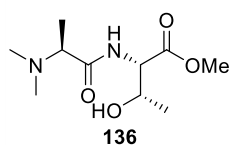
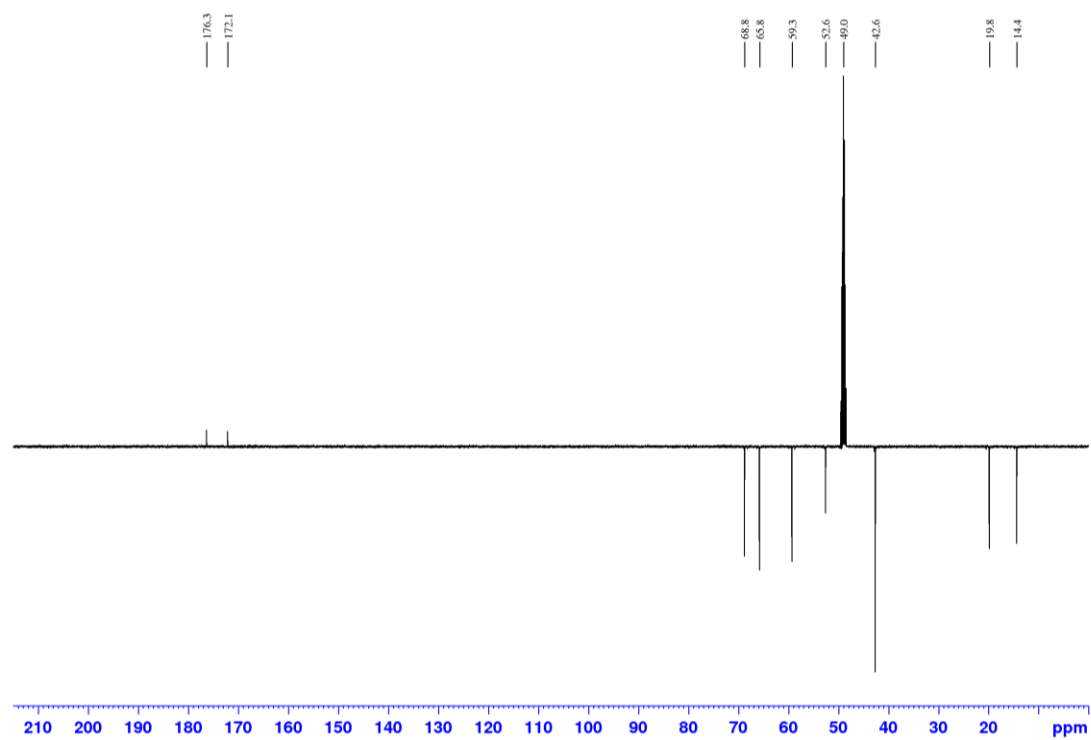


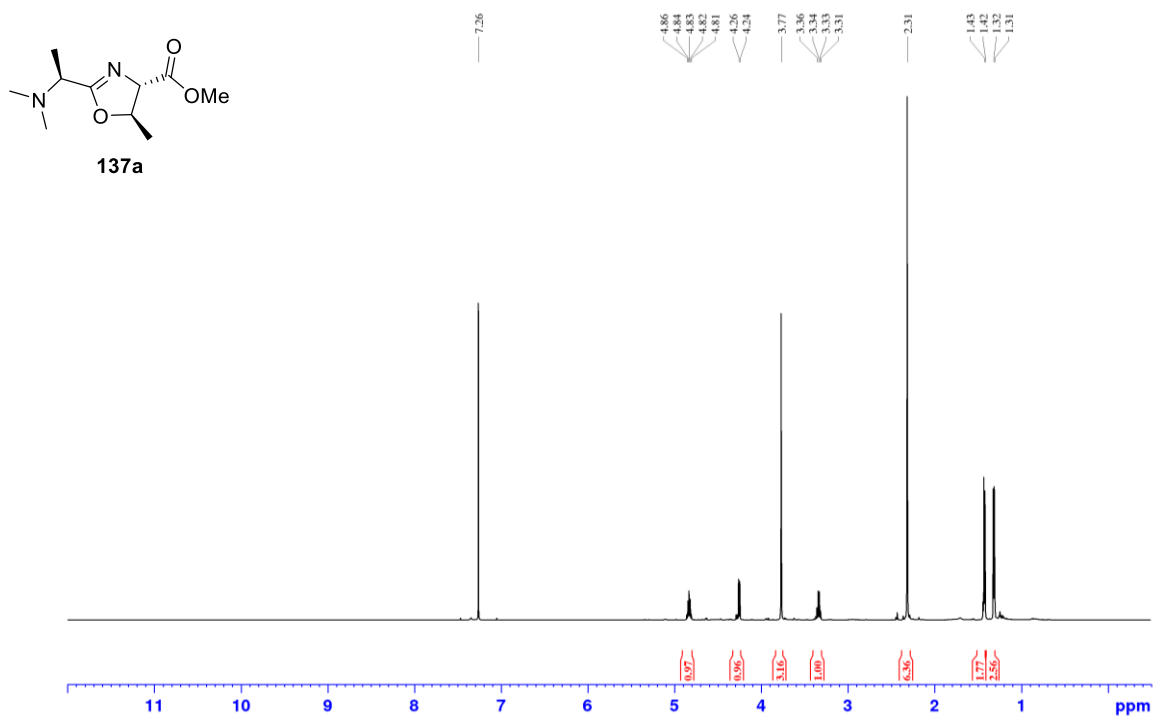
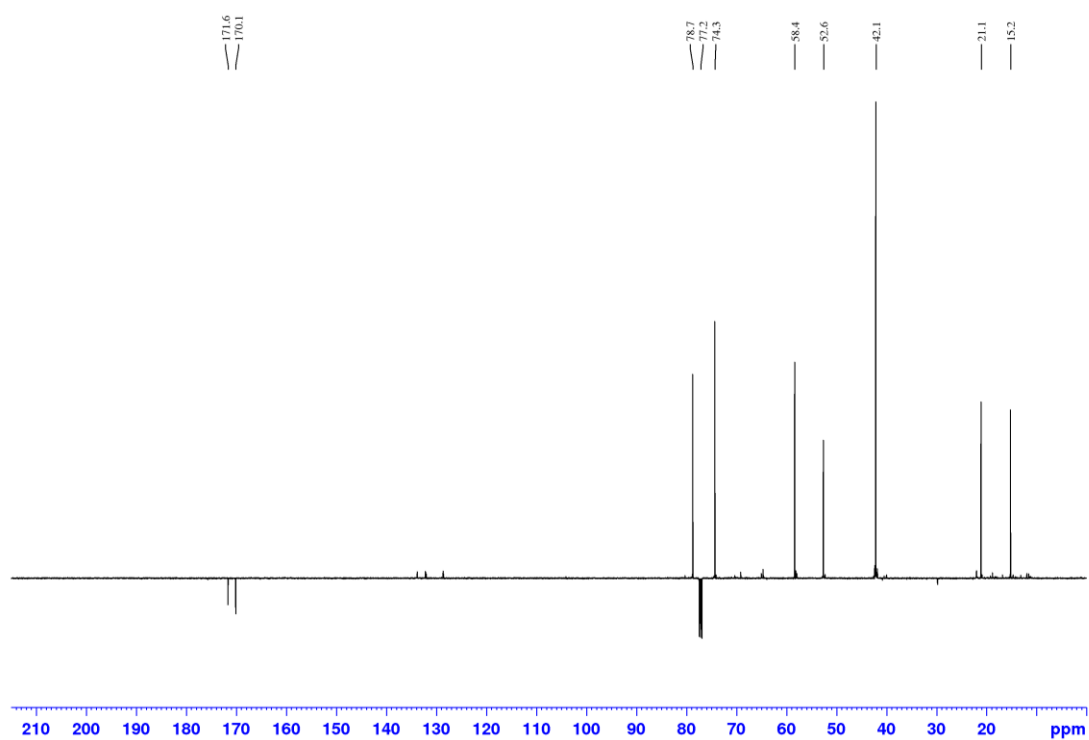
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

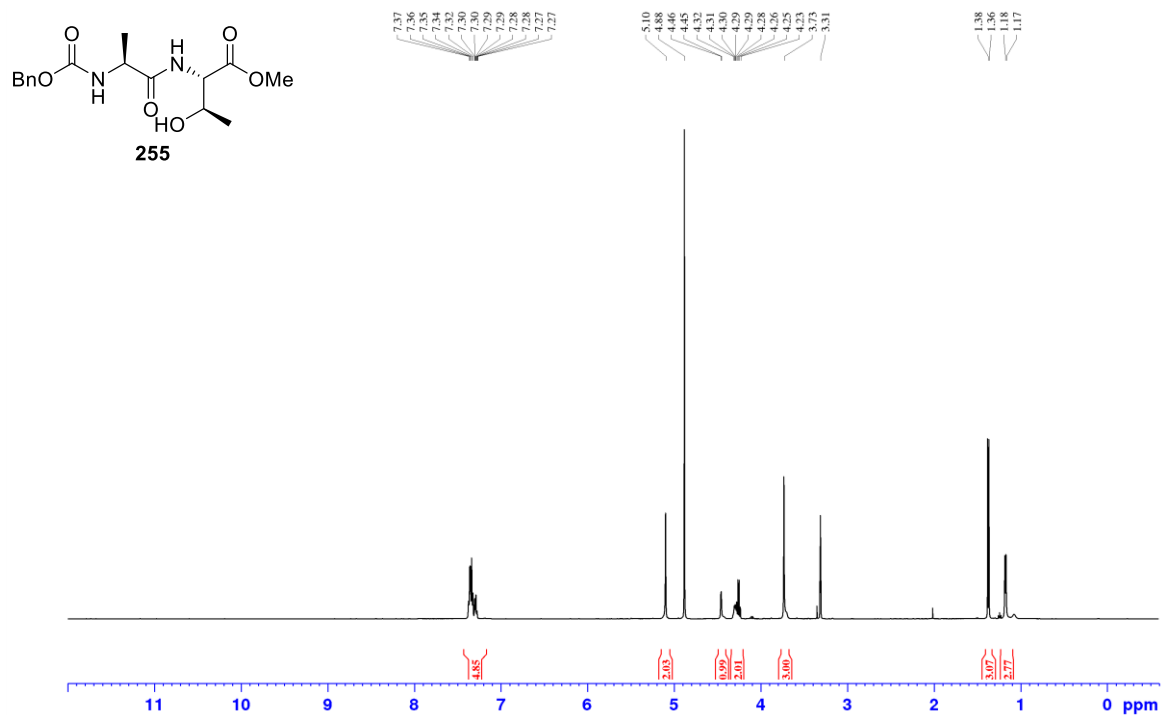
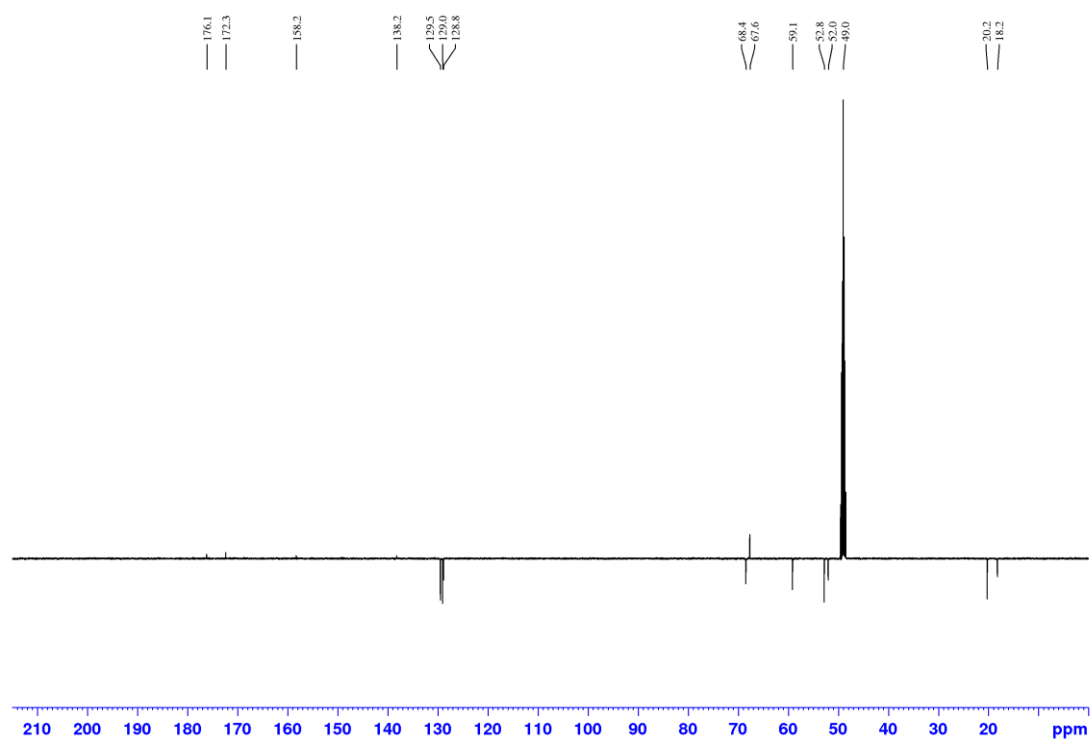


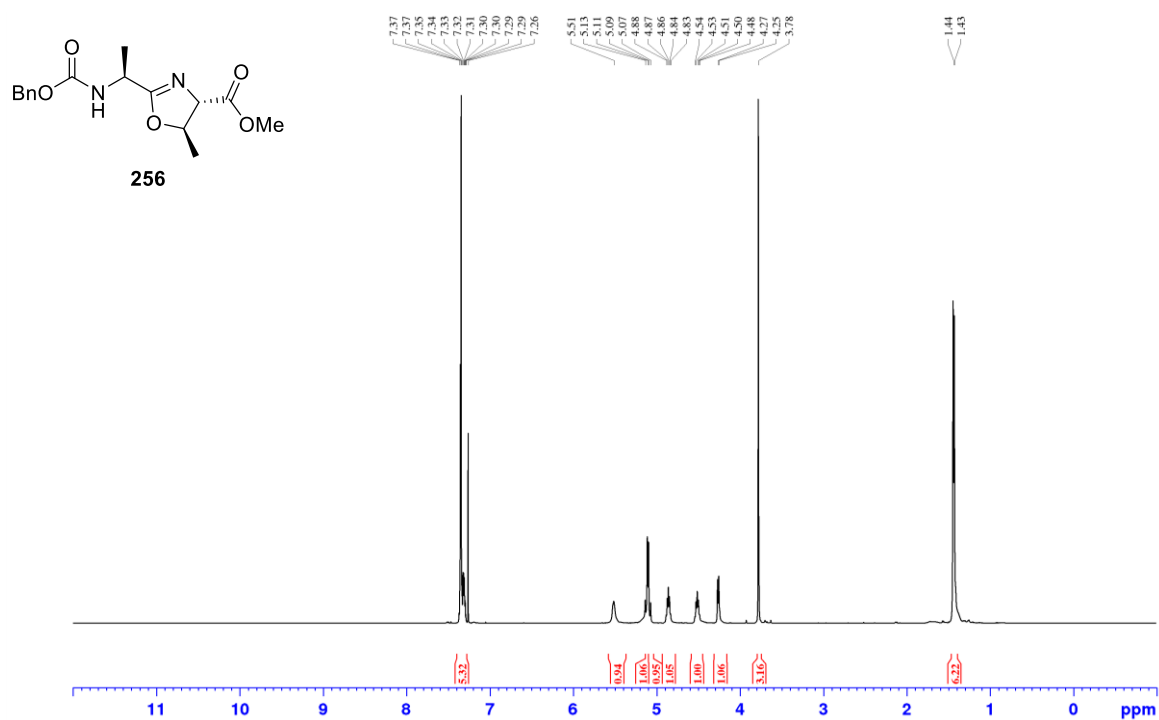
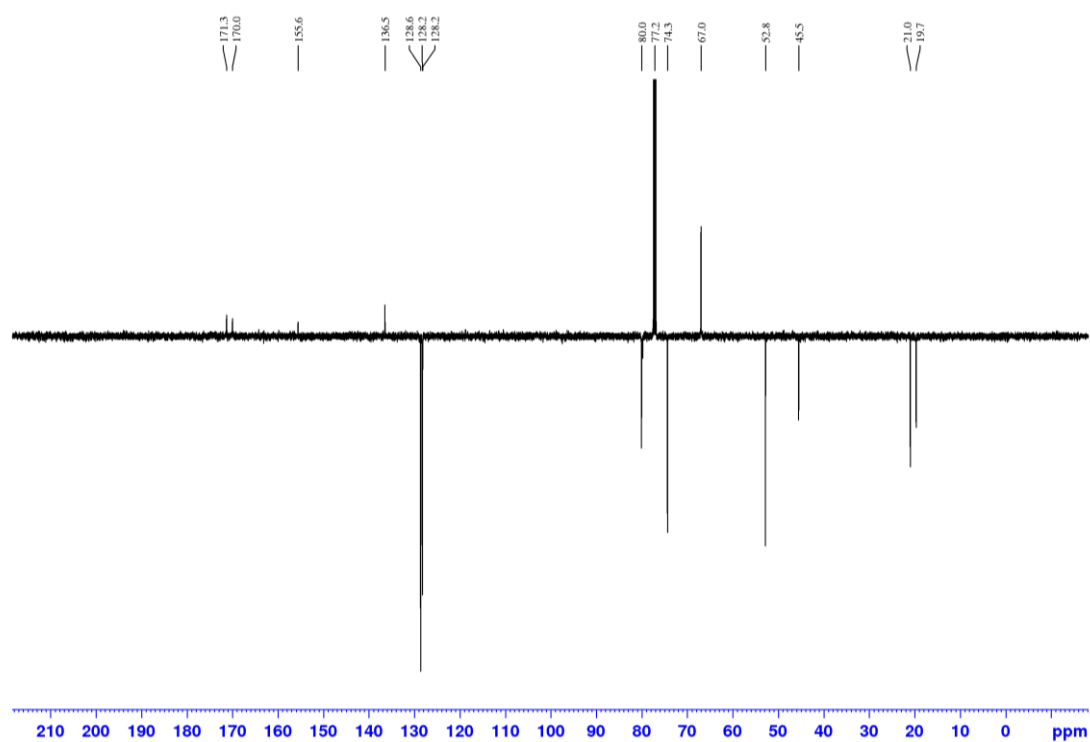
## Testsystem 236

 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

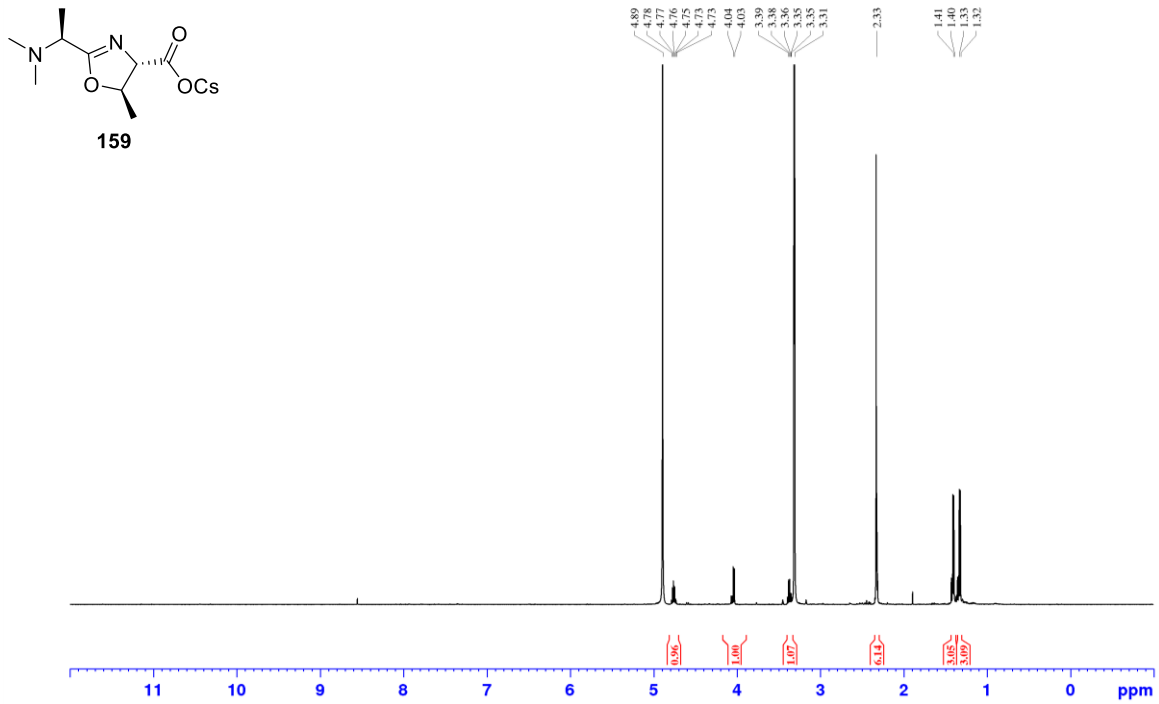
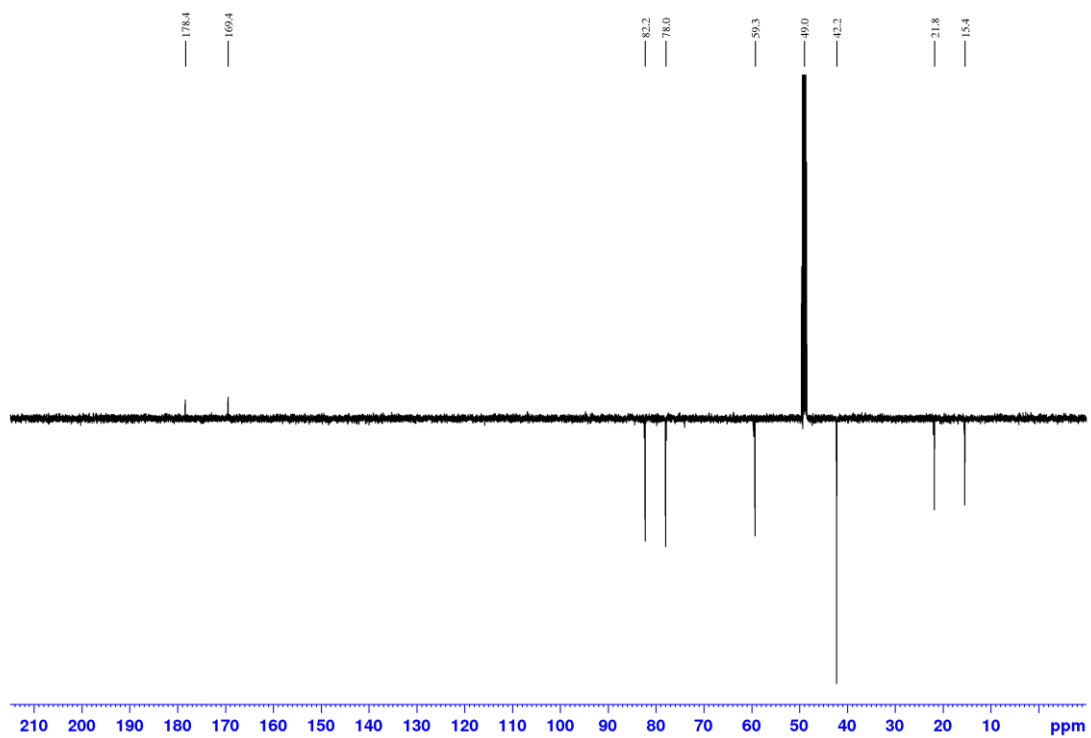
**Dipeptid 136** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Oxazolinmethylester 137a** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

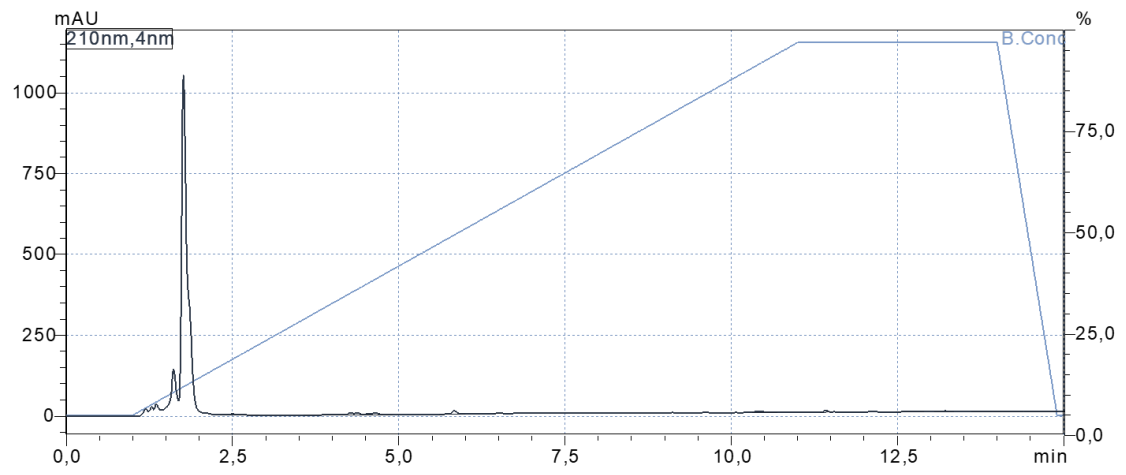
**Dipeptid 255** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

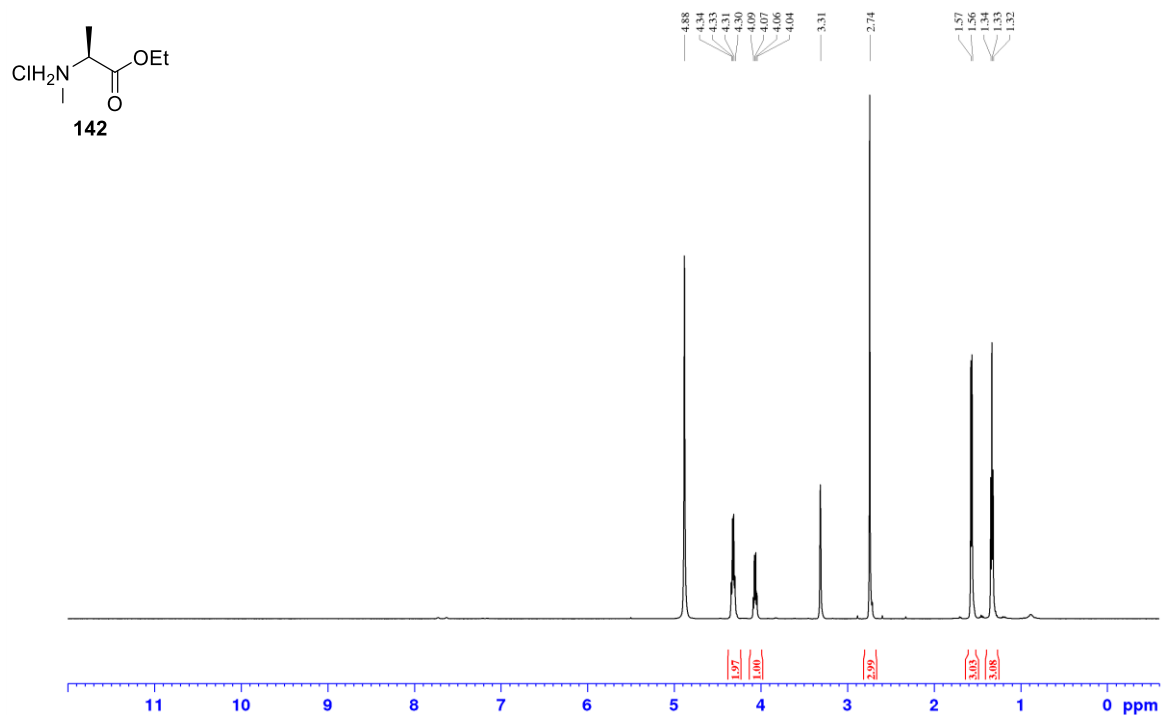
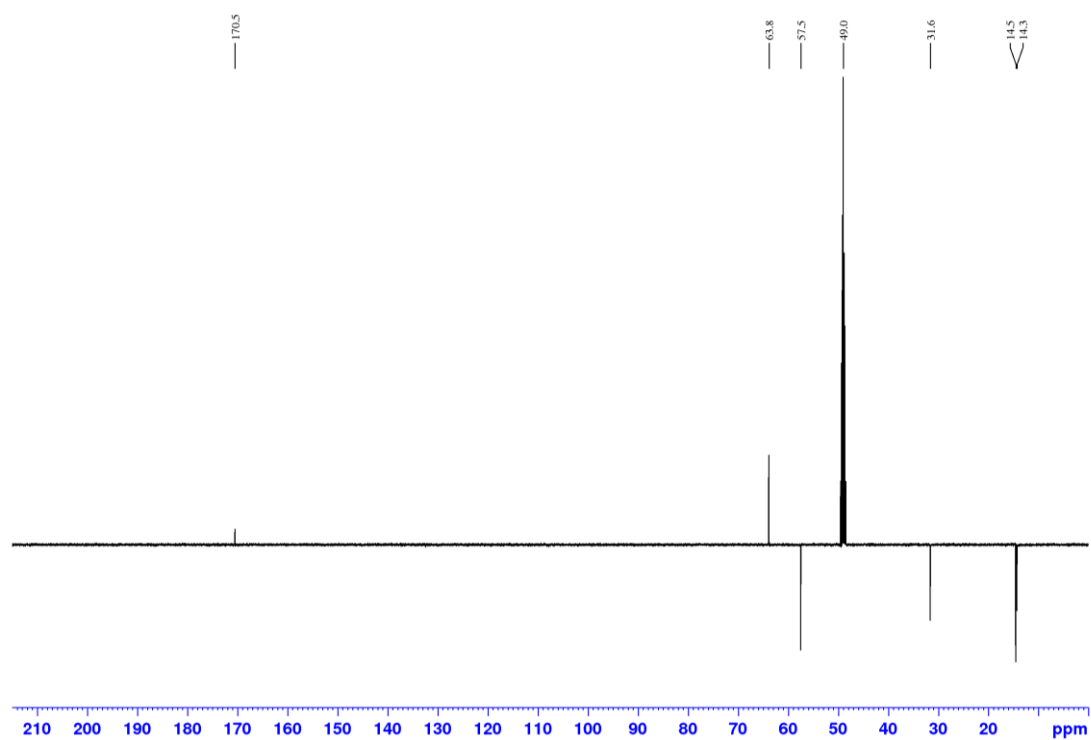
**N-Cbz-Oxazolinmethylester 256**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**Cäsium-Salz 159**

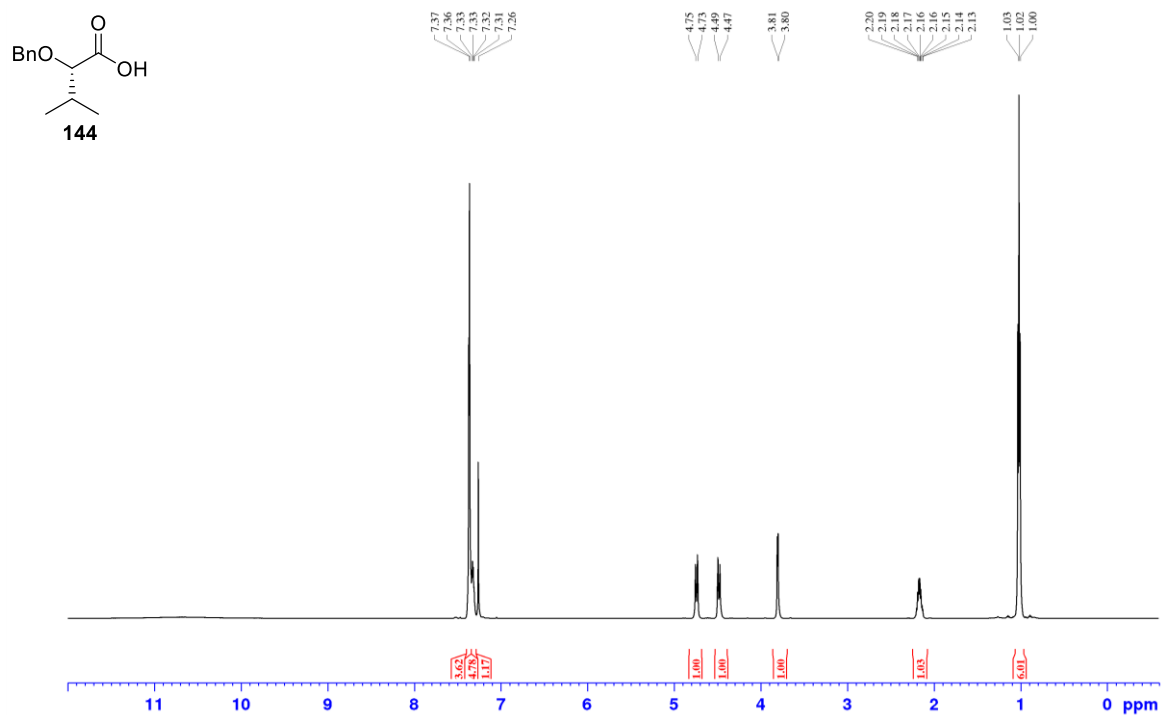
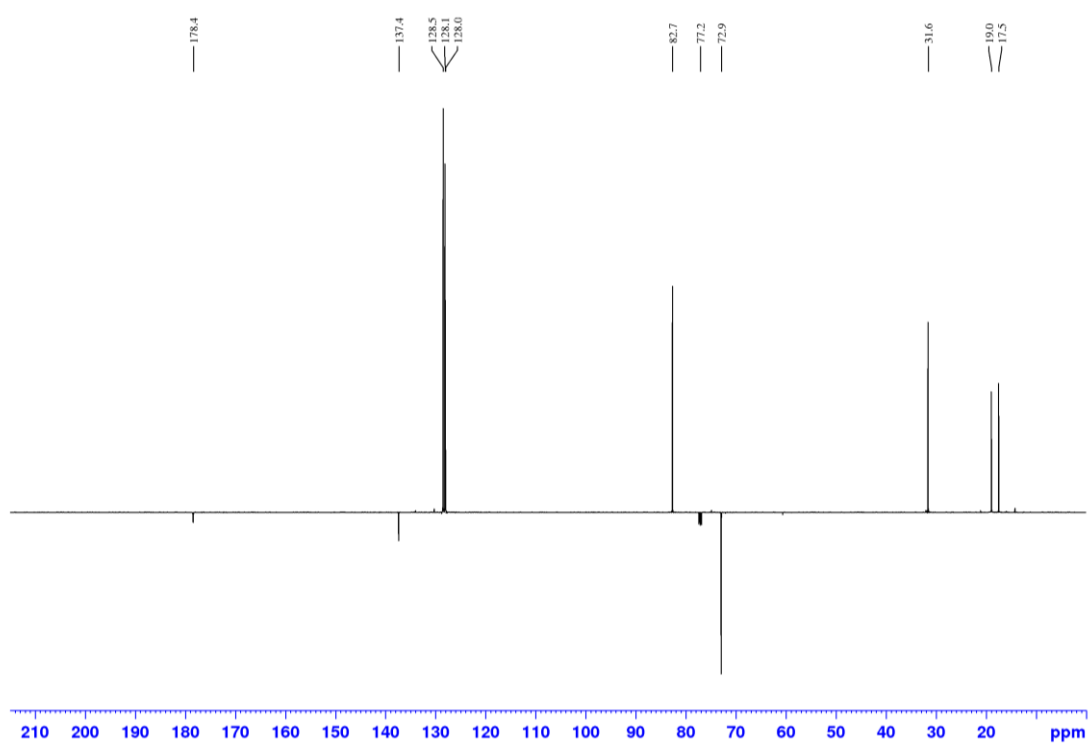


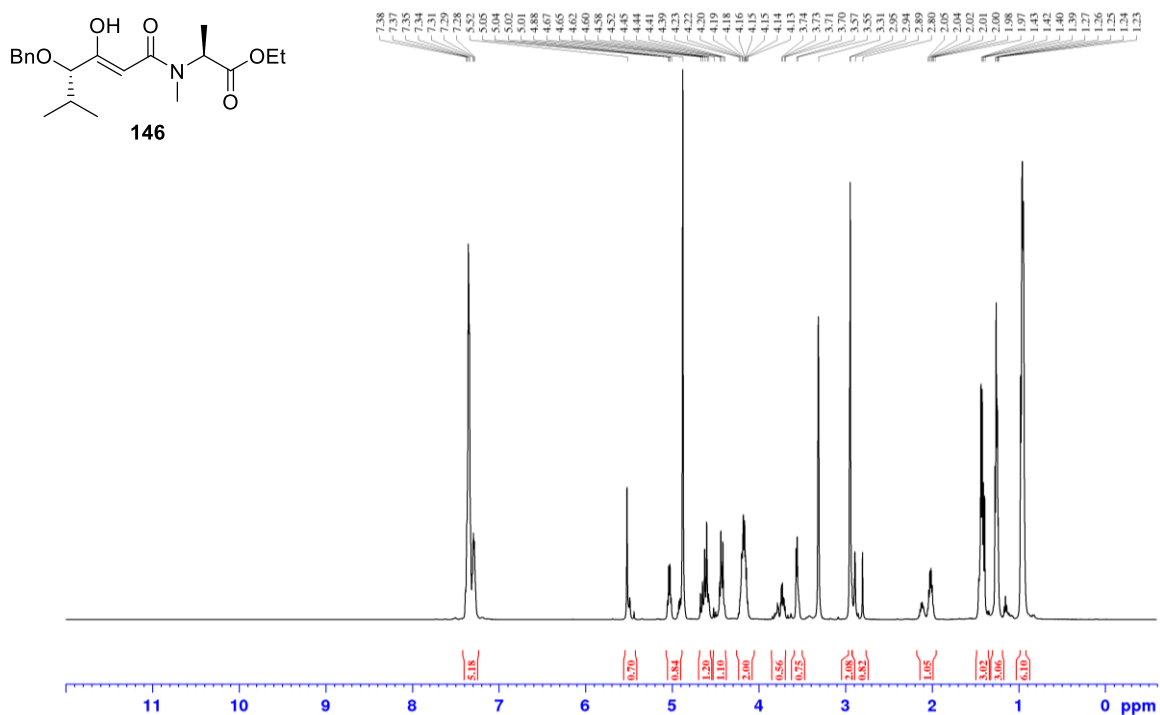
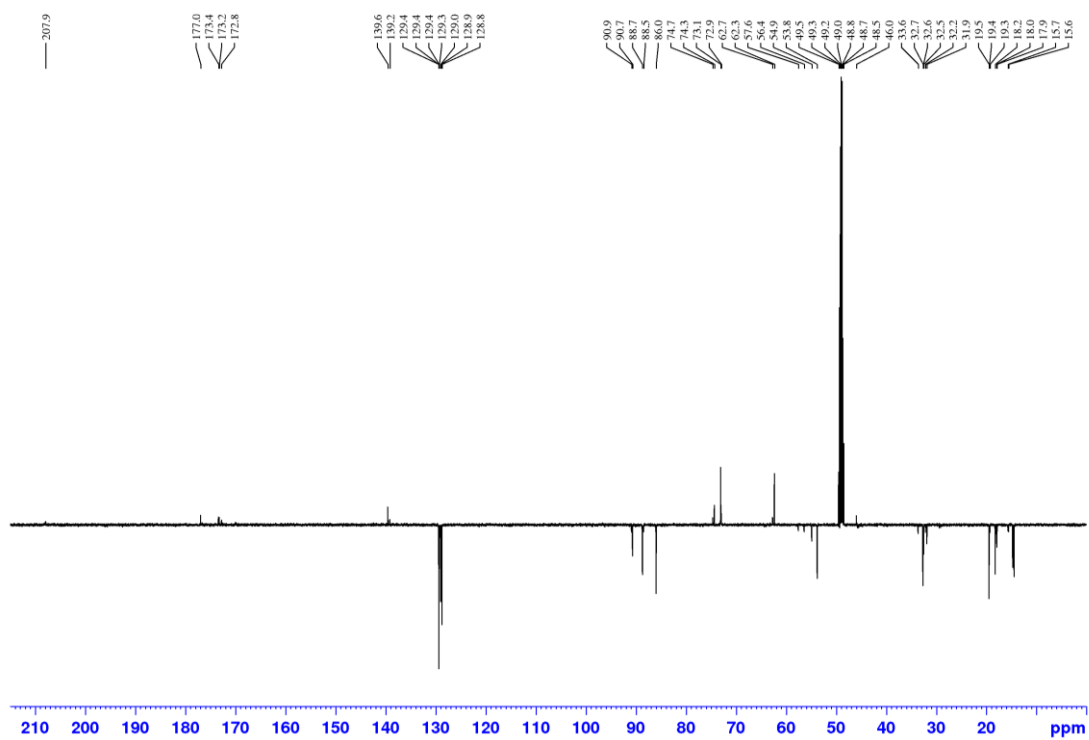
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

HPLC-Chromatogramm (Methode: 5% → 97% MeCN in  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.1%  $\text{HCOOH}$ ); Flussrate: 1.0 mL/Min)

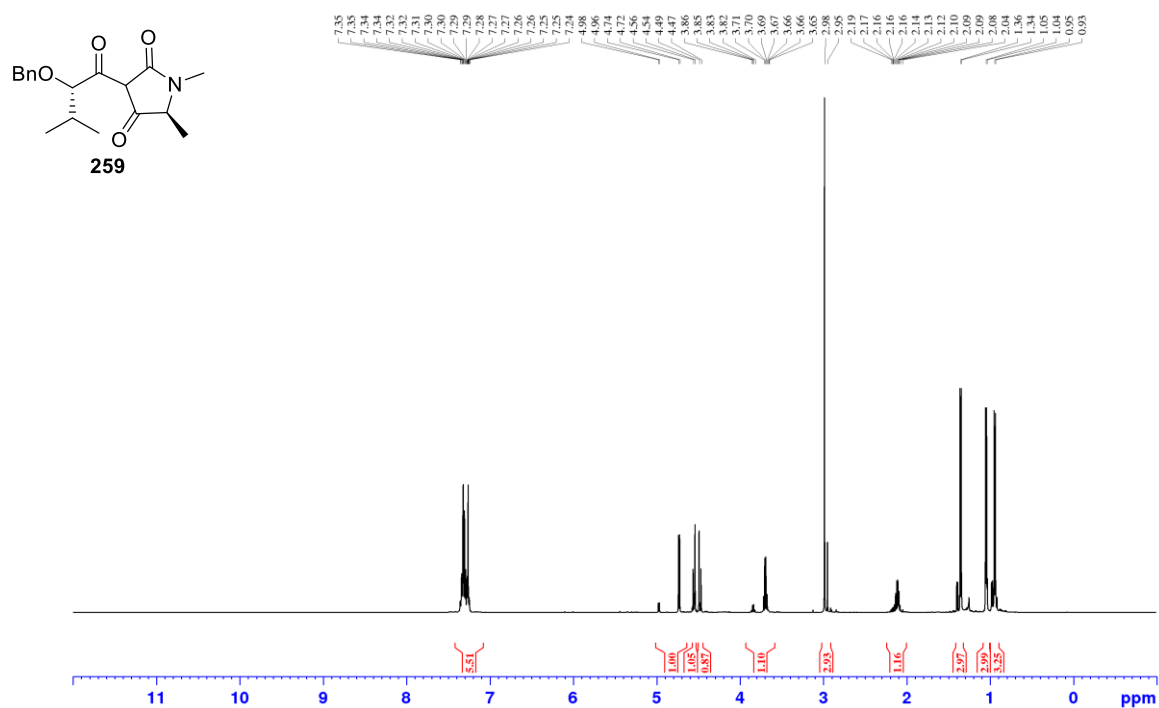
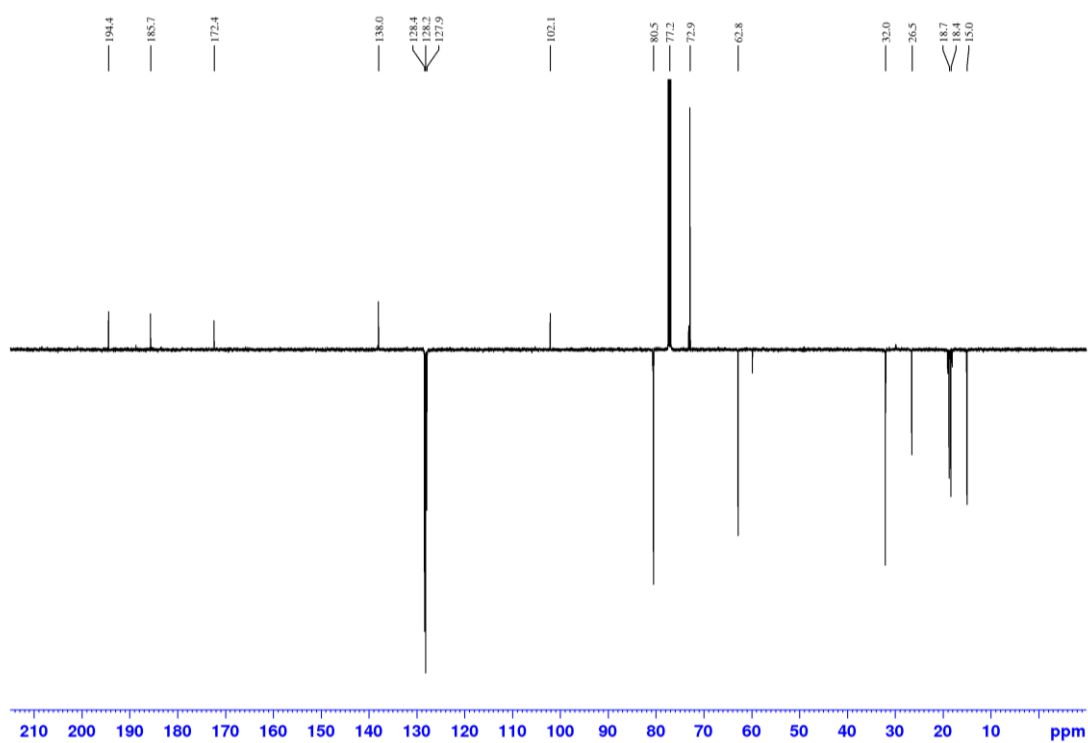


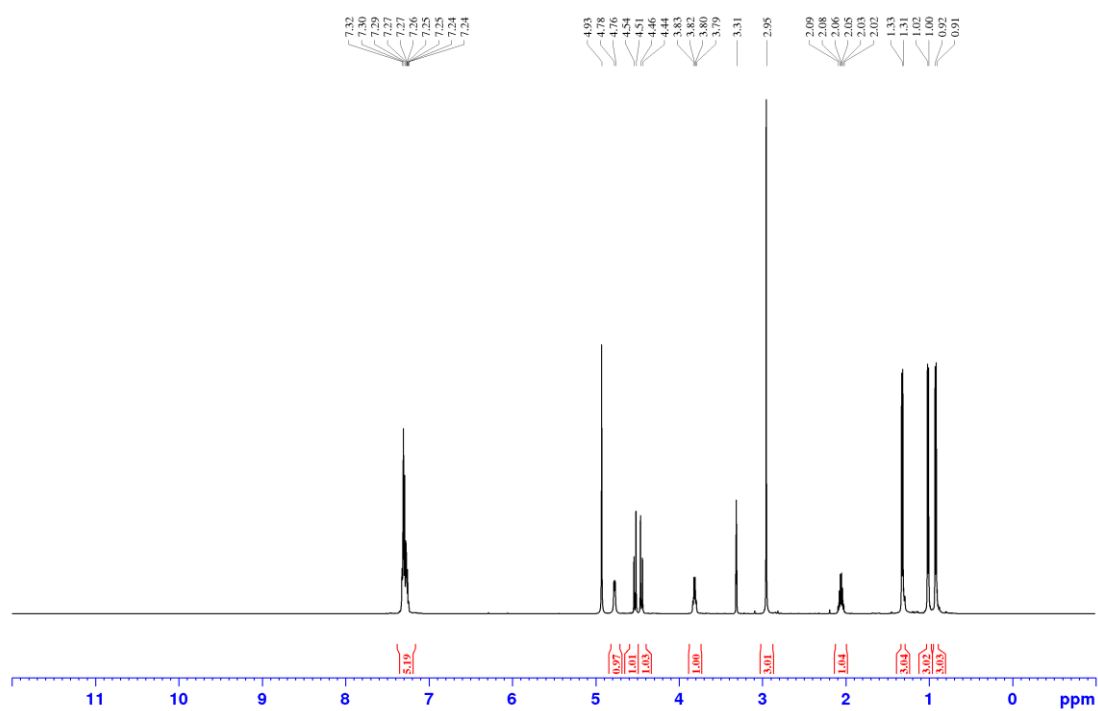
**N-Methyl-alaninethylesterhydrochlorid 142** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

**(S)-3-Benzyloxy-3-methylbutansäure 144** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

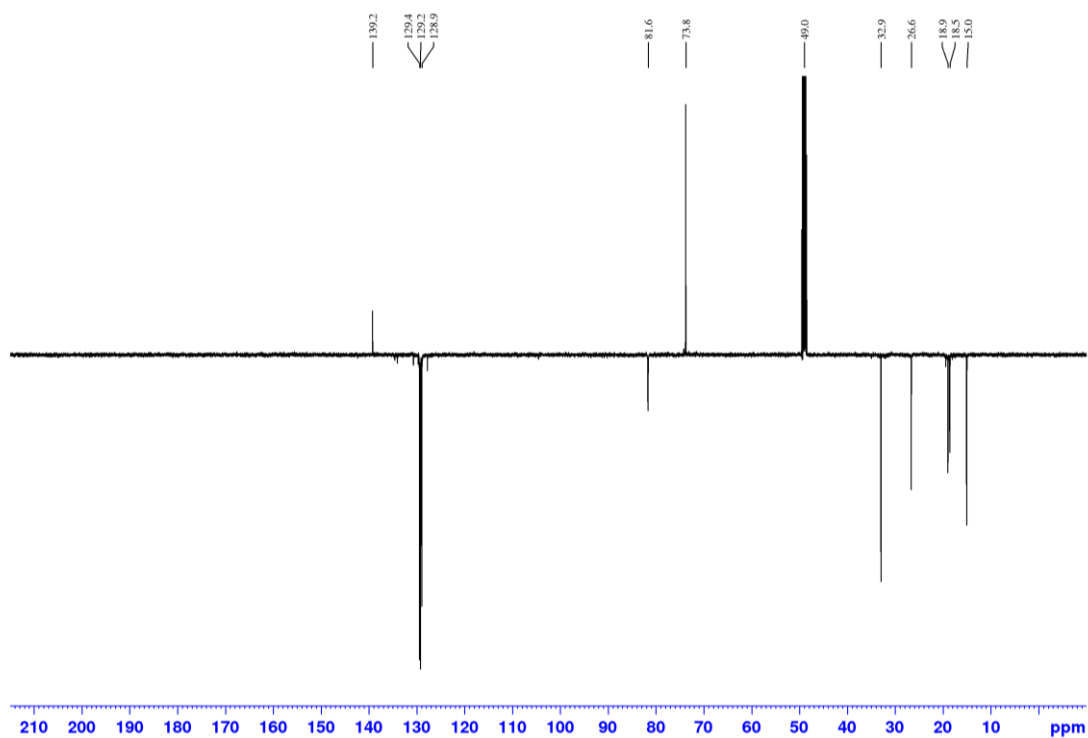
**Benzyl-geschütztes  $\beta$ -Ketoamid 146** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

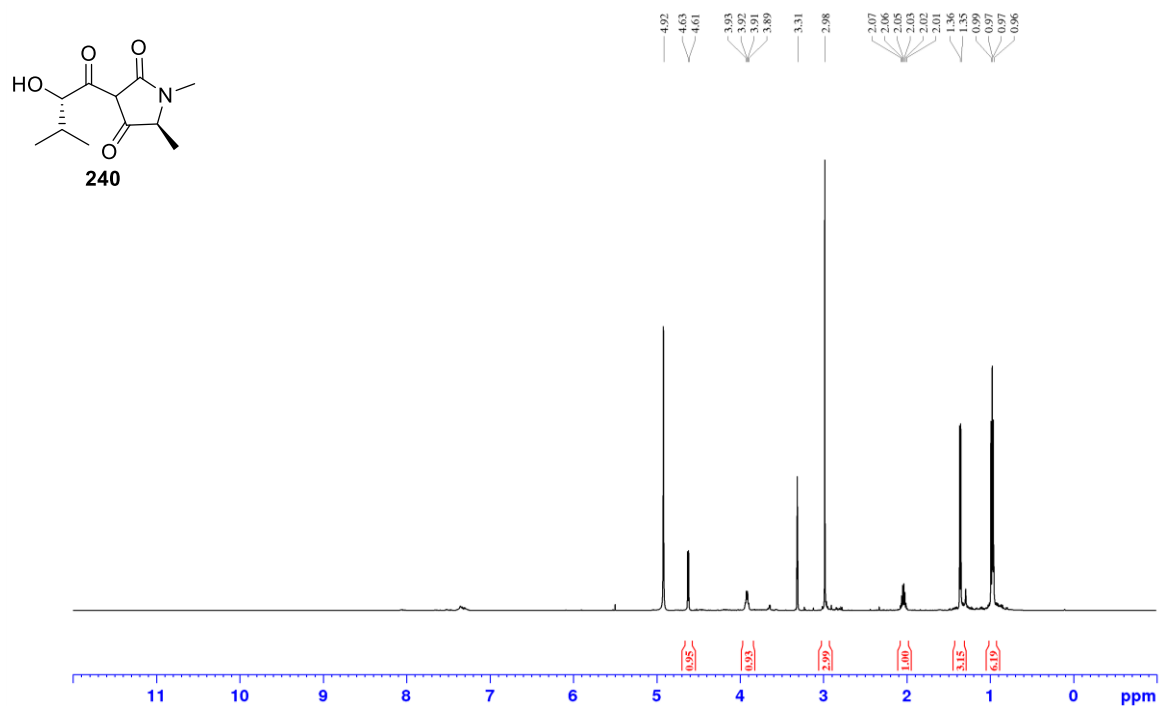
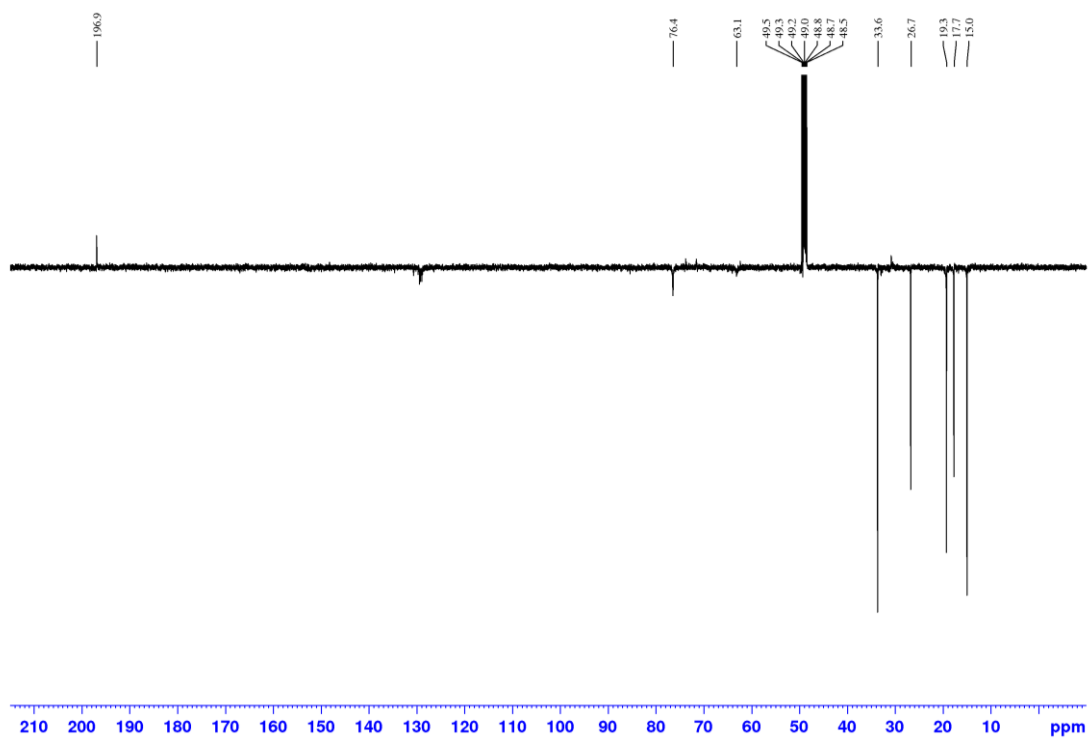
## Benzyl-geschützte 3-Acyltetramsäure 259

 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )



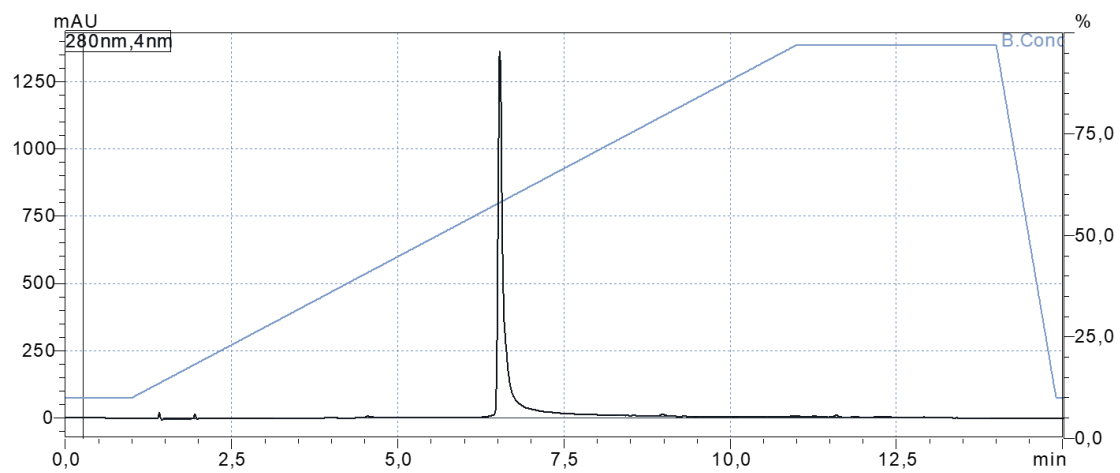
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)



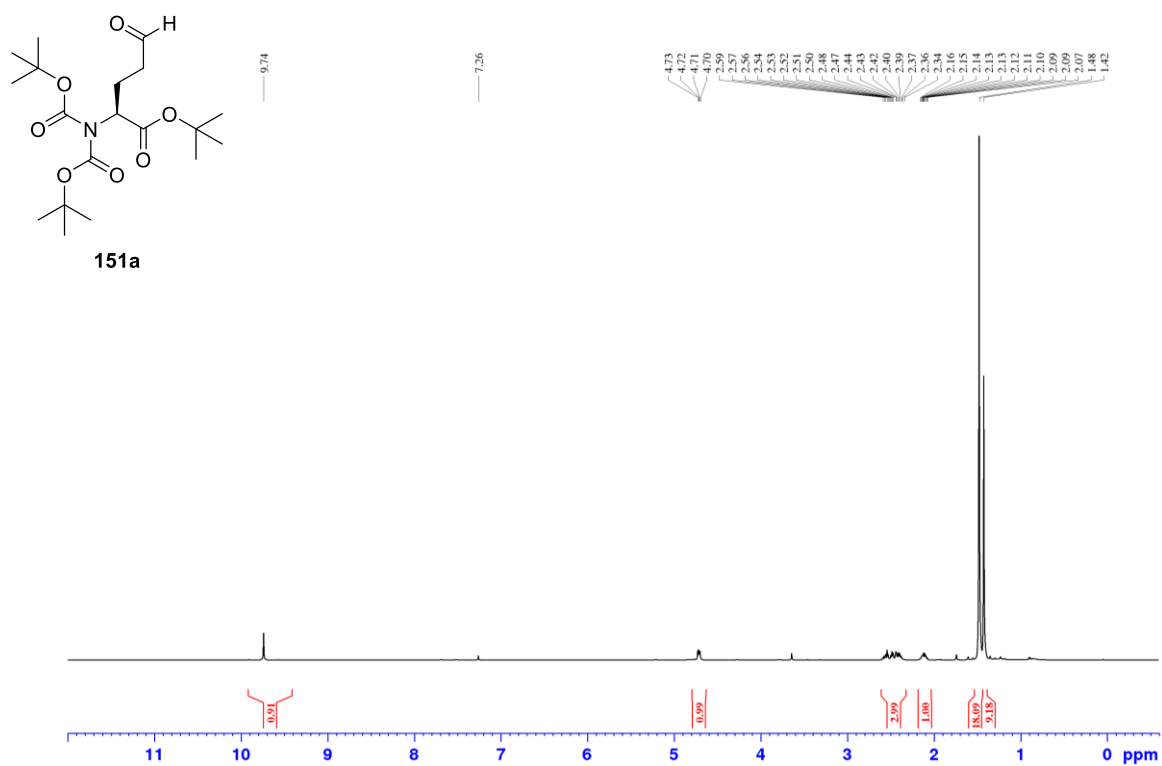
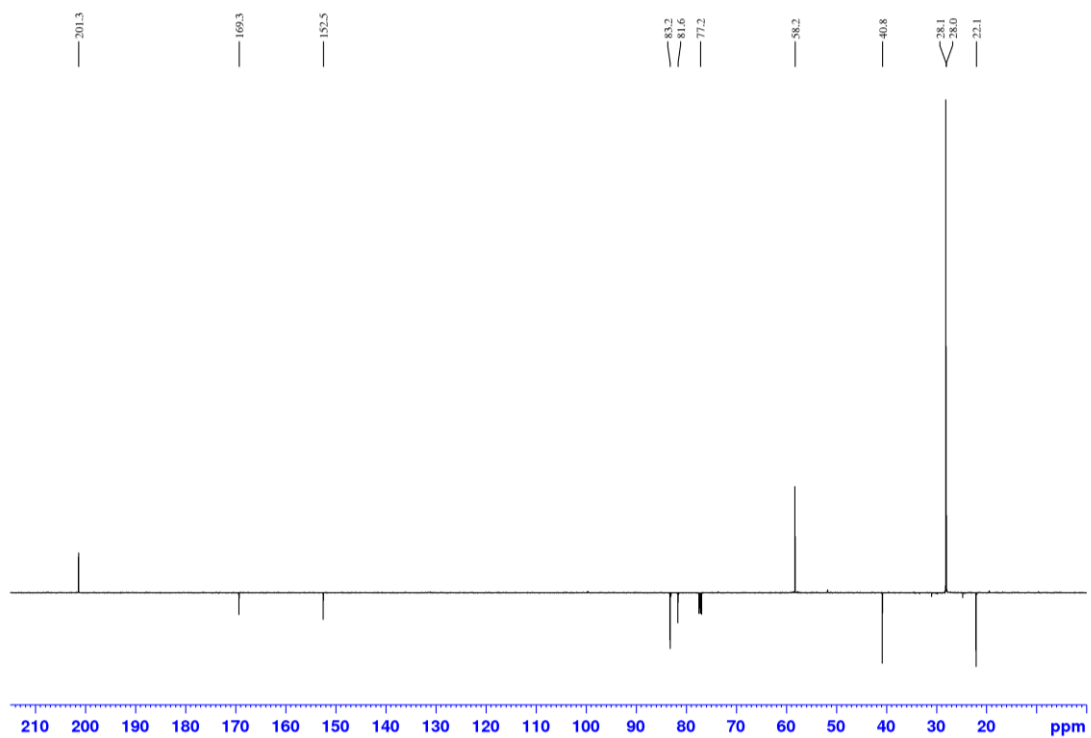
**3-Acyltetramsäure 240** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

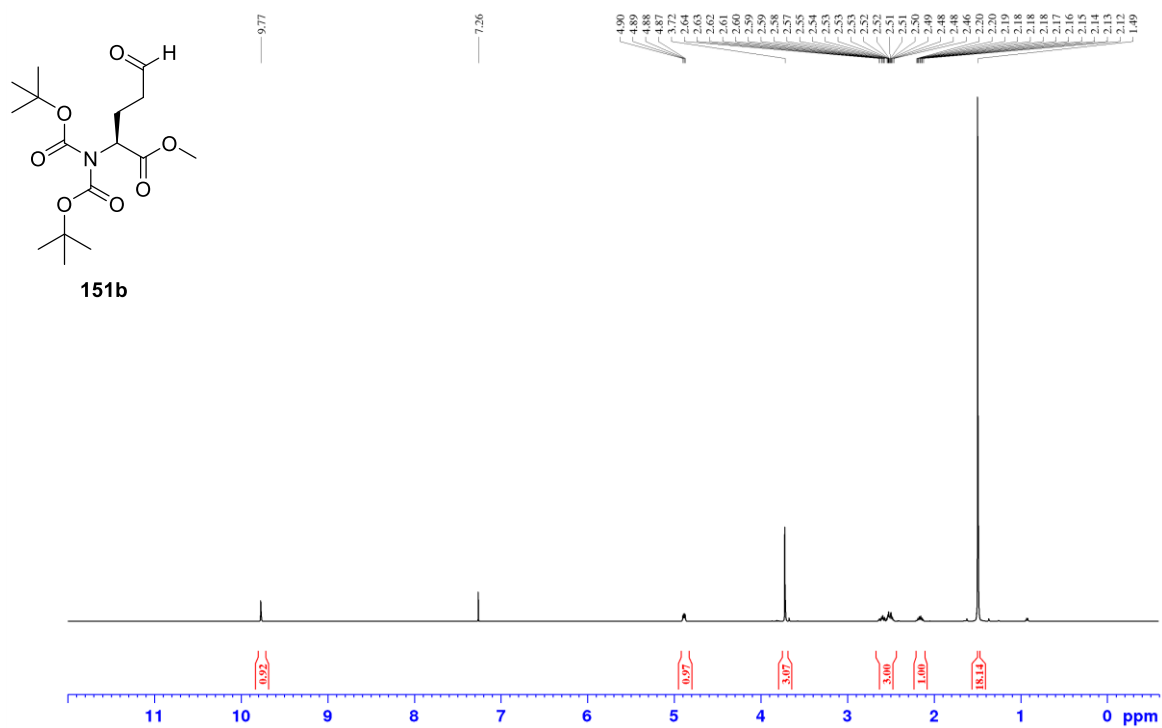
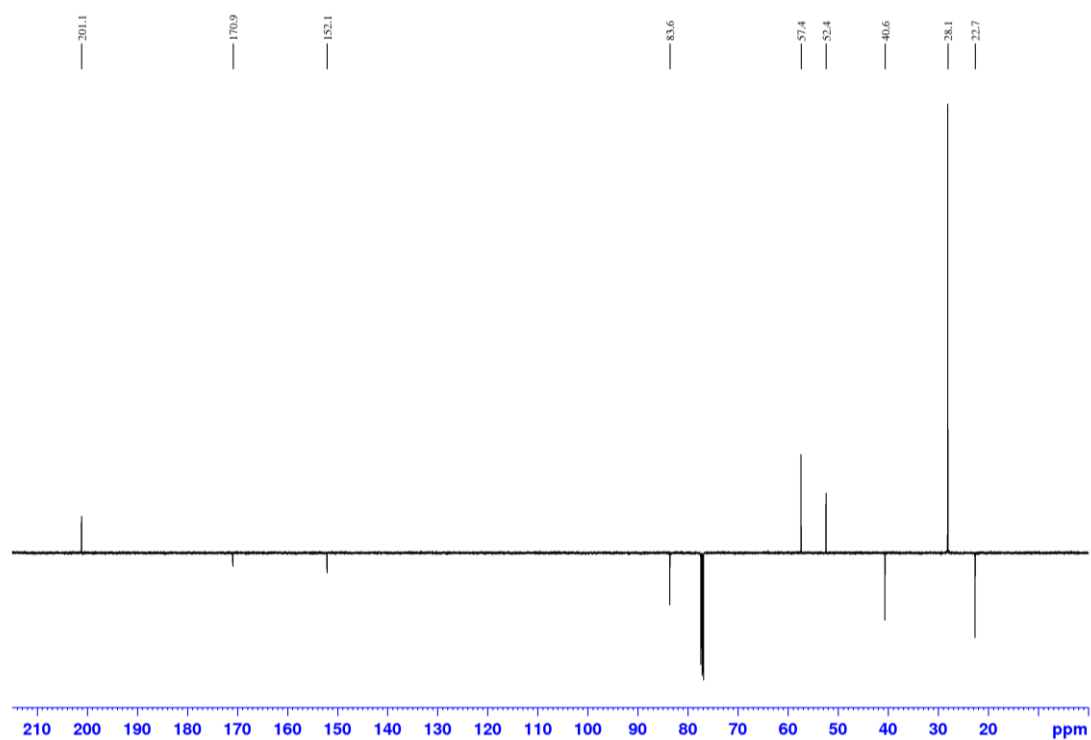


HPLC-Chromatogramm (Methode: 10% → 97% MeCN in H<sub>2</sub>O (+0.1% HCOOH); Flussrate: 1.0 mL/Min).

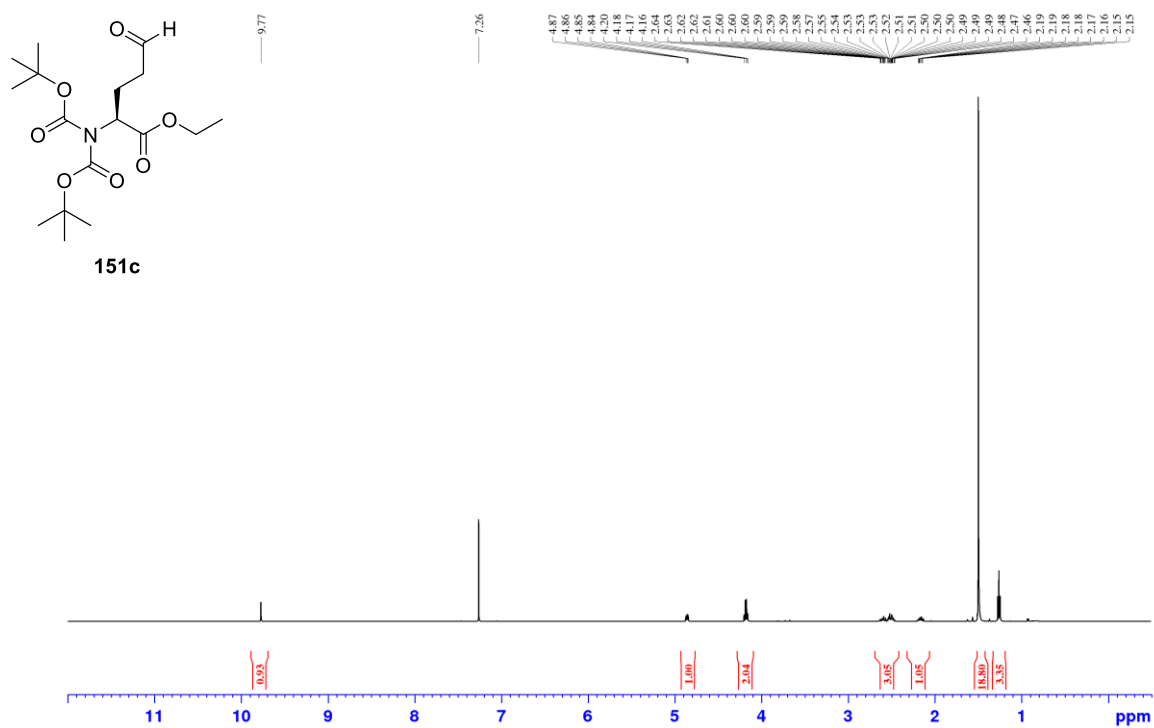
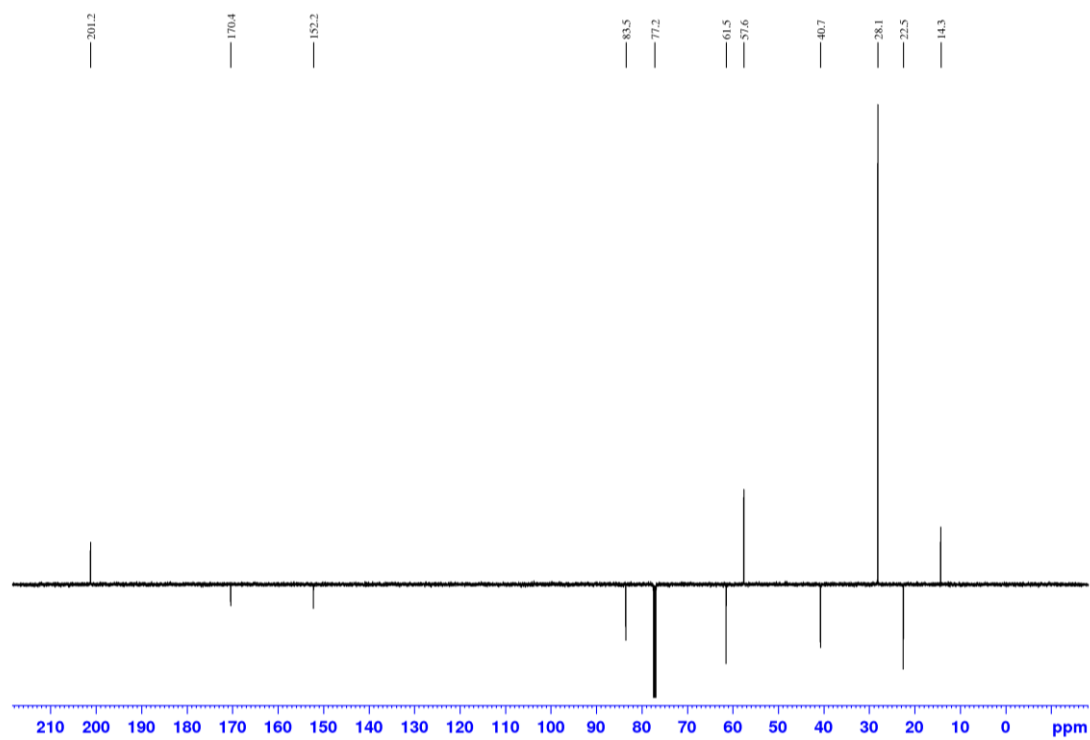


## Aldehyd 151a

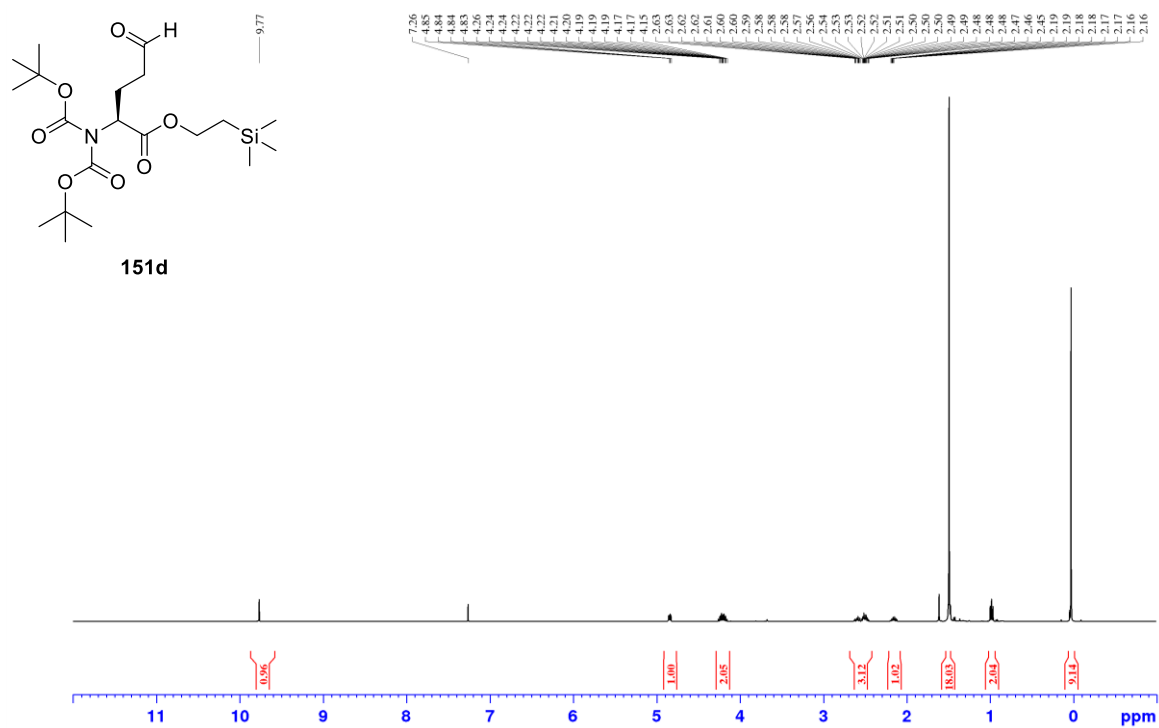
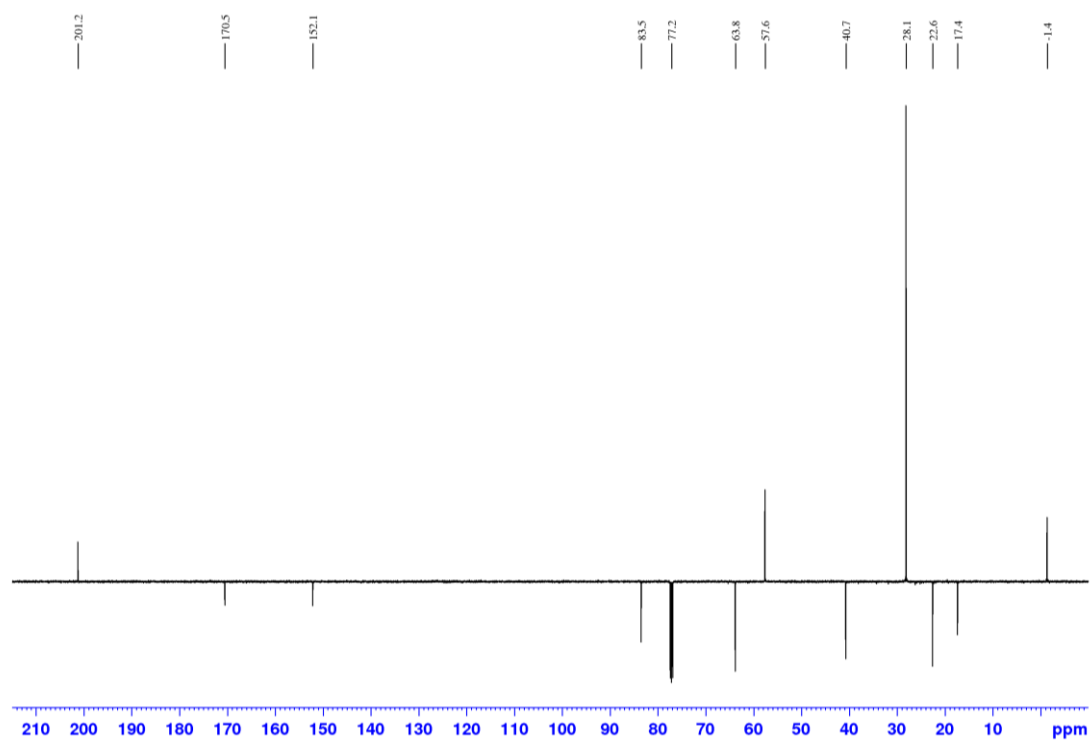
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Aldehyd 151b** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## Aldehyd 151c

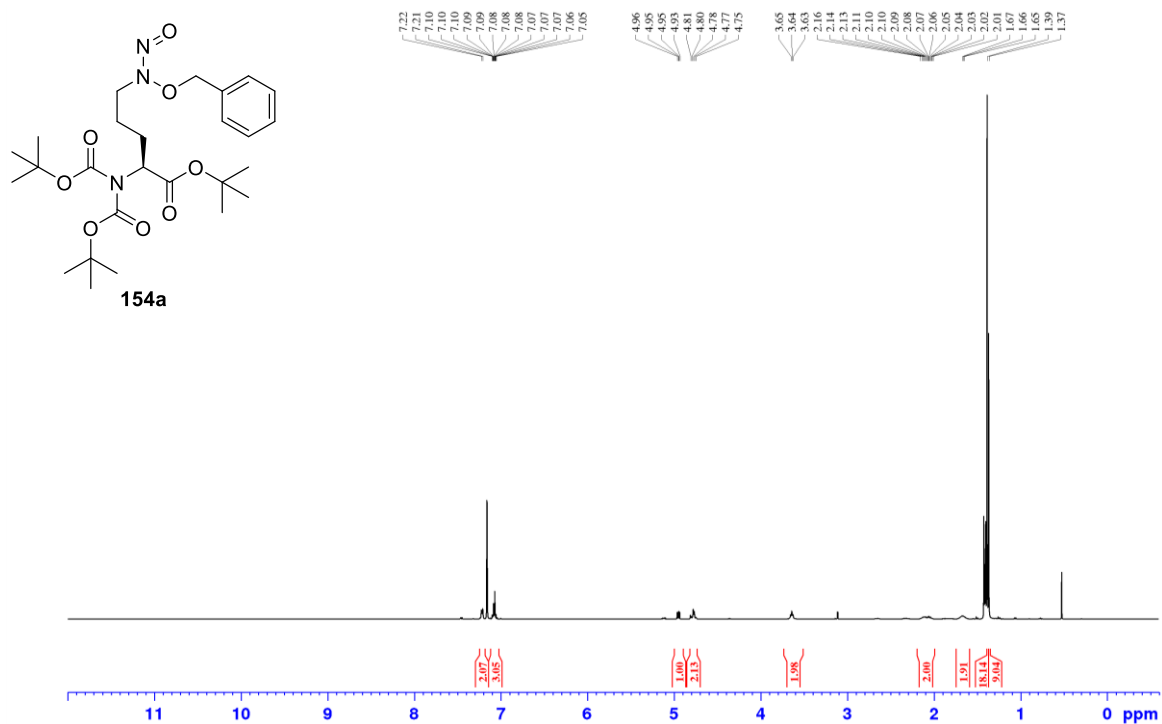
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## Aldehyd 151d

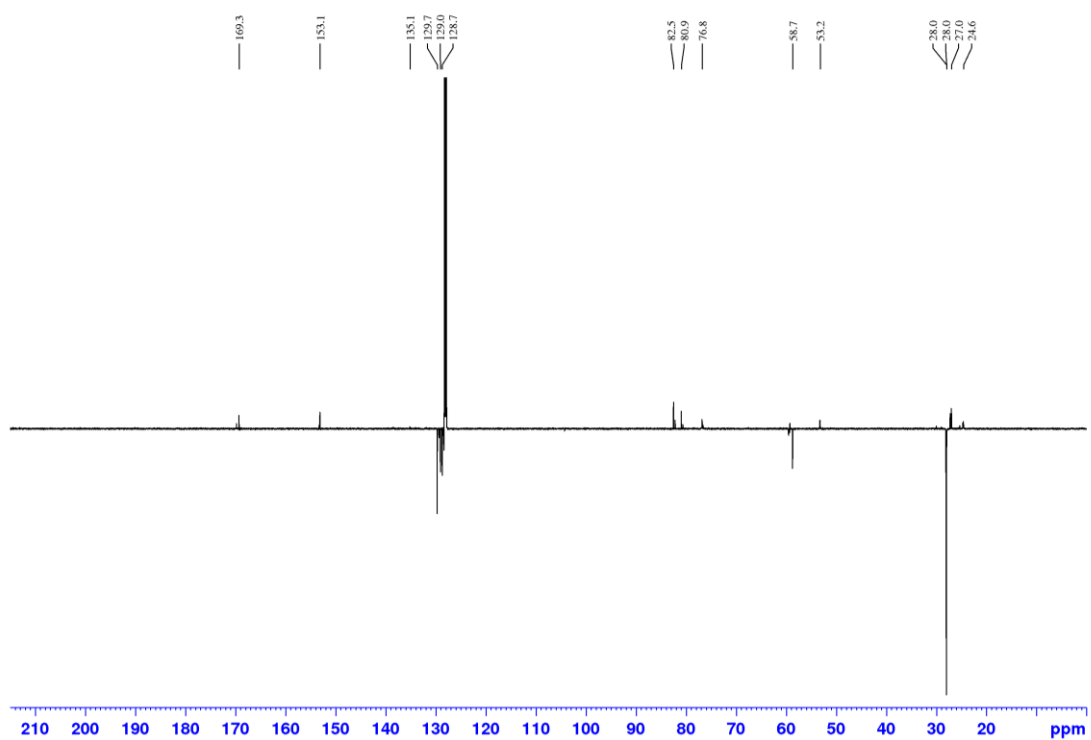
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

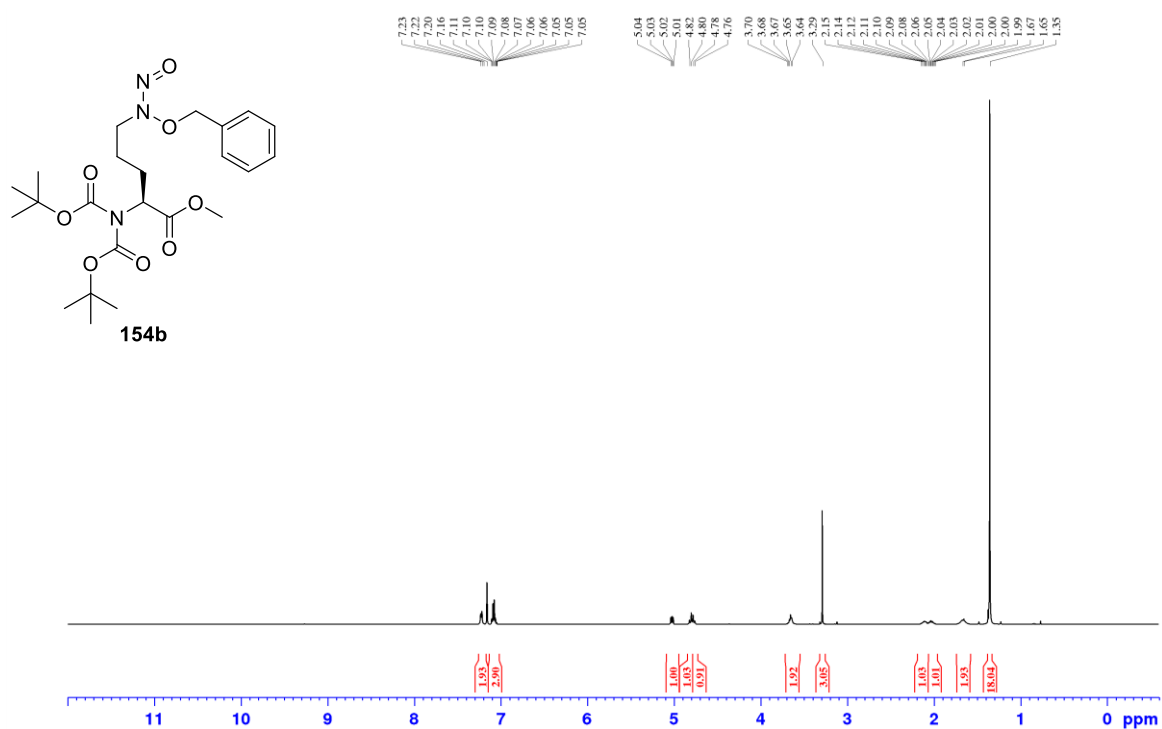
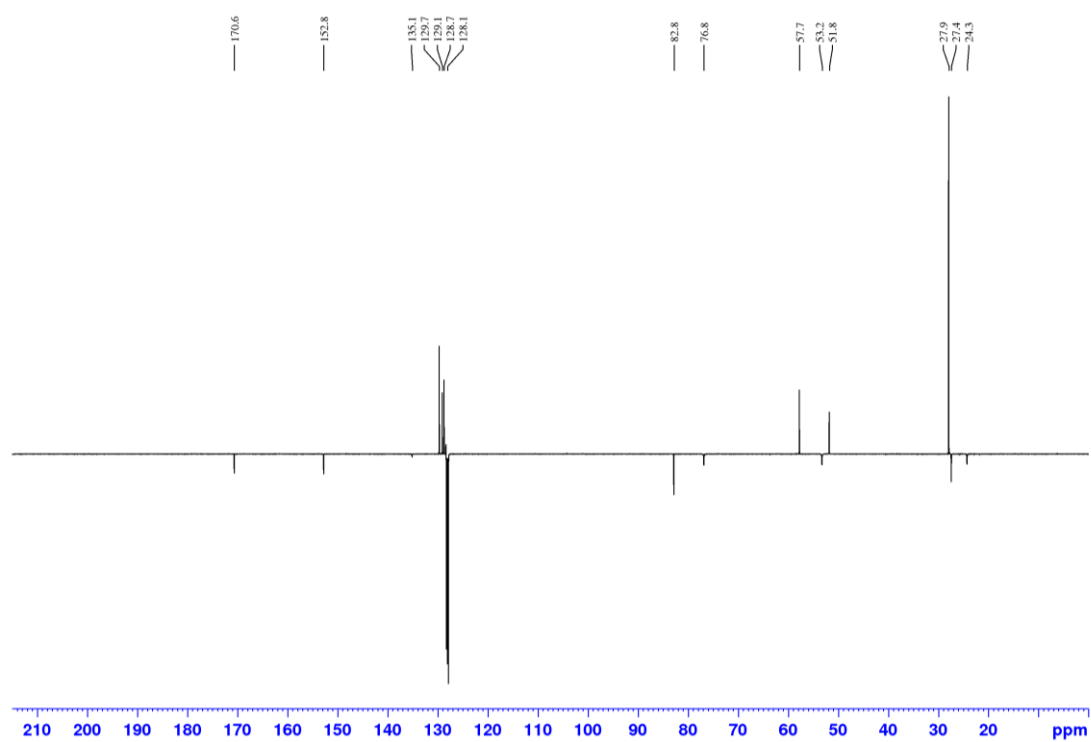
### tert-Butylester 154a

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

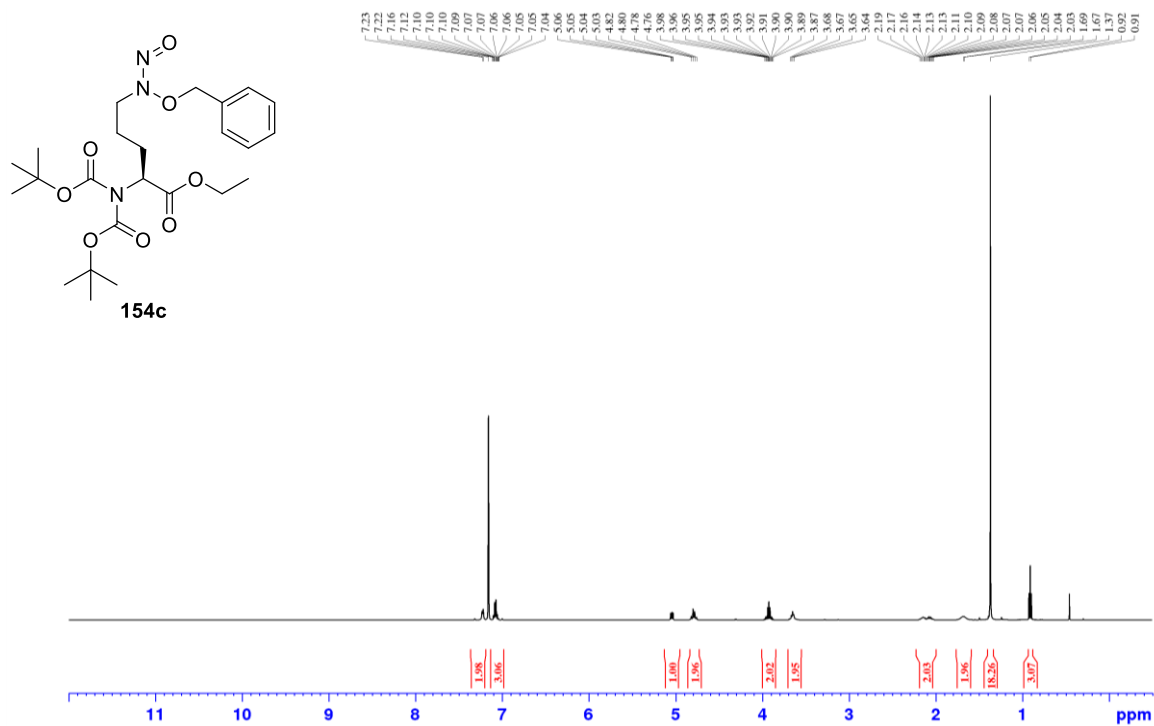
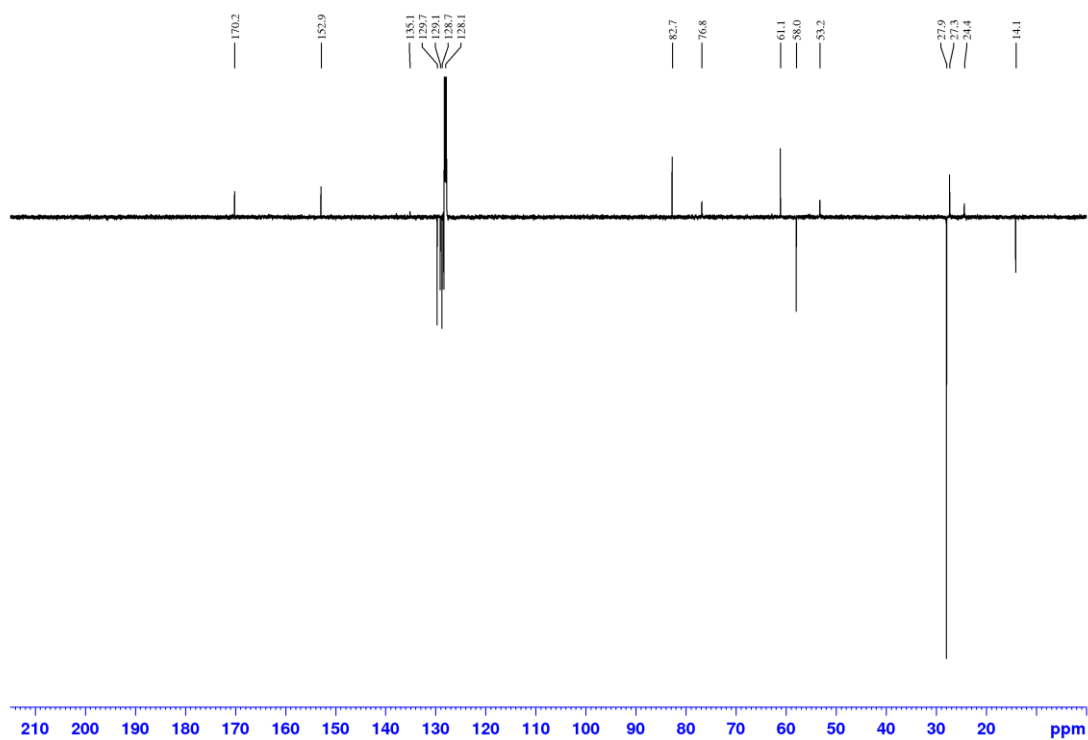


$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )



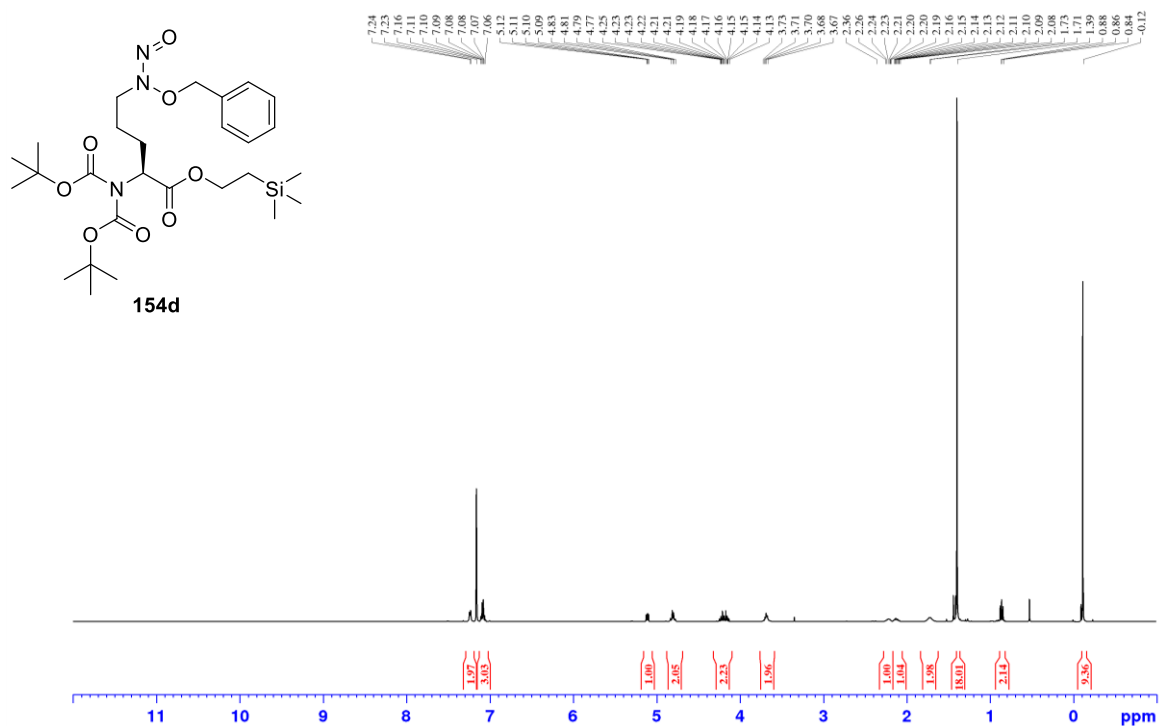
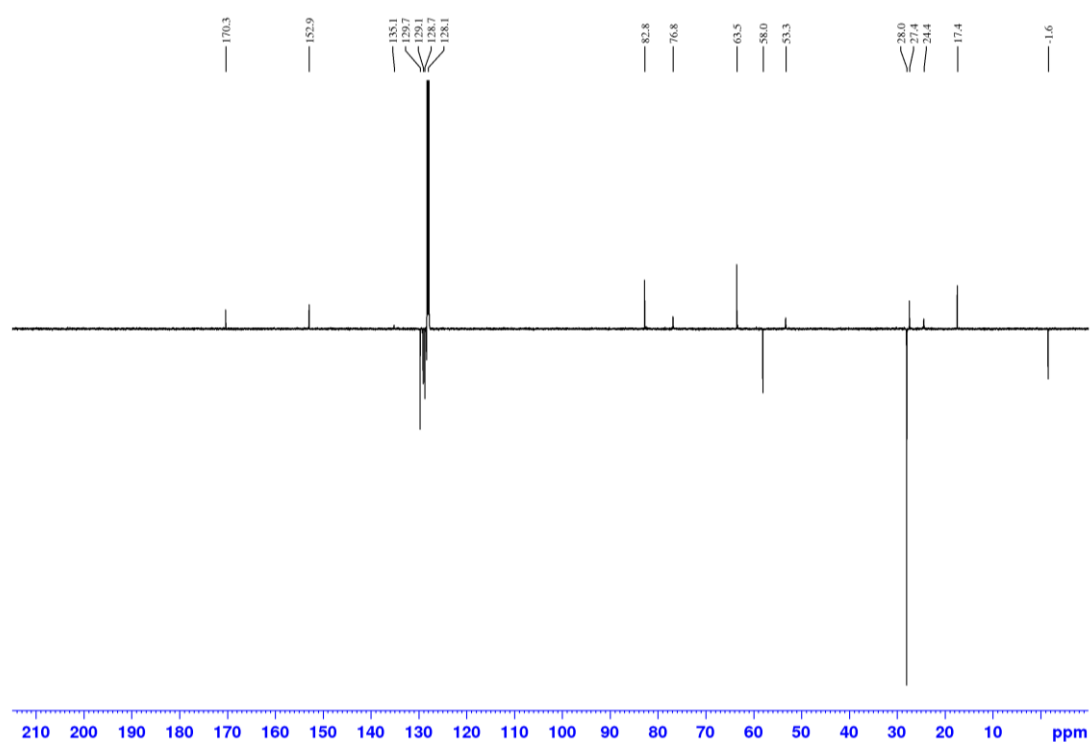
**Methylester 154b** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

## Ethylester 154c

 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )



## TMSE-Ester 154d

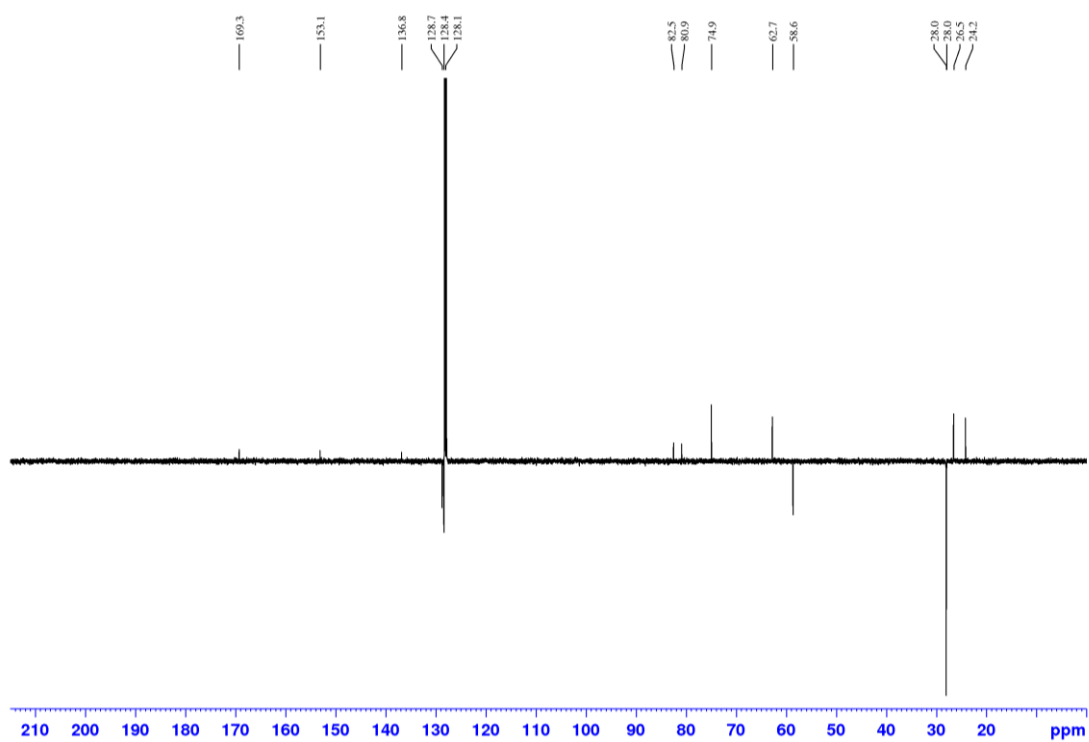
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

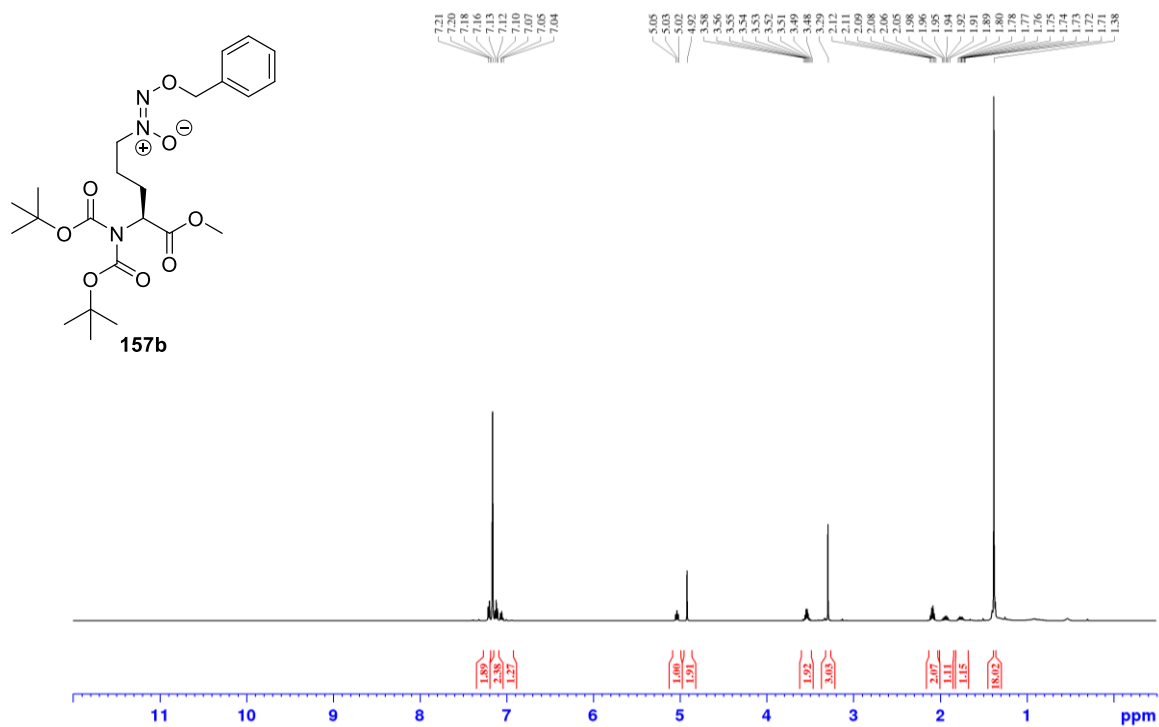
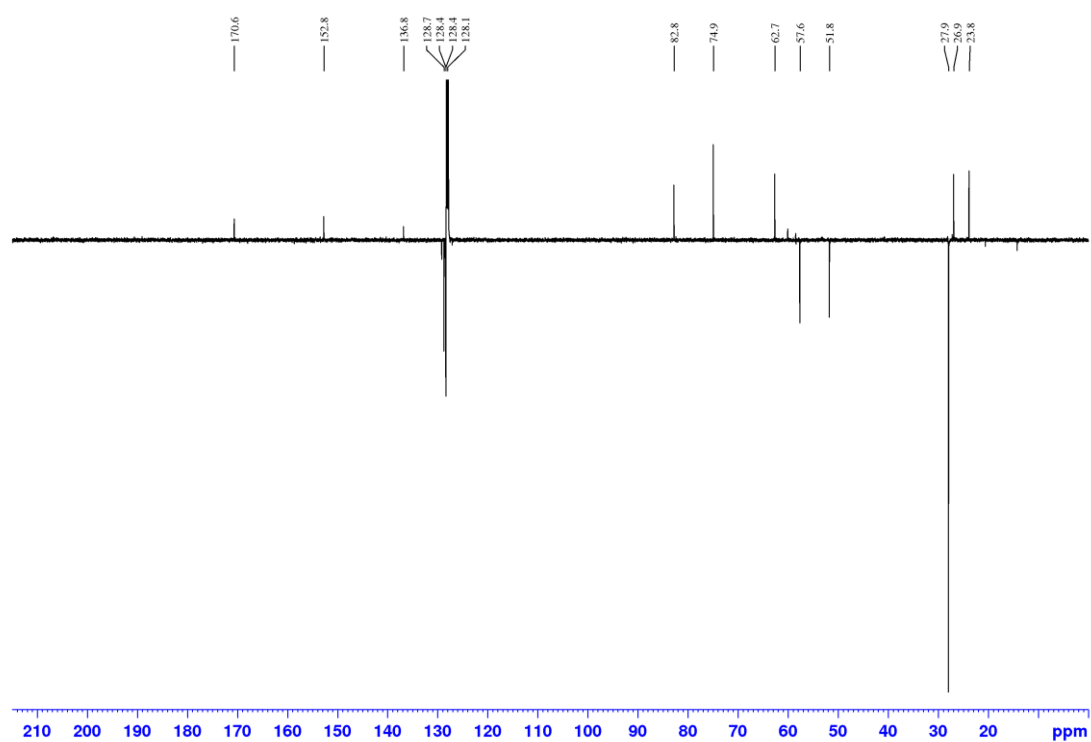
### tert-Butylester 157a

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

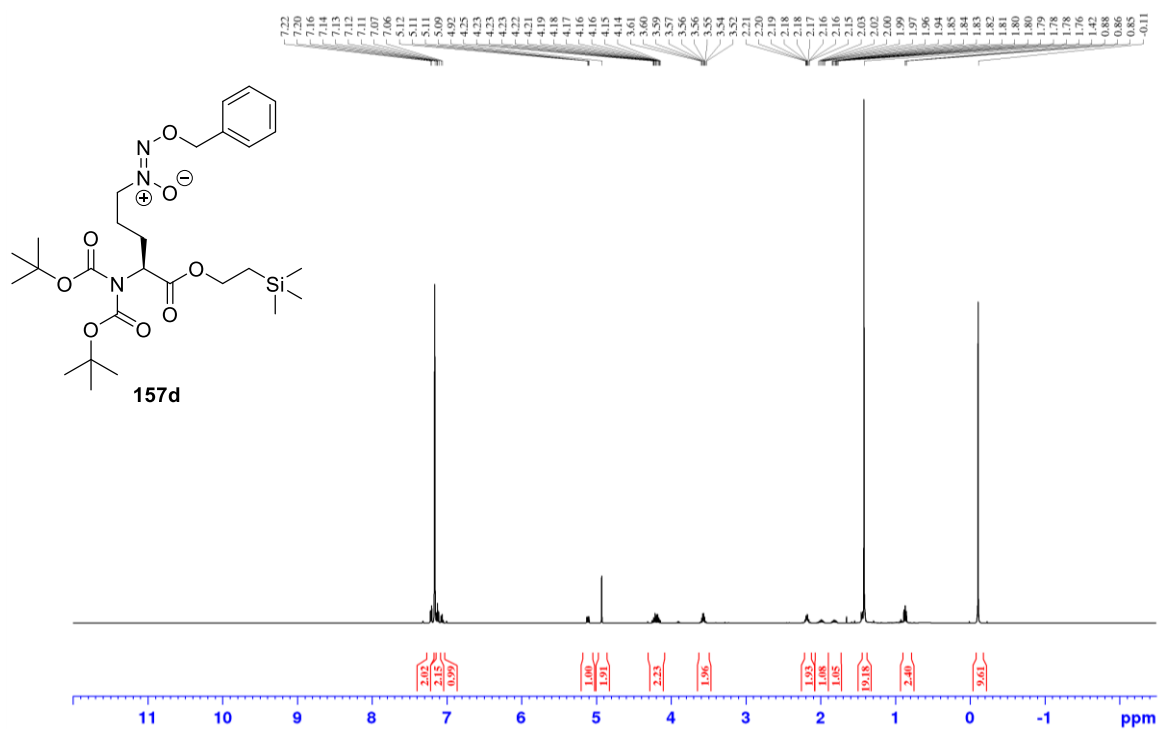


**Methylester 157b** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

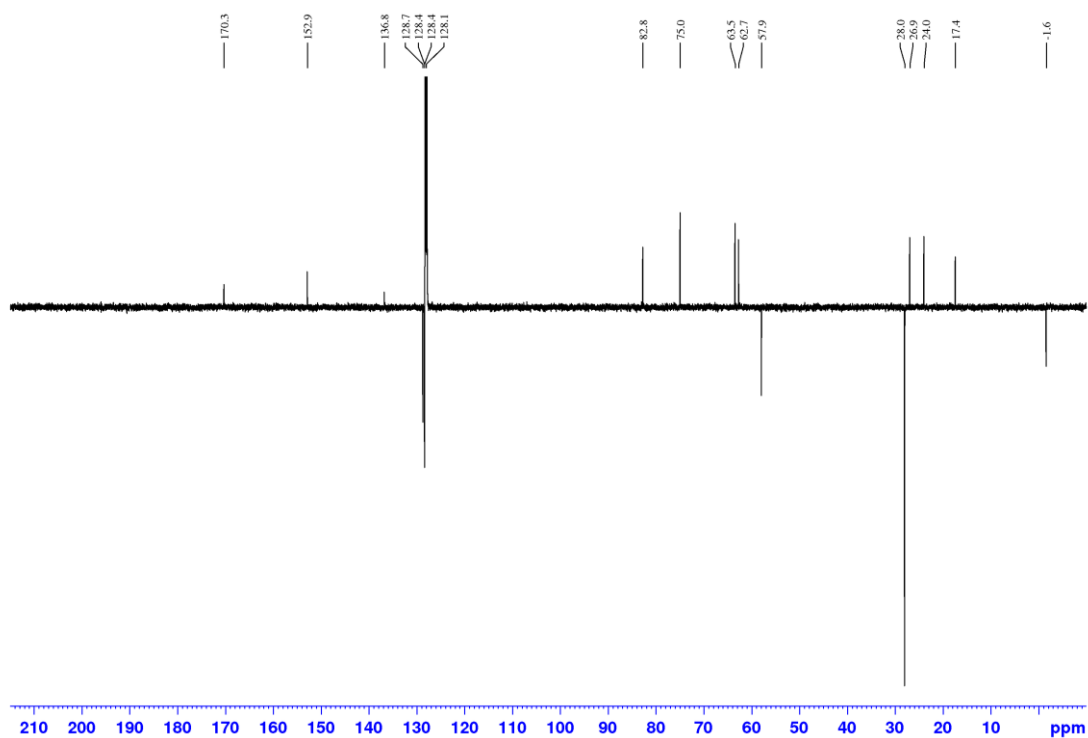


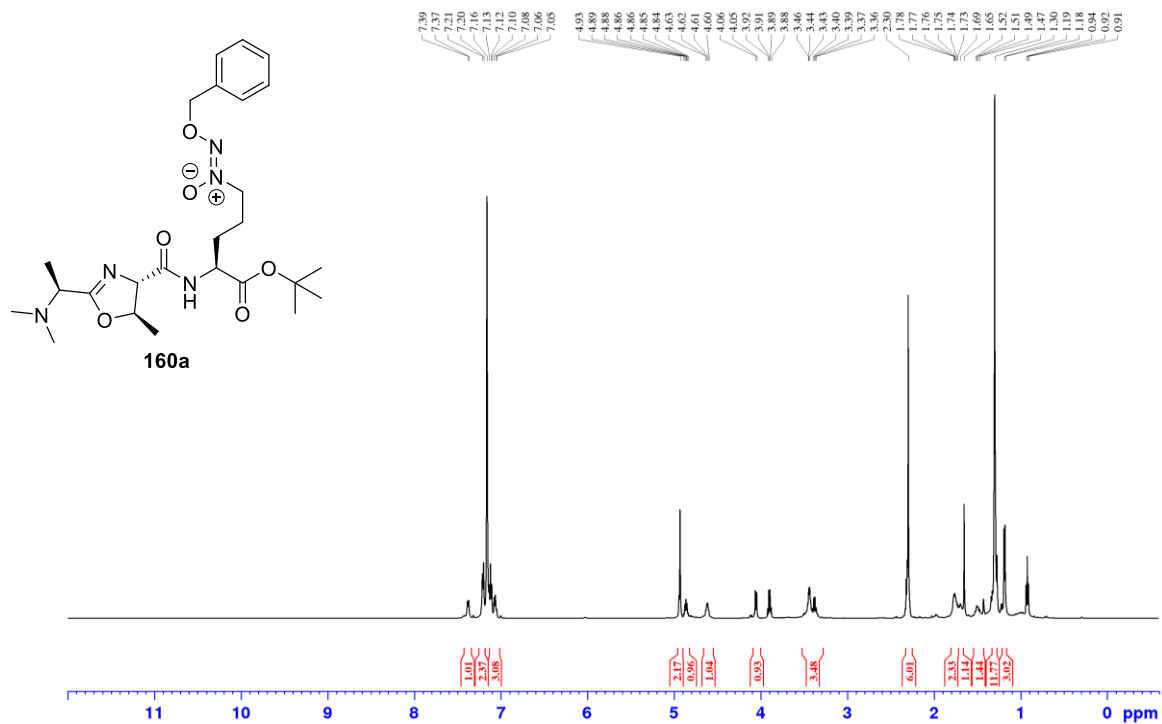
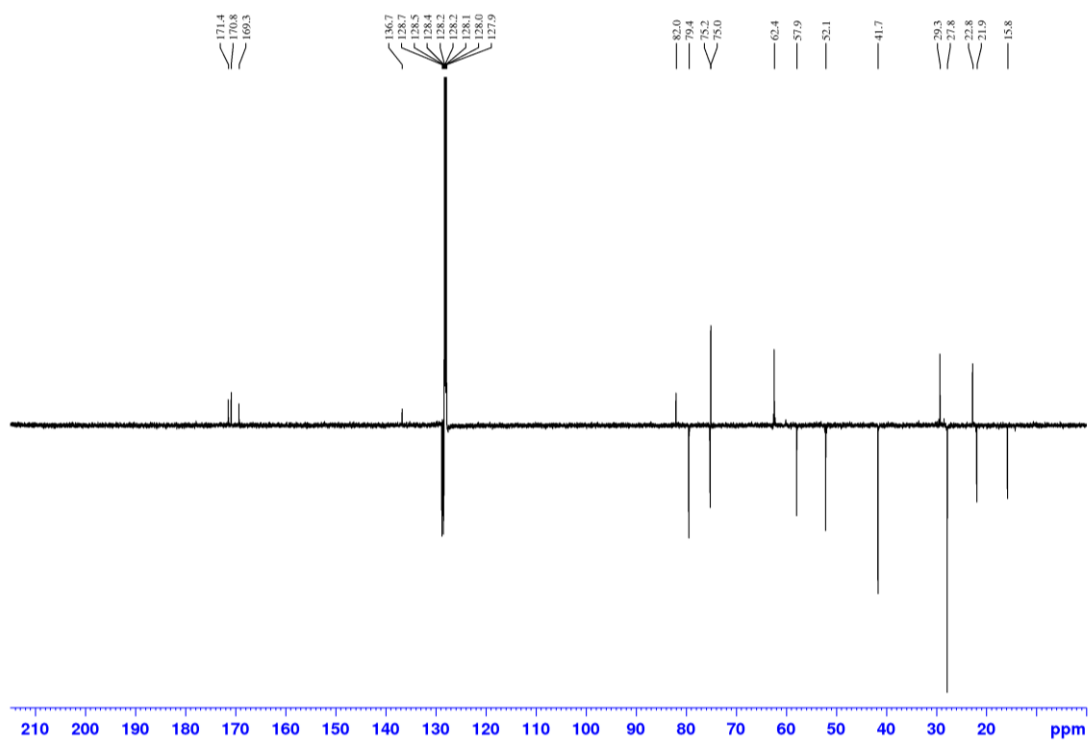
**TMSE-Ester 157d**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)



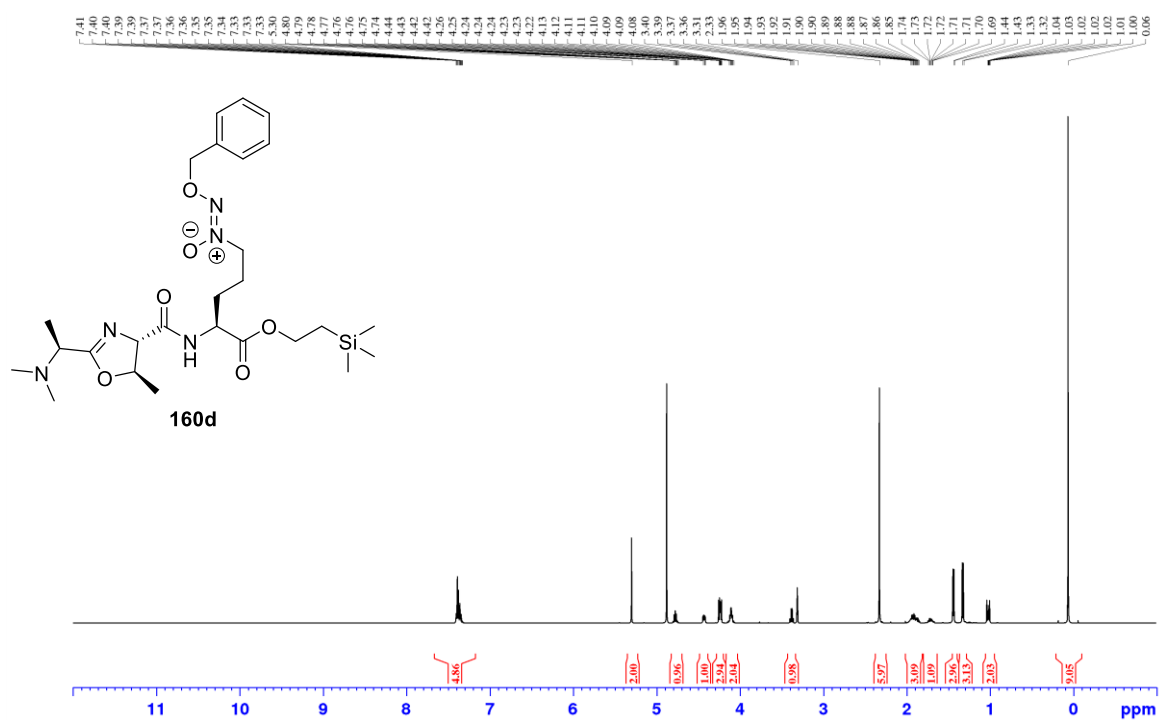
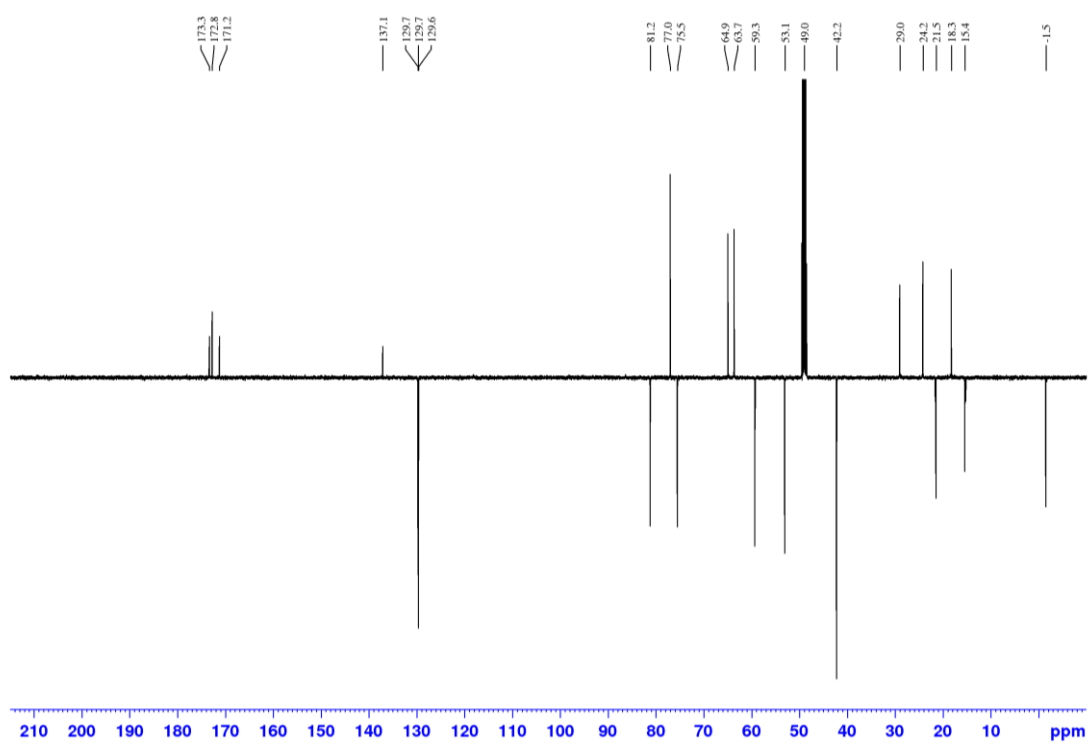
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)



**tert-Butylester 160a** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )



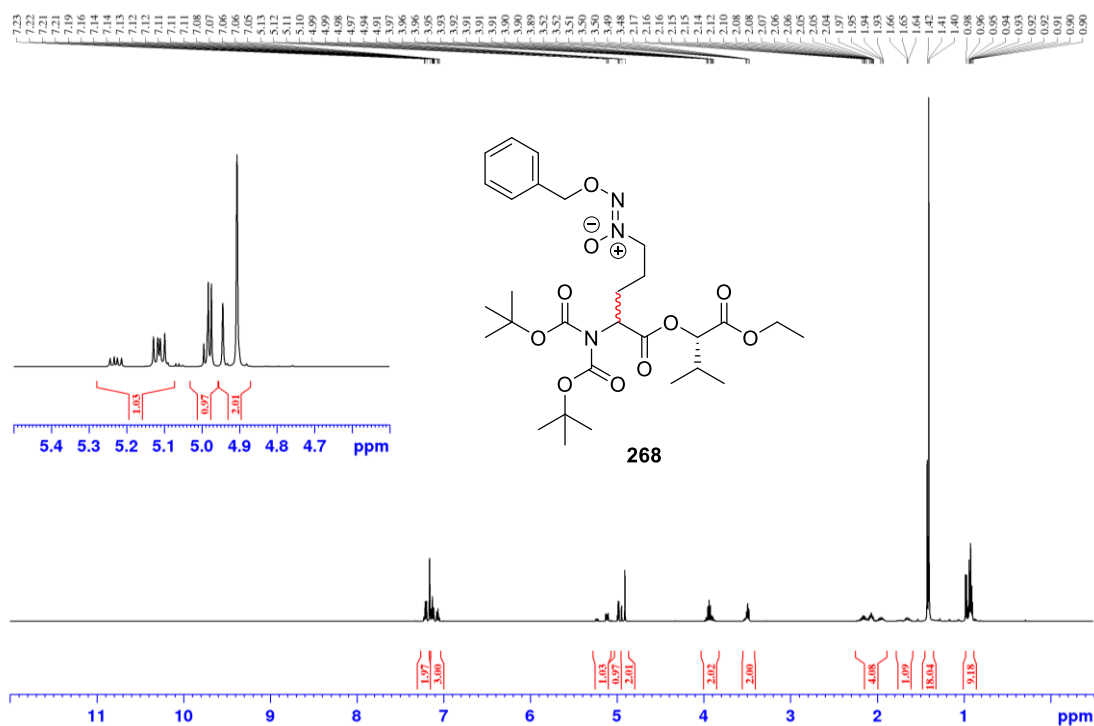
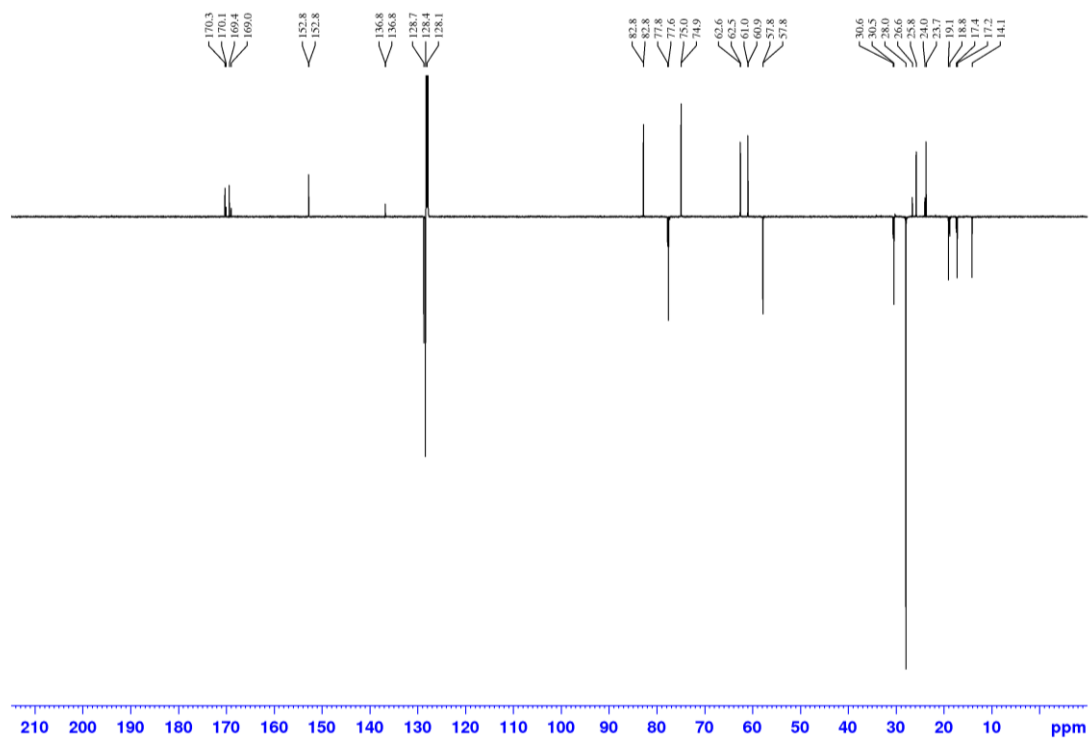
## TMSE-Ester 160d

 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

Säure 266

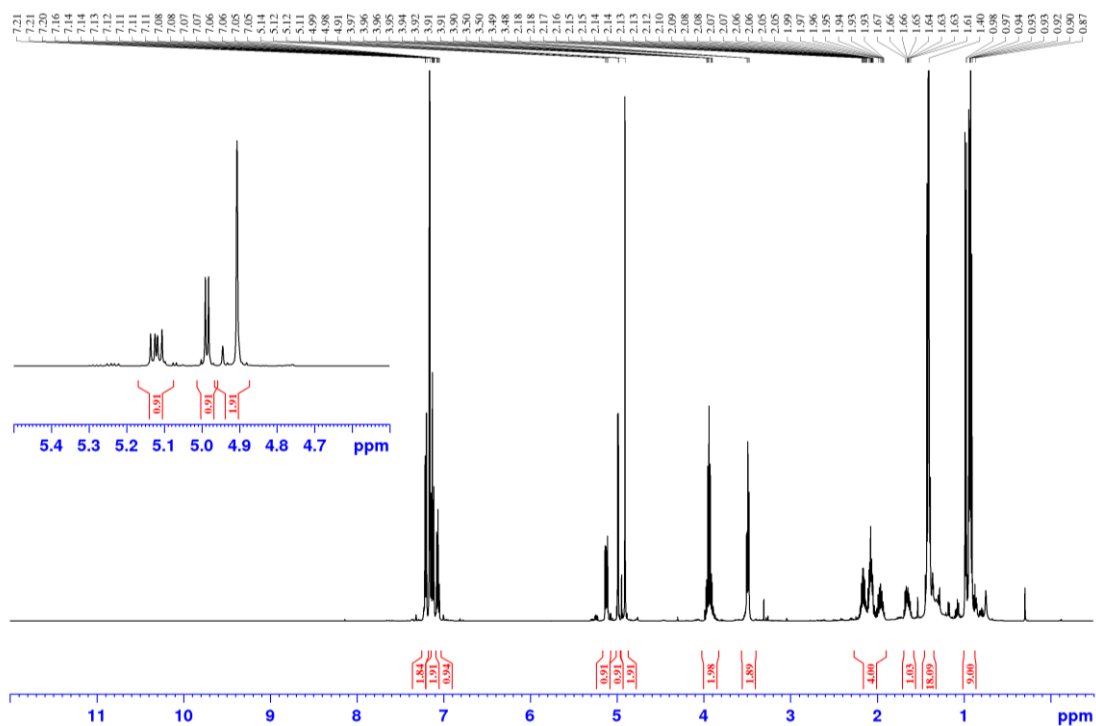




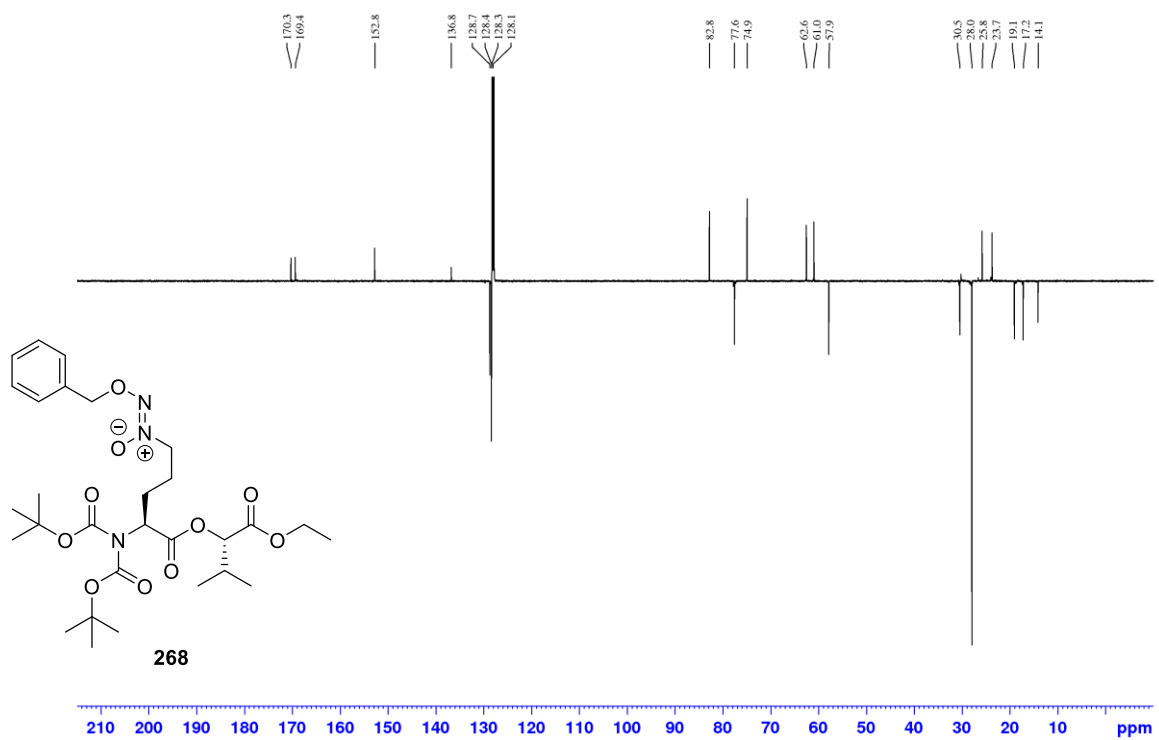
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )

Testsystem 268 mit Säure aus TBAF-Entschützung

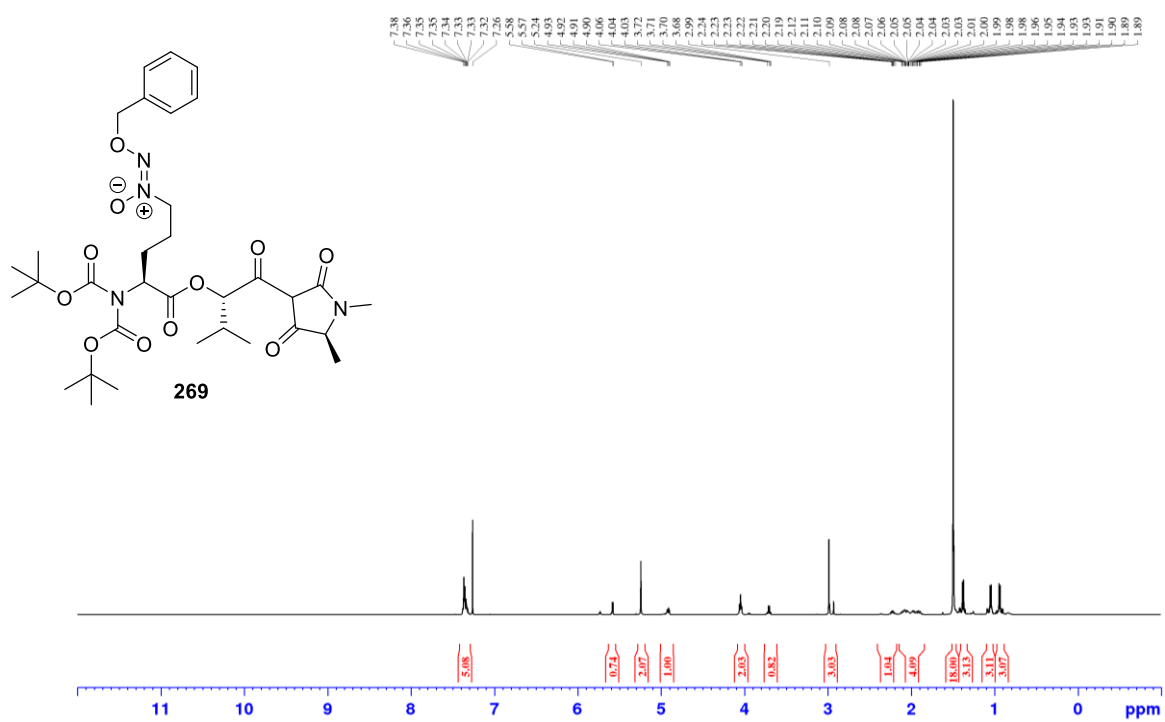
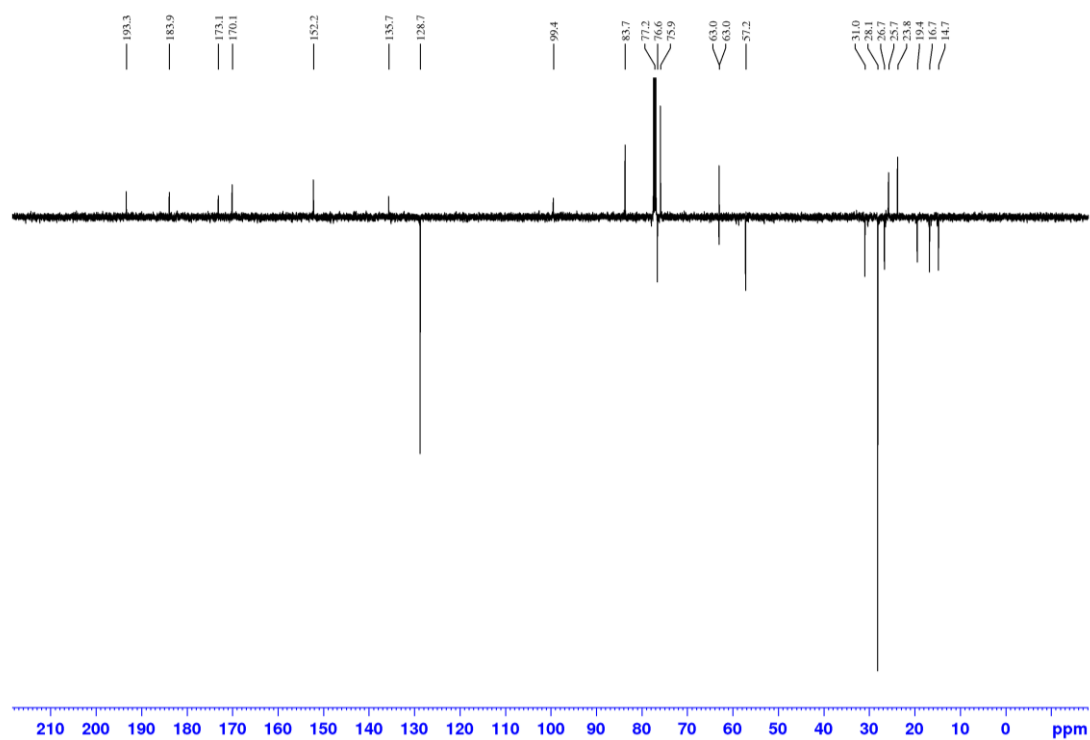
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)

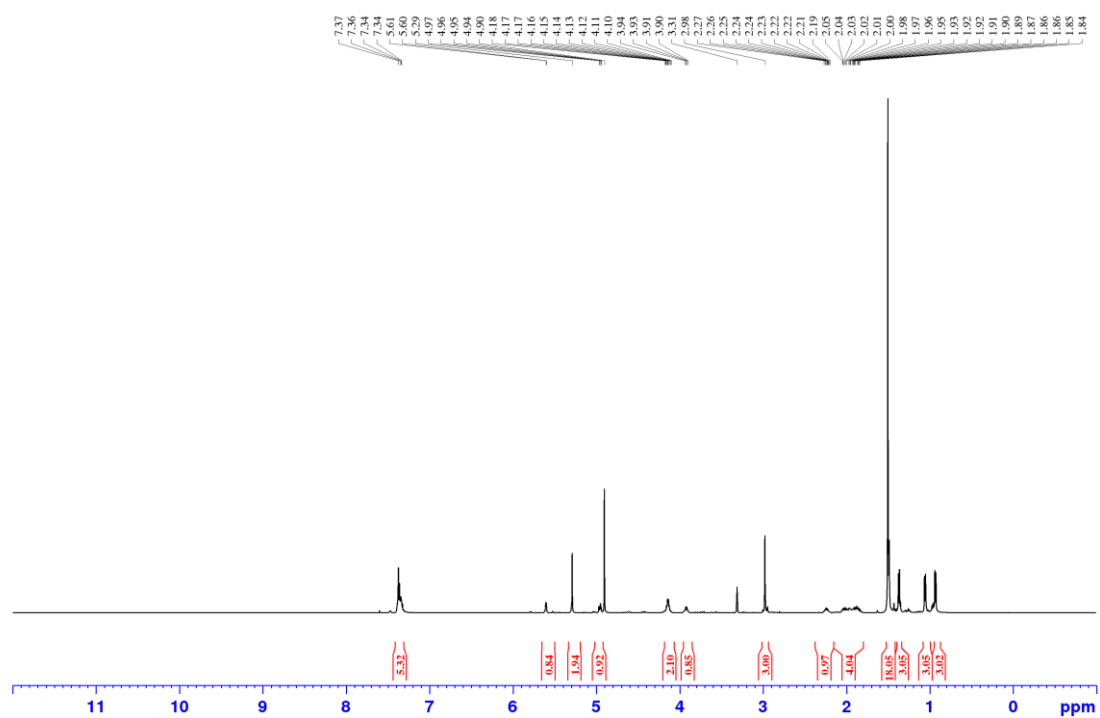


<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)

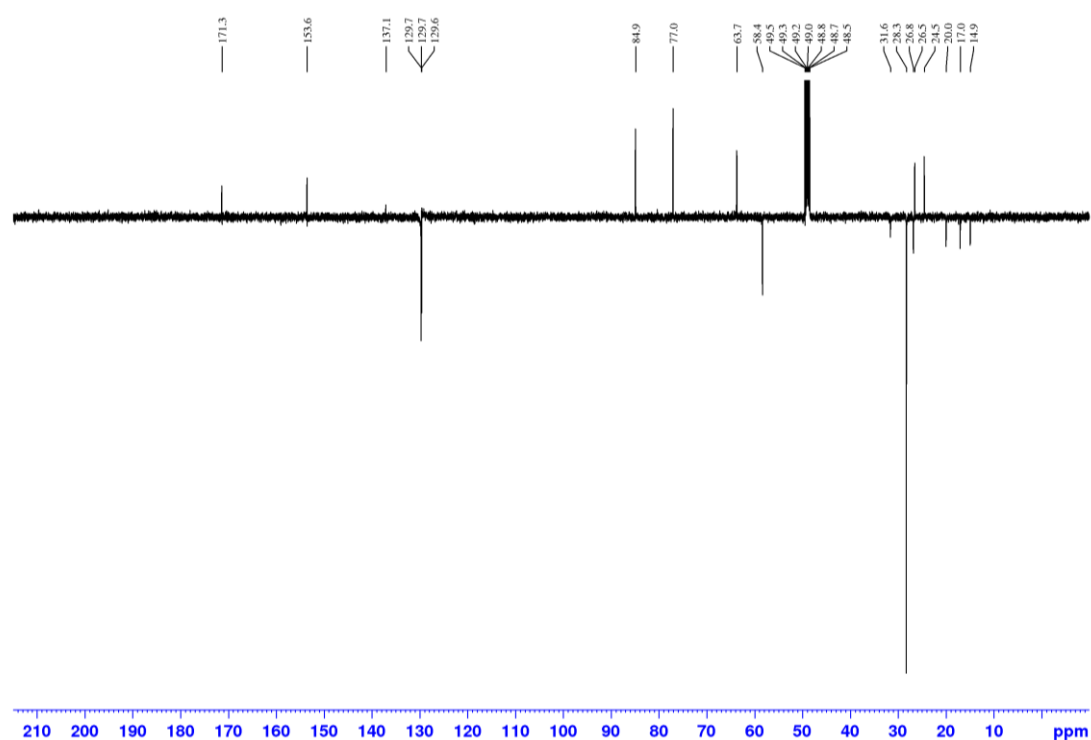


Boc-geschütztes Amin 269

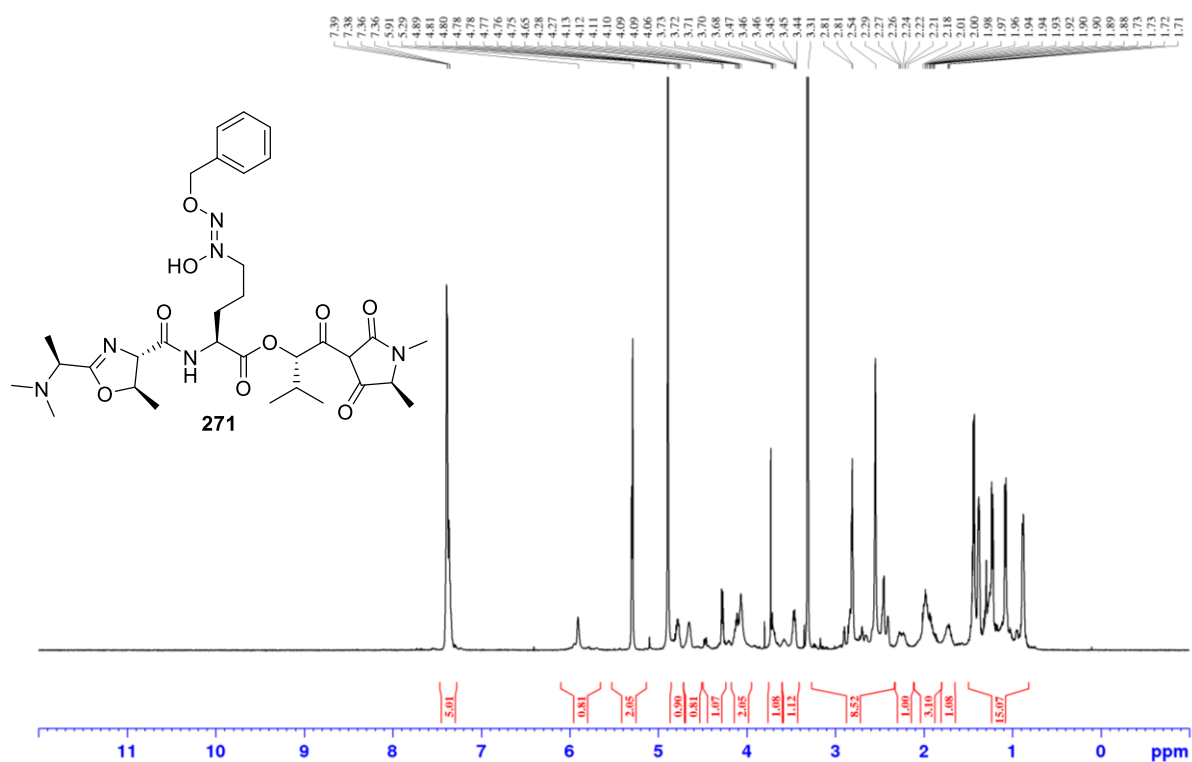
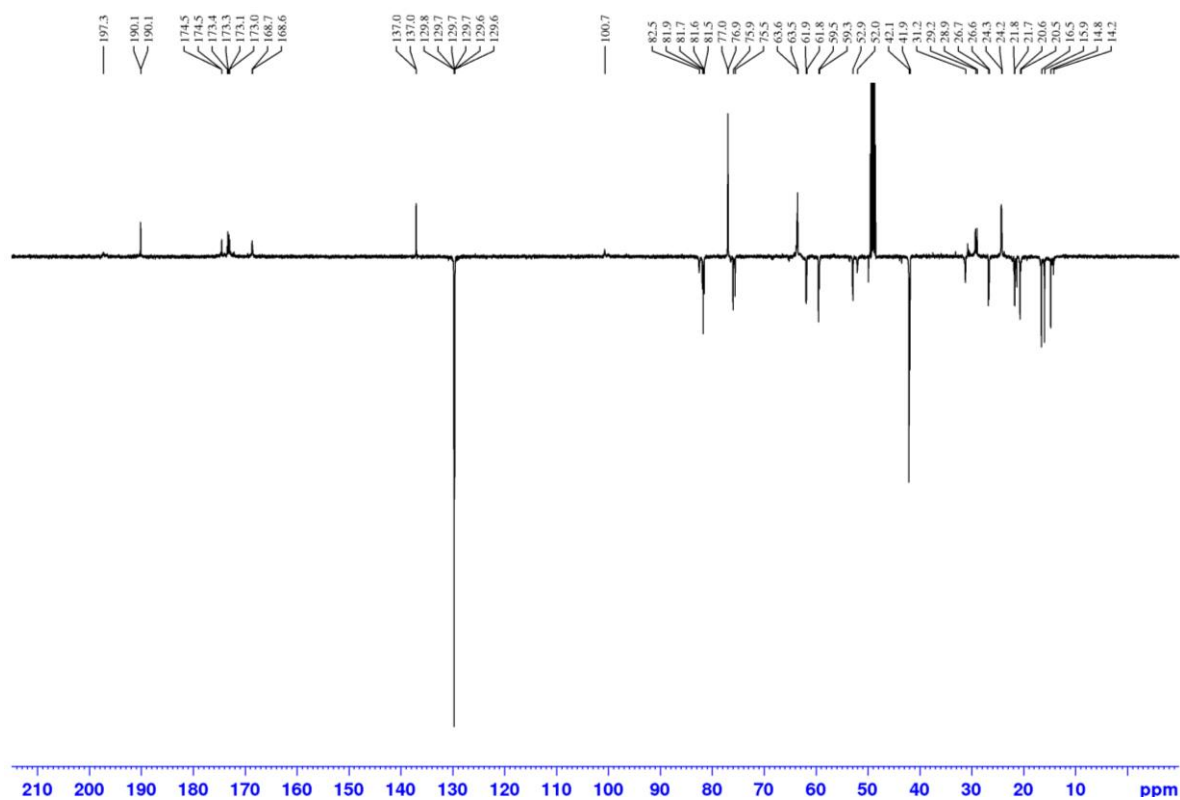
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )



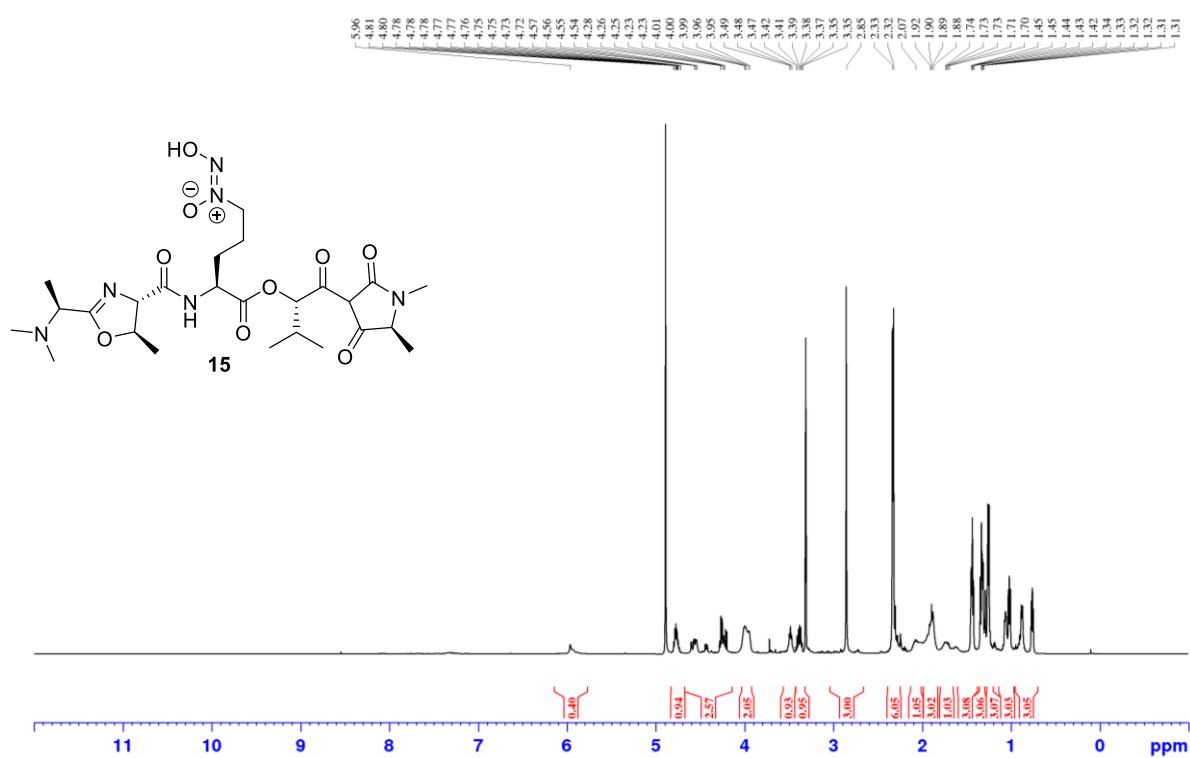
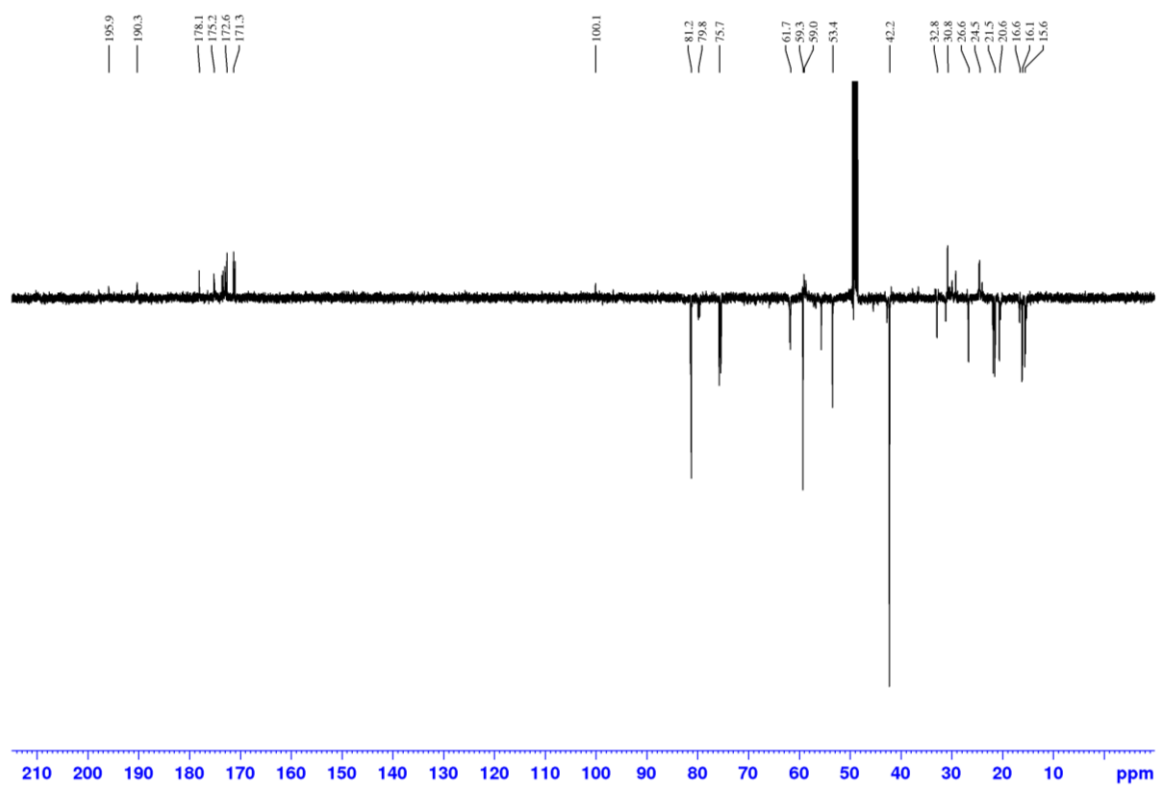
<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)



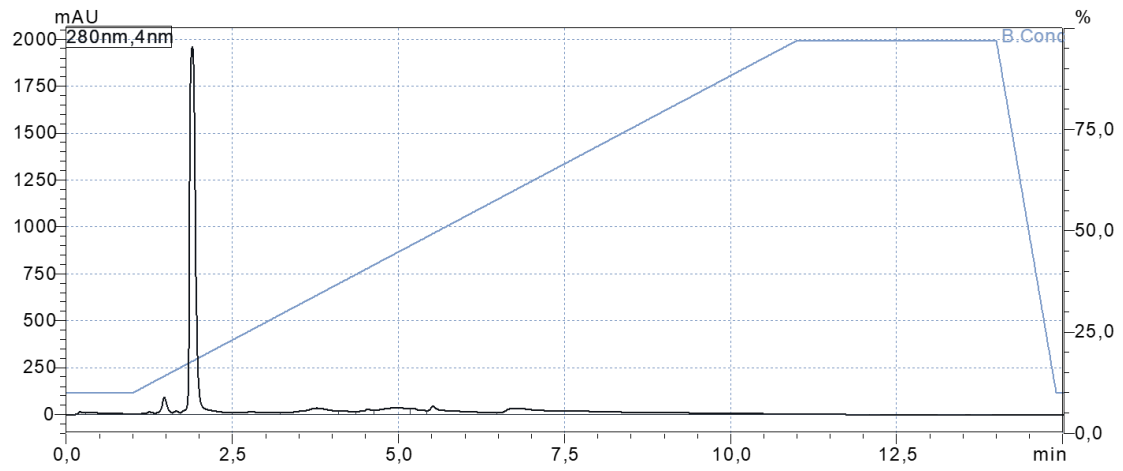
**Benzyl-geschütztes Modellsystem 271**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

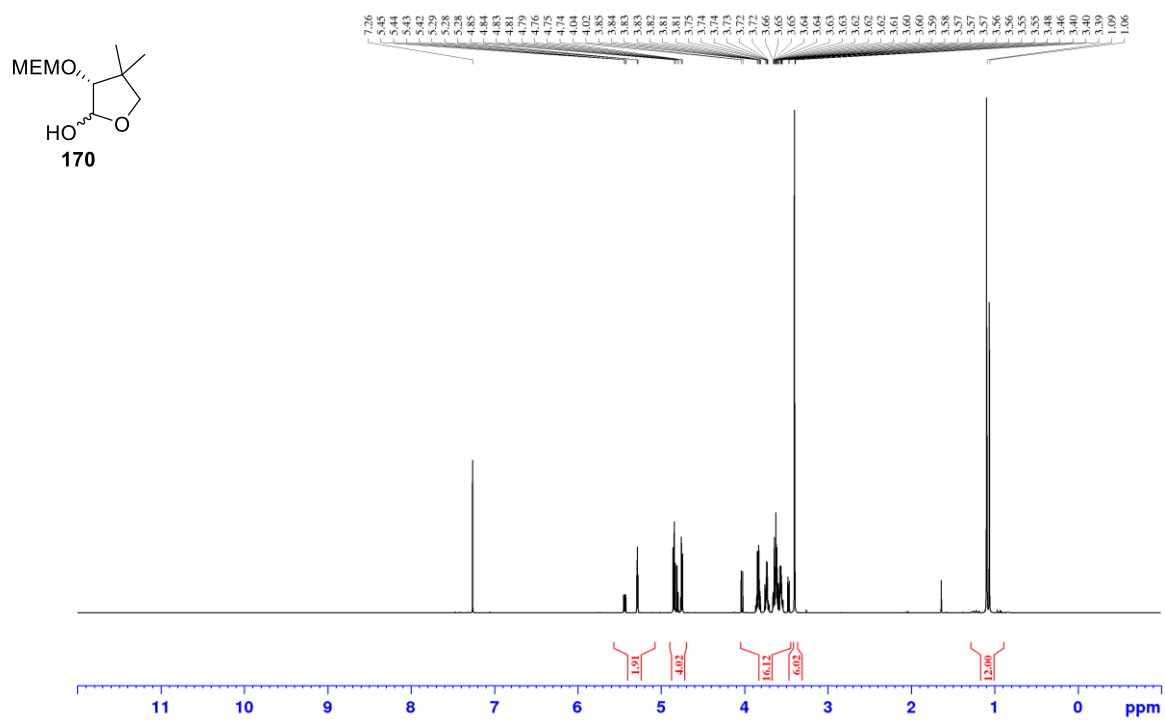
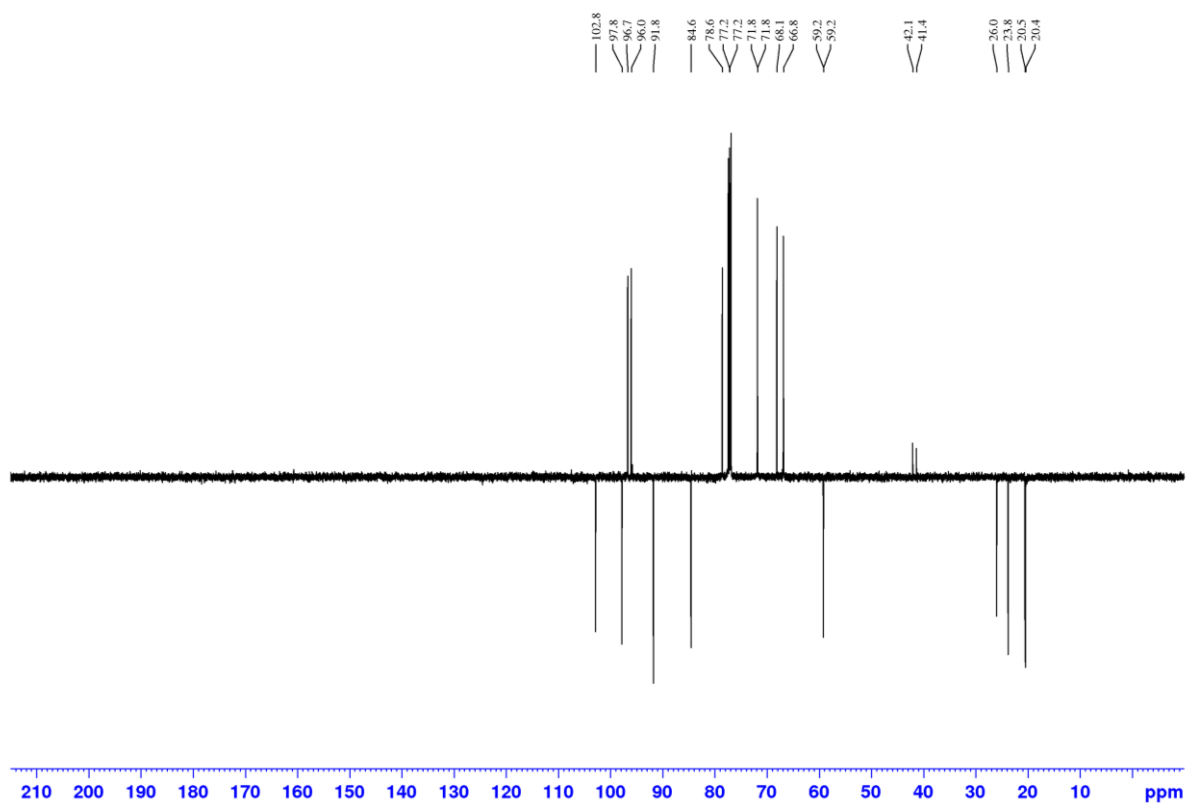
## Modellsystem 15

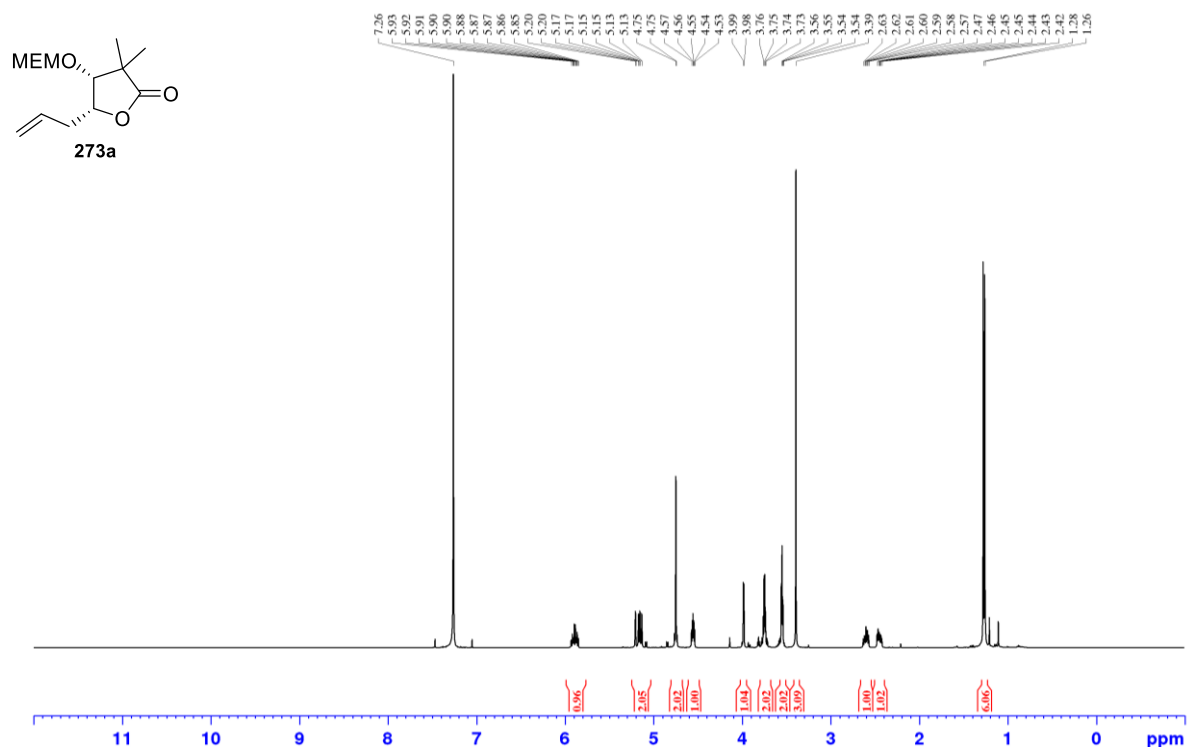
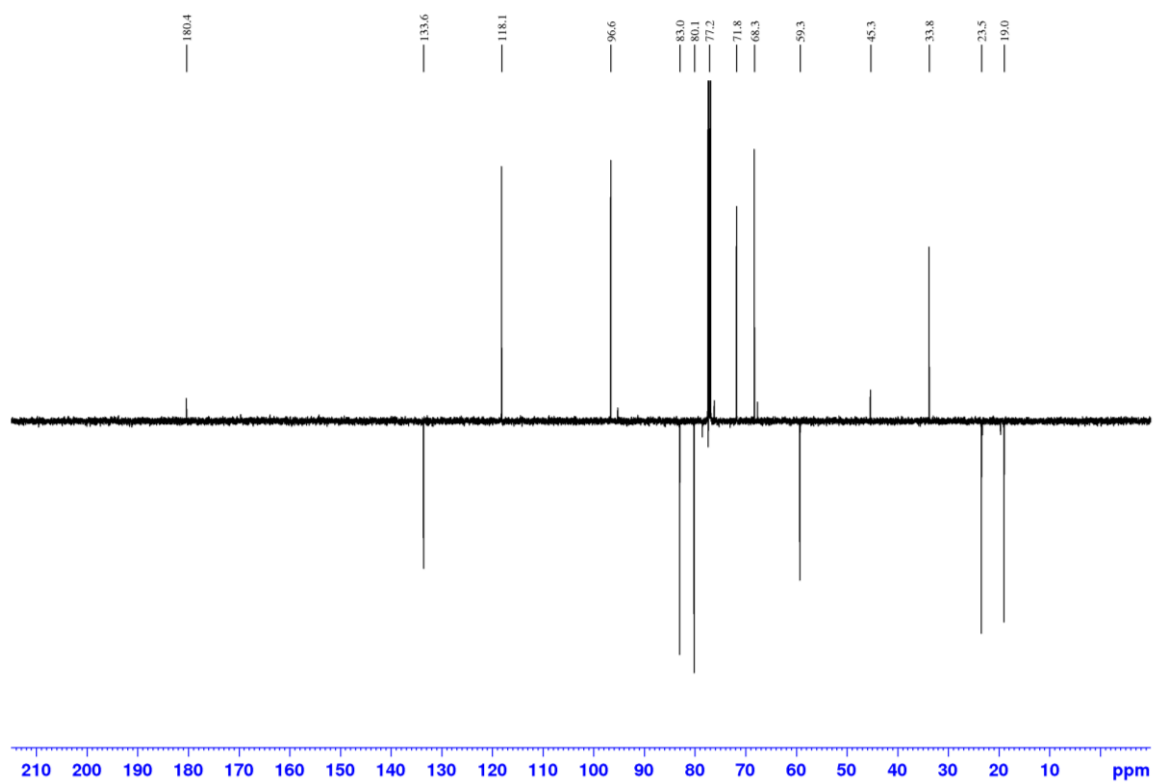
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

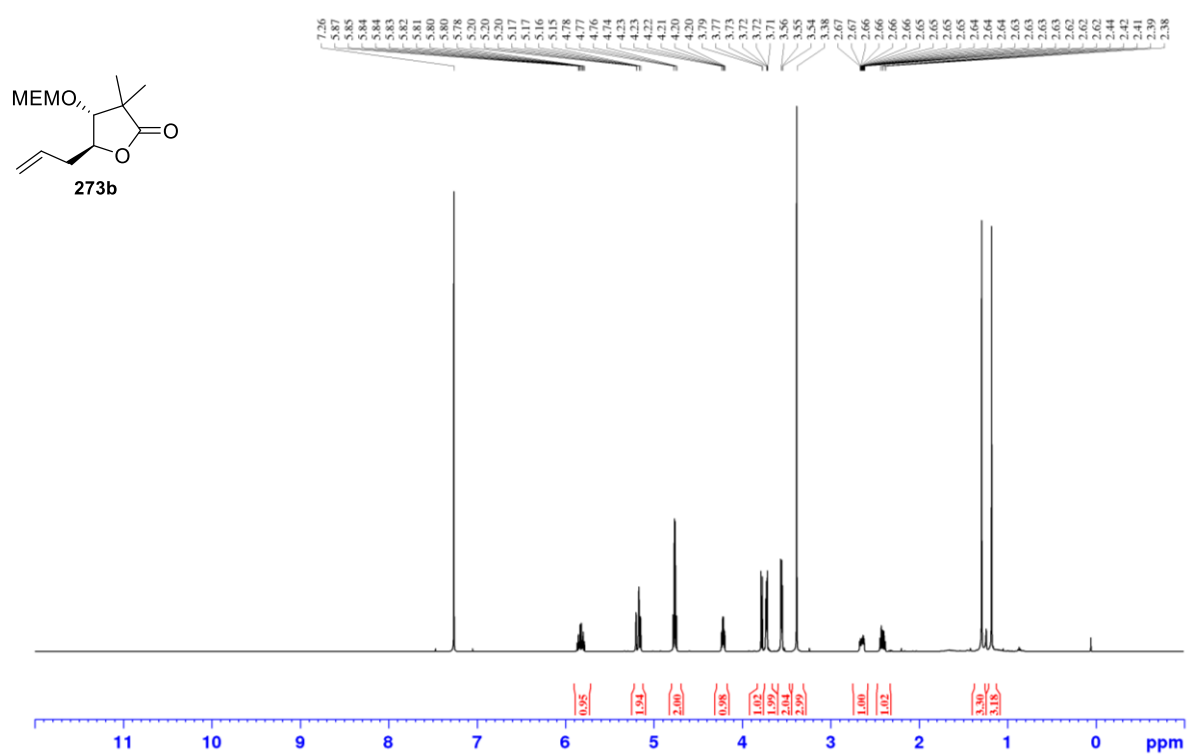
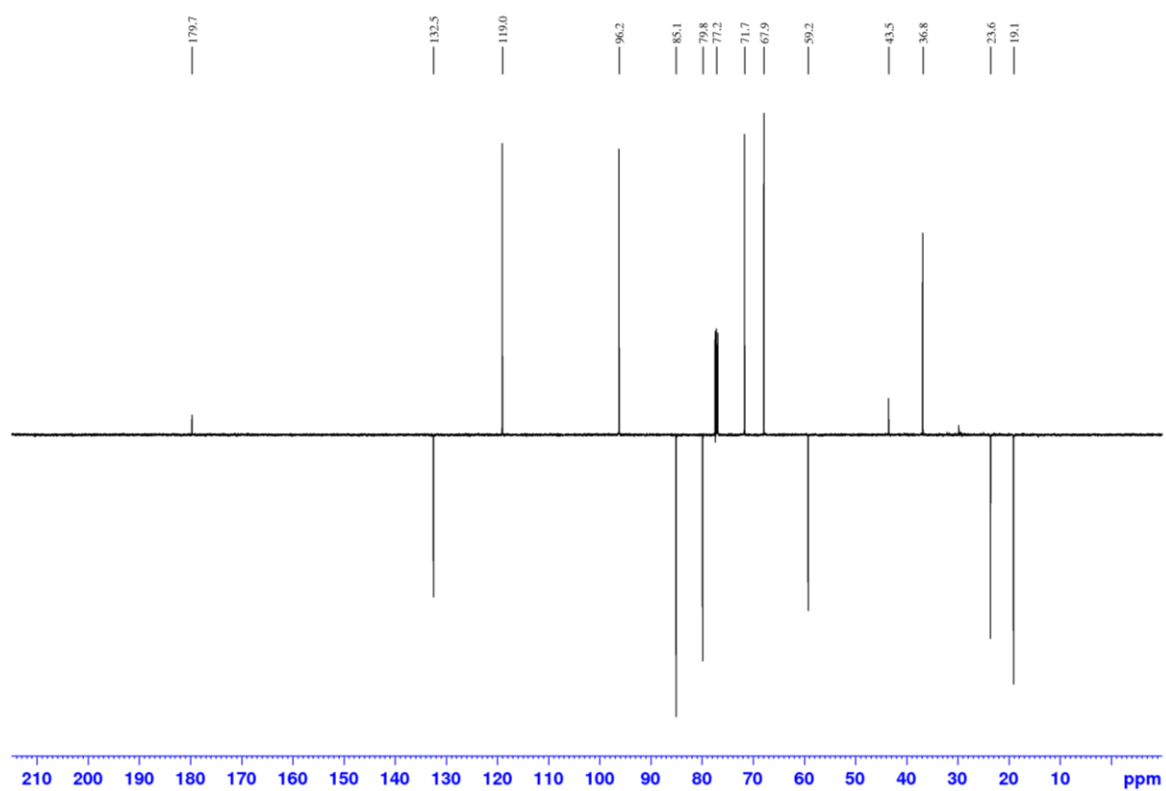
HPLC-Chromatogramm (Methode: 10% → 97% MeCN in H<sub>2</sub>O (+0.1% HCOOH); Flussrate: 1.0 mL/Min).



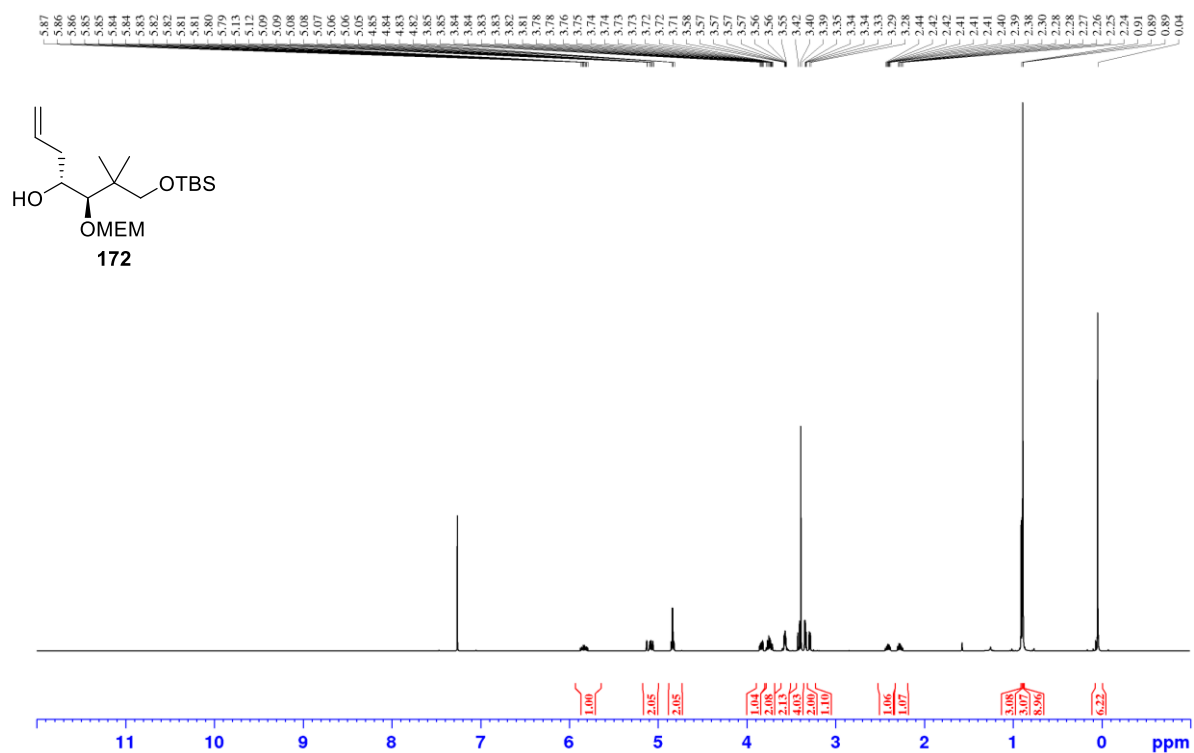
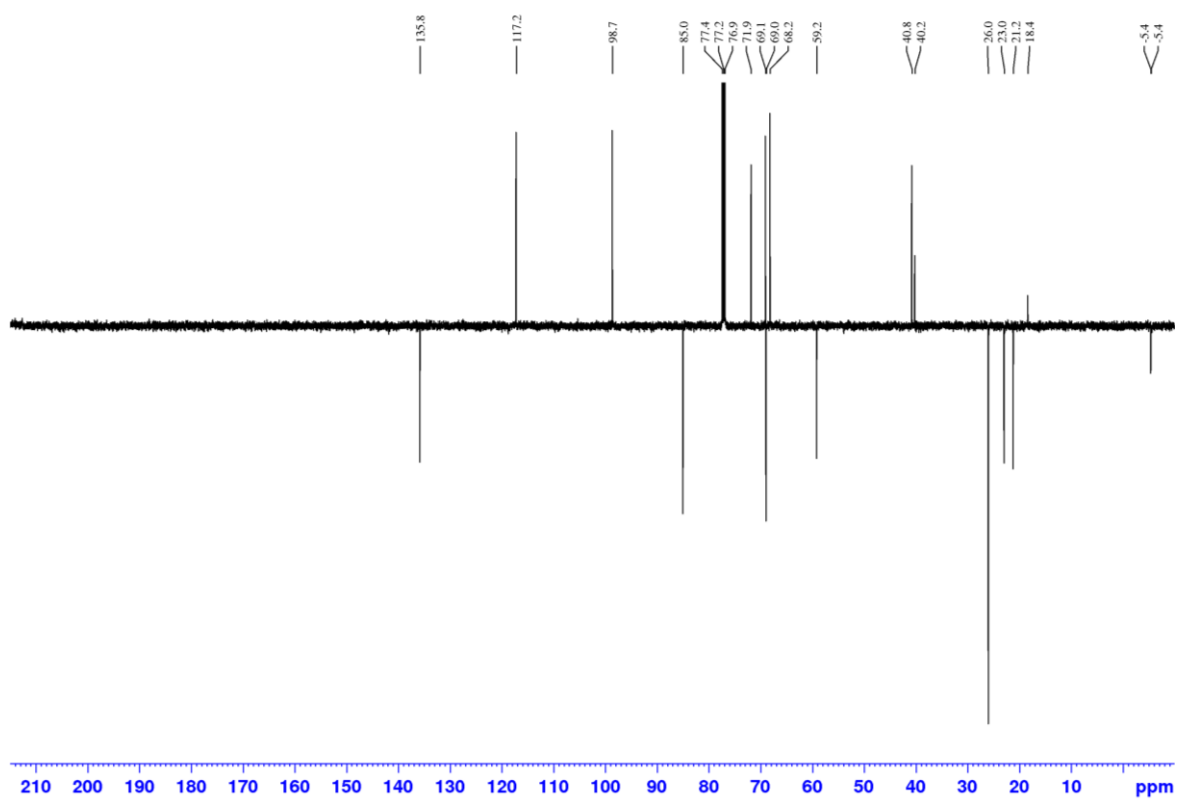


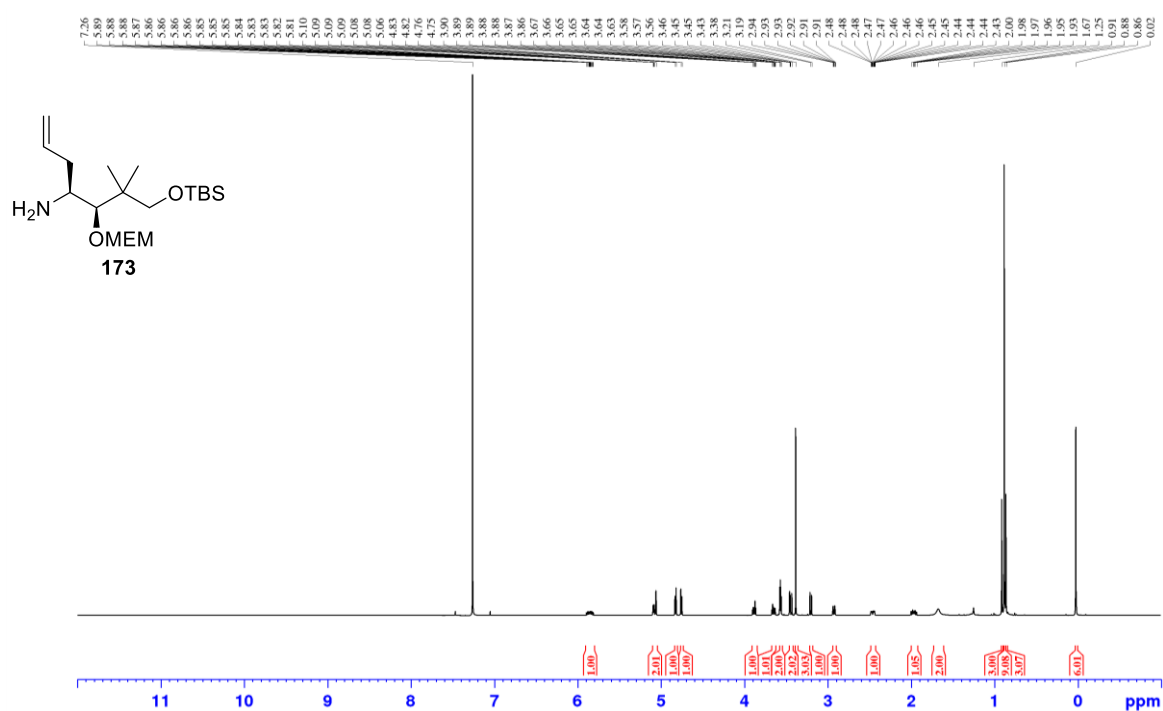
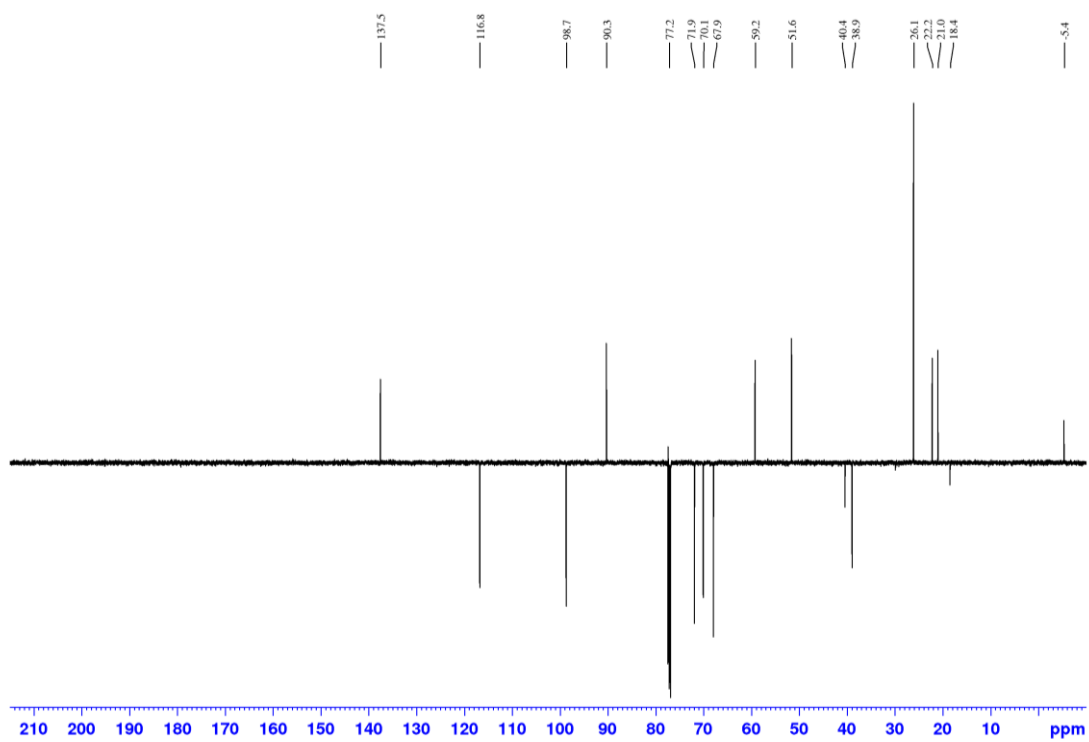
**Lactol 170** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

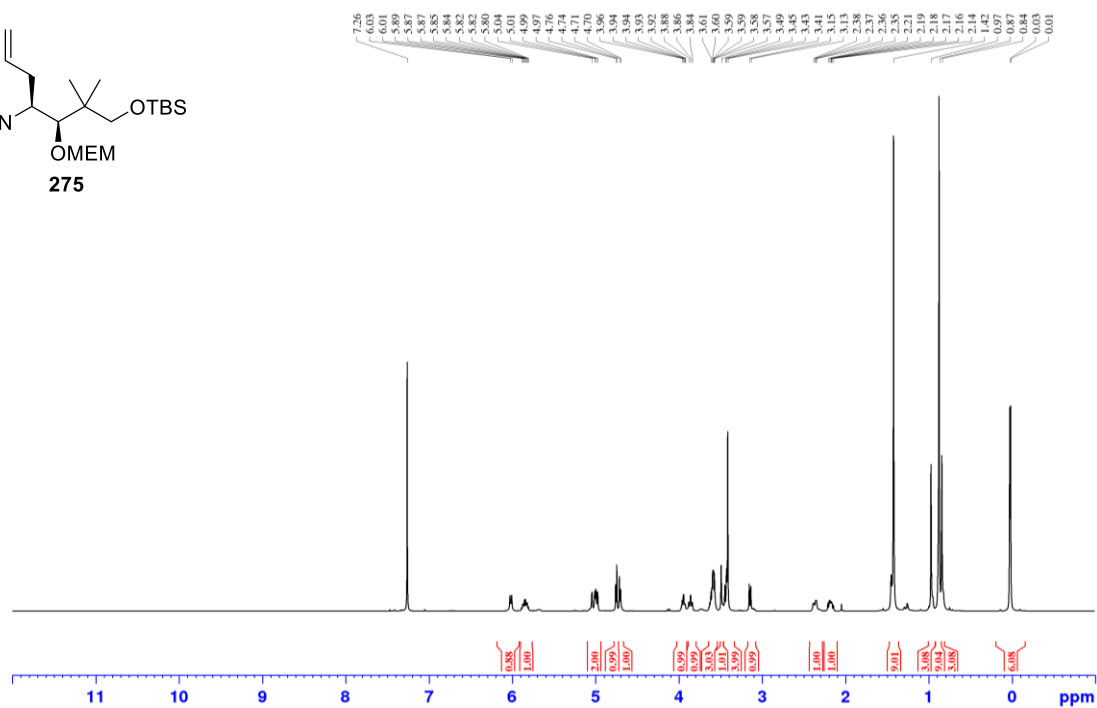
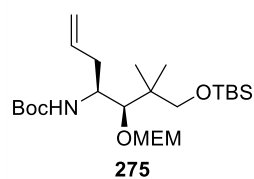
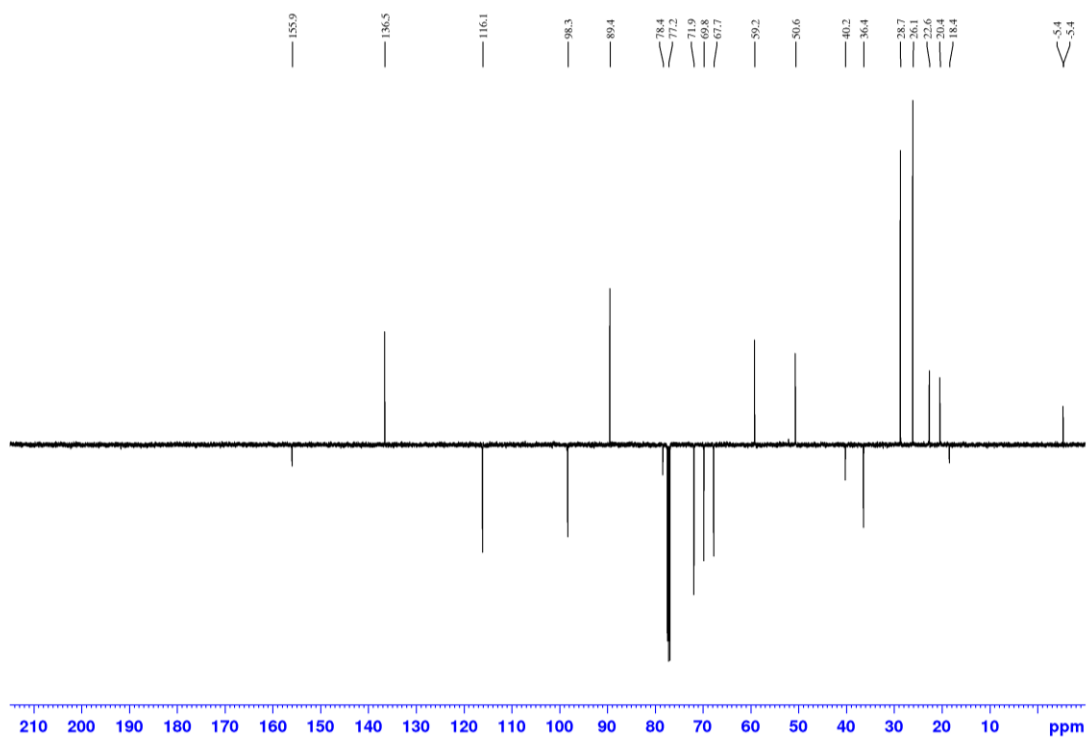
**Lacton 273a** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Lacton 273b** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

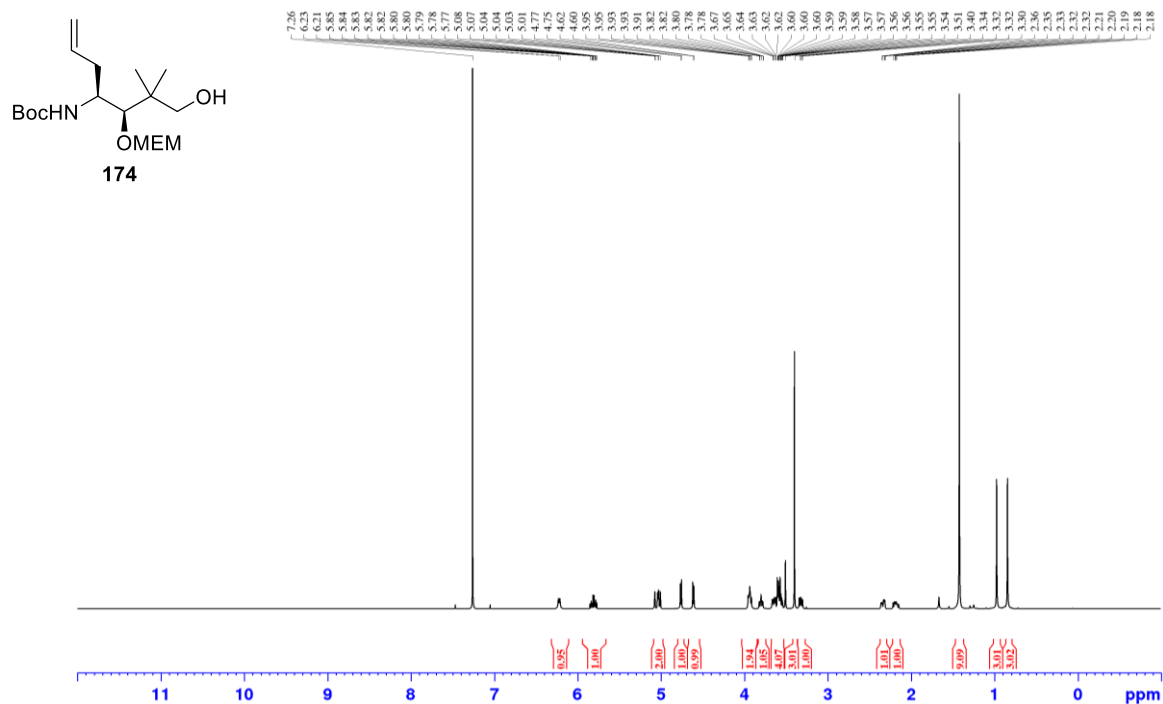
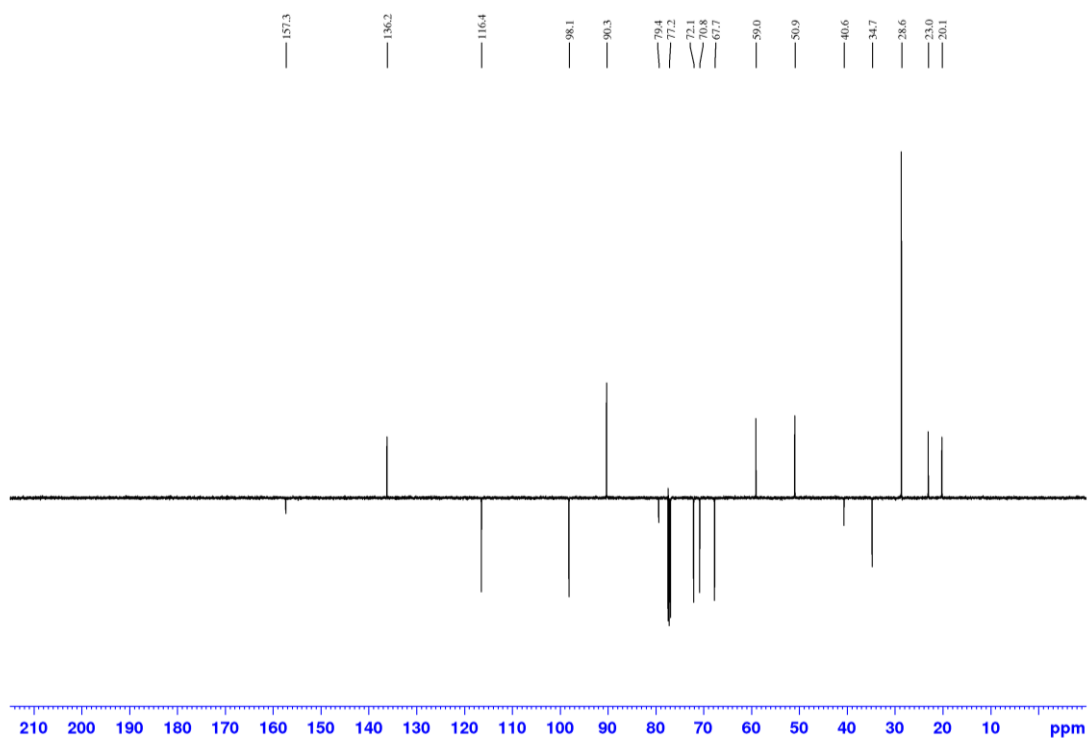
## Alkohol 172

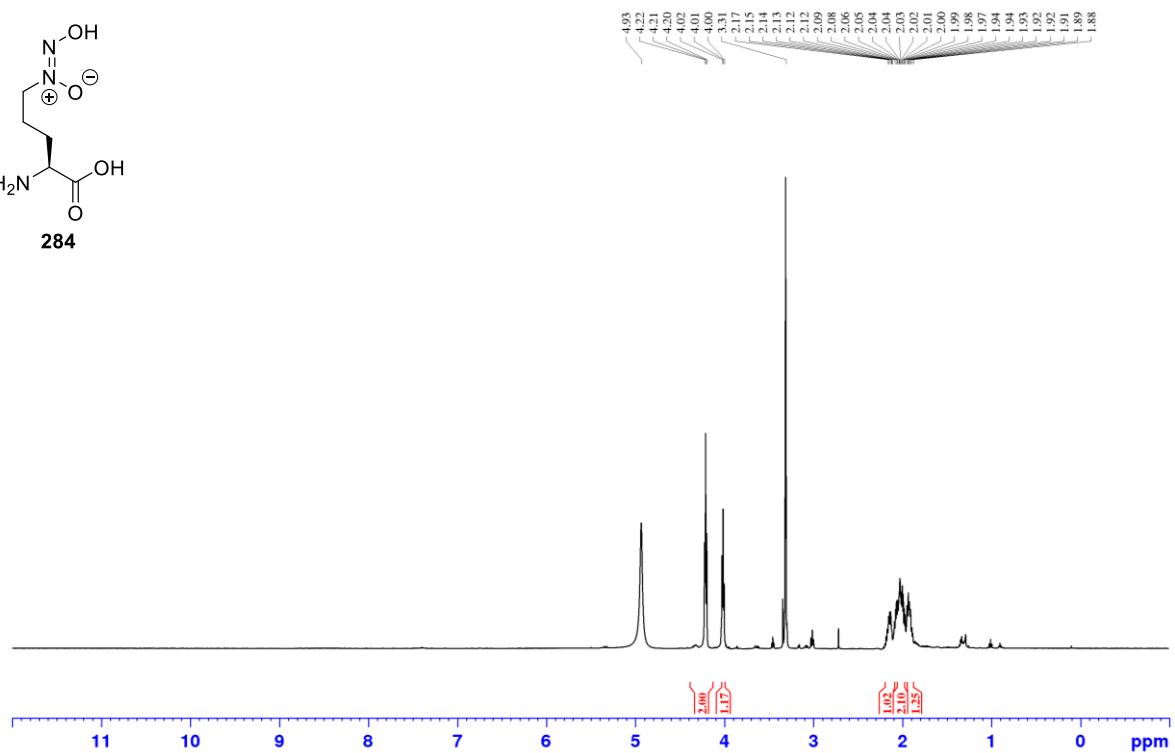
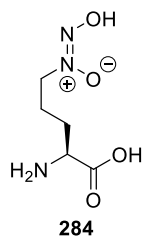
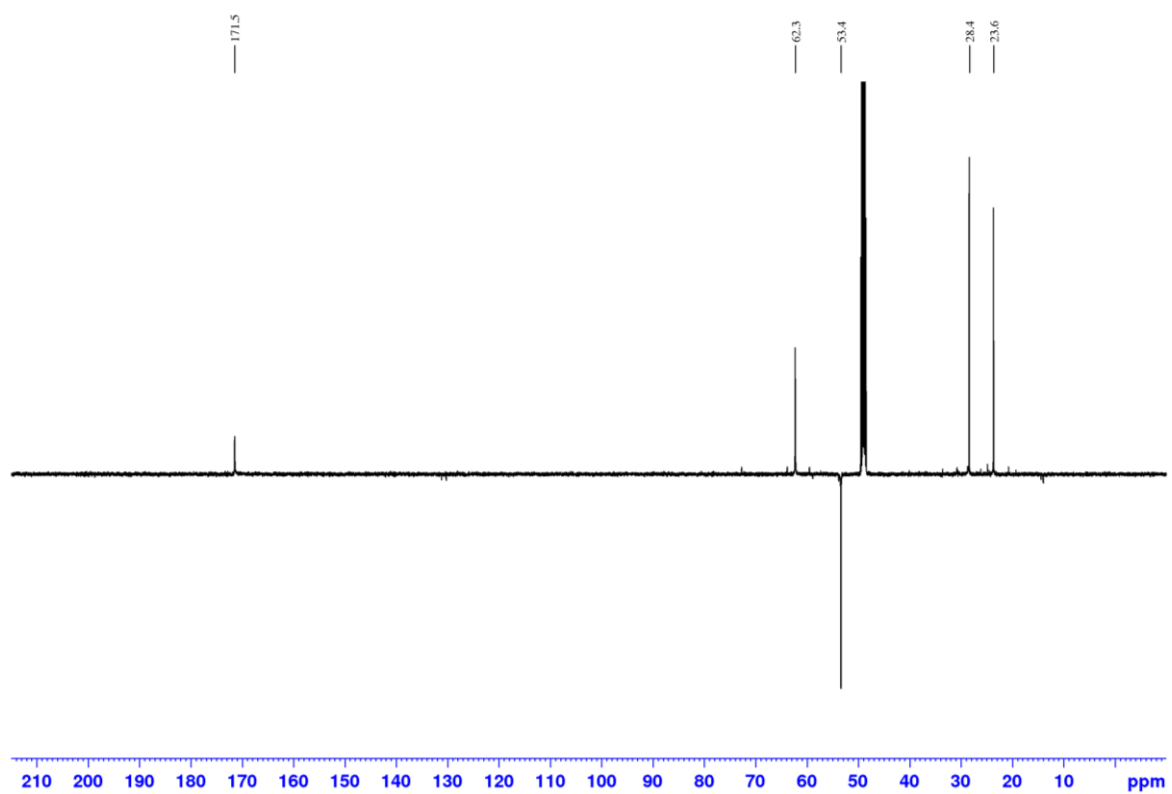
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Amin 173** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Boc-geschütztes Amin 275** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

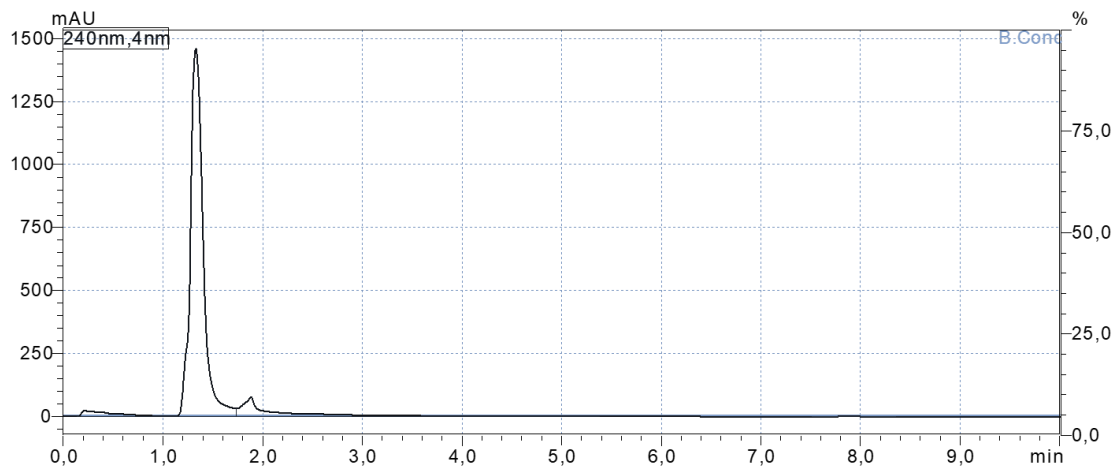
## Alkohol 174

 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Entschützte Mittelbaustein 284** $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

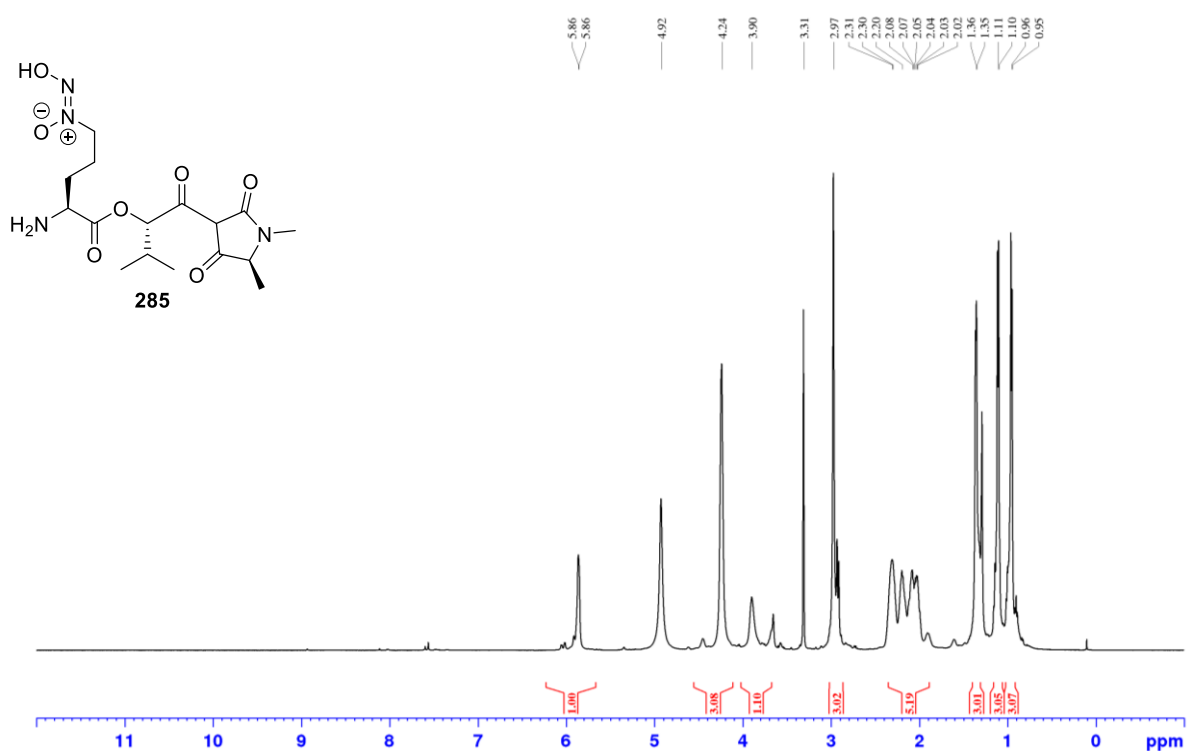


HPLC-Chromatogramm (Methode: 5% MeCN in H<sub>2</sub>O (+0.1% HCOOH); Flussrate: 1.0 mL/Min).

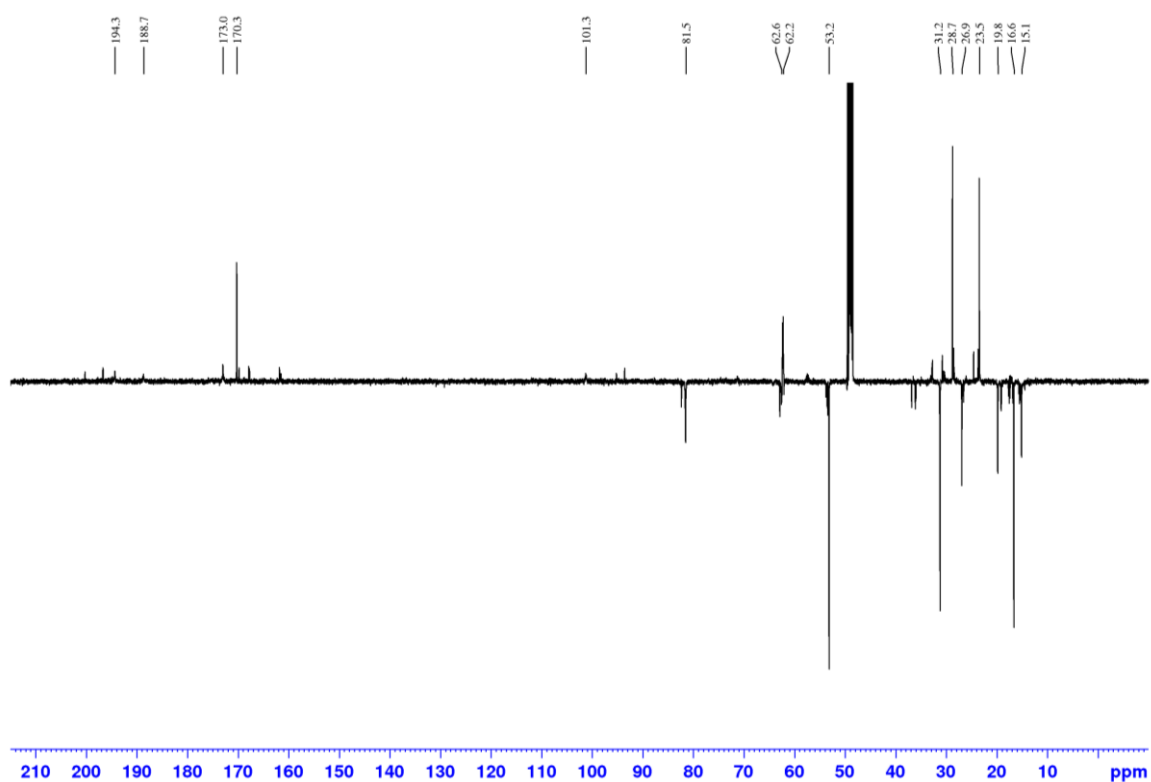


## Entschütztes Intermediat 285

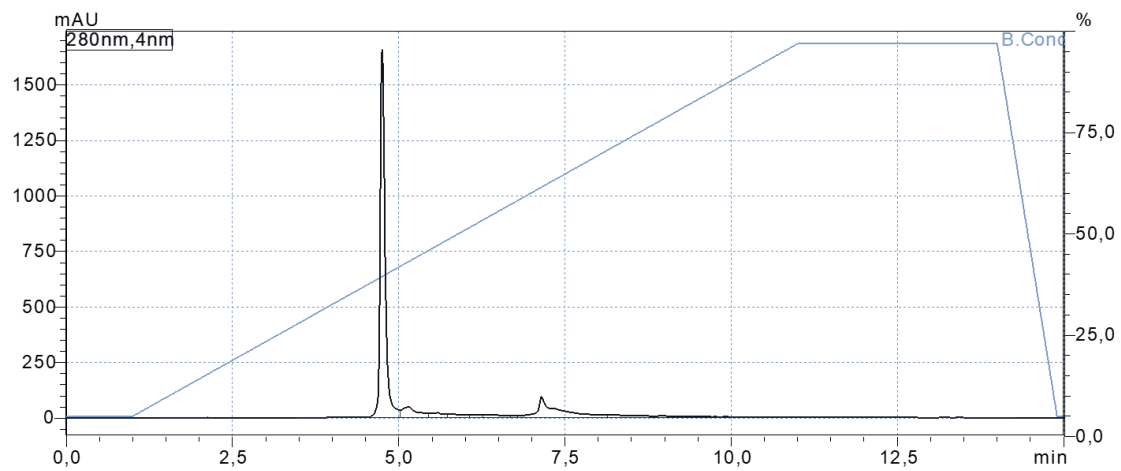
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )



HPLC-Chromatogramm (Methode: 5% → 97% MeCN in H<sub>2</sub>O (+0.1% HCOOH); Flussrate: 1.0 mL/Min).





# Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in

- L. Wittmann, A.C. Wachter, H. Schrey, R. Schobert, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5171-5175

Weitere Publikationen

- E. Michail, M. H. Schreck, L. Wittmann, M. Holzapfel, C. Lambert, *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 3121-3131



---

# Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen und in diesem Kapitel allen Menschen danken, die zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und mich die gesamte Zeit über begleitet und unterstützt haben.

Vielen Dank an...

...Prof. Dr. Rainer Schobert für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Möglichkeit an seinem Lehrstuhl zu arbeiten. Vielen Dank für die Unterstützung, die anregenden Diskussionen und die Denkanstöße, aber auch für die wissenschaftlichen Freiheiten, die ich während der Bearbeitung dieser Arbeit hatte.

...Dr. Thomas Schmalz für sein offenes Ohr bei Fragen und Problemen aber auch für die Abwicklung von Bestellungen und Organisatorischem.

...Silvia Kastner für die schnelle Erledigung sämtlicher bürokratischer Probleme und die vielen Gespräche zwischendurch. Danke für die schöne Zeit!

...Fr. Dr. Ulrike Lacher für die zahlreichen Messungen und die wissenschaftlichen Diskussionen. Vielen Dank für Ihre Geduld!

...Anja Wachter für die geleisteten Vorarbeiten, die Einführung an den Lehrstuhl und viele gute Ratschläge. Ohne dich wäre vieles nicht möglich gewesen.

...Christine Pezolt für ihre unglaubliche Geduld, die vielen gemeinsamen Gespräche und Kaffeepausen und die gemeinsame Zeit im Labor. Danke, dass du die Zeit im Labor mit mir durchgestanden hast. Ich hätte mir keine bessere Laborpartnerin wünschen können!

...meine zahlreichen Praktikanten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

...Max für einfach alles. Danke, dass du mich auf diesem Weg begleitet hast, meine Launen ertragen und auch in frustrierenden Phasen an mich geglaubt hast.

...meinen Eltern. Danke, dass ihr immer für mich da seid und hinter mir steht.

...Lukas, dem besten Bruder, den man sich wünschen kann!

...Carolina Steiner dafür, dass sie vor zehn Jahren zusammen mit mir das Studium begonnen hat. Danke für die vielen schönen Erinnerungen, die Unterstützung und dafür, dass du immer ein offenes Ohr für mich hast! Auf die nächsten zehn Jahre und viele mehr!

...allen Freunden, die mich auch außerhalb meines Studiums begleitet und unterstützt haben und mit denen ich immer eine gute Zeit haben kann.



# Eidesstattliche Versicherungen und Erklärungen

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe (vgl. Art. 64 Abs. 1 Satz 6 BayHSchG).

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. –vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

Bayreuth, 16.02.2023