

**Synthese bioaktiver  
3-Acyltetronsäuren  
und  
3-Acyltetramsäuren**

vorgelegt von

**Carsten Jagusch**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften

der Universität Bayreuth

**Bayreuth, 2005**

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

Die Arbeiten zur vorliegenden Dissertation wurden im Zeitraum von Juli 2002 bis September 2005 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Bayreuth unter der Leitung von Prof. Dr. Rainer Schobert durchgeführt.

Dissertation eingereicht am: 22.09.2005

Zulassung durch die Promotionskommission: 26.10.2005

Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums: 22.12.2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. C. Beierkuhnlein

Prüfungsausschuss:

Erstgutachter: Prof. Dr. R. Schobert

Zweitgutachter: Prof. Dr. K. Seifert

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Alt

Prof. Dr. F. X. Schmid

# DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Rainer Schobert für das sehr interessante Thema, die sehr gute Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft.

Dem gesamten Arbeitskreis danke ich für das sehr gute Arbeitsklima, das dafür sorgte, dass ich jeden Morgen gerne das Labor betrat.

Bei Bernhard, Georg, Juan, Ralf und Regina möchte ich mich für das aufmerksame Korrekturlesen und den zahlreichen Tipps und Verbesserungsvorschlägen bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken. Gillian danke ich dafür, dass sie mir bei der Übersetzung der Zusammenfassung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Großer Dank gebührt meinen Mitarbeiterpraktikanten Andrea, Andreas, Antje, Bertram, Christa, Christin, Daniel, Katrin, Markus, Miriam, Paul, Ronald, Sebastian, Yvonne für ihren unermüdlichen Einsatz im Labor.

Für zahlreiche NMR- und MS-Messungen bedanke ich mich bei Kerstin und Michael.

Werner bin ich für die Synthese verschiedener Ausgangsmaterialien zu Dank verpflichtet.

Ein großes Danke an Rosi für ihre Süßigkeiten, die schnelle Beschaffung von Verbrauchsmaterial und sämtliche administrativen Angelegenheiten.

Claus danke ich dafür, dass er bei allen Computerproblemen stets zur Stelle war und den Computer wieder zum Laufen gebracht hat.

Vielen Dank an meine Freunde Gillian und Juan für den Austausch von Chemikalien und die zahlreichen fachlichen und nichtfachlichen Diskussionen in- und außerhalb des Labors.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Rainer Ebel von Institut für Pharmazie an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf für die Überlassung des Photos des Schwamms *Melophlus sarassinorum*.

Für die Messung des  $^{31}\text{P}$ -MAS-TOSS-NMR-Spektrum des immobilisierten Ketenyliden-triphenylphosphorans bin ich Prof. Dr. Walter Bauer von der Universität Erlangen sehr dankbar.

Großen Dank schulde ich meiner lieben Frau Regina, dass sie mich in den letzten Wochen des Zusammenschreibens unterstützt und meine Launen ertragen hat.

Danke und Entschuldigung an alle, die ich vergessen habe.

Meiner Frau und  
meinen Eltern

# INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNG.....	
INHALTSVERZEICHNIS.....	
Abkürzungsverzeichnis .....	1
A. ALLGEMEINER TEIL.....	1
1 NATÜRLICHE 3-ACYLTETRONSÄUREN .....	1
1.1 Allgemeines.....	1
1.2 Strukturen und Wirkungen .....	3
1.3 Synthesen von Tetronsäuren .....	5
1.3.1 Dieckmann-Kondensation.....	5
1.3.2 Blaise-Reaktion .....	6
1.3.3 Domino-Reaktionen .....	7
1.3.4 Andere Tetronsäuresynthesen .....	10
2 NATÜRLICHE 3-ACYLTETRAMSÄUREN.....	12
2.1 Allgemeines.....	12
2.2 Strukturen und Wirkungen .....	13
2.2.1 Alkanoyltetramsäuren .....	13
2.2.2 Di- und Polyenoyltetramsäuren.....	14
2.2.3 Macrocyclische Tetramsäuren.....	17
2.2.4 <i>N</i> -Acyltetramsäuren .....	18
2.3 Synthesen von Tetramsäuren .....	19
2.3.1 Lacey-Dieckmann-Cyclisierung.....	19
2.3.2 Umsetzung von Aminosäuren mit Meldrum's Säure .....	20
2.3.3 Dominosynthese .....	21
2.3.4 Andere Tetramsäuresynthesen .....	21

B. SPEZIELLER TEIL .....	23
3 PROBLEMSTELLUNG .....	23
4 SYNTHESE, STRUKTUR UND EIGENSCHAFTEN VON IMMOBILISIERTEM Ph <sub>3</sub> P=C=C=O .....	24
4.1 Struktur und Eigenschaften von Ph <sub>3</sub> P=C=C=O .....	24
4.2 Synthese von immobilisiertem Ph <sub>3</sub> P=C=C=O .....	27
4.3 Reaktionen mit polymer-gebundenem Ph <sub>3</sub> P=C=C=O .....	30
4.3.1 Dreikomponentenreaktion .....	30
4.3.2 Reaktion mit Grignard-Reagenzien .....	31
4.3.3 Reaktion mit α-Hydroxyestern .....	32
4.3.4 Reaktion mit α-Aminoestern .....	33
5 FESTPHASENSYNTHESE VON TETRONATEN .....	36
5.1 Anknüpfung durch nukleophile Ringöffnung von Glycidestern .....	36
5.2 Anknüpfung mittels Mitsunobu-Reaktion .....	38
6 SYNTHESE VON CARLOSISCHER SÄURE .....	41
6.1 Struktur und Wirkung .....	41
6.2 Biosynthese .....	41
6.3 Synthesen von anderen Arbeitsgruppen .....	42
6.4 Retrosynthese .....	44
6.5 Totalsynthese von Carlosischer Säure .....	45
7 TOTALSYNTHESE VON RK-682 UND AGGLOMERIN A-C .....	47
7.1 Struktur und Wirkung von RK-682 .....	47
7.2 Synthesen von RK-682 von anderen Arbeitsgruppen .....	50
7.3 Retrosynthese .....	52
7.4 Lösungssynthese von RK-682 .....	53
7.5 Festphasensynthese von RK-682 .....	55
7.6 Struktur und Wirkung von Agglomerin A-D .....	58

7.7 Biosynthese von Agglomerin A .....	59
7.8 Synthese von anderen Arbeitsgruppen .....	60
7.9 Totalsynthese von Agglomerin A-C .....	61
8 SYNTHESE VON TENUAZONSÄURE .....	63
8.1 Struktur und Wirkung .....	63
8.2 Biosynthese .....	64
8.3 Retrosynthese .....	65
8.4 Totalsynthese .....	65
9 TOTALSYNTHESE DER MELOPHLINE A-C und G .....	67
9.1 Struktur und Wirkung .....	67
9.2 Retrosynthese .....	68
9.3 Totalsynthese .....	69
9.3.1 Synthese der 3-Acylseitenketten .....	69
9.3.1.1 Synthese der Seitenkette für Melophlin B .....	69
9.3.1.2 Synthese der Seitenkette für Melophlin C .....	70
9.3.2 Synthese der Tetramsäureeinheit .....	71
9.3.3 3-Acylierung der Tetramsäure .....	72
10 BEITRÄGE ZUR SYNTHESE VON QUINOLACTACIN A und B .....	78
10.1 Struktur und Wirkung .....	78
10.2 Synthesen von anderen Arbeitsgruppen .....	80
10.3 Retrosynthese .....	82
10.4 Beiträge zur Totalsynthese .....	83
11 EINE NEUE STAUDINGER-AZA-WITTIG-INTRA-WITTIG-DOMINO-REAKTION .....	85
11.1 Grundlagen .....	85
11.2 Synthese von <i>N</i> -acylierten Tetramaten .....	87
12 ZUSAMMENFASSUNG .....	91
12.1 SUMMARY .....	97

C. EXPERIMENTELLER TEIL.....	103
13 SYNTHESSEN UND EXPERIMENTELLE DATEN .....	103
13.1 Allgemeines.....	103
13.2 Immobilisiertes Ketenylditriphenylphosphoran <b>100</b> .....	104
13.3 Dreikomponentenreaktion mit <b>100</b> .....	105
13.4 Synthese von <i>E</i> -Enonen mit <b>100</b> .....	106
13.5 Synthese von Tetronaten mit <b>100</b> .....	109
13.6 Synthese von Tetramaten mit <b>100</b> .....	111
13.7 Synthese von Glycidestern und ihre Anknüpfung an Wang-Harz .....	120
13.8 Festphasensynthese von Tetronaten über Äpfelsäuremonoester.....	125
13.9 Synthese von Carlosischer Säure <b>141</b> .....	132
13.10 Lösungssynthese von RK-682 ( <b>166</b> ) .....	137
13.11 Festphasensynthese von RK-682 ( <b>166</b> ).....	146
13.12 Synthese von Agglomerin A-C <b>203a-c</b> .....	150
13.13 Synthese von Tenuazonsäure <b>220</b> .....	157
13.14 Synthese der 3-Acylseitenketten für Melophlin B und C .....	160
13.14.1 Synthese von 4-Methyldodecansäurechlorid <b>230</b> <sup>[143]</sup> .....	160
13.14.2 Synthese von 5-Methyldodecansäurechlorid <b>235</b> .....	163
13.15 Synthese der Tetramsäureeinheiten für Melophlin A-C, G.....	166
13.16 3-Acylierung zur Synthese von Melophlin A-C, G.....	172
13.17 Beiträge zur Synthese von Quinolactacin A2 .....	181
13.18 Synthese von <i>N</i> -Acyltetramat <b>299</b> .....	183
14 Publikationen.....	187
15 LITERATURVERZEICHNIS .....	188

## Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
arom.	aromatisch
ATR	attenuated total reflectance
br	breit
Bzl	Benzyl
BzIOH	Benzylalkohol
Bu	Butyl
C <sup>q</sup>	quartäres C-Atom
d	Duplett
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DVB	Divinylbenzol
ee	enantiomeric excess
EI	Elektronenionisation
eq	Equivalent
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester

## Abkürzungsverzeichnis

---

Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HMDS	Hexamethyldisilazan
HRMS	Hochauflösende Masse (high resolution mass spectrometry)
Hz	Hertz
IR	Infrarot
Im	Imidazol
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithium-bis-(trimethylsilyl) amid
m	Multipllett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektroskopie
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
Nu	Nukleophil
NMR	nuclear magnetic resonance
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl

## Abkürzungsverzeichnis

---

PS	Polystyrol
q	Quadruplett
$R_f$	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s	sekundär
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplett
t	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TMSE	Trimethylsilylethyl
TNF	<i>Tumor Necrose Factor</i>
TosOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Trt	Trityl
$\mu$ w	Mikrowelle
W	Wang-Linker
Z	Benzyloxycarbonyl
ZNS	Zentralesnervensystem

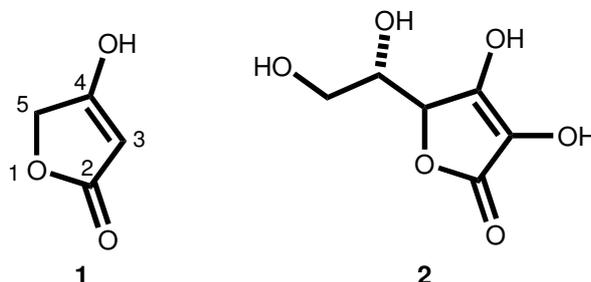
## A. ALLGEMEINER TEIL

### 1 NATÜRLICHE 3-ACYLTETRONSÄUREN

#### 1.1 Allgemeines

Die Chemie von Tetram- und Tetronsäuren erfährt in den letzten Jahren eine Renaissance, da aus dieser Familie immer wieder neue Naturstoffe mit einem hochinteressanten Wirkungsspektrum isoliert werden. Dieses reicht von antibiotischen, antiviralen und antiulcerativen Eigenschaften über Mycotoxizität bis hin zu Cytotoxizität.<sup>[1], [2], [3], [4]</sup>

Als Tetronsäuren bezeichnet man Heterocyclen, die ein 4-Hydroxyfuran(5H)-2-on-System **1** besitzen. L-Ascorbinsäure<sup>[5]</sup> **2** ist sicher der bekannteste Vertreter dieser Naturstoffklasse. Vitamin C **2** ist essentiell für das menschliche Leben. Da es der Körper nicht selbst herstellen kann, müssen wir ca. 75 mg pro Tag über die Nahrung aufnehmen.



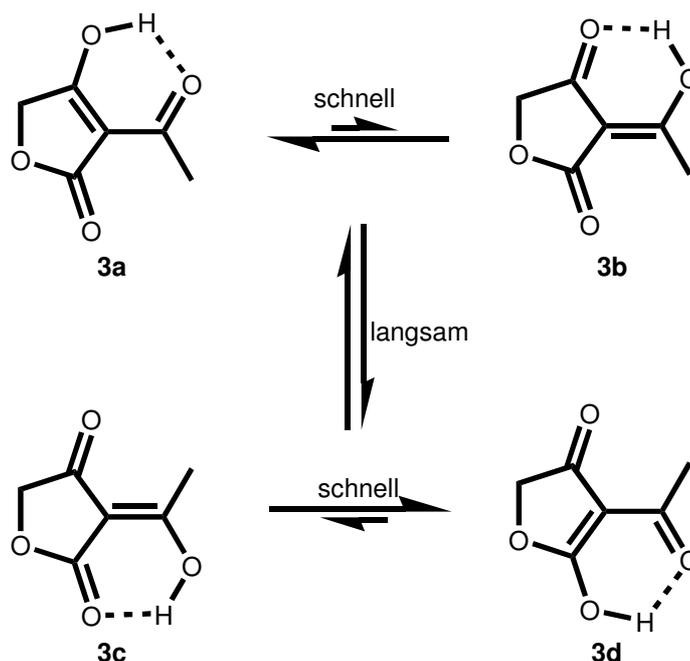
Schema 1: Struktur von Tetronsäure 1 und Vitamin C 2

Die bedeutsamste physiologische Wirkung von Vitamin C ist schon im 19. Jahrhundert erkannt worden und hat sich in der chemischen Bezeichnung manifestiert. Es schützt vor einer bekannten und vor allem in der Seefahrt gefürchteten Vitaminmangelkrankung, dem Skorbut. Seine breite physiologische Wirkung basiert maßgeblich auf der Eigenschaft als biologisches Redoxsystem, was auf zwei Endiolgruppierungen zurückzuführen ist. Durch Abgabe von Wasserstoff ( $2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$ ) wird aus der Ascorbinsäure, induziert durch die kupferhaltige Ascorbat-Oxidase, die Dehydroascorbinsäure gebildet, welche mit Ascorbinsäure im Gleichgewicht steht.<sup>[6]</sup>

Eine besondere Bedeutung wird **2** als Radikalfänger zugeschrieben. Das Abfangen der allgegenwärtigen Superoxid- und Hydroxylradikale verhindert radikalinduzierte Schädigungen an Lipidmembransystemen, Proteinen und der DNA.<sup>[7]</sup>

Neben dem Aufbau von Kollagen wird auch die Bildung des Neurotransmitters Noradrenalin aus Dopamin erst durch die Anwesenheit der L-Ascorbinsäure ermöglicht. Darüber hinaus ist sie auch an der Biosynthese der Folsäure, der Hydroxylierung des Tryptamins zum Neurohormon Serotonin und dem oxidativen Abbau des Phenylalanins und Tyrosins beteiligt.<sup>[8]</sup>

Unter den Tetronsäuren gelten die 3,5-disubstituierten Derivate als potentielle Kandidaten für neue Pharmazeutika. Vor allem 3-Acyltetronsäuren wie **3** besitzen ein sehr breites Wirkungsspektrum und bieten aufgrund ihrer komplexen Strukturen ein interessantes Betätigungsfeld für den organischen Naturstoffchemiker. Es ist bekannt, dass 3-Acyltetronsäuren in Form mehrerer Tautomere existieren.<sup>[9]</sup>



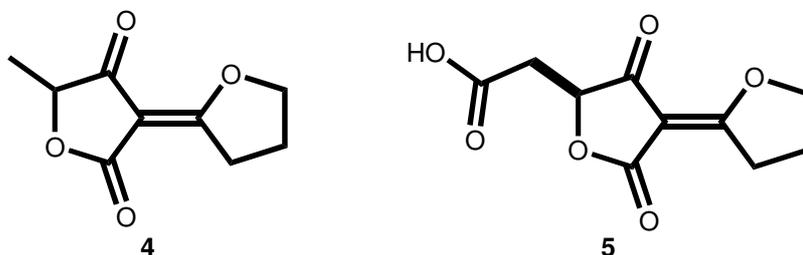
Schema 2: Tautomere Formen von 3-Acyltetronsäure

Die beiden internen Tautomerenpaare (**3a/3b**) und (**3c/3d**) stehen jeweils untereinander über den Protonentransfer entlang der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung in einem schnellen Austausch. Der Übergang der externen Tautomeren (**3a/3b** in **3c/3d**) dagegen verläuft langsam, da er auf einer Rotation der 3-Acylseitenkette beruht. In

Methanol liegen 3-Acyltetronsäuren überwiegend in den tautomeren Formen **3a/3b** vor. Die Formen **3c/3d** überwiegen dafür in DMSO.<sup>[10]</sup>

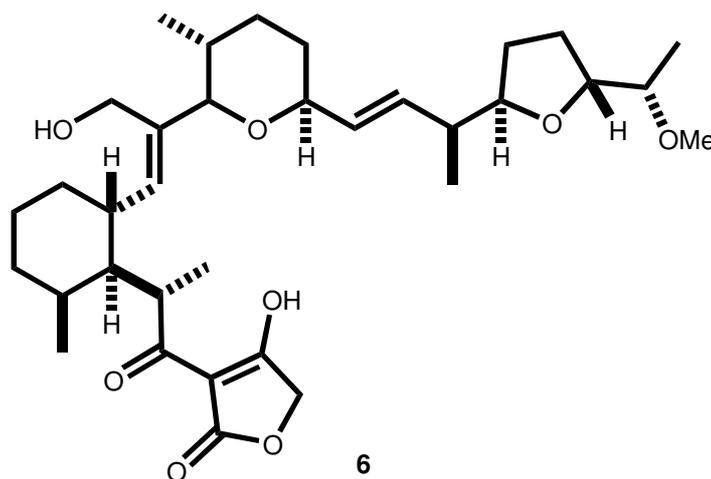
## 1.2 Strukturen und Wirkungen

Natürliche Quellen für 3-Acyltetronsäuren sind u.a. Schimmelpilze. So konnten *Clutterbuck et al.* Carolinsäure **4** und Carlinsäure **5** aus *Penicillium charlesii* isolieren.<sup>[11]</sup> Untersuchungen zur Biosynthese zeigten, dass beide als Precursoren von Penicillansäure eine wichtige Rolle spielen.<sup>[12]</sup>



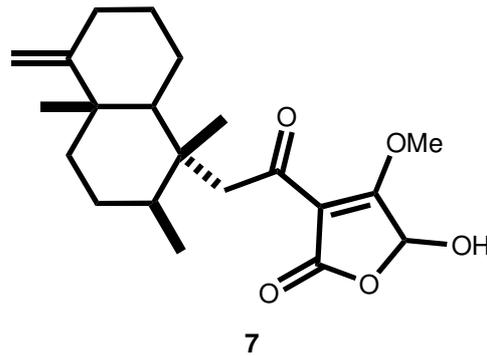
Schema 3: Strukturen von Carolinsäure **4** und Carlinsäure **5**

Schon in den frühen 80er Jahren wurde die antibakterielle Wirkung des Tetronasins **6** erkannt.<sup>[13],[14]</sup>



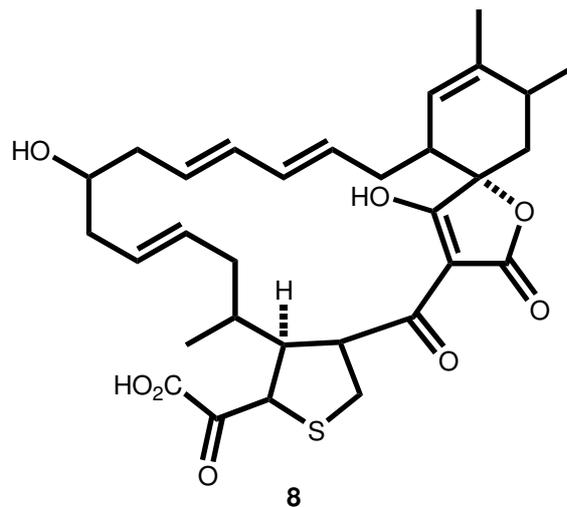
Schema 4: Struktur von Tetronasin **6**

Aus dem im Roten Meer vorkommenden Schwamm *Smenospongia* konnte das Sesquiterpen Smentroninsäure **7** isoliert werden.<sup>[15]</sup>



Schema 5: Struktur von Smentroninsäure 7

Zur Familie der 5-Spiro-3-acyltetronensäuren gehört der Cholecystokinin-Rezeptor-Antagonist Tetronothiodin **8**, der aus *Streptomyces sp.* NR0489 isoliert werden konnte.<sup>[16]</sup> Kürzlich gelang *Page et al.* die Synthese eines Isomers der oxaspirobicyclischen Tetronsäureeinheit dieses Naturstoffs.<sup>[17]</sup>

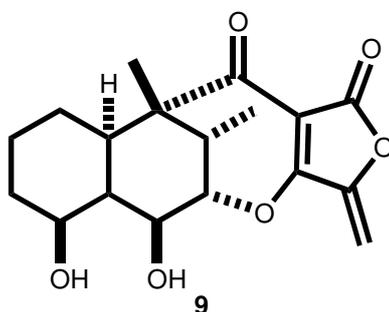


Schema 6: Tetronothiodin 8

Tetrodecamycin **9**, ein Polyketid-Antibiotikum, wurde aus *Streptomyces nashvillensis* MJ885-mF8 gewonnen und zeigt vielversprechende antibakterielle Aktivität gegen gram-positive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* (6.2-12.5 µg/ml) und *Bacillus anthracis*.<sup>[18]</sup>

Die exo-Methyleinheit dieser Alkyldentetronsäure ist essentiell für ihre Wirkung, denn bei Dihydotetrodecamycin, das in 5-Position anstatt der Methylen- eine Methylgruppe trägt, geht jegliche Aktivität verloren. Obwohl der Wirkmechanismus bislang nicht aufgeklärt ist, wird spekuliert, dass die biologische Aktivität von **9** auf die Bildung einer

kovalenten Bindung in einer Michael-artigen Reaktion zwischen der Methylengruppe und Cysteineinheiten von funktionellen Proteinen zurückzuführen ist.<sup>[19]</sup>



Schema 7: Struktur des Antibiotikums Tetrodecamycin 9

Vor kurzem erschien ein Patent einer Hoffmann-La Roche Gruppe, in dem 3-Acyltetronsäuren als  $\beta$ -Secretase Inhibitoren beschrieben werden. Danach könnten 3-Acyltetronsäuren in der Behandlung und Verhütung von Krankheiten wie Alzheimer schon bald eine wichtige Rolle spielen.<sup>[20]</sup>

### 1.3 Synthesen von Tetronsäuren

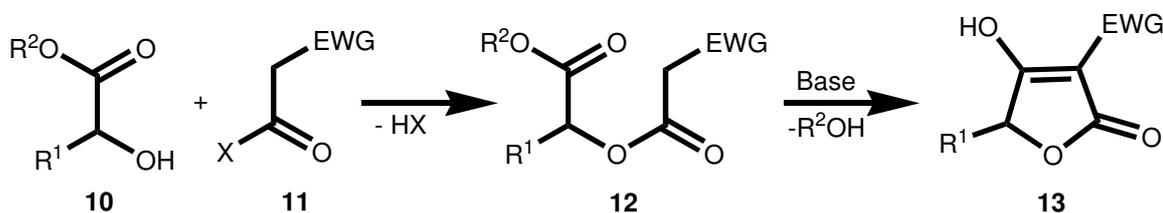
Ergänzend zu dem erst kürzlich erschienenen Übersichtsartikel, der sich ausführlich mit der Synthese von Tetronsäuren beschäftigt,<sup>[4]</sup> sollen im Folgenden lediglich die wichtigsten und einige neuere Methoden zum Aufbau von Tetronsäuren beschrieben werden.

#### 1.3.1 Dieckmann-Kondensation

Eine der wohl wichtigsten Methoden zum Aufbau hochsubstituierter Tetronsäurederivate beruht auf der Dieckmann-Kondensation geeigneter  $\alpha$ -CH-aktiver Esterderivate **12**.<sup>[21]</sup> Wie in Schema 8 skizziert, werden diese meist aus der Reaktion von Aktivestern **11** mit entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyestern **10** generiert.

Ein Nachteil dieses Verfahrens besteht in den basischen Reaktionsbedingungen, die unter Umständen eine Racemisierung an C-5 begünstigen. Häufig kann dies durch den Einsatz von milden Basen weitgehend verhindert werden. Die Dieckmann-Kondensation ist somit

eine effiziente Methode zum Aufbau vieler Tetronsäurederivate und wird auch in der Naturstoffsynthese erfolgreich eingesetzt.

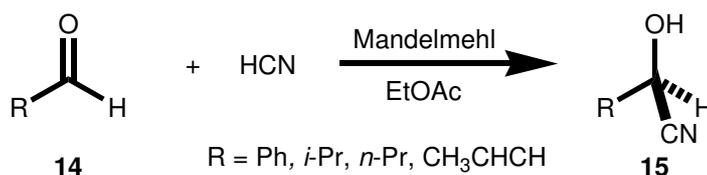


Schema 8: Dieckmann-Kondensation zum Aufbau von Tetronsäuren

Der Zugang zu den benötigten  $\alpha$ -CH-aciden Estern eröffnet sich über verschiedene Wege, wobei die Anwendung von stereochemisch definierten Naturstoffen als Quelle für die  $\alpha$ -Hydroxyester eine einfache Möglichkeit zum Aufbau optisch aktiver Tetronsäuren darstellt. Dabei sind die stark CH-aciden  $\beta$ -Ketoester wichtige Synthesebausteine. Diese werden in einer aktiven Form mit einem geeigneten  $\alpha$ -Hydroxyester umgesetzt und generieren nach Cyclisierung 3-Alkanoyltetronsäurederivate (für Details siehe Kapitel 6.3 und 7.2).<sup>[22],[23]</sup>

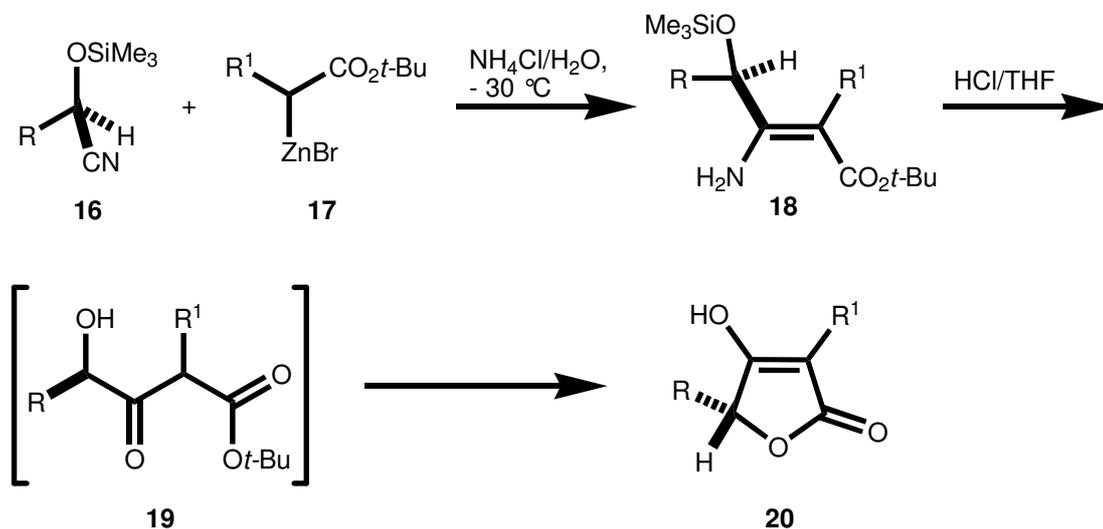
### 1.3.2 Blaise-Reaktion

Ein weiterer Ansatz zum Aufbau stereochemisch definierter Precursoren zur Synthese optisch aktiver Tetronsäuren ist die Blaise-Kondensation von Reformatsky-Systemen mit chiralen Cyanohydrinen **15**. Optisch reine Cyanohydrine **15** können unter enzymatischer Katalyse leicht aus Aldehyden **14** und Blausäure erhalten werden (siehe Schema 9).<sup>[24],[25]</sup> Grundlage dieser Reaktion ist das Enzym (*R*)-Oxynitrilase, das aus Mandeln gewonnen werden kann und in organischen Solventien eine hohe Enantioselektivität aufweist (ee: 85-99 %). Dabei toleriert die Oxynitrilase eine Vielzahl von Aldehyden bei guten bis sehr guten Ausbeuten (83-99 %).



Schema 9: Synthese von chiralen Cyanohydrinen

Bei der Reaktion der Organozinkverbindung **17** mit dem Cyanohydrin **16** ist keine nennenswerte Racemisierung feststellbar, was auf die geringe Basizität von **17** zurückzuführen ist. Es entsteht das Enamin **18**, dessen Hydrolyse zum entsprechenden  $\gamma$ -Hydroxy- $\beta$ -Ketoester **19** führt, der spontan zur Tetronsäure **20** kondensiert.<sup>[25]</sup>

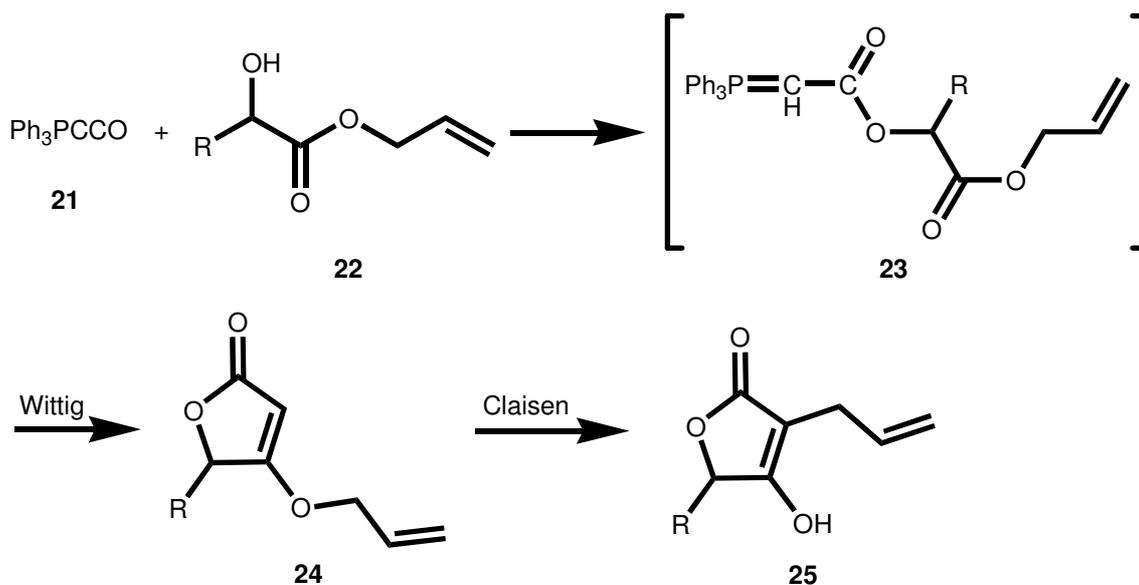


Schema 10: Blaise Reaktion zum Aufbau von chiralen Tetronsäuren

Diese Tetronsäuren (für  $\text{R}^1=\text{H}$ ) lassen sich durch nachfolgende Aldolkondensation bzw. Friedel-Crafts-Acylierung an C3 noch weiter funktionalisieren.

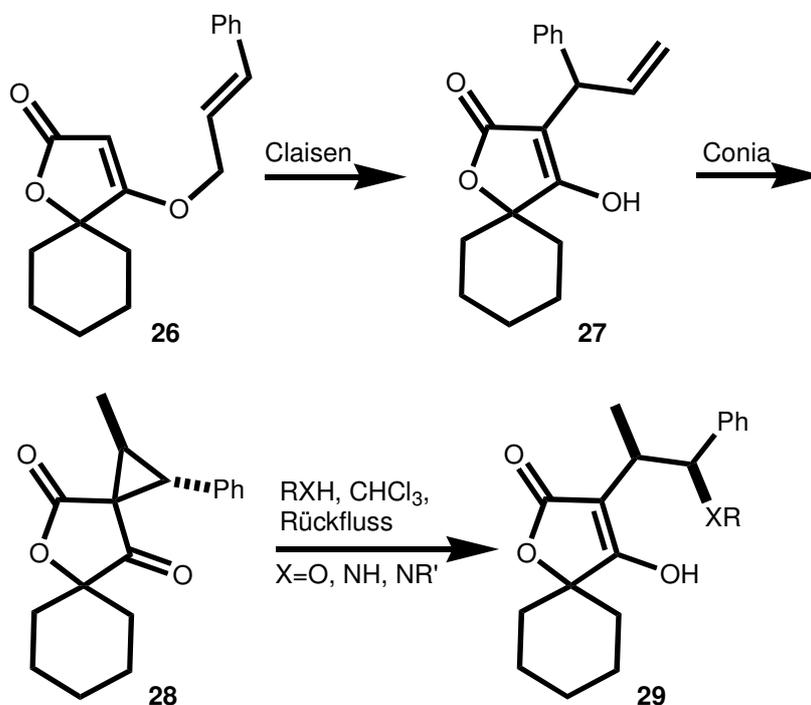
### 1.3.3 Domino-Reaktionen

Eine sehr elegante Methode zur Darstellung 3,5-disubstituierter Tetronsäuren wurde von *Schobert et al.* etabliert und verwendet leicht zugängliche  $\alpha$ -Hydroxyester wie **22** als Ausgangsverbindung.<sup>[26]</sup> Diese addieren an Ketenylidetriphenylphosphoran **21** zum entsprechenden Esterylid z. B. **23**, welches bei Erwärmung einer intramolekularen Wittig-Reaktion unterliegt. Dabei entstehen 5-substituierte Tetronate und als Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid. Wie in Schema 11 skizziert, können Allyltetronate **24** darüber hinaus einer [3.3]-sigmatropen Claisen-Umlagerung unterworfen werden, die schließlich zu 3,5-disubstituierten Tetronsäuren **25** führt. Durch entsprechende Wahl der Reaktionsbedingungen kann diese Dominoreaktionssequenz noch um eine Oxa-En-Reaktion verlängert werden (siehe Schema 12).



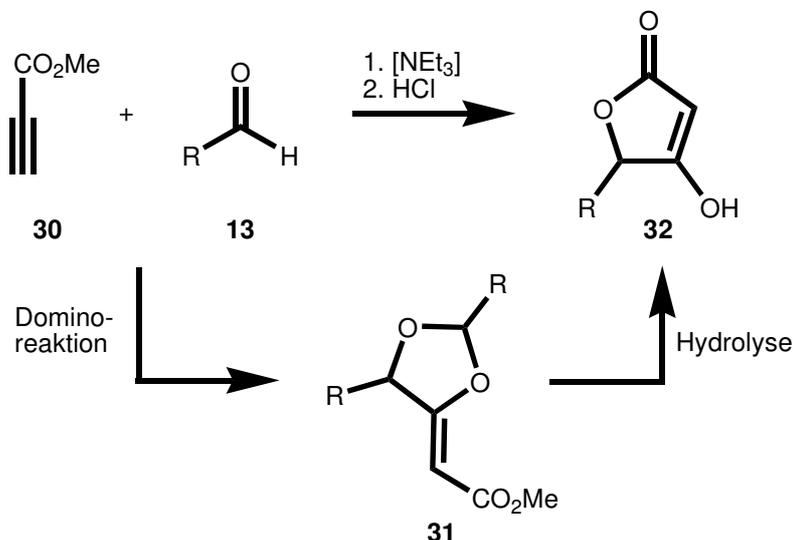
Schema 11: Eintopf-Reaktion zur Synthese von Tetronsäuren nach *Schobert et al.*

Dies führt zunächst zu 3-Spirocyclopropyldihydrofuran-2,4-dionen wie **28**, die anschließend durch *O*- und *N*-Nucleophile angegriffen werden können.<sup>[27],[28]</sup> Dadurch gewinnt man Tetronsäuren wie **29** mit einem interessanten Substitutionsmuster in 3-Position.



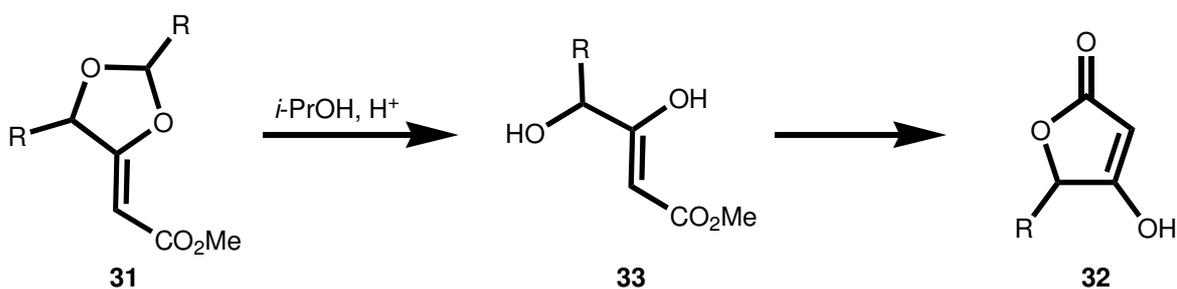
Schema 12: Funktionalisierung von 3-Spirocyclopropyltetronsäuren mittels nukleophiler Ringöffnung

Eine andere Eintopf-Variante geht von Propiolsäuremethylester **30** und einfachen aliphatischen Aldehyden **13** aus. Dabei bildet sich in einer Dominoreaktion aus dem Ester und dem Aldehyd zunächst ein 1,3-Dioxolan **31**.<sup>[29], [30]</sup>



Schema 13: Eintopfverfahren nach *Tejedor et al.*

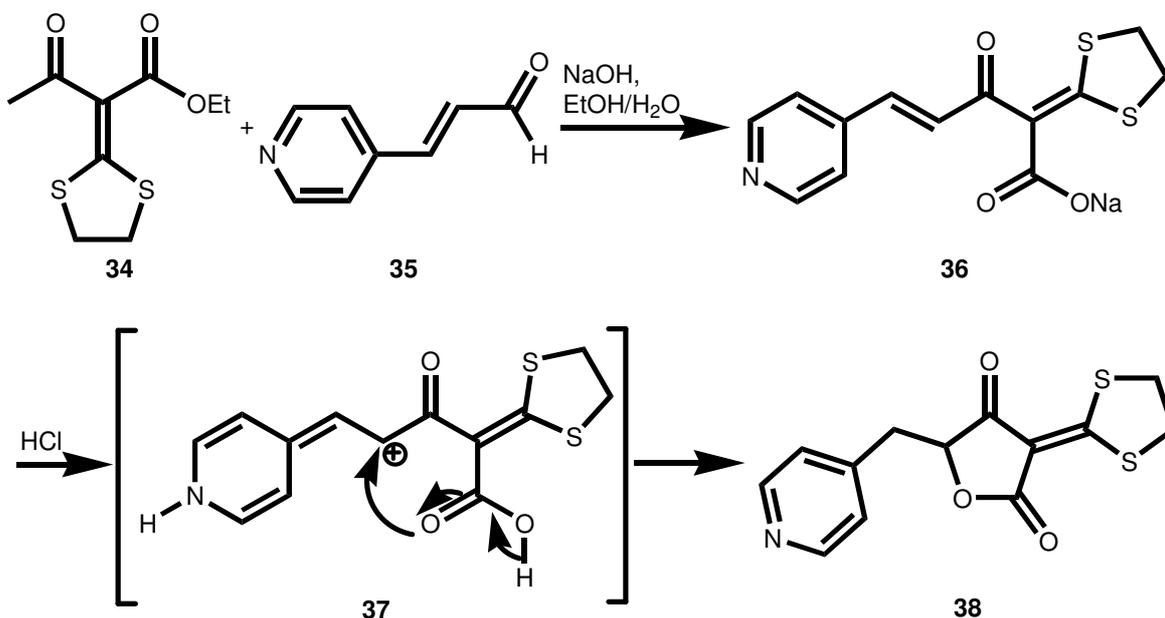
Nach bereits bekannten Methoden lässt sich aus **31**, bei Behandlung mit konzentrierter  $\text{HCl}$  in Gegenwart von Isopropanol, ein  $\gamma$ -Hydroxy- $\beta$ -ketoester **33** bilden, der einer Cyclisierung zur Tetronsäure **32** unterliegt.<sup>[31]</sup> Mit dieser Methode lassen sich 5-Alkyl-Tetronsäuren darstellen, allerdings ist sie beschränkt auf einfache aliphatische Aldehyde und liefert bislang keine optisch reinen Verbindungen.



Schema 14: Reaktion des Dioxolans **31** zur Tetronsäure **32**

Einen anderen Zugang zu 3,5-disubstituierten Tetronsäuren über eine Domino-Reaktionssequenz liefern *Dong et al.*<sup>[32]</sup> Zunächst reagiert  $\alpha$ -Oxo-keten- $S,S$ -acetal **34** in Gegenwart von  $\text{NaOH}$  mit 4-Pyridinylcarboxaldehyden **35** nach einer Aldolkondensation zu einem

Alkenoylketendithioacetal **36**. Letzteres unterliegt bei Zugabe von Säure einer intramolekularen Oxapyridylethylierungsreaktion zur Tetronsäure **38**.



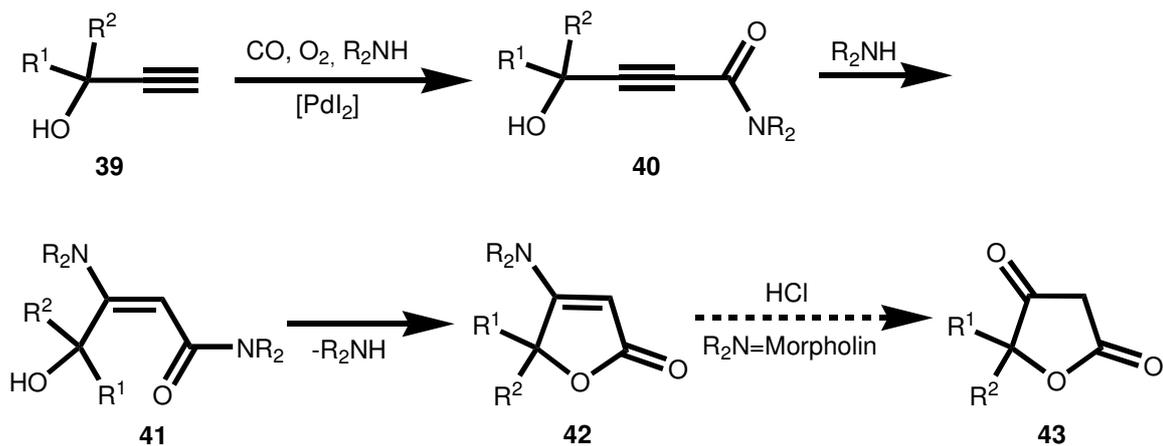
Schema 15: Dominoreaktionssequenz nach *Dong et al.*

Die Methode ist allerdings beschränkt auf Pyridin- und Chinolincarboxaldehyde, was die Variabilität hinsichtlich der 5-Position stark einschränkt. Die Autoren beschreiben allerdings noch eine weitere Folgereaktion, in der sie durch Zugabe von verschiedenen Aminen zu 3-Bis(alkylamino)methylenfuran-2,4-dionen gelangen.

### 1.3.4 Andere Tetronsäuresynthesen

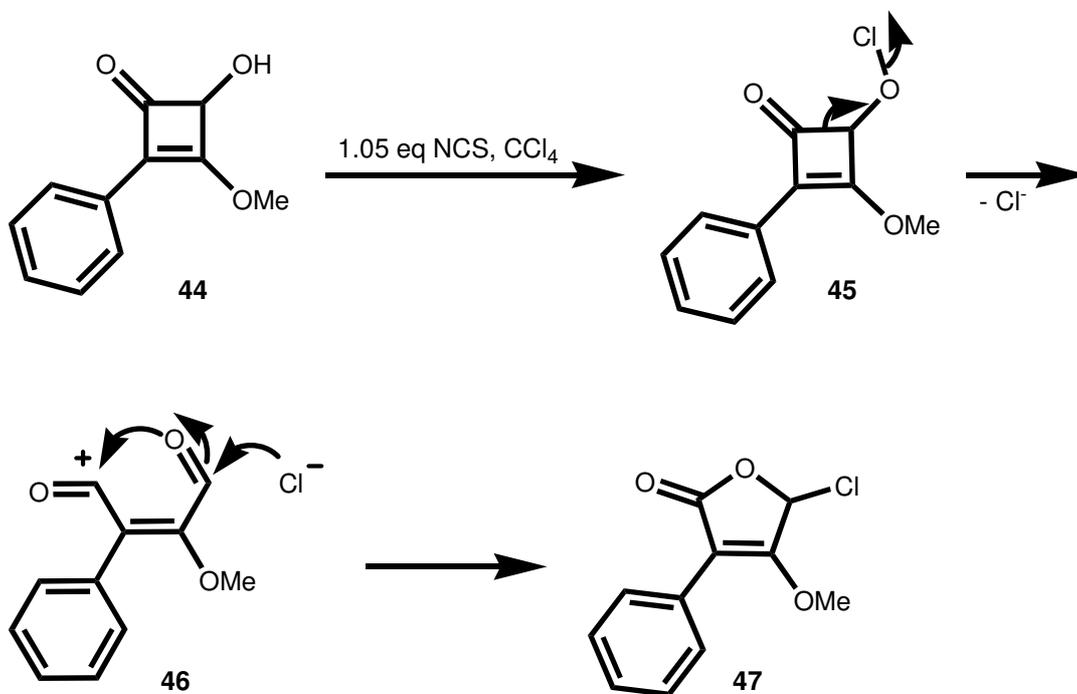
*Gabriele et al.* entwickelten eine Synthese von 4-Dialkylamino-5*H*-furan-2-onen **42** durch Carbonylierung von 2-Alkin-1-olen **39**.<sup>[33]</sup> Die Bildung des Furans erfolgt dabei über eine Abfolge von 3 Stufen. Zunächst kommt es zu einer von PdI<sub>2</sub> katalysierten oxidativen Monoaminocarbonylierung an die Dreifachbindung, gefolgt von einer Addition eines sekundärenamins an das Alkinamid **40**. Die Lactonisierung erfolgt dann durch intramolekulare Alkoholyse. Verwendet man als sekundäres Amin Morpholin, kann man durch saure Hydrolyse 5,5-disubstituierte Tetronsäuren **43** erhalten.

### 1.3 Synthesen von Tetronsäuren



Schema 16: Tetrone durch Carbonylierung von 2-Alkin-1-olen 39

Eine neuartige Synthese von Tetrone über eine oxidative Ringerweiterung von 4-Hydroxy-2-cyclobutenonen **44** wird von *De Kimpe et al.* beschrieben.<sup>[34]</sup> Der Mechanismus der Reaktion lässt sich durch eine kationische Ringöffnung des intermediär gebildeten Hypochlorits **45** und nachfolgenden Angriff des eliminierten Chlorids an die generierte positive Ladung erklären. Auf diese Weise lassen sich in 5-Position halogenierte Tetrone-derivate **47** gewinnen.



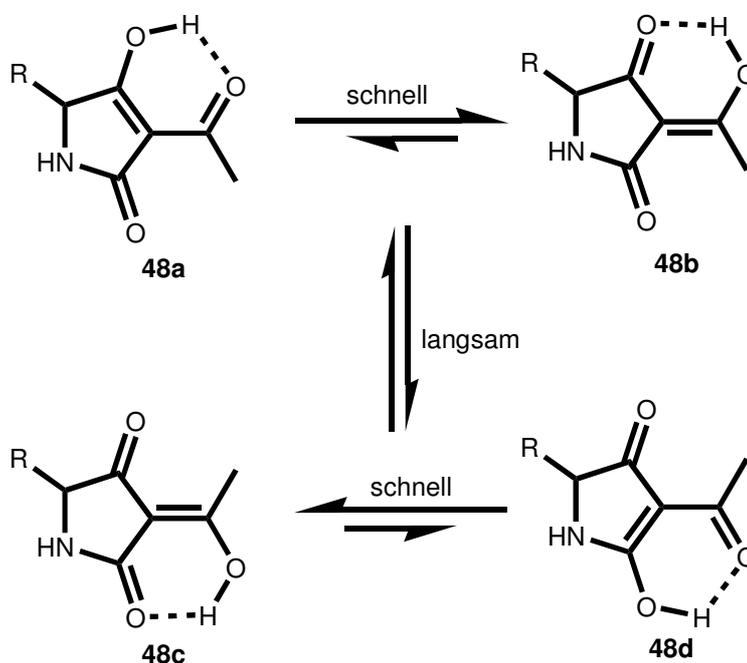
Schema 17: Tetrone-Synthese über oxidative Ringerweiterung von Hydroxycyclobutenonen

In nachgeschalteten Reaktionen kann die 5-Position durch aktiviertes Zink dechloriert bzw. durch Umsetzung mit Natriumalkoxiden in 4,5-Dialkoxyfuranone umgewandelt werden.

## 2 NATÜRLICHE 3-ACYLTETRANSÄUREN

### 2.1 Allgemeines

Tetransäuren sind Derivate, die ein Pyrrolidin-2,4-dion-System besitzen. Das große Interesse an dieser Substanzklasse manifestiert sich u. a. in den kürzlich erschienenen Übersichtsartikeln zu diesem Themengebiet,<sup>[1],[2],[35]</sup> aber auch an der Vielzahl der in den letzten 5 Jahren isolierten Naturstoffe (siehe Kapitel 2.2). Als natürliche Quellen dienen Pilze, verschiedenste Mikroorganismen, Myxomyceten und marine Schwämme. Die meisten Naturstoffe tragen in 3-Position einen Acylrest. Im Gegensatz zu Tetransäuren liegen Tetransäuren in Lösung überwiegend in der Diketoform und nicht in der Enolform vor.

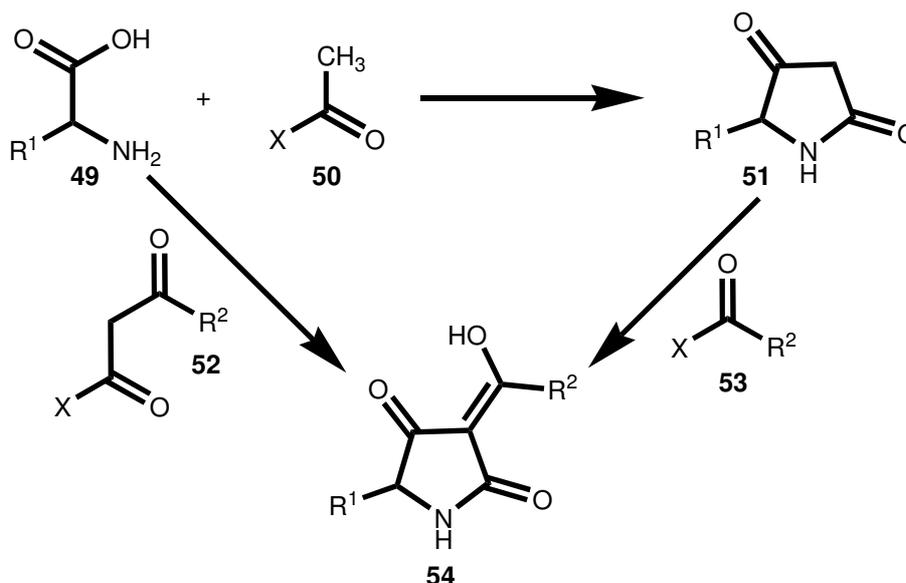


Schema 18: Tautomere Formen von 3-Acyltetransäuren

Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten *Wessels et al.* zeigen, dass im Falle von R=*i*-Pr die Tautomere **48a-48d** im Verhältnis 5:15:80:0 vorliegen.<sup>[36]</sup> Daneben

spielen allerdings noch andere Substituenten, wie z. B. der Substituent am Stickstoff, eine wichtige Rolle bezüglich des Tautomerengleichgewichts.<sup>[37]</sup>

Die Biosynthese von 3-Acyltetramsäuren erfolgt durch Reaktion einer Aminosäure **49** mit einer Acyleinheit, die sich von einer Acetyl-Gruppe **50** oder einem komplexeren Aktivester **52** ableitet. Alternativ kann die zunächst gebildete freie Tetramsäure **51** auch eine Substitution an C3 mit einer zweiten Acyl-Einheit **53** eingehen.<sup>[2]</sup>

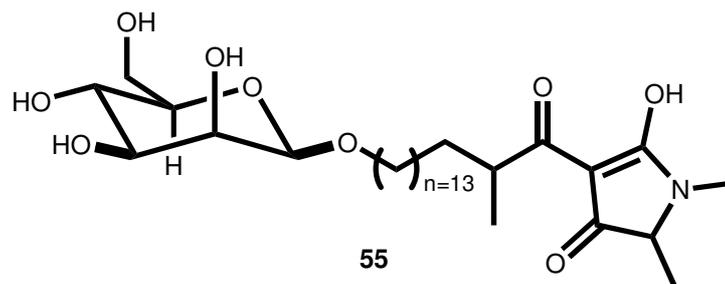


Schema 19: Biosynthese-Wege zu 3-Acyltetramsäuren **54**

## 2.2 Strukturen und Wirkungen

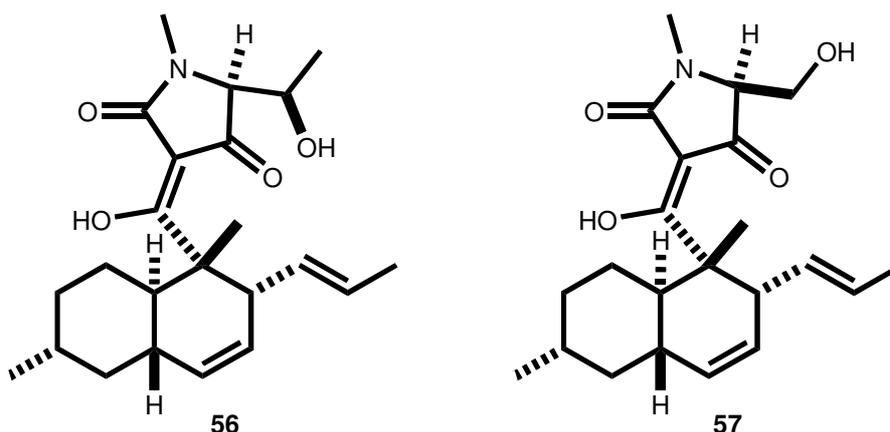
### 2.2.1 Alkanoyltetramsäuren

Aus dem Pilz *Epicoccum purpurascens* konnte Epicoccamid **55** als Sekundärmetabolit isoliert werden.<sup>[38]</sup> Die Struktur dieser Tetramsäure ist insofern besonders, da sie sich biosynthetisch aus den 3 Untereinheiten Zucker, Fettsäure und Aminosäure zusammensetzt. Der Zucker ist eine D-Mannose und die zugrunde liegende Aminosäure *N*-Methylalanin.



Schema 20: Struktur von Epicoccamid

Munro *et al.* gelang es, aus *Paecilomyces farinosus* Paecilosetin **56** zu gewinnen.<sup>[39]</sup> Diese Tetramsäure zeigt neben antibiotischer Wirkung gegen gram-positive Bakterien auch antileukämische Eigenschaften gegen P388 Zellen mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 3.2 µg/ml. Strukturell gesehen ist **56** ein Nor-Equisetin. Während sich Paecilosetin **56** von *N*-Methylthreonin ableitet, wird Equisetin **57** aus der Aminosäure *N*-Methylserin aufgebaut.

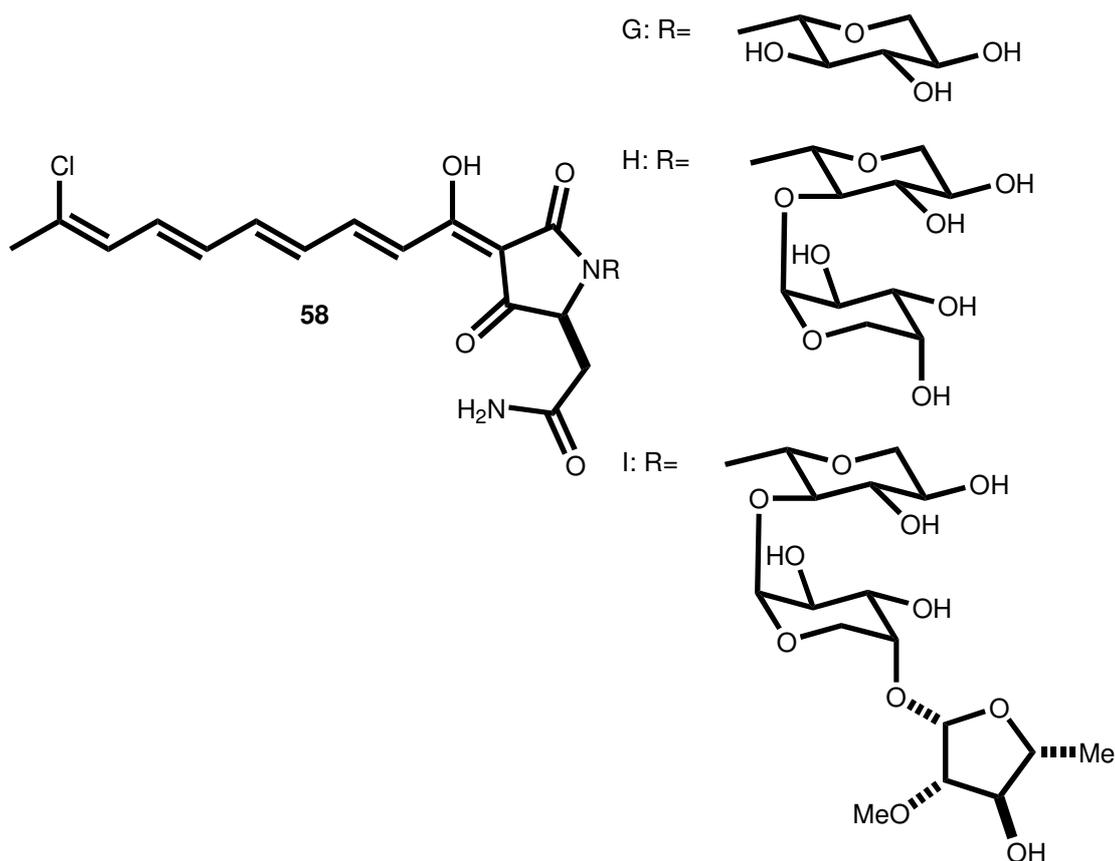


Schema 21: Struktur von Paecilosetin 56 und Equisetin 57

Erst kürzlich erschienen Arbeiten zu einer verbesserten Totalsynthese und der Biosynthese von Equisetin.<sup>[40],[41]</sup>

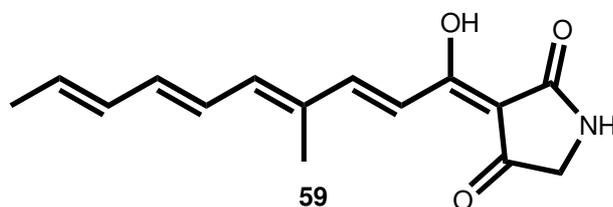
### 2.2.2 Di- und Polyenoyltetramsäuren

Die Aurantoside G, H und I (**58**) wurden aus dem marinen Schwamm *Theonella swinhoei* extrahiert.<sup>[42]</sup> Sie gehören zur Klasse der Monochlorpentaenoyltetramsäuren mit Mono-, Di- oder Tri-*N*-Saccarid-Substituenten.



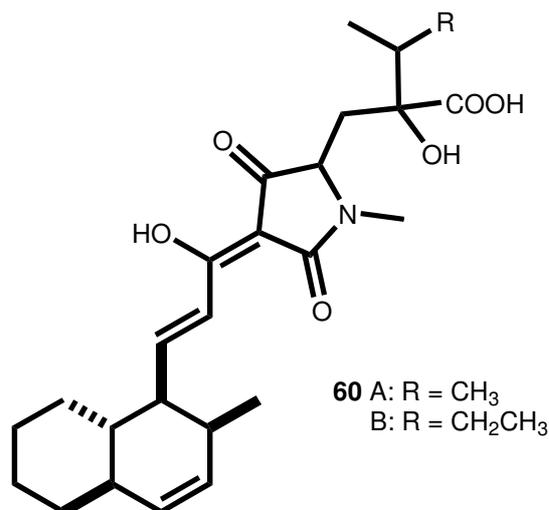
Schema 22: Strukturen von Aurantiosid G, H und I (58)

Ein strukturell einfacher Vertreter aus der Klasse der Polyenoyltetramsäuren wurde aus *Penicillium sp.* (MINAP9902) isoliert.<sup>[43]</sup> Diese wird als Raveninsäure **59** bezeichnet und zeigt antibiotische Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* Bakterienstämme.



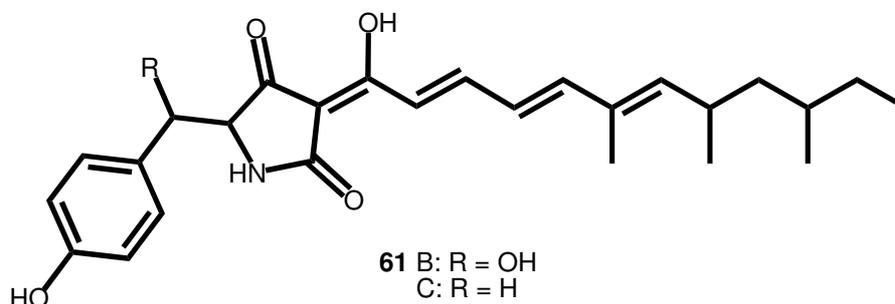
Schema 23: Raveninsäure 59

Der marine Pilz *Zopfiella latipes* produziert die Antibiotika Zopfiellamid A und B (**60**).<sup>[44]</sup> Die beiden Dienoyltetramsäuren zeigen sowohl antibakterielle Wirkung gegen gram-positive und gram-negative Bakterien als auch antifungizide Aktivität gegen *Nematospora coryli* und *Saccharomyces cerevisiae*.



Schema 24: Struktur von Zopfiellamid A und B (60)

*Hamburger et al.* fanden in dem Pilz *Paecilomyces militaris* die beiden Trienoiltetramsäuren Militarinon B und C (61).<sup>[45]</sup> Beide zeichnen sich durch geringe neuritogene Aktivität in PC-12 Zellen aus, was sie zu potentiellen Therapeutika zur Behandlung von Alzheimer macht.

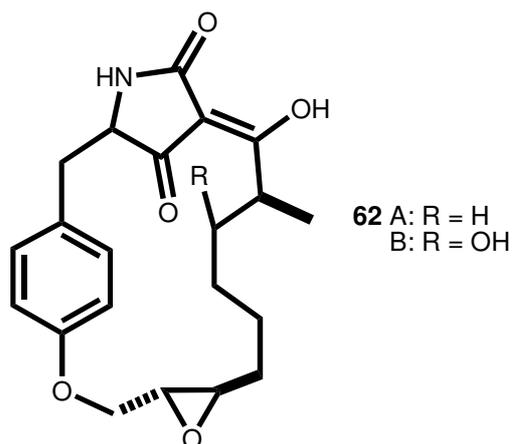


Schema 25: Militarinon B und C (61)

Neuere Arbeiten auf dem Gebiet der Polyenoiltetramsäuren führten zu interessanten Totalsynthesen. So gelang *Ley et al.* die Synthese von Polycephalin C durch eine Reaktionssequenz mit den Schlüsselreaktionen einer doppelten Swern-Oxidation, doppelter Takai-Reaktion und doppelter Stille-Kupplung.<sup>[46]</sup> *Miyashita et al.* berichteten kürzlich über die erste Totalsynthese des Antibiotikums Tirandalydigin.<sup>[47]</sup>

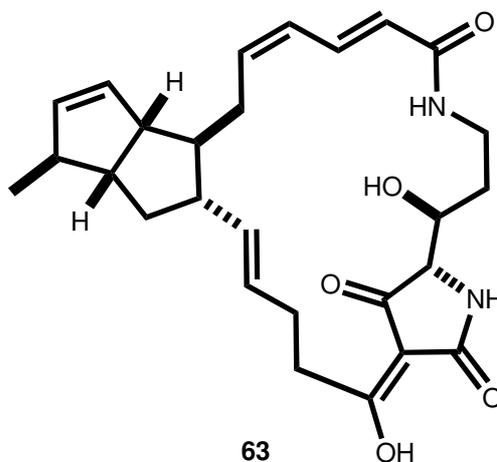
## 2.2.3 Macrocyclische Tetramsäuren

Macrocidin A und B (**62**) sind neuartige cyclische Tetramsäurederivate mit herbiziden Eigenschaften, die von pathogenen Mikroben *Phoma macrostoma* produziert werden.<sup>[48]</sup> Sie besitzen mehrere Stereocentren, eine Epoxid-Einheit und leiten sich von Tyrosin ab. Der Macrocyclus wird über einen 3-Acylrest und die OH-Gruppe des Tyrosins geschlossen.



Schema 26: Struktur des Macrocyclus Macrocidin 62

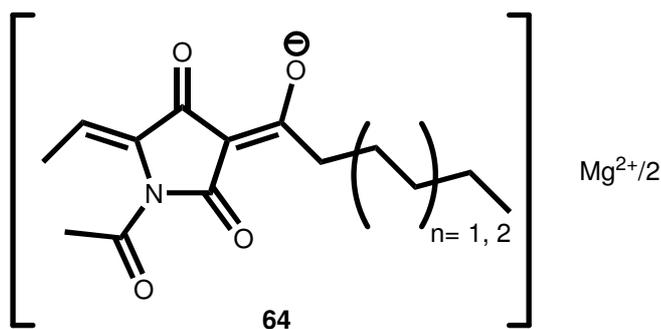
Ein weiterer Vertreter dieser Klasse ist das aus dem Schwamm *Halichondria cylindrata* gewonnene Cylindramid **63**, das sich u. a. durch Cytotoxizität gegen B16 Melanom-Zellen auszeichnet.<sup>[49]</sup> Laschat *et al.* gelang vor kurzem die erste Totalsynthese dieses Makrocyclus.<sup>[50]</sup>



Schema 27: Struktur von Cylindramid 63

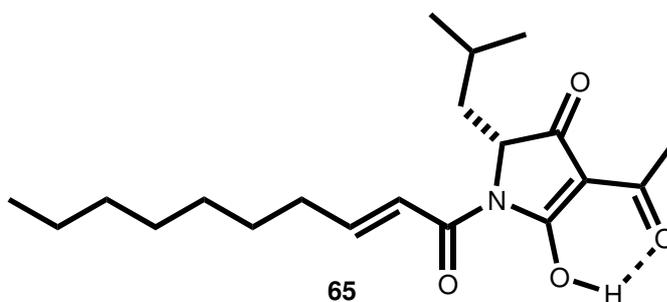
## 2.2.4 N-Acyltetramsäuren

Als Vertreter aus der Klasse der N-Acyltetramsäuren ist Magnesidin **64** zu nennen.<sup>[51]</sup> Das Antibiotikum liegt vor als 1:1-Gemisch der Magnesiumsalze von 3-*n*-Hexanoyl- und 3-*n*-Octanoyl-*N*-acetyl-5-ethylidentetramsäure. **64** wirkt gegen gram-positive Bakterien und kann Lebensmittel vor dem Verderb schützen.<sup>[52]</sup>

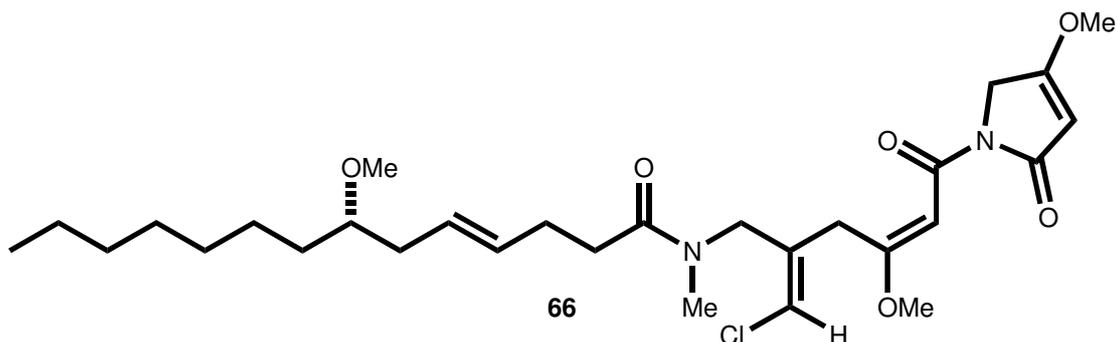


Schema 28: Magnesidin

Ähnliche Eigenschaften zeigt auch das aus dem Milchsäurebakterium *Lactobacillus reuteri* gewonnene Reutericyclin **65**.<sup>[53]</sup> Im Gegensatz zu den meisten anderen natürlich vorkommenden Tetramsäuren liegt es überwiegend als Enol-Tautomer vor. Dies ist auf den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Fettsäurerest am Stickstoff zurückzuführen.<sup>[54]</sup>

Schema 29: Überwiegendes Tautomer von Reutericyclin **65**

Als 4-*O*-Methyletherderivate von *N*-Acyltetramsäuren lässt sich die Familie der Malyngamide auffassen. *Nagai et al.* konnten mit Isomalyngamid A (**66**), isoliert aus dem hawaiianischen Cyanobacterium *Lyngbya majuscula*, ein weiteres Derivat zu dieser Klasse hinzufügen.<sup>[55]</sup>

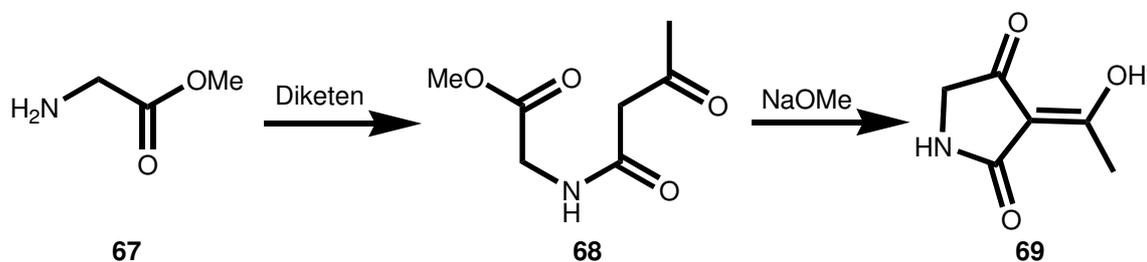


Schema 30: Isomalyngamid A (66)

## 2.3 Synthesen von Tetransäuren

### 2.3.1 Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

Der erste und bekannteste Zugang zu Tetransäuren ist die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung.<sup>[56]</sup> Lacey *et al.* setzten einen Aminosäureester **67** zunächst mit Diketen um. Das durch Kondensation erhaltene  $\beta$ -Ketoamid **68** ging mit Natriummethanolat eine Dieckmann-Cyclisierung zur 3-Acyltetransäure **69** ein.

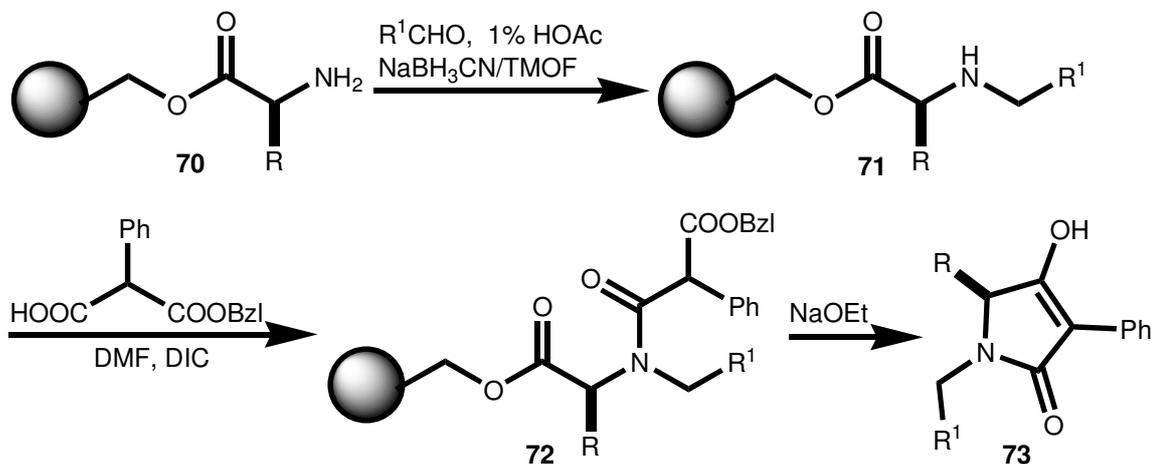


Schema 31: Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

Noch heute wird diese Methode am häufigsten in der Synthese von natürlichen 3-Acyltetransäuren angewendet.<sup>[35]</sup> Allerdings wurde die Methode in Bezug auf die Einführung von modifizierten Acylsubstituenten in 3-Position, die Übertragung auf andere Aminosäuren und mildere Cyclisierungsbedingungen, um eine Racemisierung in 5-Position zu unterbinden, erweitert und modifiziert.<sup>[40],[57]</sup>

Die Dieckmann-Cyclisierung wird auch erfolgreich zur Festphasensynthese von Tetransäuren angewendet. Matthews *et al.* gehen von  $\alpha$ -Aminosäuren **70** aus, die an Wang-Harz gebunden sind, und unterziehen diese einer reduktiven Aminierung. Die

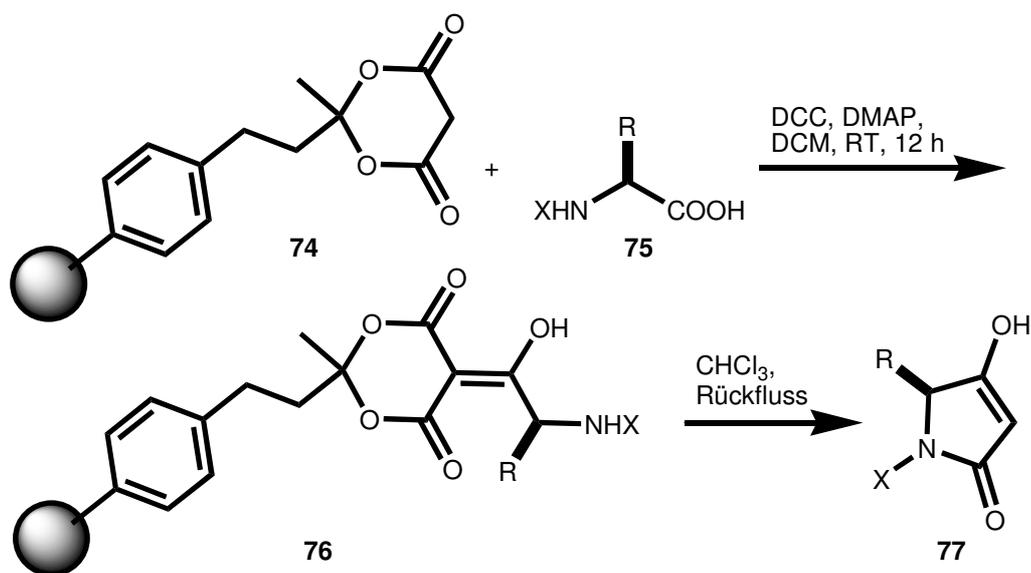
erhaltenen Zwischenprodukte **71** werden zunächst acyliert und anschließend durch Zugabe von Natriummethanolat cyclisiert.<sup>[58]</sup> Der Cyclisierungsschritt, der gleichzeitig auch der Abspaltungsschritt vom Harz ist, liefert 1,3,5-trisubstituierte Tetramsäuren **73** in sehr guten Ausbeuten.



Schema 32: Festphasensynthese von Tetramsäuren mittels Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

### 2.3.2 Umsetzung von Aminosäuren mit Meldrum's Säure

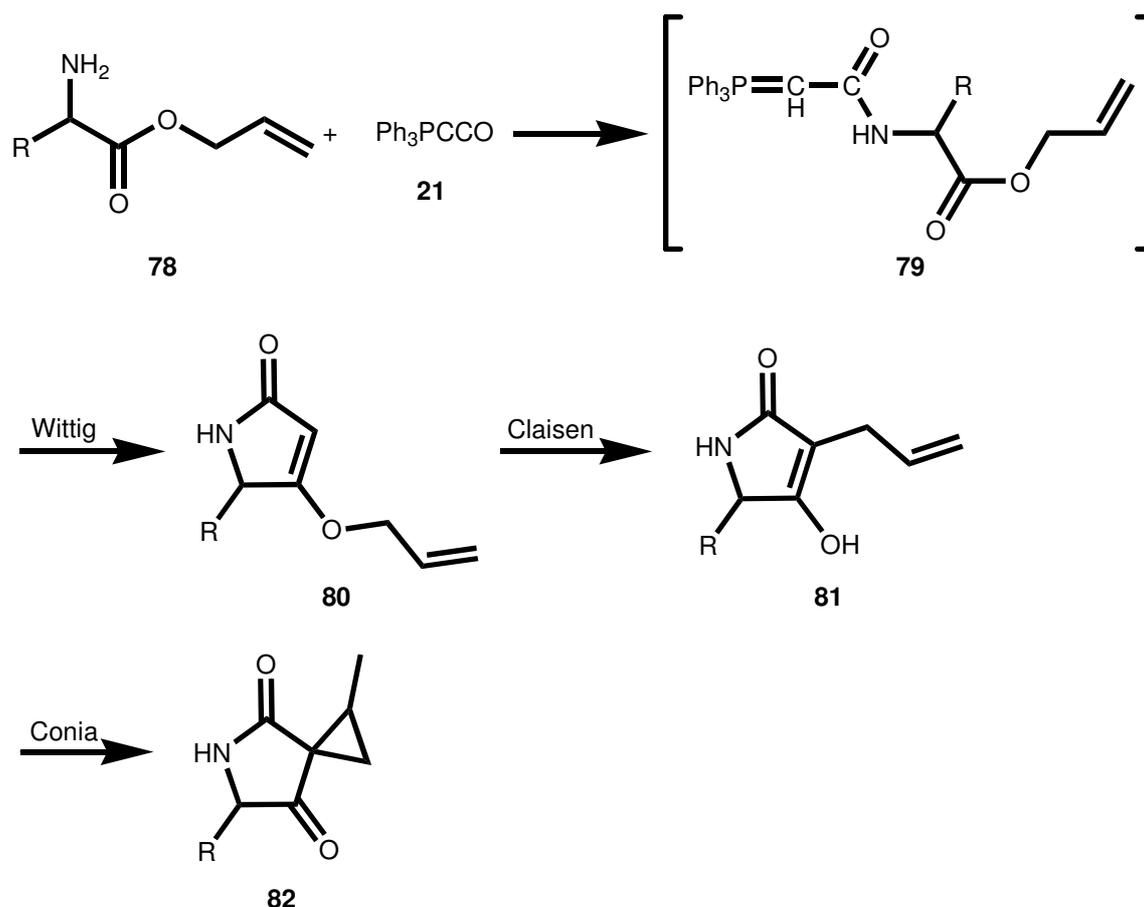
Eine andere Methode zur Festphasensynthese von Tetramsäuren geht von polymergebundener Meldrum's Säure **74** aus.<sup>[59]</sup> Diese wird zunächst C-acyliert durch Umsetzung mit *N*-geschützten Aminosäuren **75** in Gegenwart von DCC und DMAP. Anschließend erfolgt Cyclisierung und Abspaltung durch Erhitzen unter Rückfluss in  $CHCl_3$ .



Schema 33: Synthese von Tetramsäuren nach Liu et al.

## 2.3.3 Dominosynthese

Die von *Schobert et al.* entwickelte Addition-intra-Wittig-Olefinierungsreaktionssequenz führt durch Umsetzung von Ketylidentriphenylphosphoran **21** mit  $\alpha$ -Aminosäureestern wie **78** zu Tetramaten.<sup>[60]</sup> 4-*O*-Allyltetramate **80** können durch anschließende Claisen-Umlagerung in 3-substituierte Tetramsäuren überführt werden. Diese Umlagerung kann durch Erhitzen mittels Mikrowellen stark beschleunigt werden.<sup>[61]</sup> Je nach Lösungsmittel und Wahl der Reaktionsbedingungen erhält man Tetramsäure **81** bzw. Spirotetramsäure **82**.

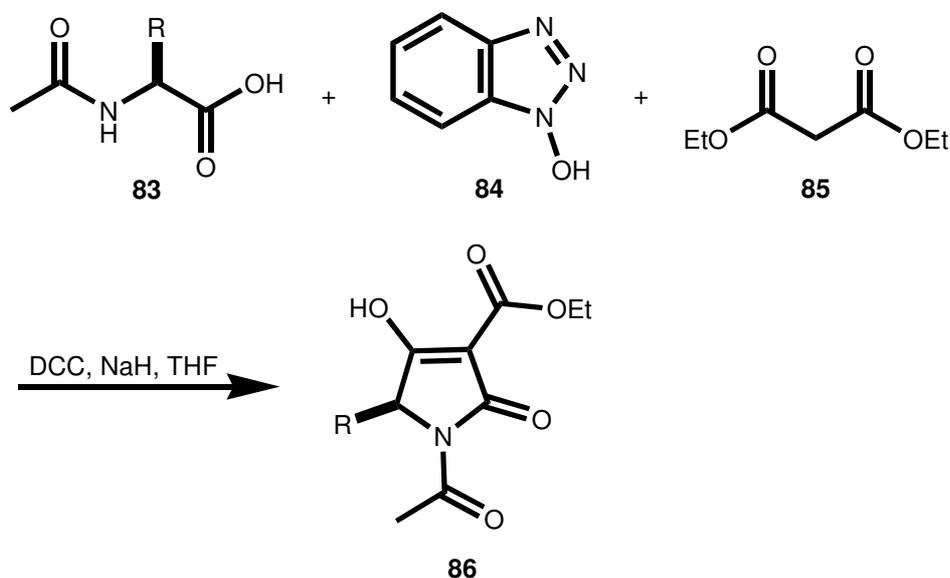


Schema 34: Dominoreaktionssequenz nach *Schobert et al.*

## 2.3.4 Andere Tetramsäuresynthesen

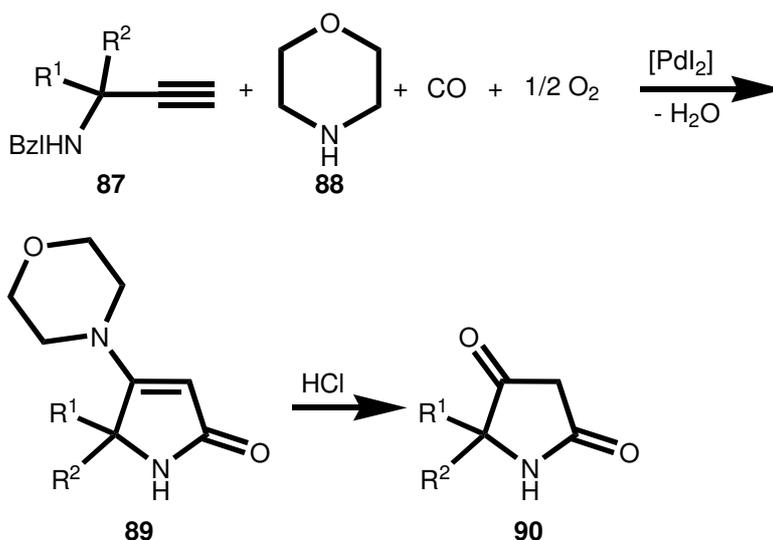
Eine Eintopf-Synthese von optisch aktiven Tetramsäuren wird von *Igglessi-Markopoulou et al.* beschrieben.<sup>[62]</sup> Sie beinhaltet eine C-Acylierung zwischen 1-Hydroxybenzotriazolester optisch aktiver Aminosäuren **83** und

Malonsäurediethylester **85**. In Gegenwart von NaH kommt es unter Ringschluss zur Bildung von **86**.



Schema 35: Eintopf-Synthese nach *Igglessi-Markopoulou et al.*

*Gabriele et al.* fanden durch Pd-katalysierte Aminocarbonylierung von 2-Alkinyllaminen **87** und anschließender saurer Hydrolyse kürzlich einen neuen Zugang zu Tetramsäuren **90**.<sup>[63]</sup> Der Mechanismus der Reaktion erfolgt in Analogie zu der von den Autoren bereits beschriebenen Tetronsäuresynthese (siehe Schema 16).<sup>[33]</sup>



Schema 36: Tetramsäuren mittels Pd-katalysierter Aminocarbonylierung von 2-Alkinyllamine

## B. SPEZIELLER TEIL

### 3 PROBLEMSTELLUNG

Ziel dieser Arbeit war zunächst die Synthese von polymer-gebundenem Ketenylidetriphenylphosphoran. Es sollte das Reaktionsverhalten des immobilisierten Ylids im Vergleich zum freien Ylid analysiert werden. Von der Immobilisierung erhoffte man sich einerseits eine bessere Reinigung der durch die Addition-intra-Wittig-Olefinierungsreaktionssequenz erhaltenen Tetronate und Tetramate; andererseits sollte die Synthese reaktiverer Ylide möglich sein, die in Lösung nicht stabil sind und Dimerisierungsreaktionen eingehen.

Die etablierte Kaskade aus Claisen-Umlagerung/Conia-Reaktion/nukleophiler Ringöffnung sollte auf die Festphase übertragen werden und dadurch die Synthese von Substanzbibliotheken von 3,5-disubstituierten Tetronsäuren ermöglichen.

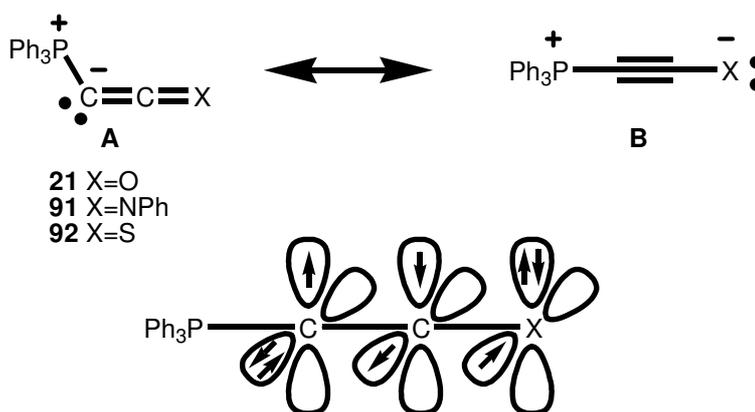
Verschiedene Methoden der 3-Acylierung sowohl von Tetronsäuren als auch von Tetramsäuren sollten getestet und optimiert werden. Die jeweils geeignetsten Methoden sollten dann zur Synthese von Naturstoffen aus der Klasse der 3-Acyltetramsäuren (Tenuazonsäure, Melophline, Quinolactacine) und 3-Acyltetronsäuren (Carlosische Säure, RK-682, Agglomerine) herangezogen werden. Dabei sollte auch überprüft werden inwieweit sich die jeweiligen Reaktionsschritte durch Mikrowellen-Einsatz beschleunigen lassen. Parallel zu den Synthesen in Lösung sollten auch alternativ Festphasensynthesen entwickelt werden.

Ein weiteres Ziel war die Entwicklung einer neuartigen Staudinger-aza-Wittig-Umlagerungs-intra-Wittig-Olefinierungsreaktion. Diese Dominoreaktion würde zu *N*-Acyltetramaten führen, die erstmalig ohne die Verwendung von starken Basen entstehen würden und so den Zugang zu *N*-Acyltetramsäuren wie beispielsweise Reutericyclin **65** eröffnen.

## 4 SYNTHESE, STRUKTUR UND EIGENSCHAFTEN VON IMMOBILISIERTEM $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$

### 4.1 Struktur und Eigenschaften von $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$

Phospha(hetero)kumulenylyde zeigen einzigartige elektronische und strukturelle Eigenschaften.<sup>[64],[65]</sup> Ihre Chemie unterscheidet sich stark von der von Yliden, die drei Substituenten am ylidischen  $\alpha$ -C-Atom tragen.<sup>[66]</sup> Aus Röntgenstrukturanalysen von Einkristallen der Kumulenylyde **91** ( $\text{X}=\text{NPh}$ ),<sup>[67]</sup> **21** ( $\text{X}=\text{O}$ )<sup>[68]</sup> und **92** ( $\text{X}=\text{S}$ )<sup>[69]</sup> lassen sich auch Rückschlüsse auf die elektronischen Strukturen, den Beitrag der beiden Resonanzstrukturen **A** und **B** und die Hybridisierung des  $\alpha$ -C-Atoms ziehen.



Schema 37: Mesomere Grenzformeln von Phosphakumulenylyden

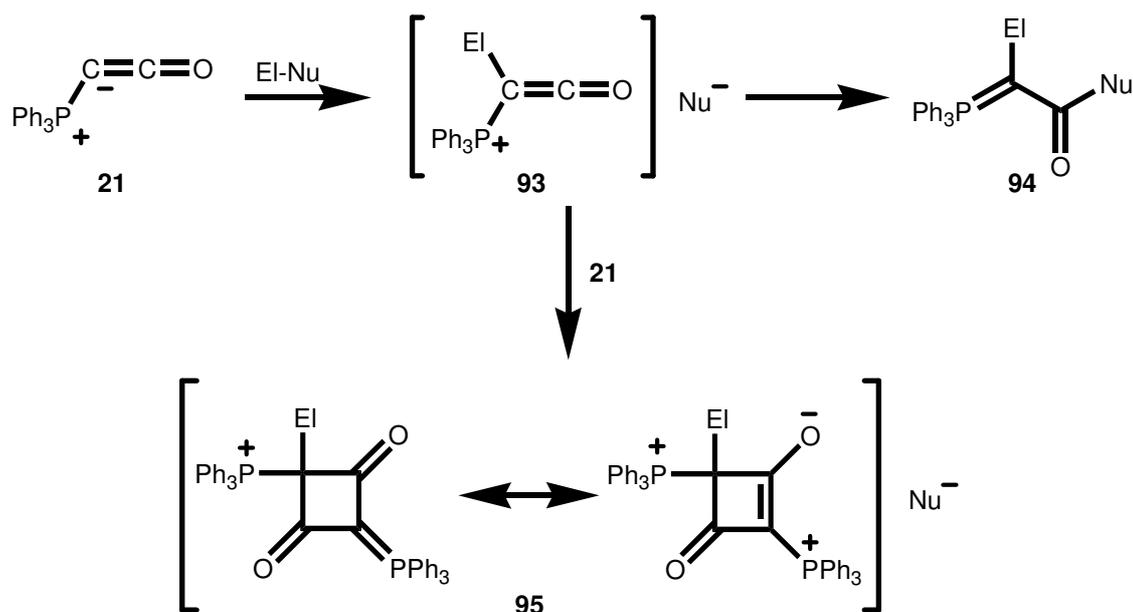
Innerhalb der Serie dieser kumulierten Ylide steigt der Wert des  $\text{P}-\text{C}^\alpha-\text{C}^\beta$ -Bindungswinkels und die Bindungslänge  $\text{C}^\alpha-\text{C}^\beta$  nimmt von **91** über **21** zu **92** ab.

Ylide	Bindungslänge $\text{P}=\text{C}$ (Å)	Bindungslänge $\text{C}^\alpha=\text{C}^\beta$ (Å)	Bindungswinkel $\text{P}-\text{C}-\text{C}$ (°)
$\text{X}=\text{NPh}$	1.677	1.248	134.0
$\text{X}=\text{O}$	1.648	1.210	145.5
$\text{X}=\text{S}$	1.677	1.209	168.0

Tabelle 1: Bindungslängen und Bindungswinkel von Phosphacumulenylyden

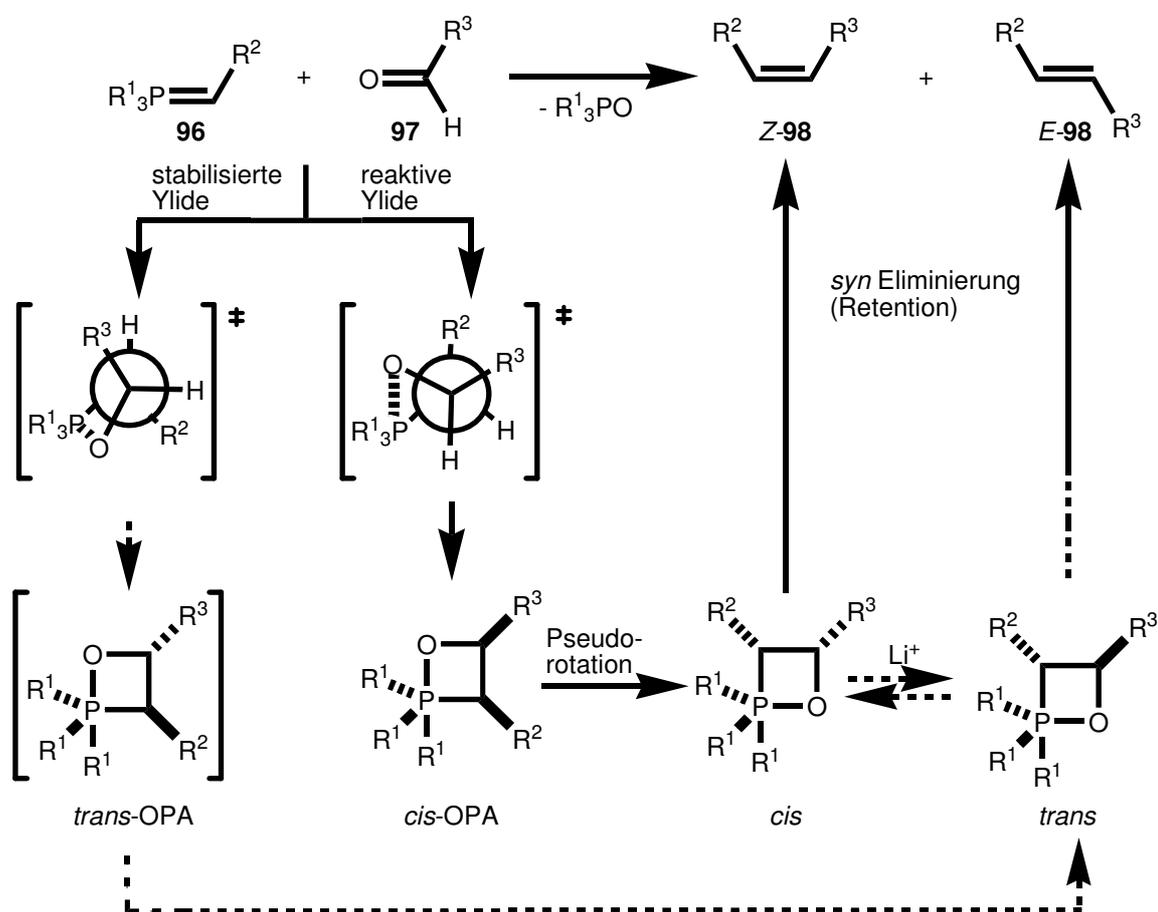
Dies spiegelt die Elektronegativität des Substituenten X und die Tendenz Doppelbindungen einzugehen wider. Ein ähnlicher Trend ist auch für die Reaktivität gegenüber Elektrophilen feststellbar, die sich von **91** zu **92** verringert. Phosphakumulenylylide besitzen im Gegensatz zu Phospha-vinylidenyliden nur nukleophilen Charakter, d. h. sie addieren Elektrophile und gehen sowohl an der polaren  $\text{P}-\text{C}^\alpha$ - als auch an der  $\text{C}^\alpha=\text{C}^\beta$ -Bindung Cycloadditionen ein. Allerdings wird die für trivalente Ylide typische Wittig-Reaktion nicht beobachtet bzw. erfolgt nur sehr langsam. Die für dipolare Ketene und Ketenimine typischen Reaktionen wie z. B. Dimerisierungen werden von kumulierten Yliden nicht eingegangen. Daher sind Phosphakumulenylylide stabil und können mehrere Monate gelagert und unter normalen Bedingungen ohne Zersetzung gehandhabt werden. Die Stabilität ist auf das zusätzliche freie Elektronenpaar am  $\alpha$ -C-Atom zurückzuführen, das ein orthogonales Set von zwei  $\pi^4$ -Elektronensystemen, das über 3 Atome verteilt ist, zur Folge hat. Diese Verbindungen sind isoelektronisch mit Kohlendioxid, Isocyanaten und Carbodiimiden und zeigen einen Mangel an Elektrophilie im Vergleich zu Ketenen, die ein dipolares  $\pi^4\perp\pi^2$ -System besitzen.

Das stabile  $\pi^4\perp\pi^4$ -Elektronensystem der kumulierten Ylide geht durch Addition eines Elektrophils in das reaktive  $\pi^4\perp\pi^2$ -Elektronensystem normaler Ketene über. Das Elektrophil ( $\text{E}^+$ ) addiert sich an das ylidische C-Atom unter Bildung eines Phosphoniumsalzes **93** und aktiviert so das Ylid für weitere Reaktionen.



**Schema 38: Reaktivität von Ketenylidetriphenylphosphoran**

Ist das Ausgangsylyd **21** ein stärkeres Nukleophil als  $\text{Nu}^-$  (El-Nu), so kommt es zwischen dem Phosphoniumsalz **93** und dem Ylid unter Vierringbildung **95** zu einer [2+2]-Cycloaddition. Ist dagegen  $\text{Nu}^-$  das bessere Nukleophil, greift es  $\text{C}^\beta$  unter Bildung von **94** an. Je nach Art von El-Nu kann **94** nun Wittig-Reaktionen eingehen. Die letztere Reaktion ist auch die Basis für die Verwendung von Ketenylidetriphenylphosphoran **21** innerhalb dieser Arbeit und ermöglicht die Synthese komplexer Moleküle. Deshalb soll an dieser Stelle der Mechanismus der Wittig-Reaktion genauer beleuchtet werden. Die Wittig-Reaktion zwischen Alkylidenphosphoranen und Carbonylverbindungen liefert Phosphinoxid und Alkene mit vorhersagbarer Konfiguration der C=C-Doppelbindung.<sup>[70]</sup> Die Methode geht zurück auf das Jahr 1953 und ist eine der am häufigsten verwendeten Methoden, um C=C-Doppelbindungen in der Organischen Chemie zu knüpfen.<sup>[71]</sup>



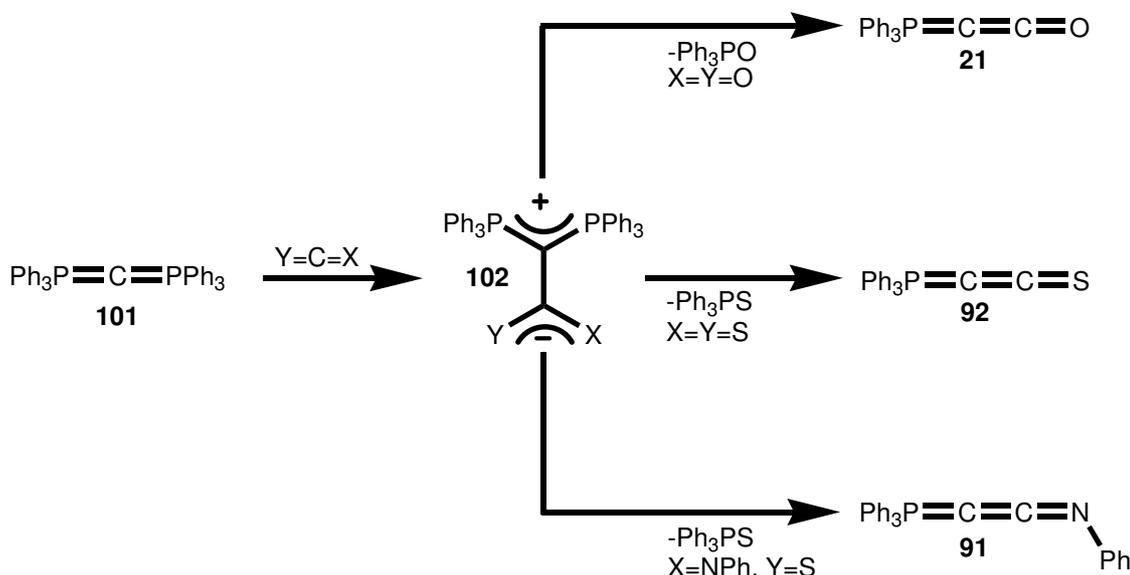
Schema 39: Mechanismus der Wittig-Reaktion

Der Mechanismus wird nach wie vor kontrovers diskutiert, und es gibt keinen einfachen Mechanismus, der auf alle Arten von Yliden zutrifft.<sup>[72]</sup> Allgemein anerkannt ist jedoch die

irreversible Bildung der Oxaphosphetane als wichtige Zwischenstufen für die Reaktion von unstabilisierten Yliden in Lithiumsalz-freien Medien. Man geht davon aus, dass zunächst Oxaphosphetane mit einer *O*-apicalen Geometrie über den fünfbindigen Phosphor gebildet werden und Aldehyd und Ylidsubstituenten *cis* zueinander stehen. Diese verringert die Abstoßung zwischen  $\text{R}^1_3\text{P}$  und  $\text{R}^3$  im frühen, Reaktanten-ähnlichen Übergangszustand.<sup>[73]</sup> Dann kommt es zwangsweise zu einer Pseudorotation zum *O*-äquatorialen Rotamer, bevor es zu einem *syn*-eliminierenden Bindungsbruch und der Bildung des Alkens kommt. Dagegen ist es nach wie vor unsicher, ob *trans*-Oxaphosphetane und  $^+\text{P}-\text{O}-\text{C}-\text{C}^-$ -Betaine bei der Bildung von *E*-Alkenen aus stabilisierten Yliden eine Rolle spielen.

## 4.2 Synthese von immobilisiertem $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$

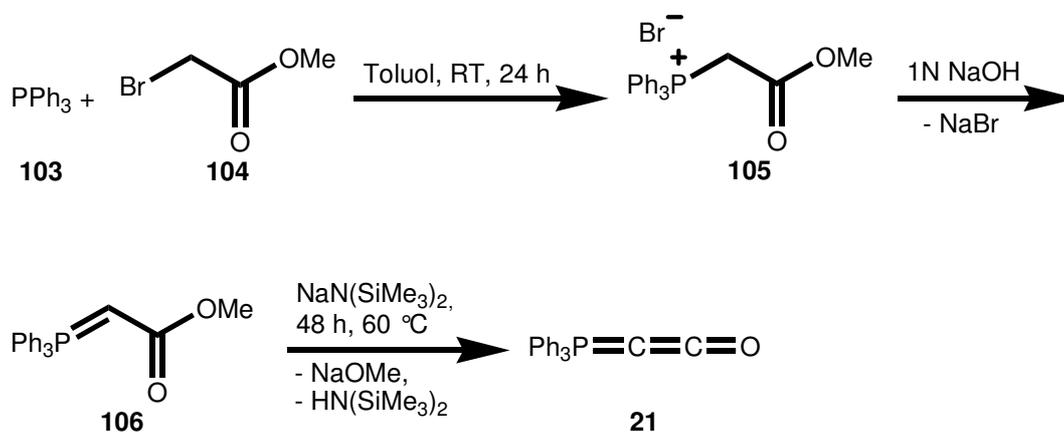
Ketenylidetriphenylphosphoran **21** wurde zuerst von *Birum et al.* 1966 synthetisiert.<sup>[74]</sup> Sie gewannen es durch Umsetzung von Hexaphenylcarbodiphosphoran **101** mit Kohlendioxid und anschließender Pyrolyse der erhaltenen Betaine **102**. In analoger Weise lassen sich auch die Thio- **92** und Iminoderivate **91** darstellen.<sup>[70], [75]</sup>



Schema 40: Synthese von kumulierten Yliden nach *Birum et al.*

*Bestmann et al.* haben neue Methoden zur Synthese kumulierter Ylide im 1-Mol-Maßstab entwickelt und im Detail die ungewöhnlichen Eigenschaften und Reaktionen dieser Stoffklasse erforscht.<sup>[64],[65],[66]</sup> Durch Umsetzung von Triphenylphosphin **103** mit

Bromessigsäuremethylester **104** gewinnt man unter nukleophiler Substitution zunächst das Phosphoniumsalz **105**. Durch Zugabe von NaOH erhält man hieraus das Esterylid **106**, das in Gegenwart von starken, sterisch-anspruchsvollen Basen wie NaHMDS einer  $\beta$ -Eliminierung unter Bildung von **21** unterliegt.<sup>[76]</sup>



Schema 41: Lösungssynthese von  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21**

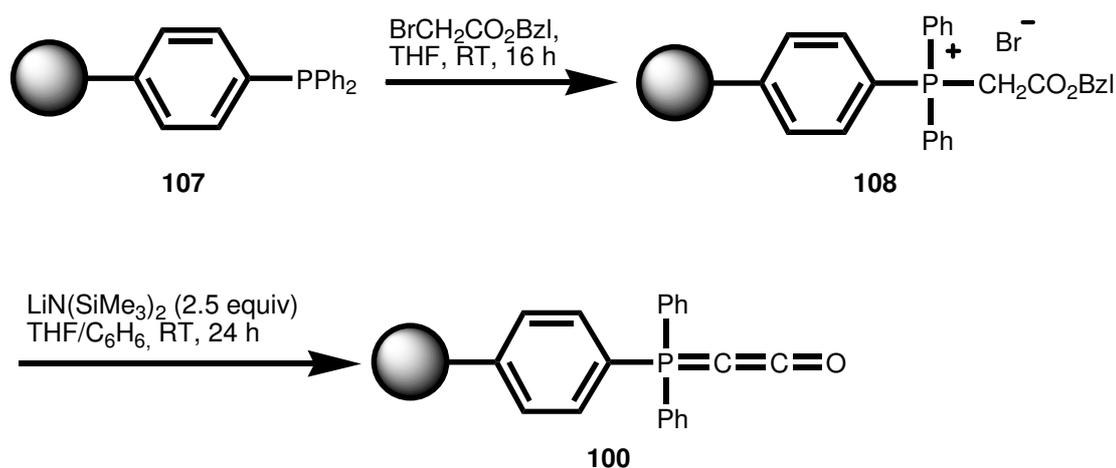
Da sich Ketenylidetriphenylphosphoran **21** als wichtiger Synthesebaustein in der organischen Synthese etabliert hat,<sup>[26]</sup> war die Synthese einer immobilisierten Variante dieses Ylids interessant. Polymer-gebundene Reagenzien eröffnen zahlreiche verfahrenstechnische und konzeptionelle Vorteile gegenüber ihrer löslichen Analoga, vor allem die Möglichkeit zur Automatisierung und Parallelisierung.<sup>[77]</sup>

Zunächst wurde versucht die in Schema 41 beschriebene Lösungssynthese in analoger Weise auf die Festphase zu übertragen. Durch Modifizierung der Bedingungen, vor allem durch Verwendung von THF/DMSO (1:1) als Lösungsmittel, gelang zwar die Synthese von immobilisiertem Ylid teilweise, allerdings ergaben sich Probleme bei der Entfernung des während der Reaktion entstandenen Natriummethanolats.

Die wichtigste Veränderung war die Verwendung eines anderen Esters, dessen Alkoxid durch Toluol bzw. THF auswaschbar sein sollte. Polystyrol-gebundenes Triphenylphosphin **107** konnte durch Umsetzung mit Bromessigsäurebenzylester quantitativ alkyliert werden. Dies führte zur Bildung des immobilisierten Phosphoniumsalzes **108**. Die besten Ergebnisse zur Synthese von immobilisiertem  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **100** erzielt man, wenn man die Deprotonierung zum Esterylid und die nachfolgende  $\beta$ -Eliminierung zum kumulierten Ylid **100** in einem Schritt durchführt.<sup>[78]</sup>

## 4.2 Synthese von immobilisiertem $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$

Dazu versetzte man Phosphoniumsalz **108** mit einem Überschuss an LiHMDS in einer Lösungsmittelmischung aus THF und Benzol und schüttelte die Mischung 24 h lang bei Raumtemperatur. Sowohl die Verwendung von Toluol anstelle von Benzol als auch die Verwendung von NaHMDS führten zu einer drastischen Verlangsamung der Reaktion bzw. dazu, dass die  $\beta$ -Eliminierung überhaupt nicht mehr stattfand. Im Gegensatz zur Synthese in Lösung (siehe Schema 41) war eine Erwärmung während der  $\beta$ -Eliminierung nicht erforderlich.



Schema 42: Synthese von immobilisiertem  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **100**

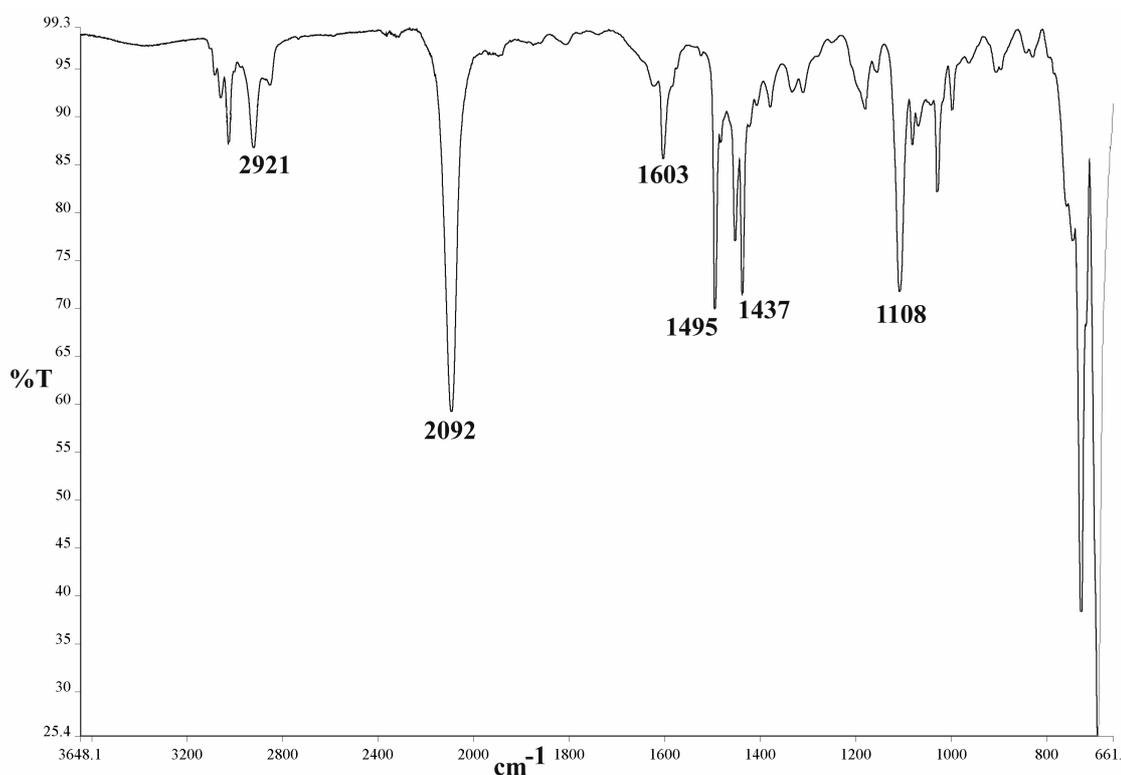


Abbildung 1: ATR-IR-Spektrum von immobilisiertem  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **100**

Die Nebenprodukte Lithiumbenzoxid, Lithiumbromid und Hexamethyldisilazan konnten durch Filtration und Waschvorgänge mit THF, Benzol, DCM und Toluol vollständig entfernt werden. Das kumulierte Ylid **100** erhielt man als gelbes, pH-neutrales und luftstabiles Harz. Sowohl  $^{31}\text{P}$ -MAS-TOSS-NMR als auch ATR-IR belegten das Ergebnis und zeigten die Vollständigkeit der Reaktion an. So konnten weder Ausgangsphosphoniumsalz **108** noch Esterylid detektiert werden. Das Harz war lediglich durch wenig immobilisiertes  $\text{Ph}_3\text{PO}$  (<10 %) verunreinigt. Dieses beeinflusste aber die Reaktionen des kumulierten Ylids **100** nicht. Aus den Spektren, den erzielten Ausbeuten und der Massenzu- und -abnahme während der Synthese ließ sich eine Beladung von >90 % feststellen.

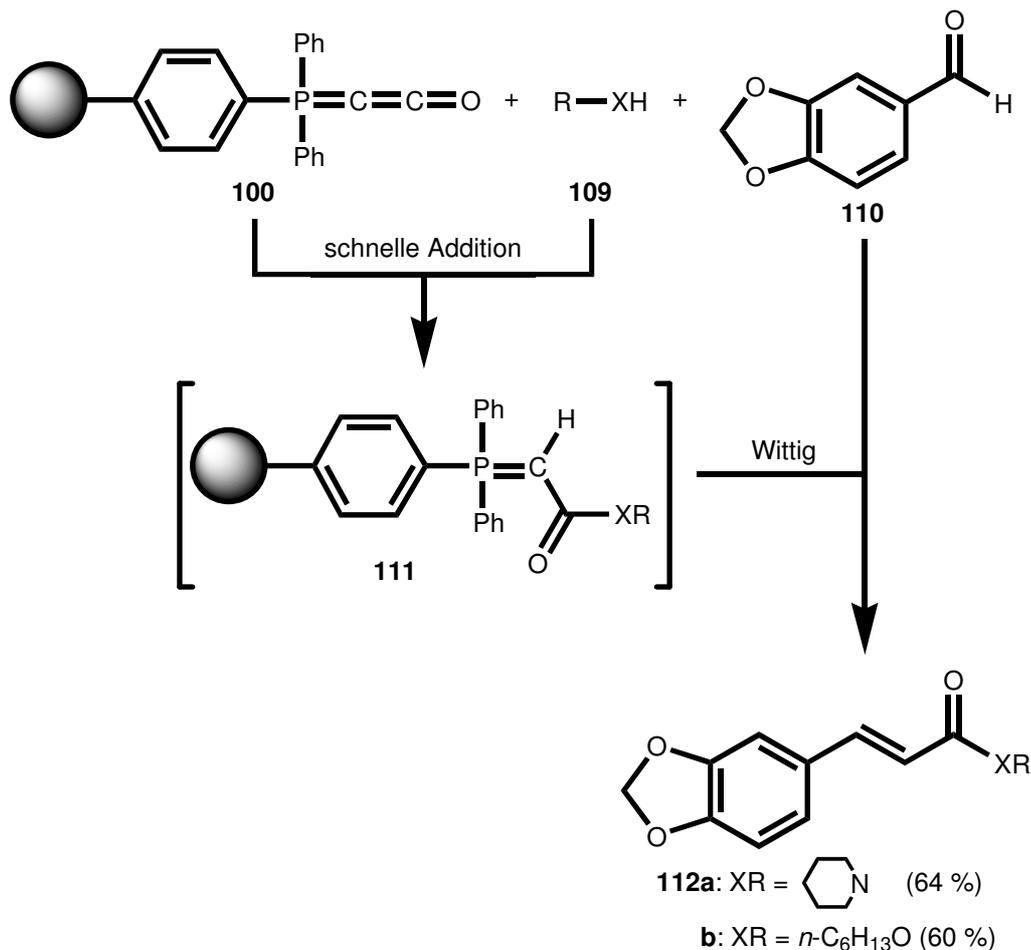
### 4.3 Reaktionen mit polymer-gebundenem $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$

#### 4.3.1 Dreikomponentenreaktion

Das polymer-gebundene kumulierte Ylid **100** zeigt ein ähnliches Reaktionsverhalten wie  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** bei etwa gleichen Reaktionsbedingungen. So erhält man *E*-konfigurierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester bzw. Amide **112**, wenn man Dreikomponentenmischungen aus Ylid **100**, Alkohol bzw. Amin **109** und Aldehyd **110** für einige Stunden unter Rückfluss erhitzt.<sup>[78]</sup>

Die Reaktion erfolgt zunächst durch Addition des Alkohols oder Amins an die  $\text{C}^\alpha=\text{C}^\beta$ -Bindung des kumulierten Ylids **100** unter Bildung des entsprechenden Esterylids bzw. Esteramids **111**. Letzteres geht dann eine Wittig-Olefinierung mit dem in der Lösung vorliegenden Aldehyd ein.<sup>[79]</sup>

Der große Vorteil von **100** gegenüber **21** liegt an der leichteren Aufreinigung der Endprodukte, da das bei allen Wittig-Reaktionen entstehende Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid nach der Reaktion am Harz gebunden bleibt und durch einfache Filtration entfernt werden kann.



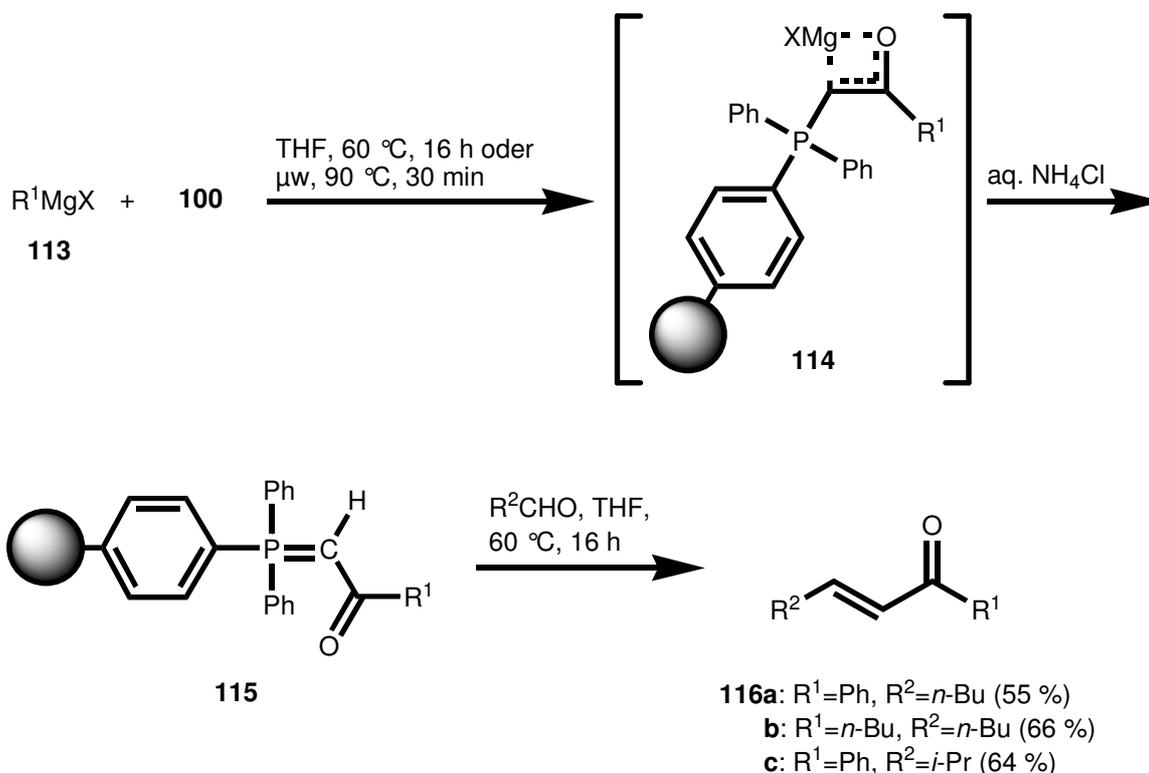
Schema 43: Dreikomponentenreaktion unter Bildung von *E*- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern und Amiden **112**

### 4.3.2 Reaktion mit Grignard-Reagenzien

Ketenylidetriphenylphosphoran eröffnet nicht nur den Zugang zu Esteryliden und Amidyliden, sondern auch zu Acylyliden durch Addition von C-Nukleophilen wie Grignardreagenzien.<sup>[80]</sup> Aus dem Ylid **100** und der Grignard-Verbindung **113** bildet sich zunächst wahrscheinlich das metallierte Intermediat **114**. Durch Hydrolyse mit wässriger Ammoniumchloridlösung gewinnt man hieraus immobilisierte Acylylide **115**. Diese reagieren mit Aldehyden zu  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen **116**. Die Carbonylierung verläuft dabei *E*-stereoselektiv.

Im Gegensatz zur bisherigen Synthese von *E*- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen bringt der Einsatz des immobilisierten Ylids **100** den Vorteil, das Ylid **100** nicht mehr langsam zur Grignard-Lösung **113** zutropfen zu müssen. Vielmehr kann man **113** schnell zum Harz

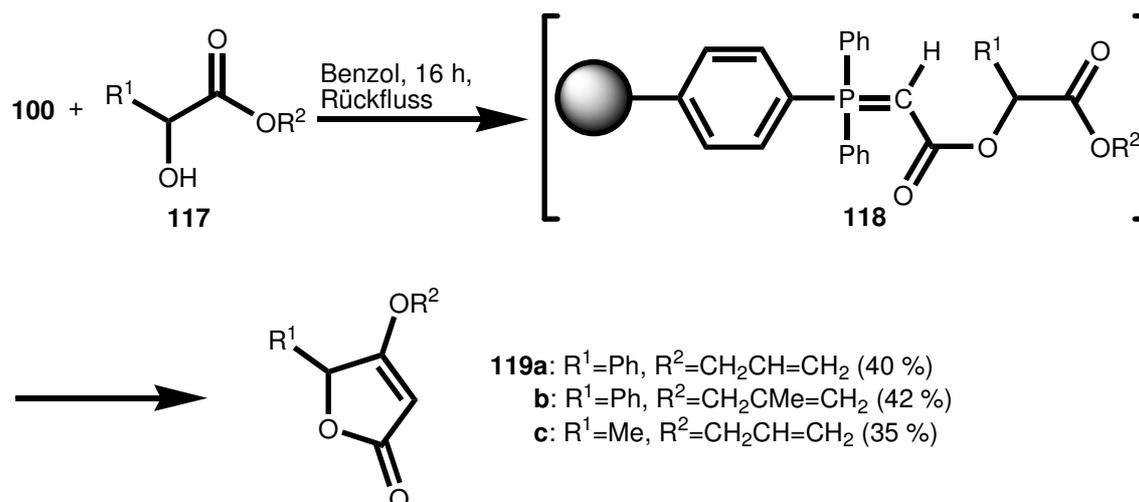
geben und die Reaktion durch Erwärmen mittels Mikrowellen noch zusätzlich beschleunigen.<sup>[78]</sup>



Schema 44: Synthese von *E*- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen 116

### 4.3.3 Reaktion mit $\alpha$ -Hydroxyestern

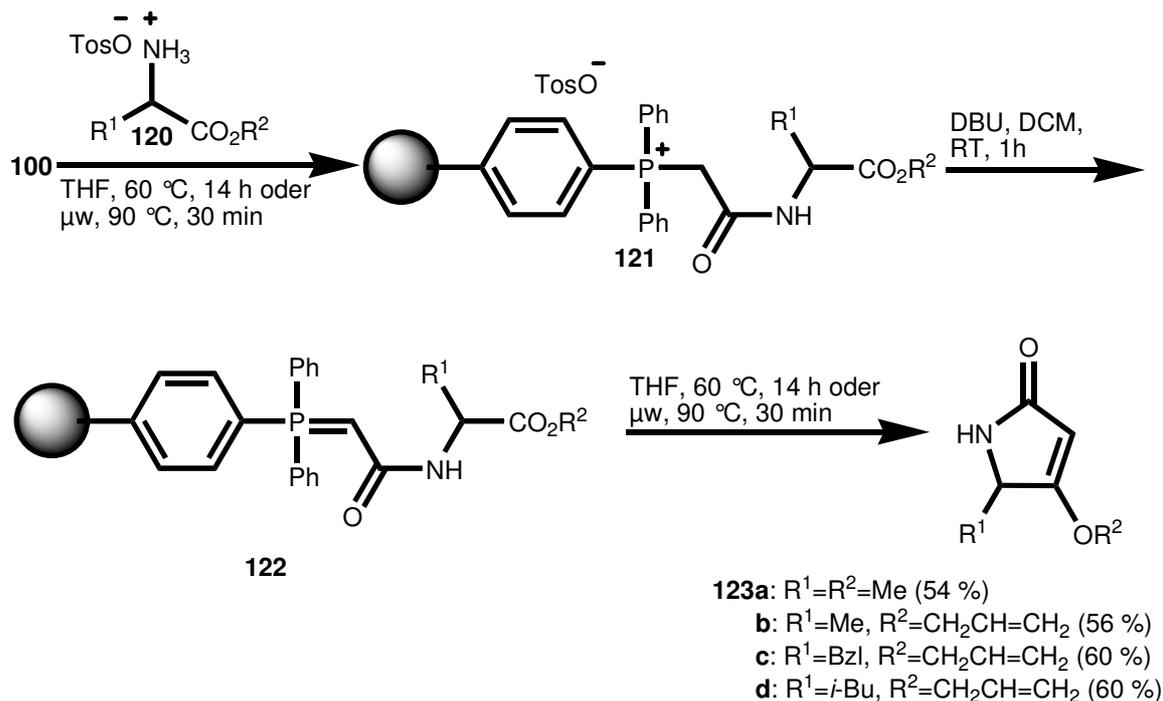
$\alpha$ -Hydroxyester **117** reagieren mit Ketenylidetriphenylphosphoran **100** unter Rückfluss in THF unter Bildung der entsprechenden Tetronate **119**.<sup>[81]</sup> Die Dominoreaktion beginnt mit der Addition der OH-Gruppe an die C=C-Doppelbindung von **100** unter Bildung des Esterylids **118**. Dieses unterliegt beim Erwärmen einer intramolekularen Wittig-Olefinierung zwischen dem Ylid und dem Ester. Beim Versuch diese Reaktion mit dem immobilisierten Ylid **100** unter gleichen Bedingungen durchzuführen erhielt man jedoch keine Umsetzung. Es wurde lediglich das Edukt zurückgewonnen. Erst der Wechsel des Lösungsmittels von THF zu Benzol erbrachte den gewünschten Erfolg. Jedoch erhielt man die gewünschten Produkte in geringerer Ausbeute als mit dem Ylid **21**.

Schema 45: Synthese von Tetronaten **119**

#### 4.3.4 Reaktion mit $\alpha$ -Aminoestern

Die gleiche, bereits oben beschriebene Tandemreaktion geht Ketenylidetriphenylphosphoran **21** mit  $\alpha$ -Aminosäureestern unter Bildung von Tetramaten ein.<sup>[81]</sup> Diese sind wichtige Vorstufen zur Synthese von 3-Acyltetramsäuren. Allerdings gestaltet sich die Aufreinigung der Produkte als sehr schwierig, da das Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid in etwa die gleiche Polarität wie die entstehenden Tetramate besitzt und deshalb nur sehr mühsam entfernt werden kann.<sup>[82]</sup> Vielfach sind mehrere Chromatographiesäulen bis zur vollständigen Reinigung nötig.

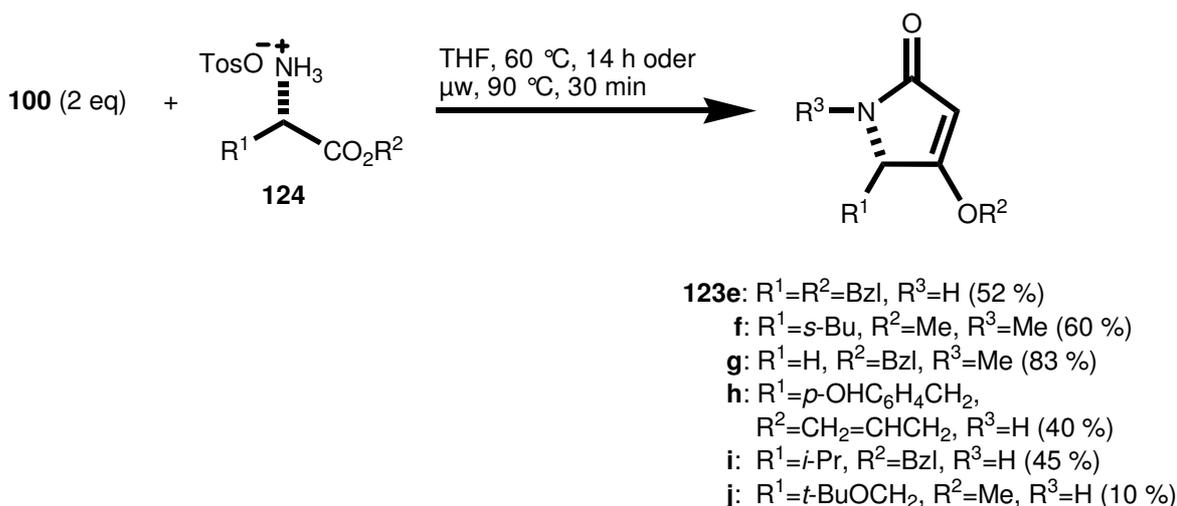
Durch Verwendung von polymer-gebundenem Ketenylidetriphenylphosphoran **100** konnte dieses Problem erfolgreich gelöst werden. So konnte nicht nur  $\text{Ph}_3\text{PO}$  durch einfache Filtration entfernt werden, sondern durch Verwendung der Salze der Aminosäureester **120** war man ferner in der Lage die Synthese stufenweise durchzuführen.<sup>[78]</sup> So addierten sich  $\alpha$ -Aminoestersalze **120** sowohl unter thermischen als auch unter Mikrowellen-Bedingungen an Ylid **100**. Die entstandenen Phosphoniumsalze **121** konnten durch Zugabe von DBU zu den jeweiligen konjugierten Amidyliden **122** umgesetzt werden. Letztere wurden dann thermisch bzw. durch Bestrahlen mit Mikrowellen erwärmt. Dabei ging **122** eine intramolekulare Wittig-Alkenierung unter Bildung der reinen Tetramate **123** ein. Ein weitere Aufreinigung der auf diese Weise gewonnen Tetramate **123** war meist nicht notwendig.

Schema 46: 3-stufige Tetramatsynthese mit **100**

Ein großer Vorteil von **100** gegenüber seinem löslichen Analogon **21** war, dass optisch reine, chirale  $\alpha$ -Aminosäureestersalze **124** unter Retention enantioselektiv in die entsprechenden Tetramate **123** (>94 % ee) überführt werden konnten. Dies konnte sowohl mittels chiraler HPLC als auch mittels GC an chiraler Säule durch Vergleich mit racemischen Proben belegt werden. Dies war überraschend, da bei Verwendung des nicht-immobilisierten Ylids **21** oft Racemisierung beobachtet wurde. Diese Racemisierung lässt sich auf noch vorhandene Spuren von Alkoxiden zurückführen, die als Nebenprodukte bei der Synthese von **21** aus den Esteryliden anfallen. Durch die gründlichen Waschschriffe bei der Synthese von immobilisiertem  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **100** ist es offensichtlich möglich die anfallenden Alkoxide vollständig zu entfernen und dadurch chirale Produkte zu erhalten.<sup>[78]</sup>

Eine weitere Fortentwicklung der Synthese von Tetramaten **123** bestand darin, dass überschüssiges polymer-gebundenes  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **100** anstatt von DBU als Base eingesetzt werden konnte. Dadurch war man nun in der Lage optisch reine Tetramate **123** in einer Eintopfsynthese zu gewinnen. Allerdings war die Basenwirkung des zweiten Äquivalents **100** zunächst nicht klar. Die Deprotonierung des intermediär gebildeten Phosphoniumsalzes **121** ist langsam und erfordert, dass es in Kontakt mit dem Ylid **100**

kommt. Dies ist aber nur bei sehr hoher bzw. ungleichmäßiger Beladung des Harzes und durch Rückfaltungen innerhalb der Harzmatrix möglich. Wurde die Reaktion anstatt in THF im unpolaren Lösungsmittel Benzol durchgeführt, fiel die Ausbeute des Tetramats **123** von über 50 % auf gerade noch 5 %. Dies zeigt, dass noch andere Erklärungen in Betracht gezogen werden müssen, wie beispielsweise die Wanderungsgeschwindigkeit und Übertragung von Protonen durch das polare Lösungsmittel THF.



Schema 47: Enantioselektive Eintopfsynthese von Tetramaten **123**

Erstaunlich war, dass *N*-alkylierte Aminosäureester mit Ylid **100** sogar bessere Ausbeuten als primäre Aminosäureester lieferten, da diese mit löslichem  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** nur sehr schlecht oder überhaupt nicht reagierten. Damit eröffnete sich die Möglichkeit zur Synthese von *N*-alkylierten Tetramsäurederivaten, die aufgrund ihrer interessanten biologischen Aktivitäten eine sehr wichtige Naturstoffklasse darstellen (siehe Kapitel 9).<sup>[1],[2]</sup>

Selbst die relativ acide Hydroxygruppe des Tyrosinalylesters musste nicht geschützt werden und konnte direkt mit immobilisiertem  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  zum entsprechenden Tetramat **123g** umgesetzt werden. Versuchte man die gleiche Reaktion mit Serinalylester, kam es zu einer nachfolgenden Eliminierung unter Bildung des 5-Methyltetramats **123k**. Bei Verwendung eines geschützten Serinesters unterblieb diese Eliminierung und man erhielt das entsprechende Tetramat **123j**, wenn auch nur in geringen Ausbeuten.

## 5 FESTPHASENSYNTHESE VON TETRONATEN

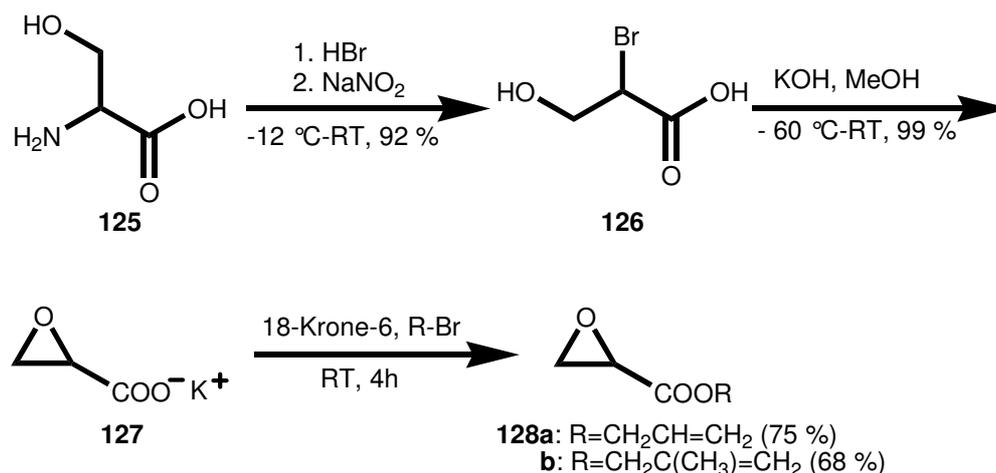
### 5.1 Anknüpfung durch nukleophile Ringöffnung von Glycidestern

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Übertragung der bereits in Schema 11 beschriebenen Additions-intra-Wittig-Claisen-Kaskade auf die Festphase zur Synthese von kombinatorischen Substanzbibliotheken von Tetronsäurederivaten. Den Ausgangspunkt für die Synthese stellten immobilisierte  $\alpha$ -Hydroxyester **130** dar. Diese wurden an Wang-Harz **129** mittels nukleophiler Ringöffnung von Glycidestern **128** angeknüpft.

Die Darstellung der im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Glycidester **128** erfolgte nach einer Vorschrift von *Petit et al.*<sup>[83],[84]</sup> Als Ausgangssubstanz wurde Serin **125** gewählt, aus dem man zunächst in zwei Stufen das Kaliumsalz **127** der Glycidsäure aufbaute und dieses anschließend durch Umsetzung mit Allylbromiden veresterte. In einem ersten Schritt wird **125** unter Diazotierung in die entsprechende 2-Bromo-3-hydroxypropionsäure **126** überführt. Die Reaktion verläuft unter Retention der Konfiguration, so dass die Verwendung von enantiomerenreinem Serin den Zugang zu optisch aktiven Glycidaten eröffnen könnte. Chirale Glycidester sollten aber erst nach erfolgreicher Übertragung der Reaktionssequenz auf die Festphase zum Einsatz kommen.

Die erhaltene Propionsäure **126** wurde direkt zur basisch induzierten Glycidatsynthese im Zuge einer intramolekularen  $S_N2$  Reaktion eingesetzt. Eine neutrale Reaktionslösung zeigte hierbei die Vollständigkeit der Reaktion an. Nach Filtration des ausgefallenen Kaliumbromids und Einengen des Filtrats konnte mit Ether das gewünschte Produkt als weißer Feststoff mit hohen Ausbeuten ausgefällt werden.

Die Umsetzung von **127** mit den entsprechenden Allylbromiden erfolgte bei Raumtemperatur in Acetonitril, unter Zusatz von 18-Krone-6, das durch Komplexbildung des Kaliums eine ausreichende Nukleophilie des Glycidats gewährleisten sollte. Die Reaktion war nach 4 Stunden beendet.



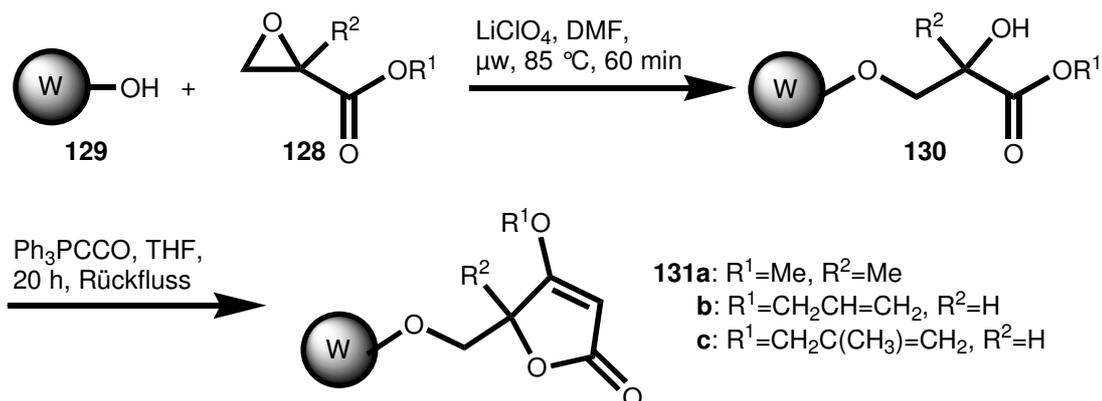
Schema 48: Synthese von Glycidestern

Die Anbindung der Glycidester **128** an das Wang-Harz **129** erfolgte durch sauer katalysierte nukleophile Ringöffnung unter Verwendung oxophiler Lewis-Säuren. Die sterischen und elektronischen Verhältnisse der Oxirancarboxylate begünstigten hierbei eine regioselektive Ringöffnung des Epoxids in  $\beta$ -Position, eine wichtige Voraussetzung für die Bildung eines immobilisierten  $\alpha$ -Hydroxyesters **130**.<sup>[85]</sup> Dabei stellte sich LiClO<sub>4</sub> als die am besten geeignete Lewissäure heraus.<sup>[86],[87],[88]</sup> In einem typischen Experiment wurden Wang-Harz **129**, DMF, der entsprechende Glycidester **128** und LiClO<sub>4</sub> in einem druckresistenten Reaktionsgefäß 30 Minuten lang mittels Mikrowellen auf 85 °C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde nochmals LiClO<sub>4</sub> zugegeben und erneut 30 Minuten auf 85 °C erwärmt.<sup>[89]</sup>

Die erfolgreiche Anknüpfung erkannte man an den neu entstandenen IR-Absorptionen bei 3450 cm<sup>-1</sup> (OH-Bande) und 1720-1730 cm<sup>-1</sup> (C=O) und der Massenzunahme der getrockneten Harze. Die polymer-gebundenen Hydroxyester **130** wurden anschließend mit Ketenylidetriphenylphosphoran **21** und THF versetzt und 20 h unter Rückfluss erwärmt. Dabei kam es durch die bereits beschriebene Additions-intra-Wittig-Olefinierung zur Bildung von immobilisierten Tetronaten **131**. Die Reaktionskontrolle erfolgte hierbei wieder über charakteristische neuentstandene bzw. verschwindende IR-Absorptionsbanden. In diesem Fall verschwand die OH-Bande bei 3450 cm<sup>-1</sup> und es entstand eine neue Bande bei 1610-1620 cm<sup>-1</sup>, die auf eine konjugierte Carbonylverbindung hinweist.

Die nachfolgende Abspaltung mit TFA/DCM (1:1) lieferte ein zähes Gemisch, das nicht zu trennen war. Allerdings gaben ESI-MS-Analysen den Hinweis auf entstandenes Tetronat.

## 5.1 Anknüpfung durch nukleophile Ringöffnung von Glycidestern

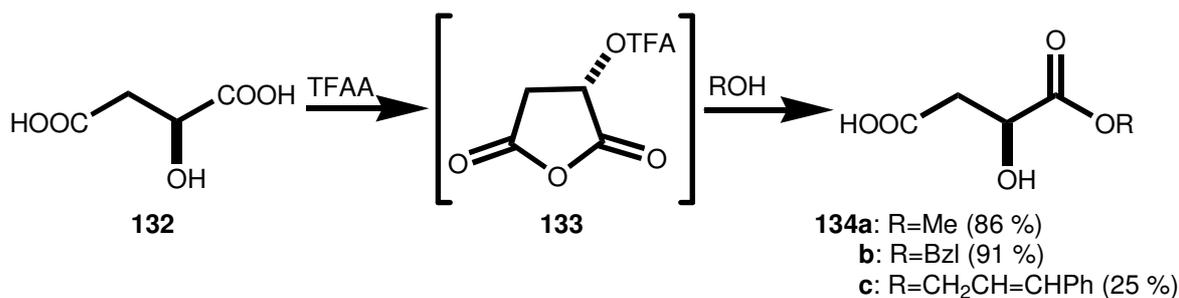


Schema 49: Festphasensynthese von Tetronaten 131 über Glycidester 128

Auch Versuche zur Claisen-Umlagerung und der anschließenden Abspaltung der Tetronsäuren lieferten kein zufriedenstellendes Ergebnis bzw. keine isolierbaren Produkte. Daher musste nach Alternativen zur Synthese eines immobilisierten  $\alpha$ -Hydroxyesters gesucht werden.

## 5.2 Anknüpfung mittels Mitsunobu-Reaktion

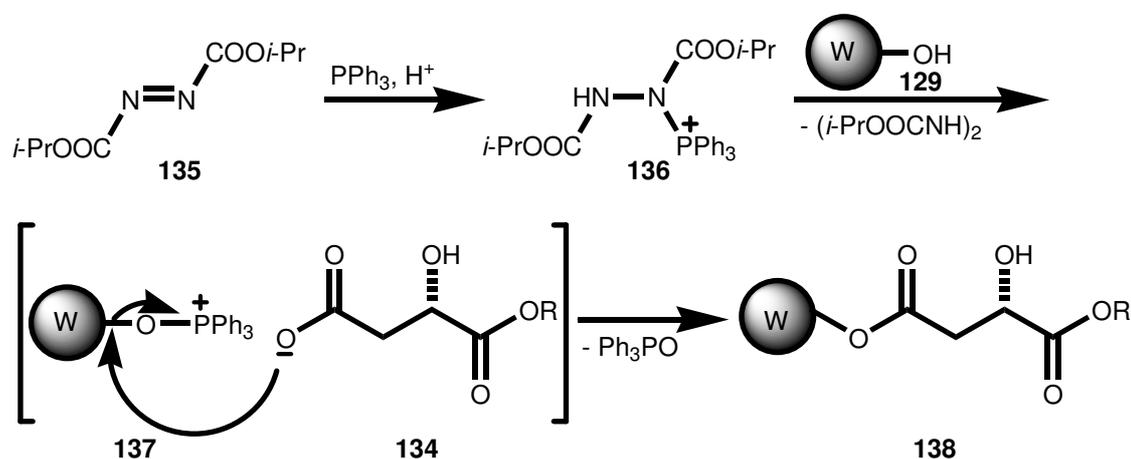
Eine andere Methode zur Erzeugung von polymer-gebundenen  $\alpha$ -Hydroxyestern lag in der Anknüpfung über die freie Säurefunktion von Äpfelsäuremonoestern **134** ans Wang-Harz **129** mittels Mitsunobu-Reaktion.<sup>[90]</sup> Die entsprechenden Äpfelsäuremonoester **134** konnte man durch Umsetzung von Äpfelsäure **132** mit Trifluoressigsäureanhydrid und anschließender nukleophiler Ringöffnung des entstandenen cyclischen Anhydrids **133** mit Alkoholen in guten Ausbeuten gewinnen. Zusätzlich verlief die Reaktion mit hoher Regioselektivität und man gewann unter Retention der Konfiguration chirale Äpfelsäuremonoester **134**.<sup>[91]</sup>



Schema 50: Regioselektive Synthese von Äpfelsäuremonoestern

## 5.2 Anknüpfung mittels Mitsunobu-Reaktion

Die Anknüpfung der Äpfelsäuremonoester **134** erfolgte dann durch Mitsunobu-Reaktion. Bei dieser Veresterungsmethode wird nicht die Säure, sondern der Alkohol aktiviert. Dies geschah durch die Verwendung von Diisopropylazodicarboxylat **135** (DIAD), das sich an  $\text{PPh}_3$  addierte und so ein Zwitterion **136** bildete, welches durch die  $\beta$ -Säurefunktion von **134** protoniert wurde. Triphenylphosphin wurde auf den Alkohol, in unserem Fall das Wang Harz, übertragen und aktivierte die Hydroxygruppe durch Bildung eines Oxophosphoniumcarboxylats **137**. Dieses reagierte in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zum Ester **138** und damit zur gewünschten Anknüpfung an die Festphase.<sup>[92]</sup> Durch die Immobilisierung war man auch in der Lage, die durch die Mitsunobu-Reaktion anfallenden Nebenprodukte, die sich oftmals nur sehr schwer entfernen lassen,<sup>[93],[94]</sup> durch wiederholtes Filtrieren und Waschen zu entfernen.<sup>[95]</sup>

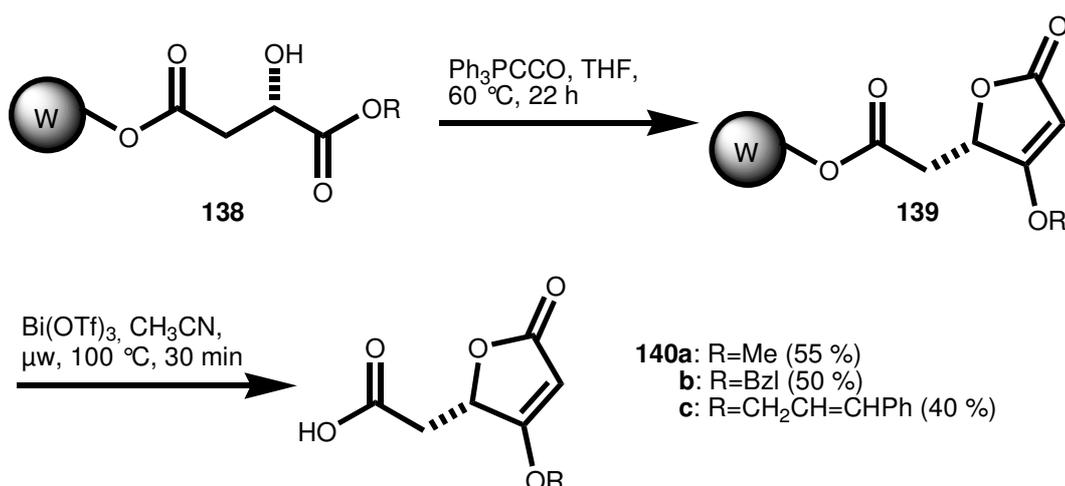


Schema 51: Synthese von immobilisierten  $\alpha$ -Hydroxyestern **138** durch Mitsunobu-Reaktion

Die Reaktionskontrolle erfolgte erneut über die Massenzunahme des Harzes und mittels FT-IR-Spektroskopie. Es wurde eine quantitative Anknüpfung der Äpfelsäuremonoester **134** ans Harz festgestellt. Diese wurden dann unter Standardbedingungen mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** zu den entsprechenden Tetronaten **139** cyclisiert.<sup>[95]</sup> Verwendete man Äpfelsäureallylesterderivate, wäre noch eine Verlängerung der Reaktionskaskade um eine Claisen-Umlagerung möglich. Versuche zur thermischen Claisen-Umlagerung in Toluol, DMF bzw.  $\text{CH}_3\text{CN}$  schlugen jedoch fehl. Auch die Erwärmung mittels Mikrowellen erbrachte nicht den gewünschten Erfolg. Deshalb sollten verschiedene Lewis-Säuren getestet werden, die die Claisen-Umlagerung am Harz herbeiführen sollten. *Sridhar et al.* beschreiben Bismut(III)-triflat als neuen und effizienten Katalysator für Claisen und Fries-Umlagerungen.<sup>[96],[97]</sup> Die Verwendung von Bismut(III)-triflat als Katalysator erbrachte

## 5.2 Anknüpfung mittels Mitsunobu-Reaktion

überraschende Ergebnisse. Wurden die immobilisierten Tetronate **139** mit 5-20 mol% Bi(OTf)<sub>3</sub> in CH<sub>3</sub>CN 30 Minuten mittels Mikrowellen auf 100 °C erwärmt, so fand zwar die gewünschte Claisen-Umlagerung nicht statt; allerdings führten diese Reaktionsbedingungen zu einer Abspaltung der Tetronate vom Harz. Im Vergleich mit der gängigen Abspaltungsmethode durch TFA und Trialkylsilane erhielt man durch die Verwendung von Bi(OTf)<sub>3</sub> als Abspaltungsreagenz sauberere Produkte in höheren Ausbeuten.



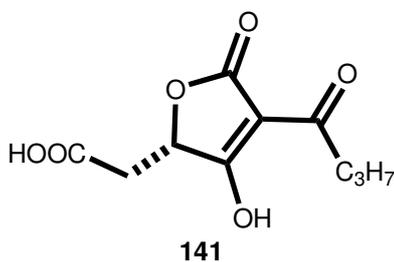
Schema 52: Festphasensynthese von Tetronaten **140**

Zum Aufbau von Tetronsäure-Substanzbibliotheken müssen weitere Untersuchungen zur Claisen-Umlagerung am Harz erfolgen. Hierbei sollten andere Katalysatoren getestet bzw. andere nicht säure-labile Linker verwendet werden. Denkbar wäre hier die Anknüpfung von Äpfelsäuremonoestern über einen „Safety-Catch-Linker“ als *N*-Acylsulfonamid. Dies hätte auch den Vorteil, dass im Abspaltungsschritt zusätzliche Diversität durch Wahl des Nukleophils eingeführt werden kann.

## 6 SYNTHESE VON CARLOSISCHER SÄURE

### 6.1 Struktur und Wirkung

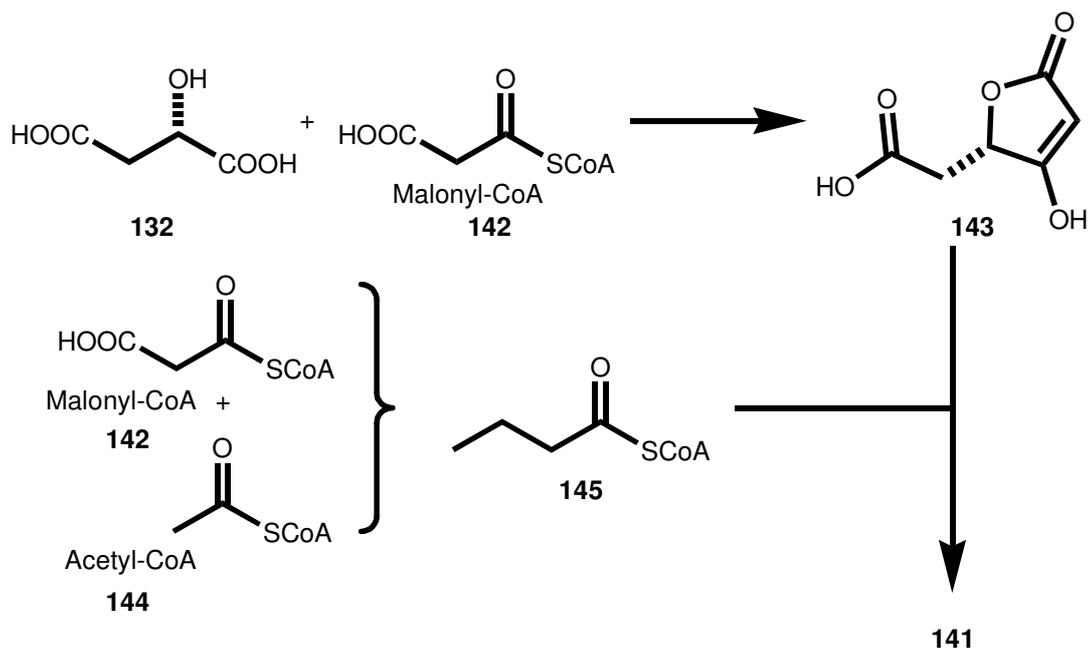
Carlosische Säure **141**, (5*S*)-3-Butanoyl-5-carboxymethyl-4-hydroxy-(5*H*)-furan-2-on, wurde 1934 zum ersten Mal aus Kulturen des Schimmelpilzes *Penicillium charlesii* isoliert.<sup>[11]</sup> Sie gehört zur Klasse der 3-Acyltetronsäuren und besitzt 5*S* Konfiguration. Allerdings ist keine besondere biologische Aktivität feststellbar.



Schema 53: Stuktur von (5*S*)-Carlosischer Säure **141**

### 6.2 Biosynthese

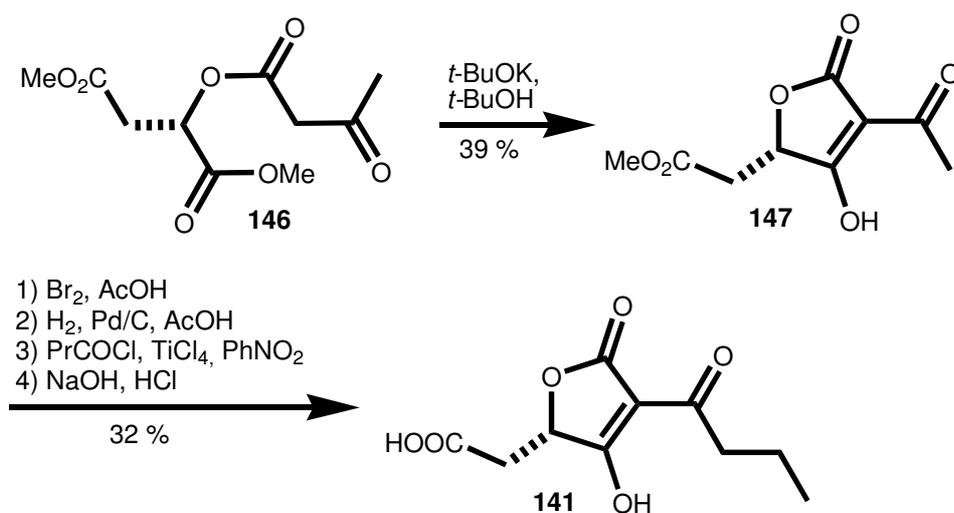
**141** ist ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese von Penicillansäure. Dies und damit auch die Biosynthese von Carlosischer Säure **141** wurde 1962 aufgeklärt.<sup>[12]</sup> Die Biosynthese startet mit Äpfelsäure **132**, die mit einem C3-Körper, hier MalonylCoA **142**, erweitert und zur Tetronsäure **143** cyclisiert wird. Erst zum Schluß erfolgt die Acylierung zur Carlosischen Säure **141**. Dabei wird die 3-Acylseitenkette durch Kondensation von Acetyl-CoA **144** und Malonyl-CoA **142** erhalten.



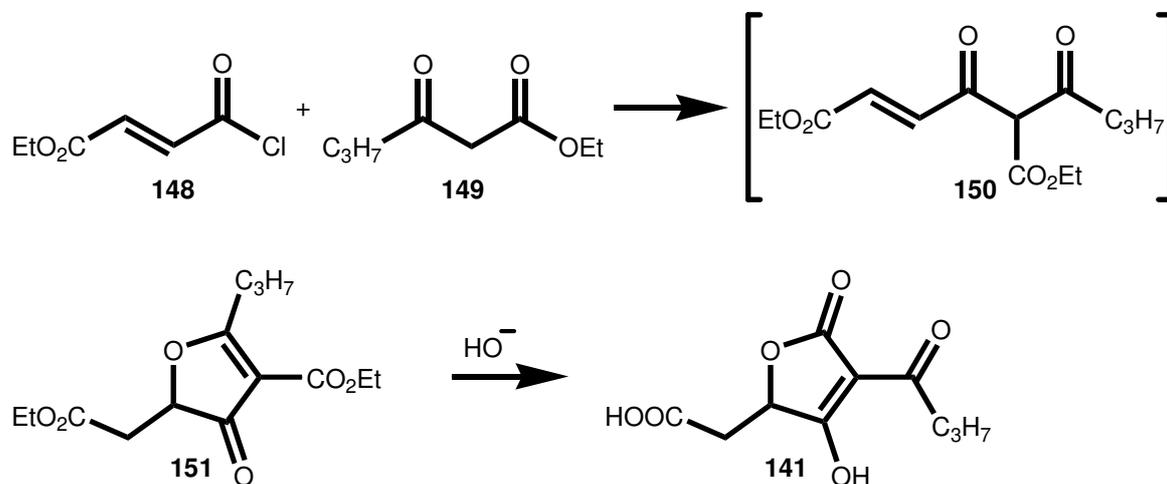
Schema 54: Biosynthese von Carlosischer Säure 141

### 6.3 Synthesen von anderen Arbeitsgruppen

Die erste Totalsynthese von **141** wurde von *Bloomer und Kappler* 1974 vorgestellt.<sup>[23]</sup> Sie beginnt mit einer basisch induzierten Dieckmann-Cyclisierung. Anschließend wird **147** bromiert und katalytisch reduziert. Erneute Acylierung mit  $\text{TiCl}_4$  in Nitrobenzol und abschließende Verseifung liefert den Naturstoff.

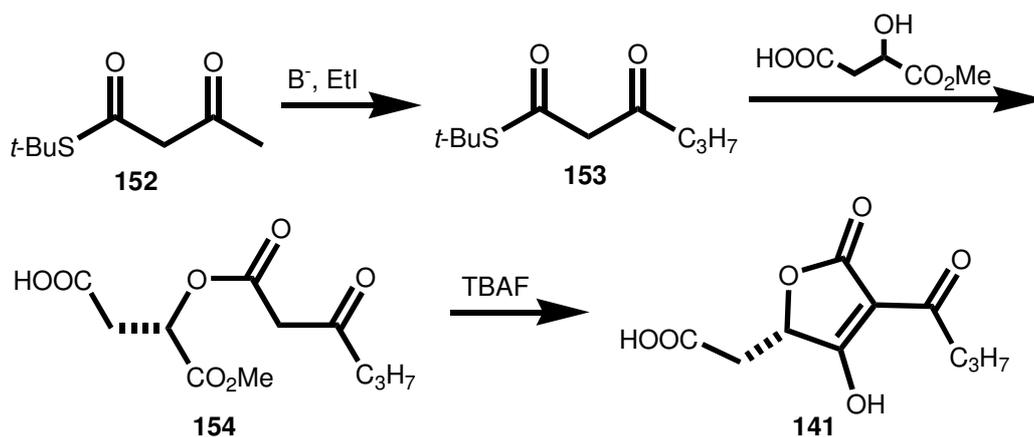
Schema 55: Synthese von 141 nach *Bloomer und Kappler*

Von *Boll et al.* stammt der Zugang über Kondensation des  $\beta$ -Ketoesters **149** mit dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Säurechlorid **148**, gefolgt von Cyclisierung durch Base und anschließender Hydrolyse.<sup>[98]</sup>



Schema 56: Synthese von **141** nach *Boll et al.*

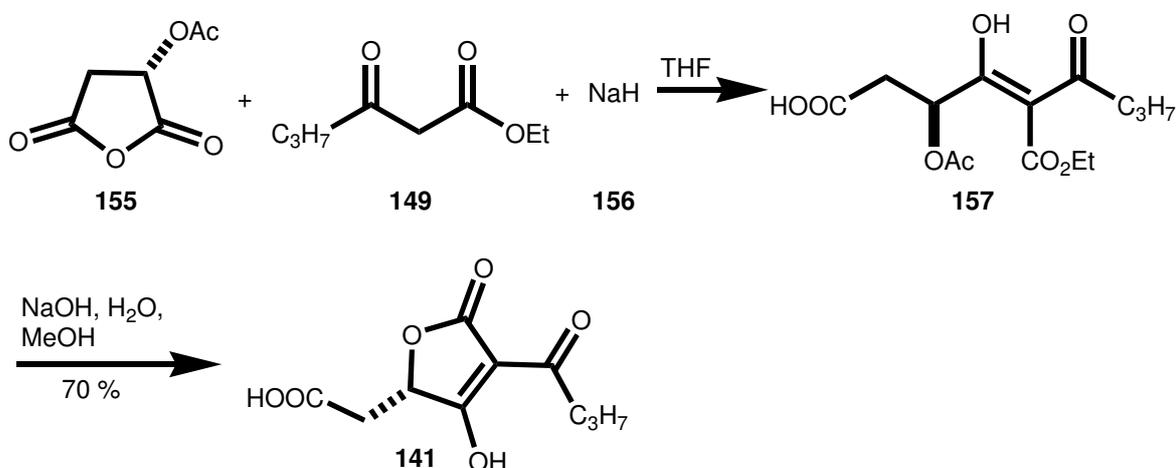
*t*-Butylacetothioacetat **152** stellt den Ausgangsstoff für die Synthese von **141** nach *Ley et al.* dar.<sup>[99]</sup> Dieses lässt sich selektiv zum Dianion deprotonieren, das dann alkyliert werden kann. Der gewonnene *t*-Butylthioester **153** kann durch Umsetzung mit  $\alpha$ -Hydroxyestern zu **154** umgestert und dann durch Lacey-Dieckmann Kondensation cyclisiert werden.



Schema 57: Synthese von **141** nach *Ley et al.*

C-Nukleophile wie  $\beta$ -Ketoester **149** reagieren mit cyclischen  $\alpha$ -substituierten Äpfelsäureanhydriden **155** unter Ringöffnung. Durch anschließende Deacetylierung und Cyclisierung

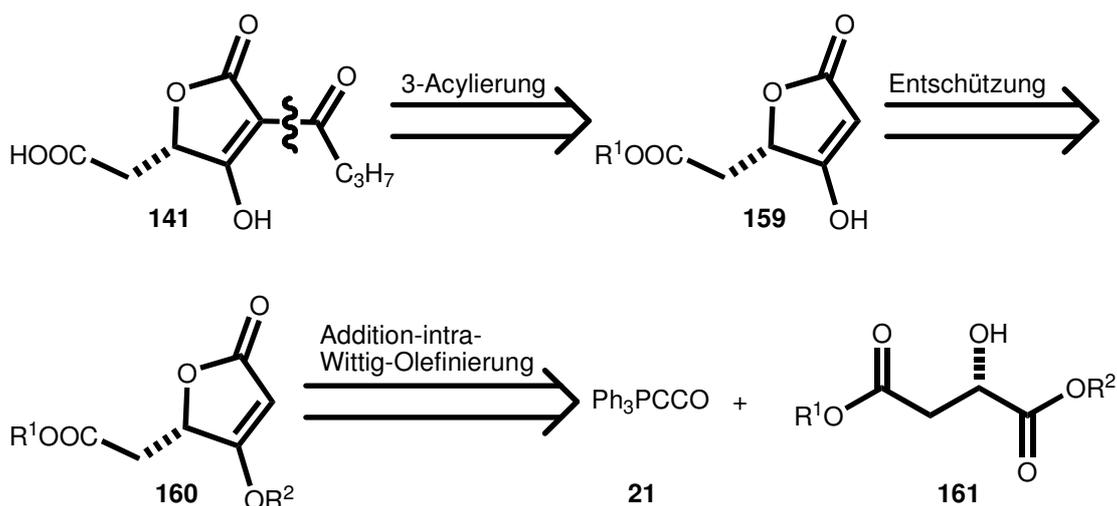
unter basischen hydrolytischen Bedingungen gewannen *Igglessi-Markopoulou et al.* **141** in optisch reiner Form.<sup>[100]</sup>



Schema 58: Synthese von **141** nach *Igglessi-Markopoulou et al.*

## 6.4 Retrosynthese

Ziel dieser Arbeit war es eine Methode zur Synthese von Carlosischer Säure **141** zu entwickeln. Dabei sollte Ketenylditriphenylphosphoran **21** für den Aufbau des Tetronsäuregerüsts verwendet werden.



Schema 59: Retrosynthese Carlosische Säure **141**

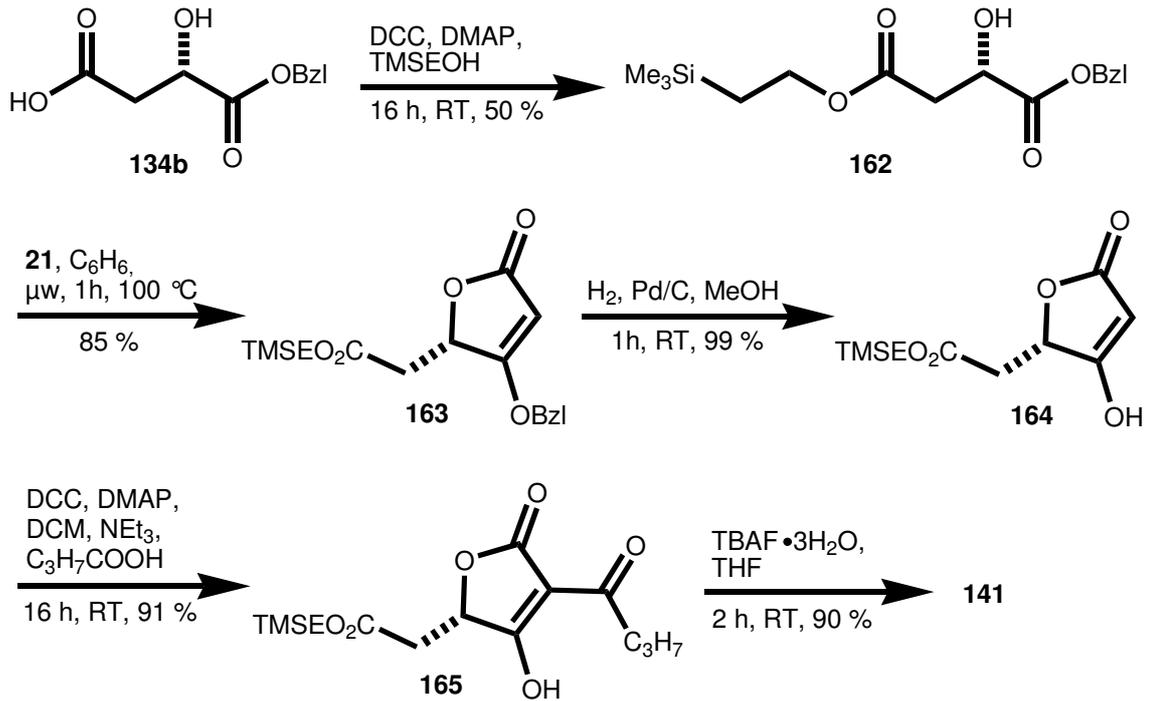
Retrosynthetisch betrachtet sollte Carlosische Säure **141** über eine 3-Acylierung aus der freien Tetronsäure **159** zugänglich sein. Dies hätte den Vorteil, dass man leicht weitere

Derivate mit verschiedenen 3-Acylresten aufbauen könnte. Als problematisch bei einer 3-Acylierung stellt sich dagegen in früheren Arbeiten die sensitive Säuregruppierung in 5-Position heraus.<sup>[101]</sup> Daher sollte die Säuregruppe während der 3-Acylierung geschützt bleiben und erst im letzten Schritt entschützt werden. Die Tetronsäure **159** sollte aus einem entsprechend geschützten Tetronat **160** unter milden Bedingungen freigesetzt werden. Das Furangerüst des Tetronats **160** ließe sich durch Umsetzung von gemischten Äpfelsäureestern **161** mit Ph<sub>3</sub>PCCO **21** herstellen. Die gemischten Äpfelsäureester **161** sollten nach den bereits erwähnten Methoden zugänglich sein.<sup>[91]</sup>

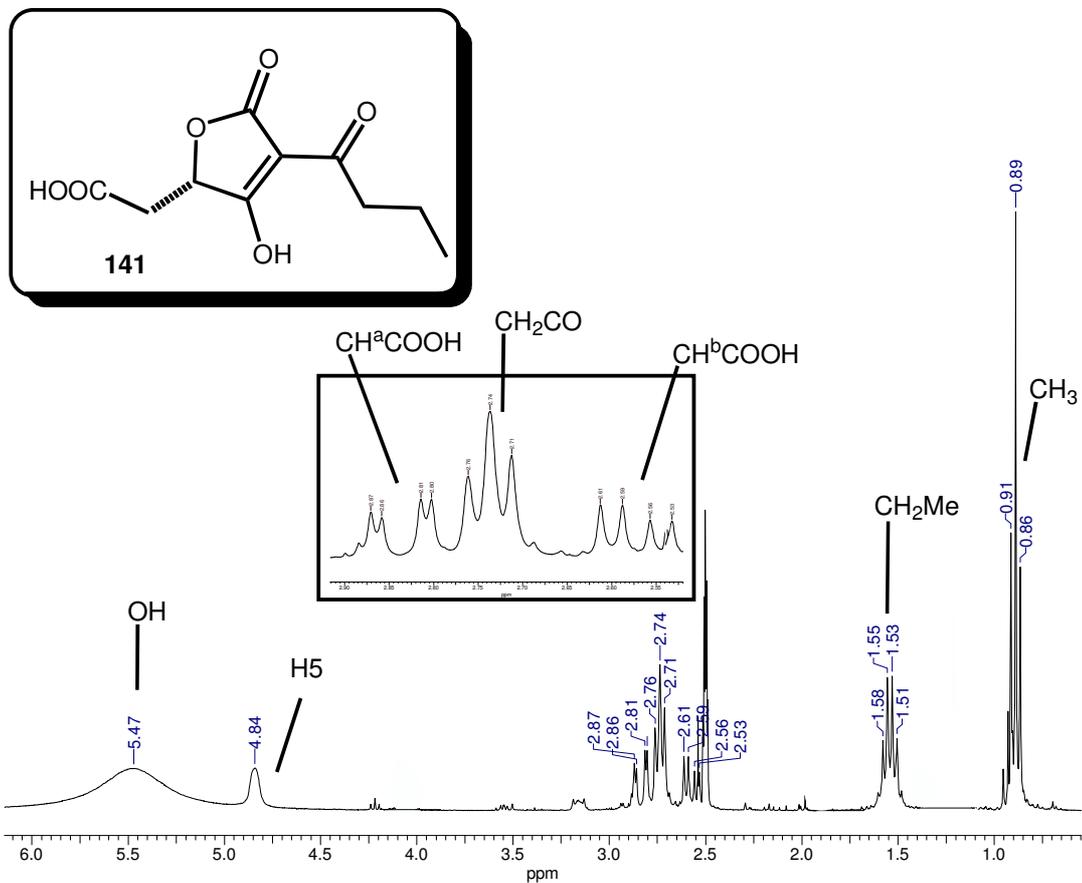
## 6.5 Totalsynthese von Carlosischer Säure

Als Ausgangsmaterial wurde Äpfelsäurebenzylester **134b** gewählt, den man durch Umsetzung von Äpfelsäure mit Trifluoressigsäureanhydrid und Benzylalkohol regioselektiv erhält.<sup>[91]</sup> Die freie  $\beta$ -Säuregruppe wurde als Trimethylsilylethyl(TMSE)-ester geschützt.<sup>[102],[103]</sup> Diese Silylschutzgruppe ist wesentlich stabiler gegen Säure als die gängigen Schutzgruppen wie TBDMS oder TIPS, und sollte daher auch stabil unter den Bedingungen einer 3-Acylierung sein. Mit TBAF erfolgt dagegen selektive Entschützung unter milden Bedingungen.<sup>[104]</sup> Den Diester **162** erhielt man über 2 Stufen in 46 % Ausbeute. **162** wurde dann unter Standardbedingungen mit Ph<sub>3</sub>PCCO **21** zur Reaktion gebracht. Das Tetronat **163** gewann man nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit zufriedenstellenden 85 % Ausbeute. Dieses wurde durch 5%-Pd auf Aktivkohle hydrogenolytisch und quantitativ zur Tetronsäure **164** debenzyliert. Als Methode zur 3-Acylierung der freien Tetronsäure wählten wir das Protokoll von *Yoshii et al.*, da es unter milden Bedingungen abläuft, die nicht zu einer Racemisierung an C-5 führen.<sup>[105],[106]</sup> Hierzu wurde Tetronsäure **164** mit Buttersäure, DCC, DMAP und NEt<sub>3</sub> umgesetzt. Zunächst kommt es dabei zu einer 4-O-Acylierung, die von einer baseninduzierten Fries-Verschiebung zur 3-Acyltetronsäure **165** gefolgt wird. Man erhielt 3-Butanoyltetronsäure **165** in sehr guter Ausbeute (91 %). Schließlich wurde noch die TMSE-Schutzgruppe durch Zugabe von TBAF entfernt und man erhielt optisch reine (5*S*)-Carlosische Säure **141** in einer Gesamtausbeute von 32 %, bezogen auf eingesetzte Äpfelsäure **132**.<sup>[95]</sup>

## 6.5 Totalsynthese von Carlosischer Säure



**Schema 60: Totalsynthese von Carlosischer Säure 141**

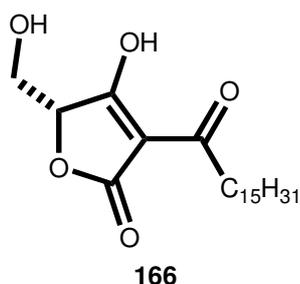


**Abbildung 2: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Carlosischer Säure 141**

## 7 TOTALSYNTHESE VON RK-682 UND AGGLOMERIN A-C

### 7.1 Struktur und Wirkung von RK-682

RK-682 (3-Hexadecanoyl-5-hydroxymethyl-furan(5*H*)-2-on) **166** wurde von einer RIKEN-Gruppe aus *Streptomyces* sp. 88-682 isoliert.<sup>[107]</sup> In Form seiner Salze wurde es auch aus *Actinomyces* DSM 7357 von einer CIBA-GEIGY-Gruppe<sup>[108],[109]</sup> und aus *Streptomyces* sp. AL-462 von einer TAKEDA-Gruppe<sup>[110]</sup> isoliert. Es gehört zur Klasse der 3-Acyltetronsäuren mit einem lipophilen Palmitoyl-Rest in 3-Position, einer kurzen hydrophilen Hydroxymethylengruppe in 5-Position und es besitzt 5*R*-Konfiguration.

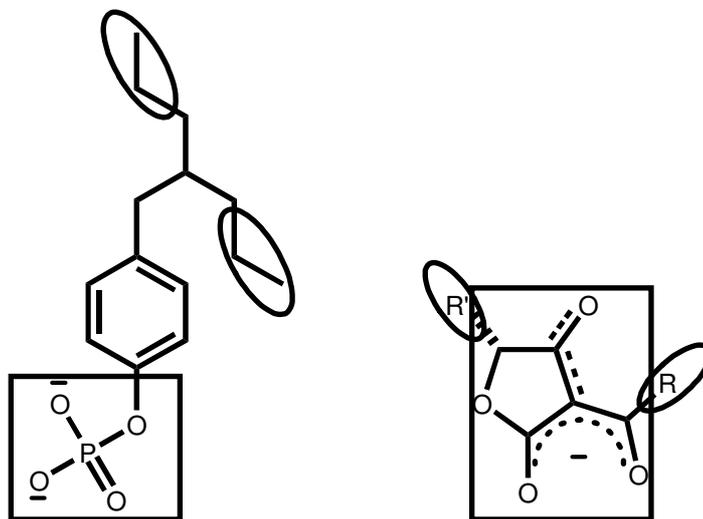


Schema 61: Struktur von RK-682

**166** inhibiert die HIV-1-Protease<sup>[108],[109]</sup> und wirkt ferner als Inhibitor bei Tyrosin-Kinasen und -Phosphatasen, wie z.B. VHR (VH1-related human protein) und Cdc25B.<sup>[107]</sup> RK-682 greift bei der Phosphorylierung von Tyrosin ein. Dieser Vorgang ist fundamental für die intrazelluläre Signalübertragung und damit wichtig für Zellwachstum und -differenzierung. Das Gleichgewicht der Tyrosin-Phosphorylierung wird von Protein-Tyrosin-Kinasen (PTKs) und Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs) kontrolliert. Strukturelle Störungen bei PTPs werden mit der Entstehung von Krebs, Autoimmunkrankheiten und Diabetes in Verbindung gebracht. Bisherige Inhibitoren wie Phenylarsinoxide und Vanadate können jedoch nicht zwischen den intakten und den deformierten PTPs unterscheiden. Daher wurden sehr hohe Konzentrationen verwendet, was allerdings den Nebeneffekt hatte, dass auch andere wichtige Enzyme, wie ATPasen inhibiert wurden. Andere Peptid- oder peptidähnliche Verbindungen mit Phosphat- oder Carboxylateinheiten wirkten genauso unspezifisch. Eine Untergruppe der PTPs sind die Gruppe der Cdc25 Phosphatasen, die zu

den dual-spezifischen Proteinphosphatasen (DSPs) gehören. Cdc25 Phosphatasen dephosphorylieren sowohl Phosphotyrosin als auch Phosphoserin/-threonin und spielen damit eine wichtige Rolle für das Voranschreiten des Zellzyklus. Als Inhibitoren wurden schon manche synthetische Carbonsäurederivate wie z.B. Dysidiolid gefunden.<sup>[111]</sup> Alle PTPs/DSPs besitzen einen geschützten p-Loop, der mit dem Phosphatrest des Phosphotyrosins über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den NH-Gruppen des Amidrückgrats im p-Loop und dem Phosphatrest wechselwirkt.<sup>[112]</sup>

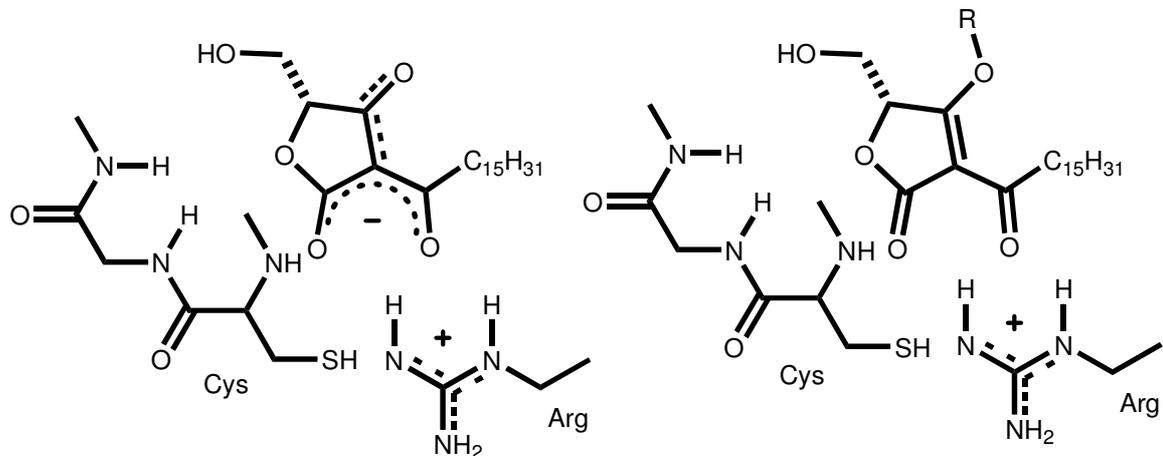
Vergleicht man nun Phosphotyrosin mit dem RK-682-Anion, ergeben sich strukturelle Gemeinsamkeiten: So erkennt man zum Beispiel jeweils die zweizähligen chelatisierenden Strukturen mit je zwei Sauerstoffatomen am Ende der „Zange“. Weiterhin sind die Kerne (in Schema 62 eingerahmt) strukturell ähnlich, wenn man den Kohlenstoff in 3-Position des Tetronsäurerings dem Phosphor im Phosphotyrosin gleichsetzt. Dieses Kohlenstoffatom ist ebenfalls von vier Sauerstoffatomen umgeben, jedoch mit jeweils einem Kohlenstoffatom dazwischen, was dem größeren Atomradius des Phosphors im Phosphotyrosin Rechnung trägt. Auch ist das 3-acylierte Tetronsäureanion sehr elektronenreich und durch die Mesomerie wie auch die Phenoxyphosphateinheit im Phosphotyrosin elektronisch sehr flexibel.



Schema 62: Struktureller Vergleich von Phosphotyrosin mit 3-Acyltetronsäuren

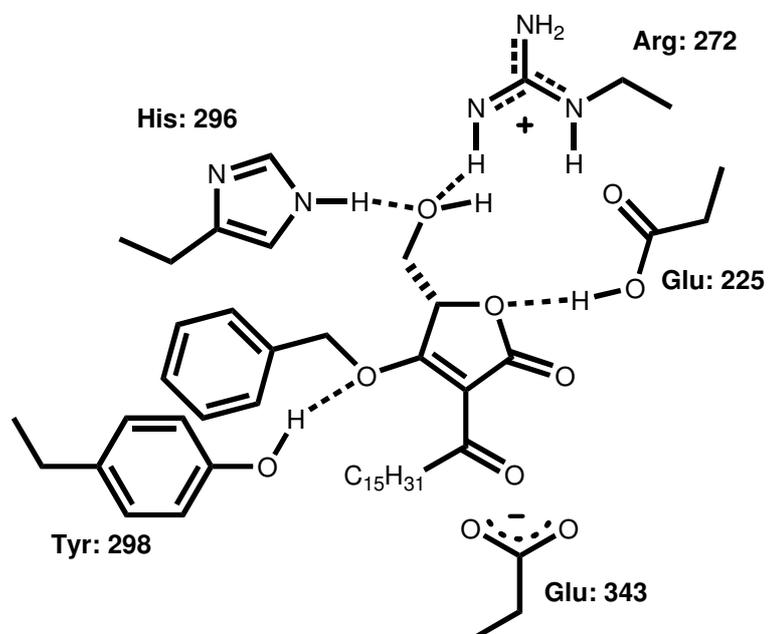
Wichtig für die Bindung an das Enzym sind die NH-Gruppen der Säureamide und des Arginins. Wie man aus Schema 63 erkennt, gibt es eine ionische Wechselwirkung zwischen dem delokalisierten RK-682-Anion und Arginin. Ist die 4-Position durch einen

Alkylrest substituiert, so kann sich kein resonanzstabilisiertes Anion bilden. Aus diesem Grund findet keine Inhibierung mehr statt.



Schema 63: Lage von RK-682 und der 4-alkylierten Derivate im aktiven Zentrum der PTPs

Dafür kann das 4-benzylierte RK-682 selektiv Heparanase hemmen, die vermehrt in hochinvasiven Zellen wie aktivierten Immunzellen, Lymphoma-, Melanoma- und Carcinoma-Zellen, als auch in Kopf- und Halstumoren zu finden ist und vor allem eine große Rolle bei der Metastase einnimmt.

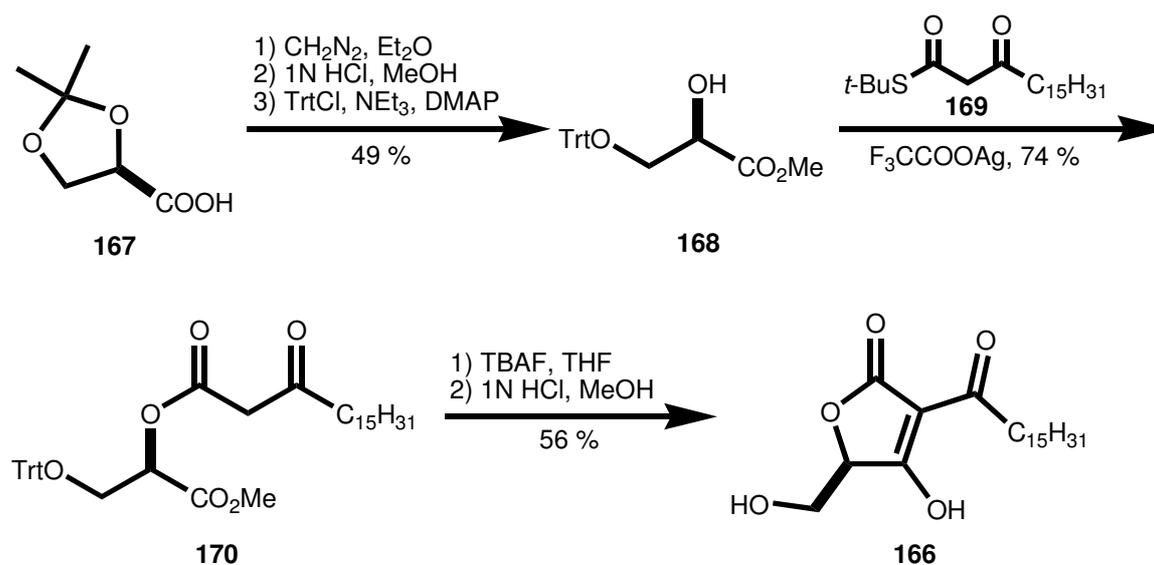


Schema 64: Lage von 4-Benzyl-RK-682 im aktiven Zentrum der Heparanase

Dabei wirkt Glu 225 (siehe Schema 64) als Protonendonator und Glu 343 als katalytisches Nukleophil, was zur Stabilisierung des Komplexes führt. Ist der Alkylrest in 4-Position ein Benzylrest, so findet zusätzlich eine  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung mit den aromatischen Komponenten des His 296 und des Tyr 298 statt. Durch die Benzylierung in 4-Position kann das Molekül keine PTPs/DSPs inhibieren, was das Substrat spezifischer macht.<sup>[113]</sup> Erst kürzlich wurden die 4-alkylierten Derivate von RK-682 als potentielle Therapeutika gegen Krebs patentiert.<sup>[114]</sup>

## 7.2 Synthesen von RK-682 von anderen Arbeitsgruppen

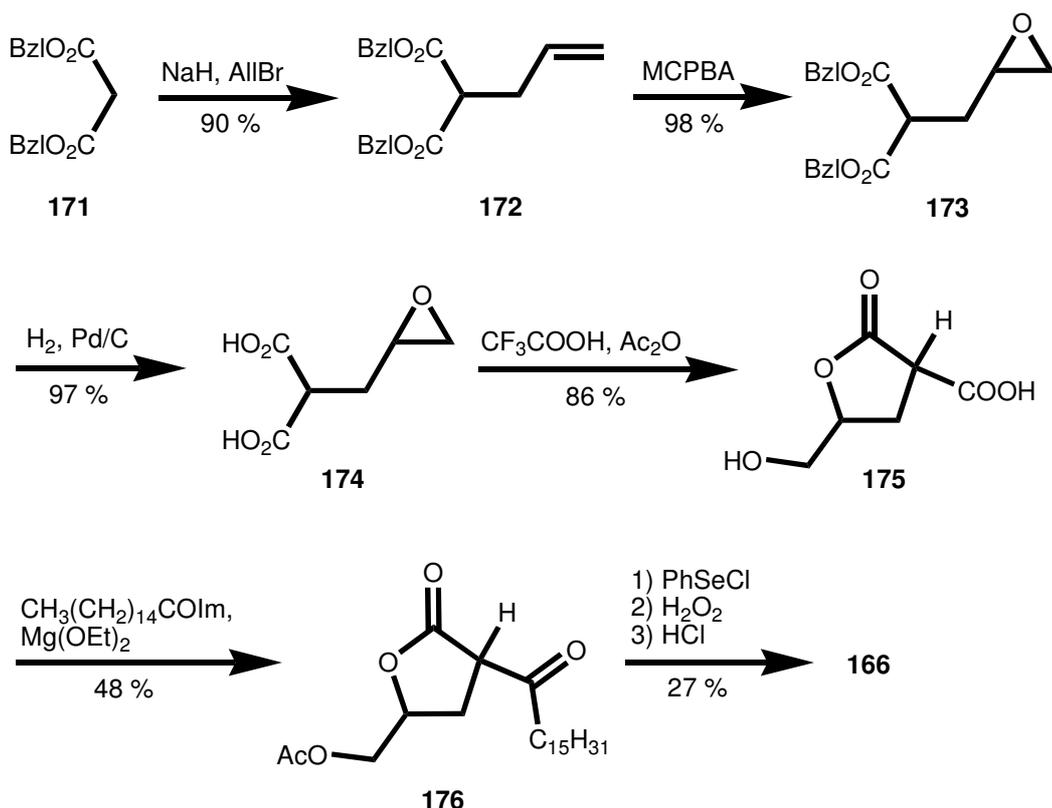
Die erste Totalsynthese wurde von *Sodeoka et al.* 1996 veröffentlicht.<sup>[115]</sup> Als Ausgangsstoff wurde Glycerinsäurederivat (*R*)-**167** verwendet. Dieses wurde durch Methylierung mit Diazomethan, Entschützung des Dioxolans und selektive Schützung der primären Alkohol-Funktion als Tritylether in den Hydroxyester **168** überführt. Die  $\beta$ -Ketoestergruppe wurde durch Silbersalz-induzierte Kondensation von Hydroxyester **168** mit Thioester **169** eingeführt. Der Thioester **169** wurde durch Umsetzung von Palmitinsäure mit dem Magnesiumsalz des Malonsäurederivats gewonnen. Cyclisierung des  $\beta$ -Ketoesters **170** mit TBAF und anschließende Entschützung lieferten optisch reines **166**.



Schema 65: Totalsynthese von RK-682 nach *Sodeoka et al.*

Auf diesem Weg erhielten sie eine Gesamtausbeute von 20.3 % über 7 Stufen. Die gleiche Methode wurde in neueren Veröffentlichungen noch optimiert und zur Synthese von einer großen Anzahl von Derivaten eingesetzt.<sup>[116],[112]</sup> Dabei fanden sie unter anderem, dass sich während der Säulenchromatographie aus **166** das Calcium-Salz bildet, und konnten dadurch Widersprüche bzgl. der unterschiedlichen berichteten Drehwerte von RK-682 klären bzw. beseitigen.<sup>[116]</sup>

Von *Ohta et al.* wird ein anderer Zugang zu RK-682 berichtet, der allerdings nur racemisches Produkt liefert.<sup>[117]</sup> Die Synthese startet mit Dibenzylmalonat **171**, das zunächst ins Dibenzylallylmalonat **172** überführt wird, um anschließend durch MCPBA epoxidiert zu werden. Hydrogenolyse lieferte die Epoxydicarbonsäure **174**, die dann durch Umsetzung mit TFA und Ac<sub>2</sub>O zu **175** cyclisiert wurde. 3-Acylierung wurde durch Kondensation mit CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COIm unter milden Bedingungen erreicht. Phenylselenierung gefolgt von oxidativer Eliminierung in Gegenwart von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> führte zur Bildung von **176**. Abschließend wurde die Acetylgruppe mittels saurer Hydrolyse entfernt.



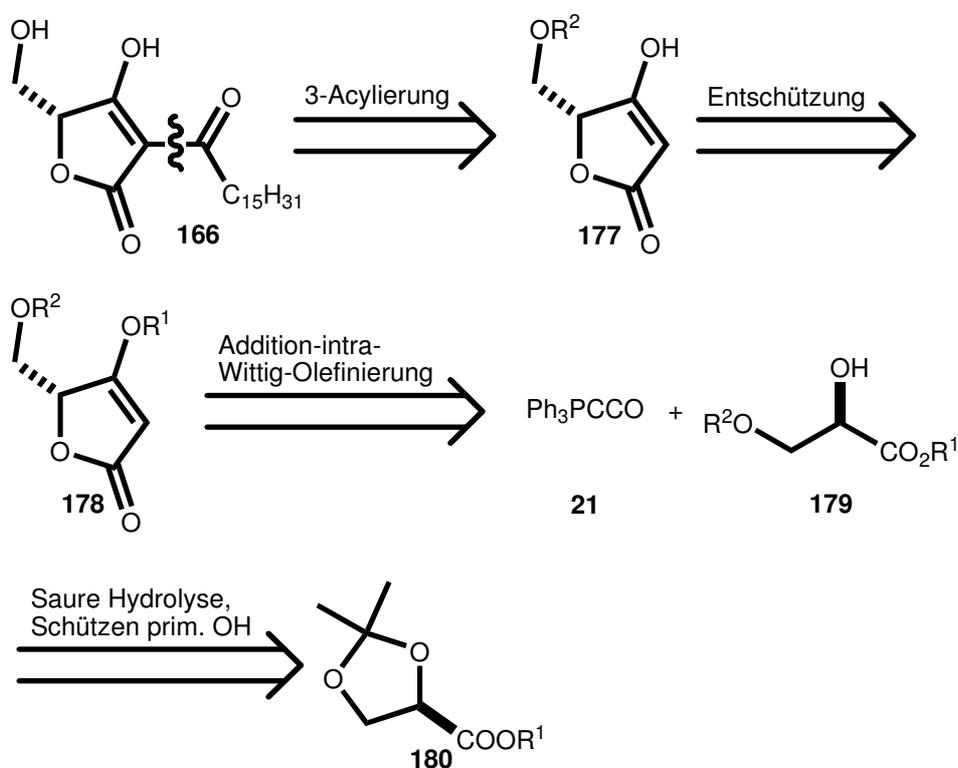
Schema 66: Synthese von RK-682 nach *Ohta et al.*

### 7.3 Retrosynthese

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Methode zur Synthese von RK-682 entwickelt werden. Dabei sollte Ketenylditriphenylphosphoran **21** für den Aufbau des Tetronsäuregerüsts verwendet werden. Die Syntheseroute sollte auch kompatibel sein mit einer späteren Festphasensynthese zum Aufbau einer Substanzbibliothek von Derivaten.

Retrosynthetisch betrachtet sollte **166** über 3-Acylierung der freien Tetronsäure **177** zu gewinnen sein. Dies hätte den Vorteil, dass man leicht weitere Derivate mit verschiedenen 3-Acylresten aufbauen könnte. Dabei sollte die bereits erwähnte Methode von *Yoshii et al.* zum Einsatz kommen.<sup>[105]</sup> Hierin liegt auch ein Vorteil gegenüber der Syntheseroute nach *Sodeoka et al.*,<sup>[115]</sup> da man die Carbonsäure direkt einsetzen kann und diese nicht erst als Thioester voraktivieren muss.

Die Tetronsäure **177** sollte aus einem entsprechend geschützten Tetronat **178** unter milden Bedingungen, um eine Racemisierung zu vermeiden, erhalten werden können. Hier wäre erneut eine Benzylschutzgruppe in 4-Position denkbar, da diese bereits erfolgreich bei der Synthese von Carlosischer Säure eingesetzt werden konnte (siehe Kapitel 6.5).<sup>[95]</sup>

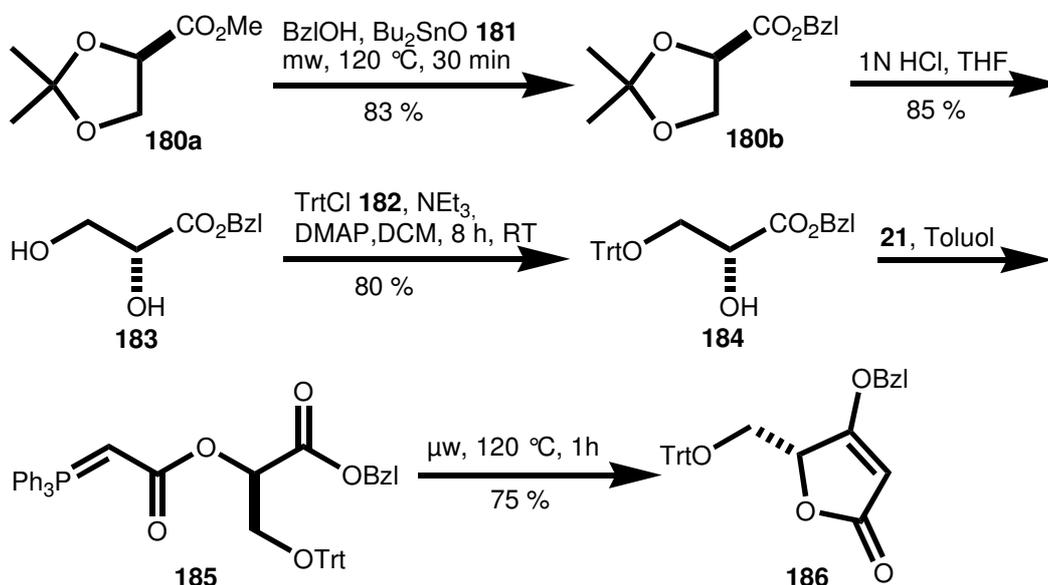


Schema 67: Retrosynthetische Analyse von RK-682

Die primäre OH-Gruppe sollte als Tritylether geschützt werden. Bei erfolgreicher Synthese würde dies auch die Möglichkeit zur Entwicklung einer Festphasensynthese über die Anknüpfung an einen Trityl-Linker eröffnen. Der entsprechende  $\alpha$ -Hydroxyester **179** sollte aus käuflichem Methylglycerat **180a** durch Umesterung, saure Ketalspaltung und selektiver Schützung der primären Alkoholgruppe erhalten werden können.

#### 7.4 Lösungssynthese von RK-682

Unter milden Bedingungen wurde Methylisopropyliden-D-glycerat **180a** nach einer allgemeinen Methode von *Giannis et al.* zum Benzylester **180b** umgeestert.<sup>[118]</sup> Hierzu wurden katalytische Mengen Dibutylzinnoxid **181** und Benzylalkohol im Überschuss verwendet. Durch den Einsatz von Mikrowellen wurde die Reaktionszeit von 16 h auf 30 min verkürzt und man erhielt den optisch reinen Ester **180b** in 83 % Ausbeute.<sup>[119]</sup> Nach saurer Spaltung des Ketals **180b** wurde die primäre OH-Gruppe des so erhaltenen Produkts **183** selektiv trityliert und man gewann Hydroxyester **184** in 68 % Ausbeute (über beide Stufen). Anschließend wurde dieser durch Umsetzung mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** zum Tetronat **186** cyclisiert.

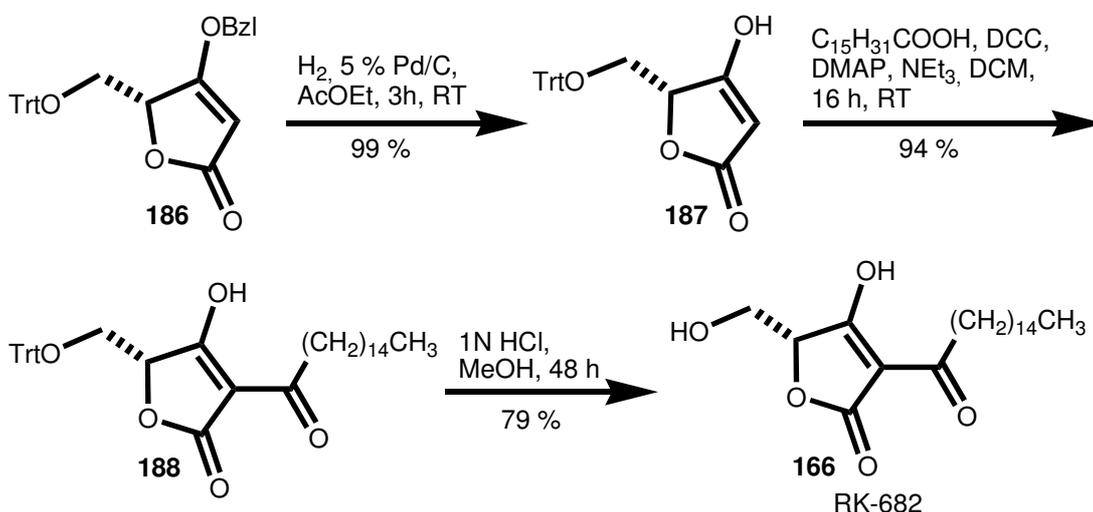


Schema 68: Synthese von optisch reinem Tetronat **186**

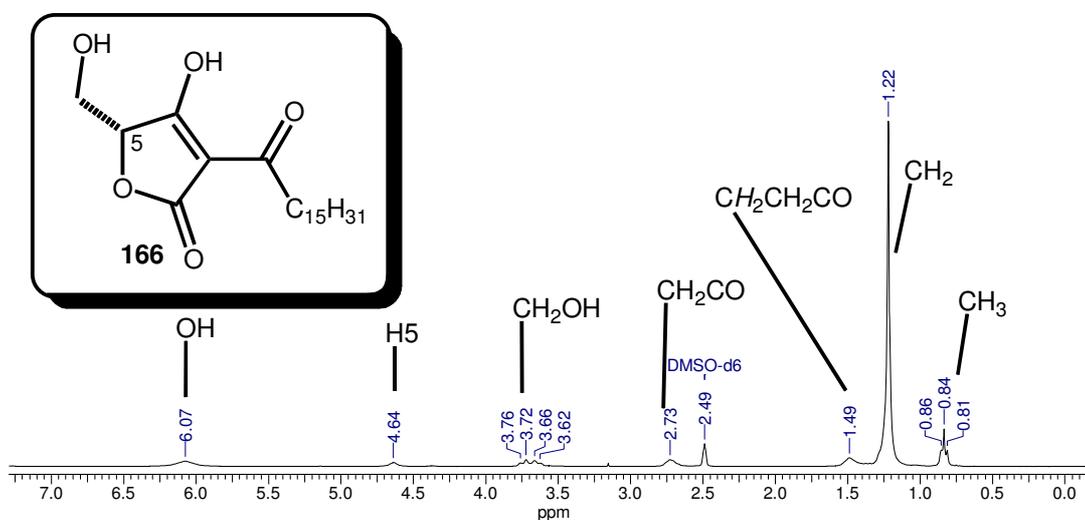
Hierbei war allerdings eine teilweise Racemisierung in 5-Position zu beobachten. Deshalb wurde  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** dann mit  $\alpha$ -Hydroxyester **184** zunächst bei RT zur Reaktion gebracht.

Das entstandene Esterylid **185** wurde zur Entfernung von Alkoxid-Spuren, die bei der Synthese von **21** entstehen, über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt<sup>[120]</sup> und anschließend durch Bestrahlen mit Mikrowellen cyclisiert. Auf diese Weise gewann man 75 % optisch reines Tetronat **186**.

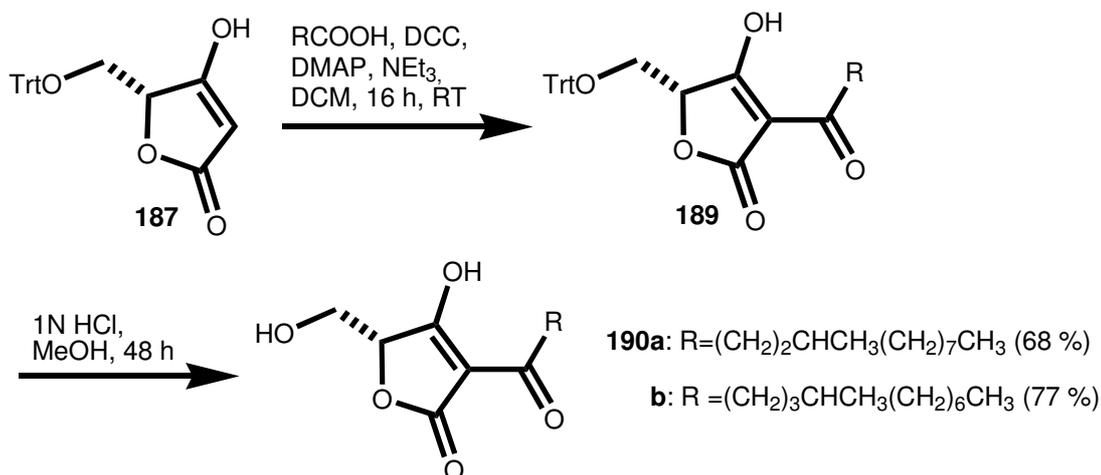
Debenzylierung von **186** mit Wasserstoffgas und 5% Pd auf Aktivkohle als Katalysator ergab die freie Tetronsäure **187** in quantitativen Ausbeuten. Bei der nachfolgenden 3-Acylierung mit Palmitinsäure unter den Bedingungen von *Yoshii et al.* (DCC, DMAP,  $\text{NEt}_3$ )<sup>[105]</sup> erhielt man 3-Palmitoyltetronsäure **188** in ausgezeichneten 94 %. Abschließend wurde die Tritylschutzgruppe durch Zugabe von 1 N HCl entfernt. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man den optisch reinen Naturstoff (5*R*)-(+)-**166** in einer Gesamtausbeute von 40 % bezogen auf Benzylglycerat **180b**.<sup>[119]</sup>



Schema 69: Totalsynthese von RK-682

Abbildung 3:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von RK-682

Bei den Melophlinen (eine Familie von natürlich vorkommenden 3-Acyltetramsäuren) besitzen Derivate, die eine 4'-Methyldodecanoyl- bzw. eine 5'-Methyldodecanoylgruppe als 3-Acylrest tragen, sehr interessante biologische Aktivitäten (siehe Kapitel 9),<sup>[121],[122]</sup> daher synthetisierte ich Analoga von RK-682 mit diesen 3-Acylresten. Biologische Tests zu diesen Verbindungen **190** laufen derzeit am National Cancer Institut in den USA.

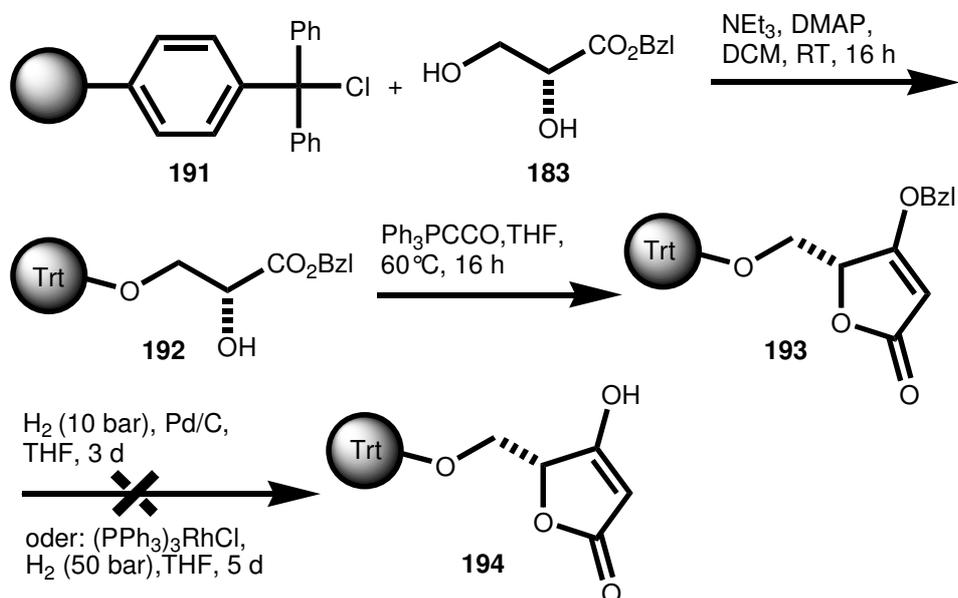


Schema 70: Synthese von Analoga von RK-682

## 7.5 Festphasensynthese von RK-682

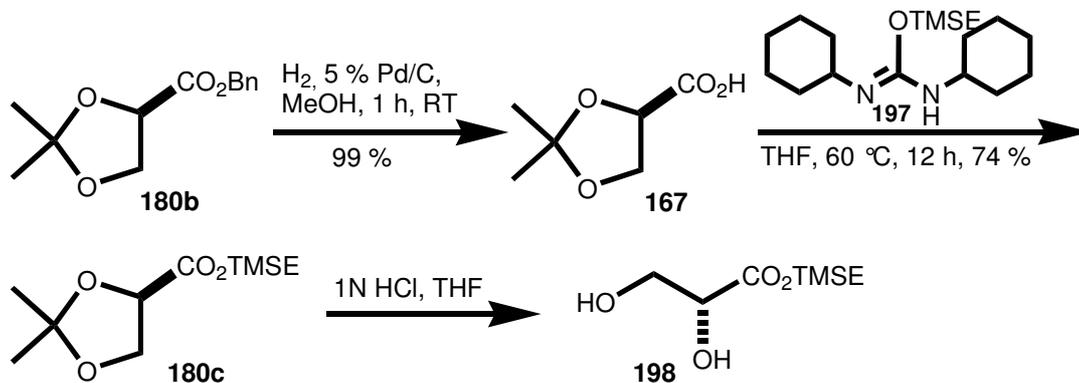
Nachdem die Synthese von RK-682 in Lösung erfolgreich und enantioselektiv bewerkstelligt werden konnte, wurde eine Festphasensynthese für diesen Naturstoff entwickelt. Als erster Versuch wurde einfach die Synthese in Lösung auf die Festphase übertragen. Hierzu wurde kommerziell erhältliches Tritylchlorid-Polystyrol-Harz **191** verwendet, an das der Benzylester **183** über Etherbildung mit seiner primären OH-Gruppe angeknüpft wurde.<sup>[119]</sup> Für die Bildung des immobilisierten Tetronats **193** wurde der Hydroxyester **192** mit Ph<sub>3</sub>PCCO **21** in THF bei 60 °C 16 h geschüttelt. Zur Reaktionskontrolle wurde neben IR-Analytik auch eine kleine Menge Harz entnommen und mit TFA abgespalten. Anschließende GC-MS-Analyse der eingeeengten Abspaltungslösung zeigte überwiegend Hydroxymethyltetronat **193** an. Problematisch gestaltete sich jedoch die Entfernung der Benzylschutzgruppe. So war es weder unter Verwendung von heterogenen (Pd/C) noch von homogenen (Wilkinson) Katalysatoren möglich, die Benzylschutzgruppe in 4-Position hydrogenolytisch zu entfernen. Andere

Methoden zur Spaltung des Benzylethers konnten nicht verwendet werden, da diese gleichfalls zu einer Spaltung des empfindlichen Trityllinkers geführt hätten.



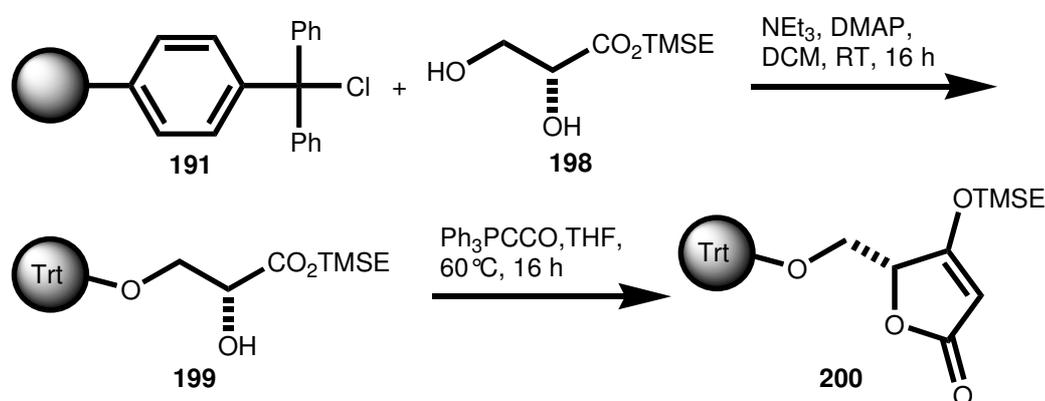
Schema 71: Versuche zur Festphasensynthese über Benzylester **183**

Nachdem diese Entschützung scheiterte, fiel die Wahl erneut auf die TMSE-Schutzgruppe, weil sie sich bereits bei der Synthese von Carlosischer Säure **141** als geeignet herausgestellt hatte (siehe Kapitel 6.5). Sowohl hinsichtlich ihrer Stabilität als auch der selektiven und milden Entschützung mit TBAF schien sie kompatibel mit einer Synthese an der Festphase. Zunächst versuchten wir die Synthese des  $\alpha$ -Hydroxytrimethylsilylesters **198**. Dazu wurde das Benzylglycerat **180b** hydrogenolytisch in die Carbonsäure **167** überführt und anschließend mit *O*-Trimethylsilyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff **197** verestert.<sup>[103]</sup> Dabei erhielt man den TMSE-Ester **180c** in einer Ausbeute von 74 %. Saure Ketalsspaltung von **180c** lieferte das gewünschte Diol **198**.



Schema 72: Synthese des Diols **198**

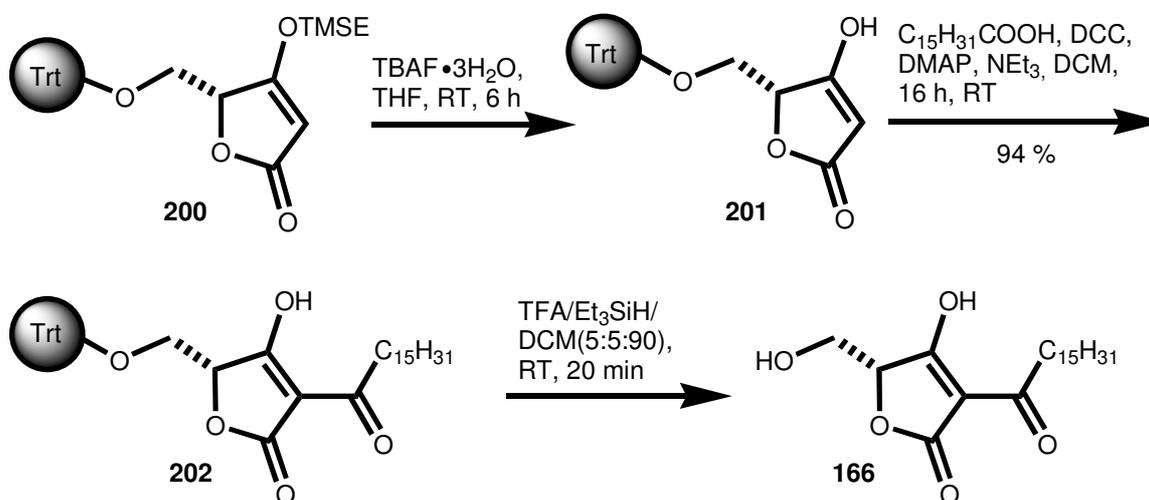
Diol **198** konnte dann durch DMAP-katalysierte Veretherung ans Tritylchlorid-Harz **191** unter Bildung des Hydroxyesters **199** angeknüpft werden. Die Reaktionskontrolle erfolgte bei den Festphasensynthesen erneut über die Massenzunahme bzw. -abnahme des Harzes und das Verschwinden oder Erscheinen charakteristischer Banden im IR-ATR-Spektrum. In diesem Fall erhielt man neue Absorptionen bei  $3407\text{ cm}^{-1}$  (OH-Gruppe),  $1734\text{ cm}^{-1}$  (C=O des Esters) und bei  $1249\text{ cm}^{-1}$ ,  $857\text{ cm}^{-1}$  und  $835\text{ cm}^{-1}$  (alle 3 Absorptionen sind charakteristisch für die TMSE-Gruppe). Um Folgereaktionen mit noch nicht umgesetzten Tritylchloridharz zu vermeiden, wurde dieses nach der Anknüpfung von Diol **198** durch Zugabe von Methanol „gecappt“. Der Ringschluss zum Tetronat **200** wurde erneut über eine Domino-Addition-intra-Wittig-Olefinierung bewerkstelligt. Um eine thermische Zersetzung und die damit verbundene Abspaltung des Linkers zu vermeiden bzw. ein besseres Quellen des Harzes zu erzielen, wurde die Reaktion anstatt in Toluol bei  $120\text{ °C}$  in THF bei  $60\text{ °C}$  durchgeführt. Das Ende der Reaktion erkannte man am Verschwinden der OH-Bande und an der neuen für Tetronate typischen Bande bei  $1631\text{ cm}^{-1}$ . Die Banden für die TMSE-Gruppe blieben erhalten und zeigten so die Stabilität dieser Schutzgruppe unter den gewählten Reaktionsbedingungen an.



Schema 73: Festphasensynthese des TMSE-Tetronats **200**

Die TMSE-Gruppe des Tetronats **200** konnte durch TBAF selektiv abgespalten werden, ohne den Trityllinker in Mitleidenschaft zu ziehen. Dies erkannte man am Verschwinden der TMSE-Banden ( $1249\text{ cm}^{-1}$ ,  $857\text{ cm}^{-1}$ ,  $835\text{ cm}^{-1}$ ) und einer Verschiebung der Esterbande von  $1740\text{ cm}^{-1}$  nach  $1721\text{ cm}^{-1}$ . Nach der Methode von *Yoshii et al.*<sup>[105]</sup> konnten wir mit Palmitinsäure die immobilisierte 3-Acyltetronsäure **202** erhalten. Die Abspaltung vom Harz gelang unter Standardbedingungen mit TFA/ $\text{Et}_3\text{SiH}$ /DCM (5:5:90) innerhalb von 20 Minuten. Dabei verfärbte sich das Harz bei Zugabe des Abspaltungscocktails zunächst

rot. Diese Färbung verschwand aber nach kurzer Zeit wieder. Bezogen auf die Beladung des Tritylchlorid-Harzes konnte (5*R*)-**166** in einer Gesamtausbeute von 26 % isoliert werden.<sup>[119]</sup>



Schema 74: Festphasensynthese von RK-682

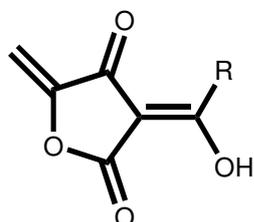
Mit dieser Methode gelang erfolgreich die erste Festphasensynthese von Tetronsäuren und 3-Acyltetronsäuren. Die immobilisierte Tetronsäure **201** wäre gleichzeitig der Ausgangspunkt für eine Bibliotheksynthese von RK-682-Analoga mit Diversität in der 3-Acylseitenkette. Dies muss allerdings in nachfolgenden Arbeiten geschehen.

## 7.6 Struktur und Wirkung von Agglomerin A-D

Die Agglomerine A-D **203** wurden von *Shoji et al.* aus dem Bakterium *Enterobacter agglomerans* PB-6042 (ein stäbchenförmiges, gram-negatives Bakterium) isoliert und ihre Struktur aufgeklärt.<sup>[123],[124]</sup> Sie gehören zur Klasse der Alkylidentetronsäuren. Gemeinsam ist allen 4 Derivaten die Alkylideneinheit in 5-Position und der Tetronsäurekern, dagegen unterscheiden sie sich in der Art ihrer 3-Acylreste. Agglomerin A **203a** besitzt einen Decanoylrest, Agglomerin B **203b** einen 5-*Z*-Dodecanoylrest, Agglomerin C **203c** einen Dodecanoylrest und Agglomerin D **203d** einen 6-*Z*-Tetradecanoylrest in der 3-Acylseitenkette.

Die freien Alkylidentetronsäuren sind instabil und polymerisieren leicht. In Form der Natriumsalze sind sie jedoch stabil und lagerungsfähig. Die Natriumsalze lösen sich in

DMSO, MeOH, EtOH und EtOAc, jedoch nicht in Et<sub>2</sub>O und Wasser. Bei der Reinigung der Agglomerine **203** durch Kieselgel-Säulenchromatographie bildet sich wie bei **166** das Calciumsalz.



**Agglomerin A (203a):** R=Me(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>  
**B (203b):** R=Me(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>  
**C (203c):** R=Me(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>  
**D (203d):** R=Me(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

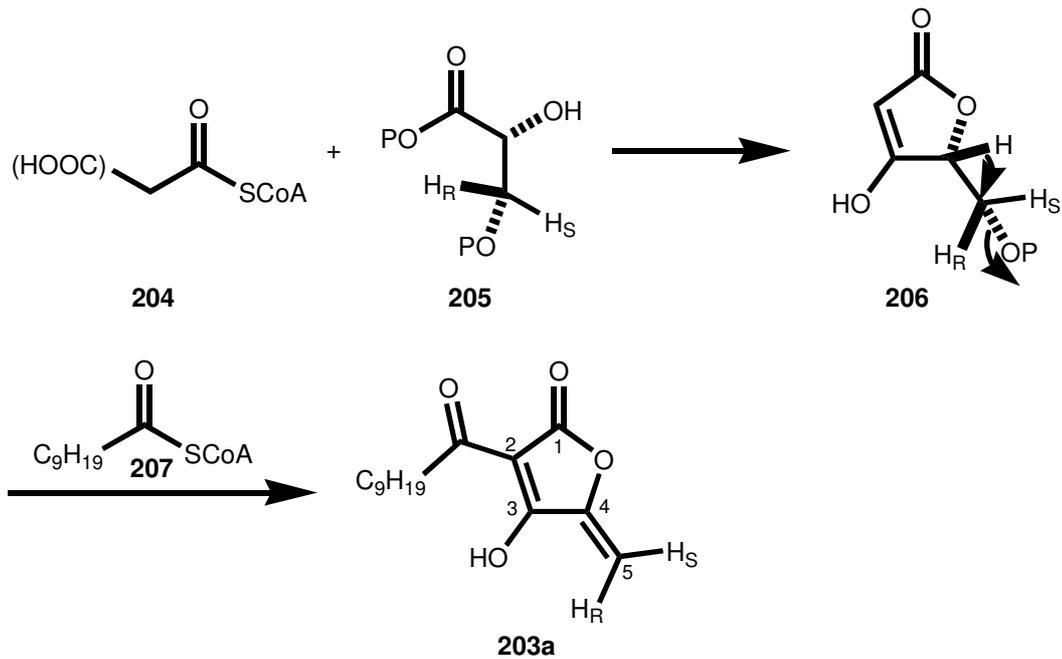
Schema 75: Struktur von Agglomerin A-D 203

Agglomerine **203** wirken als Antibiotika gegen eine Vielzahl von gram-positiven als auch gram-negativen anaeroben Bakterien. Am aktivsten ist hierbei **203c**. Weiterhin ist eine geringe Wirkung gegen gram-positive aerobe Bakterien bei den vier getesteten Organismen (*S. aureus* FDA JC-1, *S. aureus* SR14(R), *S. pyogenes* C-203 und *S. pneumoniae*) zu verzeichnen. Allerdings zeigt nur **203b** bei allen vier Testorganismen eine Wirkung.<sup>[125]</sup>

## 7.7 Biosynthese von Agglomerin A

Durch Verfolgung von isotope-markierten Verbindungen (<sup>13</sup>C, <sup>2</sup>H) mittels NMR konnte über Fütterungsexperimente von *Enterobacter agglomerans* PB-6042 ein Teil der Biosyntheseroute aufgeklärt werden.<sup>[126]</sup> Durch Verfütterung von 1-<sup>13</sup>C-markiertem Acetat konnte bewiesen werden, dass die Seitenkette, die aus dem Decanoat stammt, aus Essigsäurebausteinen aufgebaut ist. Dies trifft jedoch nicht für den Fünfring zu, bei dem der Precursor für C3, C4 und C5 vom Glycerol stammt. Somit ist der C<sub>3</sub>-Baustein kein Pyruvat.

Der von *Mashimo et al.* vermutete Mechanismus ist die Kopplung einer 1,3-Bisphosphoglycerinsäure **205** mit einem Acetyl-CoA oder Malonyl-CoA **204** zu einem noch nicht bewiesenen C<sub>5</sub>-Lacton **206**, welches dann mit Decanoat unter einer anti-Eliminierung zu **203a** reagieren würde.

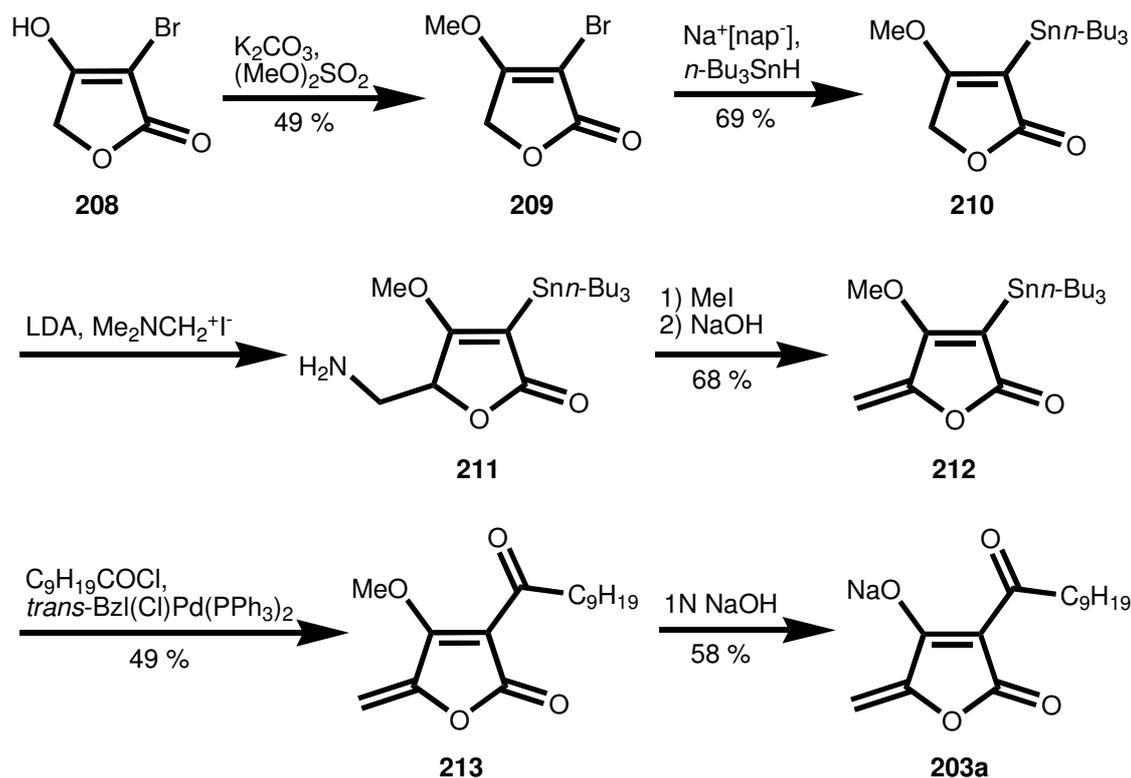


Schema 76: Postulierte Biosynthese von Agglomerin A

## 7.8 Synthese von anderen Arbeitsgruppen

Die erste und bisher einzige Totalsynthese stammt von *Ley et al.* <sup>[127]</sup> Sie synthetisierten allerdings nur Agglomerin A **203a**, jedoch ist die Methode prinzipiell auch zur Synthese der anderen Agglomerine geeignet. *Ley et al.* gingen dabei von der 3-Bromtetronsäure **208** aus, die zunächst mit Dimethylsulfat methyliert wurde. Das erhaltene *O*-Methyl-3-bromtetronat **209** wurde dann ins Stannyltetronat **210** überführt. Deprotonierung mit LDA und Zugabe von Eschenmosers Salz ergab **211**. Dieses wurde durch Methyljodid ins quartäre Ammoniumsalz überführt und anschließend durch Eliminierung mit 1N NaOH in die Alkylidentetronsäure **212** umgewandelt. Durch Umsetzung mit Decansäurechlorid und *trans*-BzI(Cl)Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> als Katalysator konnte **212** ins Acyltetronat **213** überführt werden. Demethylierung mit wässriger NaOH Lösung ergab den Naturstoff **203a** in einer Gesamtausbeute von 6 %.

Ein Nachteil der Methode liegt in der Verwendung von giftigen Zinnorganyle. Von Vorteil ist, dass man sowohl 3-Acyltetronsäuren als auch 4-*O*-Alkyl-3-acyltetronsäuren erhält.

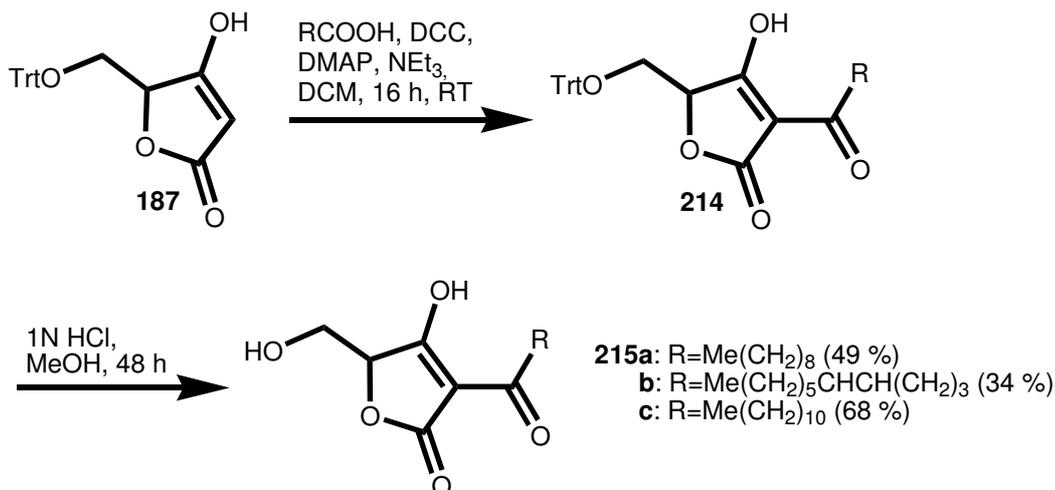
Schema 77: Totalsynthese Agglomerin A nach Ley *et al.*

## 7.9 Totalsynthese von Agglomerin A-C

Die in Schema 68 und Schema 69 beschriebene allgemeine Methode zur Synthese von RK-682 konnte durch zwei zusätzliche Schritte auch zur Synthese von Agglomerin A-C **203** herangezogen werden.<sup>[119]</sup>

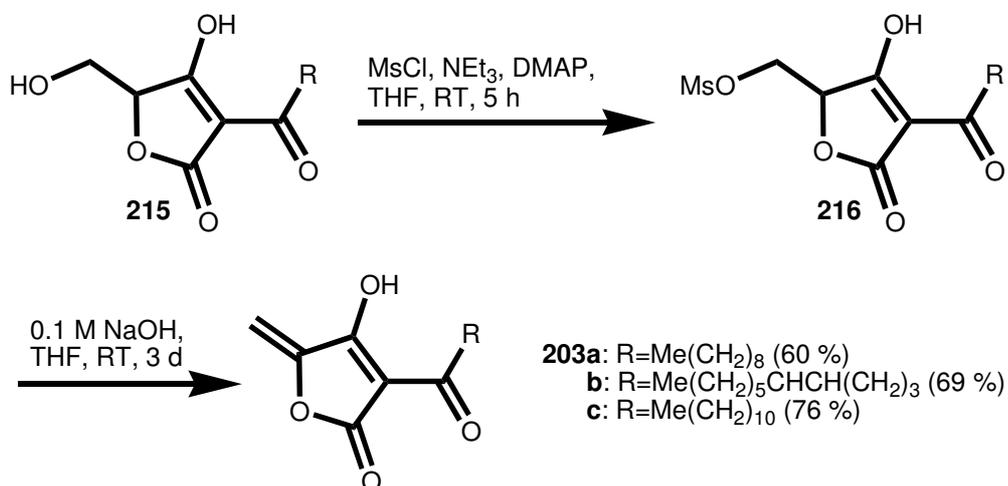
Zunächst wurden in Analogie zu RK-682 die entsprechenden 5-Hydroxymethyl-3-acyltetronsäuren **215** synthetisiert, die sich nur in der Art des 3-Acylrests unterscheiden. Von Vorteil war auch, dass ich von billigerem racemischen Glycerat **180a** ausgehen konnte, da die Agglomerine **203** kein Stereozentrum besitzen. Die 5-Hydroxymethyl-3-acyltetronsäuren **215** erhielt ich in guten Ausbeuten. Lediglich die Tetronsäure mit dem 5'-Z-Dodecenoylrest **215b** fiel mit 34 % Ausbeute über 2 Stufen etwas ab.

## 7.9 Totalsynthese von Agglomerin A-C

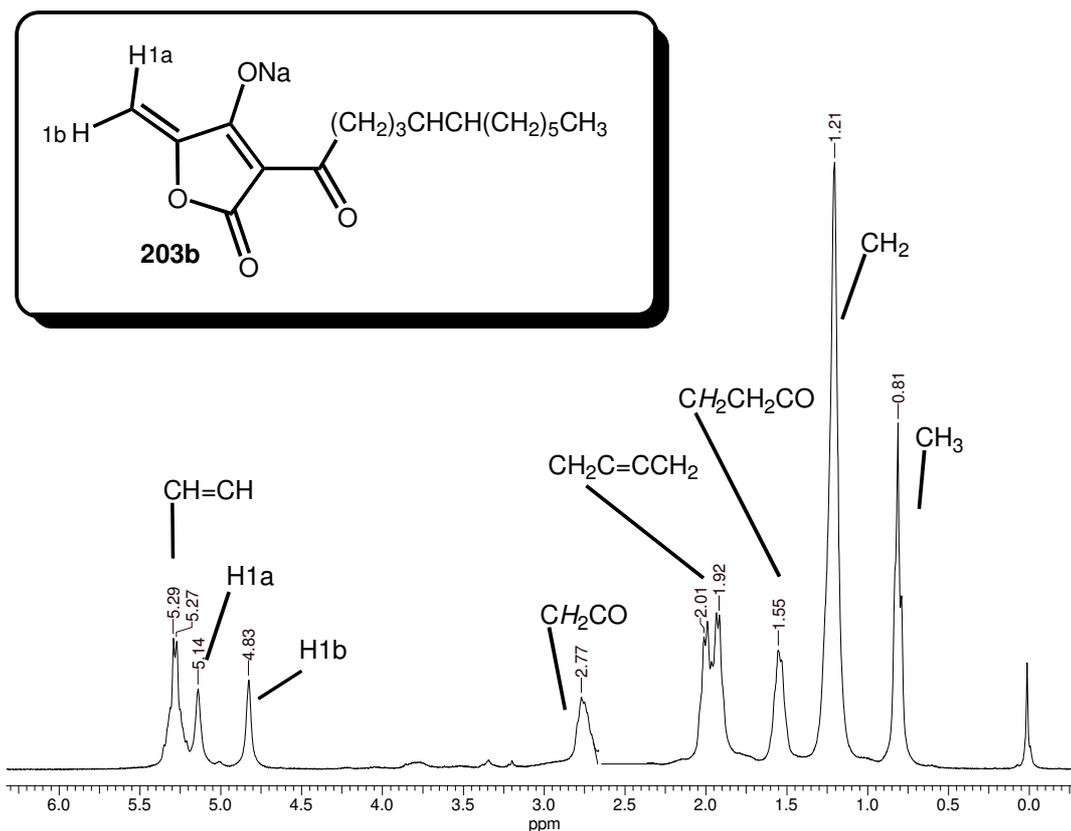


Schema 78: Synthese der 5-Hydroxymethyl-3-acyltetronsäuren **215**

Durch eine Mesylierung-Eliminierungssequenz konnte ich aus den 5-Hydroxymethyl-tetronsäuren **215** die 5-Alkylidentetronsäuren **203** gewinnen (siehe Schema 79).<sup>[112]</sup> Die Agglomerine A-C **203** fielen in guten Ausbeuten an. Für **203b** und **203c** war dies die erste Totalsynthese.



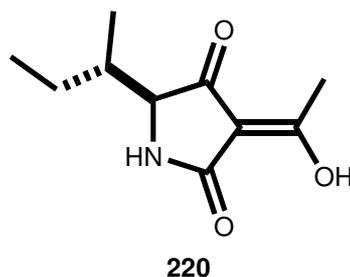
Schema 79: Totalsynthese von Agglomerin A-C **203**

Abbildung 4: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Agglomerin B (203b)

## 8 SYNTHESE VON TENUAZONSÄURE

### 8.1 Struktur und Wirkung

Tenuazonsäure **220**, 3-Acetyl-5-*s*-butyl-pyrrolidin-2,4-dion, ist der einfachste Vertreter natürlich vorkommender 3-Acyltetramsäuren und wurde zuerst von *Stickings et al.* aus dem Kulturfiltrat von *Alternaria tenuis* isoliert.<sup>[128]</sup> Mittlerweile konnte es auch aus anderen Pilzkulturen u. a. *A. alternata*, *A. longipes*, *Pyricularia oryzae* gewonnen werden.<sup>[129],[130]</sup> *Stickings* bestimmte durch Bildung von L-Isoleucin nach Ozonolyse und anschließender saurer Hydrolyse die absolute Stereochemie von **220** als (5*S*,6*S*).<sup>[131]</sup>



Schema 80: Struktur von Tenuazonsäure 220

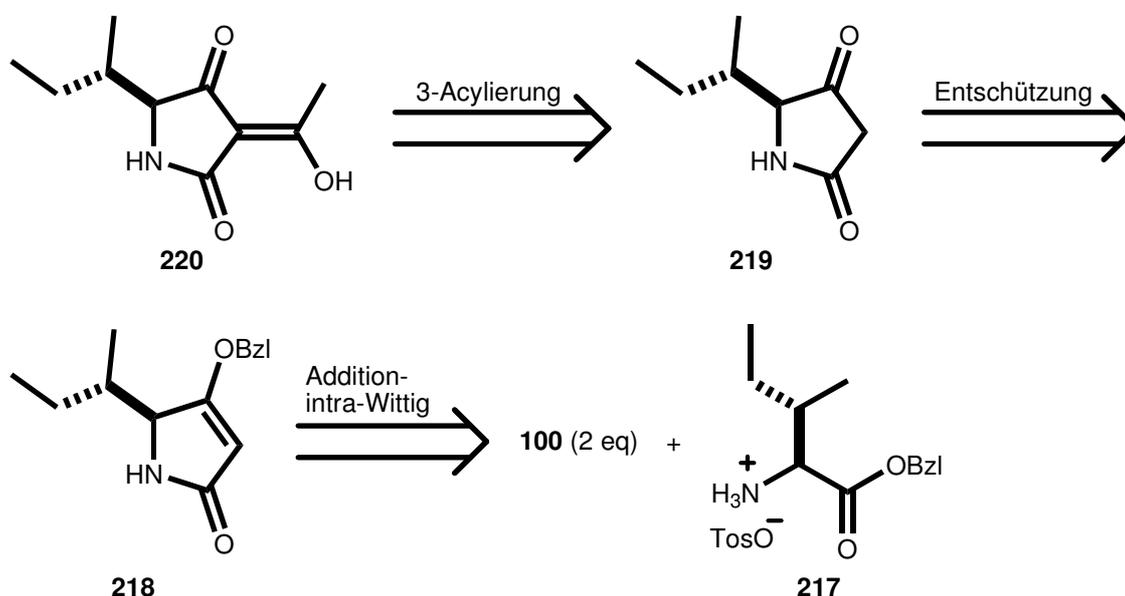
Tenuazonsäure **220** besitzt ein breites Toxizitätsspektrum.<sup>[132]</sup> Zuerst entdeckte man, dass es ein Wachstumsinhibitor von Tumorzellen (humanes denocarcinom) ist. Einen hemmenden Effekt hat es auch auf verschiedene Viren, darunter Poliovirus MEF-1, Parainfluenza-3, Vaccina und Herpes simplex HF. *Vazquez et al.* konnten zeigen, dass Tenuazonsäure **220** die Proteinbiosynthese im Ribosom hemmt, indem es das Substrat daran hindert sich an die Akzeptor-Seite der Peptidyltransferase zu binden.<sup>[133]</sup> Diese Eigenschaft führt zu verschiedenen Pflanzenkrankheiten wie Mehltau und braunen Punkten auf den Blättern von Tabak- und Reispflanzen.<sup>[134],[135]</sup> Als Kupferkomplex zeigt Tenuazonsäure **220** antibakterielle Aktivität gegen *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus*.<sup>[136]</sup> Kürzlich wurde gezeigt, dass **220** antibiotische Wirkung gegen *Paenibacillus Larvae* hat.<sup>[137]</sup> Dieses Bakterium ruft die Bienenkrankheit „American foulbrood“ hervor, die nur sehr schwer zu kontrollieren und zu bekämpfen ist, da sowohl die Larven als auch die Puppen der Honigbiene befallen werden.

## 8.2 Biosynthese

Die Biosynthese von Tenuazonsäure **220** wurde durch Verwendung von [1-<sup>14</sup>C]-markierten Acetat untersucht.<sup>[138],[139]</sup> *Stickings et al.* konnten zeigen, dass **220** aus L-Isoleucin und zwei Molekülen Acetat aufgebaut wird. Die Fütterungsexperimente mit dem radioaktiv markierten Acetat führten zur Isolierung von *N*-Acetoacetyl-L-isoleucin. Dies war der Hinweis darauf, dass es zunächst zur Amidbildung kommt, bevor eine C-C-Verknüpfung unter Ringschluss zur Tetransäure **220** führt.

### 8.3 Retrosynthese

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte eine enantioselektive Synthese von Tenuazonsäure **220** entwickelt werden. In einer vorangegangenen Arbeit wurde **220** bereits synthetisiert, jedoch nur als racemische Mischung.<sup>[101]</sup> Mit Hilfe von immobilisiertem Ketenylidetriphenylphosphoran **100** sollte nun, aus den in Kapitel 4.3.4 erwähnten Gründen, eine enantioselektive Synthese von Tenuazonsäure **220** möglich sein. Retrosynthetisch betrachtet sollte Tenuazonsäure **220** über eine 3-Acylierung aus der freien Tetramsäure **219** zugänglich sein. **219** sollte durch Hydrogenolyse aus dem Benzyltetramat **218** unter milden Bedingungen freigesetzt werden. **218** ließe sich durch Umsetzung von polymer-gebundenem Ylid **100** mit Aminosäureester **217** gewinnen.

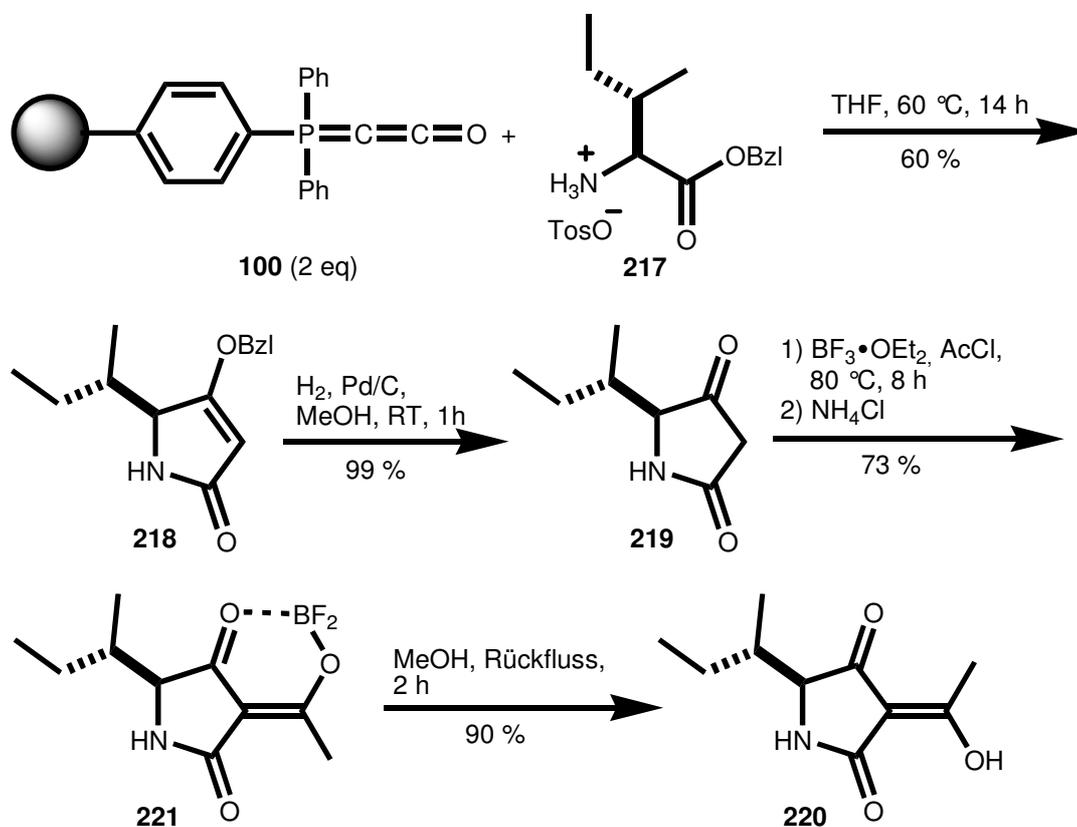


Schema 81: Retrosynthese von Tenuazonsäure **220**

### 8.4 Totalsynthese

Zunächst wurde unter Standardbedingungen das erforderliche Aminosäureesterhydro-tosylat **217** synthetisiert.<sup>[140]</sup> Wie bereits in 4.3.4 gezeigt wurde, erhält man durch Umsetzung von chiralen Aminosäureestersalzen mit zwei Äquivalenten polymer-gebundenem Ylid **100** die entsprechenden optisch reinen Tetramate. Dieses Ergebnis ließ sich durch Umsetzung von **100** mit **217** bestätigen und Tetramt **218** konnte enantioselektiv in 60 % Ausbeute gewonnen werden. Aufgrund des entstandenen zweiten Stereozentrums,

konnte man die Epimerisierung in 5-Position mittels  $^1\text{H-NMR}$  verfolgen. Erhielt man bei der Synthese mit Ylid **21** noch einen doppelten Signalsatz,<sup>[101]</sup> so ergab sich nur ein Signalsatz im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **218** bei Verwendung des immobilisierten Ylids **100**. Die anschließende Hydrogenolyse in Gegenwart katalytischer Mengen an 5%-Pd auf Aktivkohle ergab quantitativ die chirale Tetramsäure **219**. Die 3-Acylierung von **219** erfolgte nach einer Methode von *Jones et al.*<sup>[141]</sup> Hierzu wurde **219** in etherischer  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  Lösung mit einem Überschuss von Acetylchlorid 8 h lang bei  $80\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Mechanistisch gesehen handelt es sich hierbei um eine 4-*O*-Acylierung von Tetramsäure **219**, gefolgt von einer Lewisäure katalysierten Fries-Verschiebung des Acylrests in die 3-Position. Durch vorsichtige wässrige Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung ließ sich hieraus das  $\text{BF}_2$ -Chelat **221** gewinnen. Dieses hatte den Vorteil, weniger polar zu sein als die freie Tetramsäure **220** und konnte daher durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Darüberhinaus war für die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs keine Base erforderlich, die unter Umständen zu einer teilweisen Racemisierung hätte führen können. Aus **221** ließ sich durch Erwärmen unter Rückfluss der Naturstoff **220** gewinnen. In einer 4-stufigen Synthesesequenz erhielt ich Tenuazonsäure **220** in einer Gesamtausbeute von 39 %.<sup>[78]</sup>

Schema 82: Totalsynthese Tenuazonsäure **220**

## 9 TOTALSYNTHESE DER MELOPHLINE A-C und G

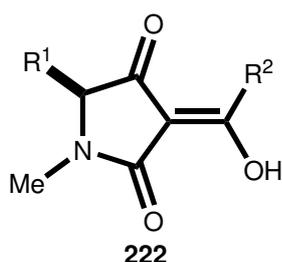
### 9.1 Struktur und Wirkung

Die Melophline **222** sind eine Familie von *N*-Methyl-3-acyltetramsäuren die kürzlich aus dem Schwamm *Melophlus sarassinorum* (Gattung: Astrophorida; Familie: Ancorinidae) isoliert wurden.<sup>[121],[122]</sup> Bis heute sind 15 Derivate (Melophlin A-O) bekannt, die sich strukturell in den Substituenten in 5-Position (R=H oder Me), der Kettenlänge (C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>) und der Verzweigung der 3-Acylseitenkette unterscheiden.



Abbildung 5: *Melophlus Sarassinorum* (gesammelt in der Nähe von Makassar, Indonesien)

Unter den Melophlinen **222** zeichnen sich vor allem Melophlin A-C und G (**222a-c, g**) durch interessante biologische Aktivitäten aus, deshalb werden im folgenden nur diese hinsichtlich ihrer Struktur und Wirkung genauer betrachtet. Melophlin A (**222a**) ist in 5-Position unsubstituiert und leitet sich von der Aminosäure Sarcosin und der Fettsäure Palmitinsäure ab. Melophlin B (**222b**) dagegen besitzt in 5-Position einen Methylsubstituenten, ist (5*S*) konfiguriert und hat einen 4-Methyldodecanoylrest als 3-Acylseitenkette. Melophlin C (**222c**) trägt ebenfalls eine Methylgruppe als Substituent an C5 und einen 5-Methyldodecanoylrest in 3-Stellung. Allerdings ist **222c** eine Mischung aus den vier möglichen Diastereomeren. Wie Melophlin A (**222a**) ist auch Melophlin G (**222g**) unsubstituiert an C5, besitzt aber mit einem Myristoylrest einen um 2 C-Atome kürzeren 3-Acylrest.



**Melophlin A:**  $R^1=H$ ,  $R^2=H_3C(CH_2)_{14}$

**B:**  $R^1=Me$ ,  $R^2=H_3C(CH_2)_7CHMe(CH_2)_2$

**C:**  $R^1=Me$ ,  $R^2=H_3C(CH_2)_6CHMe(CH_2)_3$

**G:**  $R^1=H$ ,  $R^2=H_3C(CH_2)_{12}$

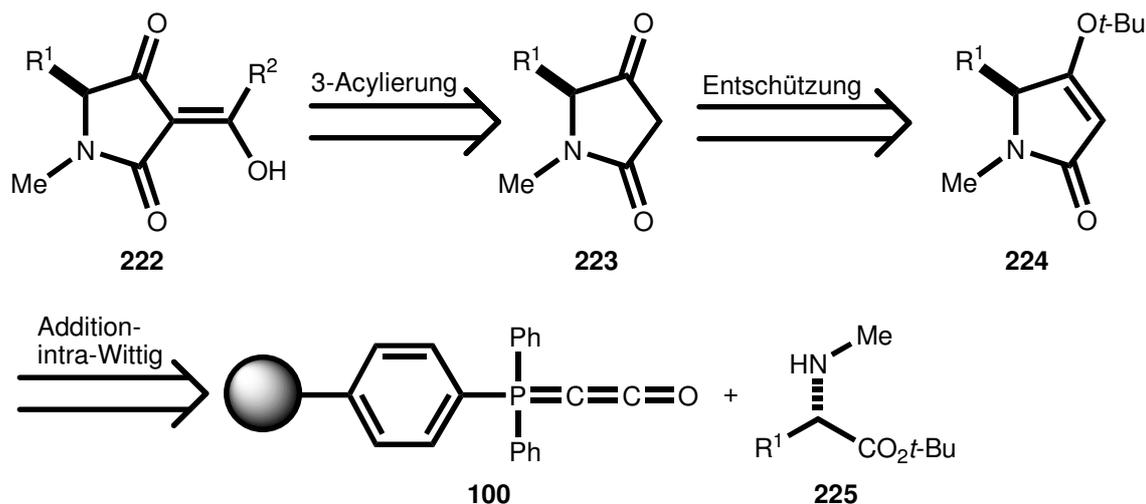
Schema 83: Struktur von Melophlin A-C und G (222 a-c, g)

Melophlin A und B (**222a,b**) zeigen cytotoxische Aktivität gegen HL60 Zellen bei einer Konzentration von 0.2 und 0.4  $\mu\text{g/ml}$ . Beide Verbindungen führten zu einer Normalisierung des Phänotyps *H-ras* transformierter NIH3T3 Fibroblasten bei einer Konzentration von 5.0  $\mu\text{g/ml}$ . Bei einer Konzentration von 1.0  $\mu\text{g/ml}$  wurden NIH3T3 Zellen in der G1 Phase des Zellzyklus gehemmt. Diese Eigenschaften machen **222a** und **222b** zu potentiellen Anti-Krebs-Therapeutika.

Melophlin C (**222c**) und G (**222g**) zeigen zwar keine cytotoxischen Eigenschaften, dafür aber antibakterielle Aktivität gegen *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* und antiproliferative Aktivität gegen die Salzwasser Garnele *Artemia salina* und die Larve des Schädling *Spodoptera littoralis*. Darüber hinaus besitzt Melophlin C (**222c**) antifungizide Aktivität gegen *Candida albicans*.

## 9.2 Retrosynthese

Die erste Totalsynthese von Melophlin A-C und G sollte ausgehend von immobilisiertem Ylid **100** erfolgen. Wie in Kapitel 4.3.4 erläutert ergaben *N*-methylierte Aminosäureester bei der Umsetzung mit **100** sehr hohe Ausbeuten des entsprechenden Tetramats. Durch Umsetzung von **100** mit Sarcosinestern bzw. *N*-Methylalaninestern **225** sollte in der bekannten Additions-intra-Wittig-Olefinierungsreaktionssequenz das Tetramat **224** zugänglich sein. Anschließende Entschützung der 4-Alkoxytetramate **224** sollte die *N*-Methyltetramsäure **223** in Freiheit setzen. Letztere sollte dann in 3-Position acyliert werden. Dabei sollten verschiedene 3-Acylierungsmethoden miteinander verglichen werden.



Schema 84: Retrosynthese der Melophline A-C und G

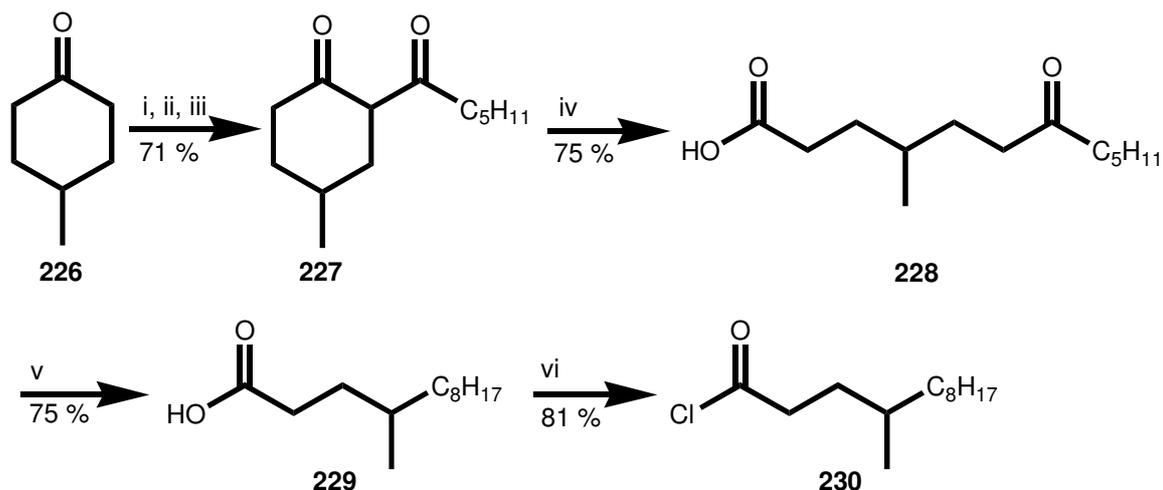
Der Aufbau der 3-Acylseitenketten für Melophlin B und C sollte über eine modifizierte Hünig-Synthese erfolgen.

## 9.3 Totalsynthese

### 9.3.1 Synthese der 3-Acylseitenketten

#### 9.3.1.1 Synthese der Seitenkette für Melophlin B

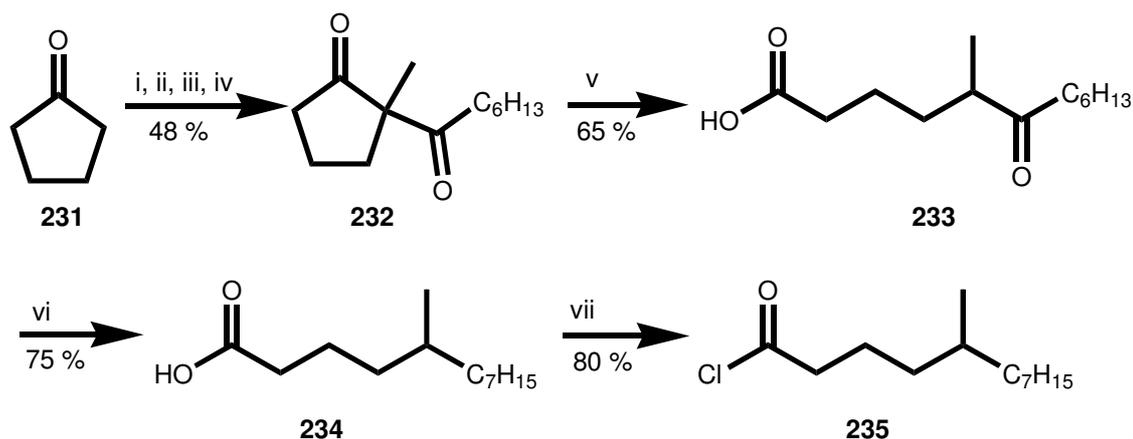
4-Methyl- und 5-Methyldodecansäure, die 3-Acylseitenketten von Melophlin B und C, wurden über eine modifizierte Hünig-Synthese in vier bzw. fünf Schritten aufgebaut.<sup>[142],[143],[144]</sup> 4-Methyldodecansäure **229** wurde ausgehend von 4-Methylcyclohexan **226** erhalten. Dieses wurde durch Erwärmen mit Morpholin am Wasserabscheider in das Enamin überführt, das dann zunächst mit Capronsäurechlorid acyliert wurde. Saure Hydrolyse ergab die Dicarbonylverbindung **227** in einer Ausbeute von 71 %. Durch Umsetzung mit KOH kam es zur Ringöffnung. Die entstandene 4-Methyl-7-oxo-dodecansäure **228** wurde anschließend durch Wolff-Kishner-Reduktion in die gewünschte 4-Methyldodecansäure **229** überführt. Das entsprechende Säurechlorid **230** erhielt man durch Reaktion mit Thionylchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen DMF in einer Gesamtausbeute von 32 %.



**Schema 85: Synthese von 4-Methyldodecansäurechlorid 230.** Reagenzien und Bedingungen: (i) Morpholin, TosOH, Rückfluss, 5 h; (ii)  $C_5H_{11}COCl$ ,  $NEt_3$ ,  $CHCl_3$ , RT, 12 h; (iii) aq. HCl, 90 °C, 5 h; (iv) aq. KOH, 130 °C, 5 min, dann aq. HCl; (v)  $N_2H_4$ , KOH, Triethanolamin, 150 °C, 1 h, dann KOH (5 eq), 205 °C, 4 h, dann  $H_2O$ , HCl; (vi)  $SOCl_2$ , DMF, RT, 12 h.

### 9.3.1.2 Synthese der Seitenkette für Meloplin C

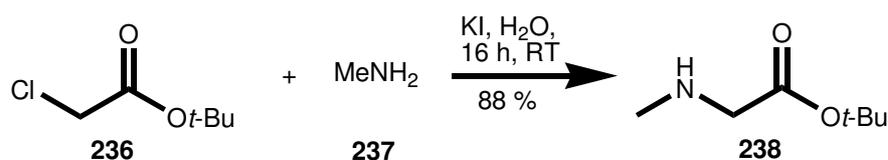
Durch zusätzliche Methylierung der Dicarboxylverbindung **232** konnte man in analoger Art und Weise aus Cyclopentanon **231** 5-Methyl-6-oxododecansäure **233** gewinnen. Diese lieferte nach Wolff-Kishner-Reduktion die Carbonsäure **234**, die durch Umsetzung mit  $SOCl_2$  ins Säurechlorid **235** überführt werden konnte.



**Schema 86: Synthese von 5-Methyldodecansäurechlorid 235.** Reagenzien und Bedingungen: (i) Morpholin, TosOH, Rückfluss, 5 h; (ii)  $C_6H_{13}COCl$ ,  $NEt_3$ ,  $CHCl_3$ , RT, 12 h; (iii) aq. HCl, 90 °C, 5 h; (iv) BuOH, *t*-BuOK, dann MeI, 12 h, RT (v) aq. KOH, 130 °C, 5 min, dann aq. HCl; (vi)  $N_2H_4$ , KOH, Triethanolamin, 150 °C, 1 h, dann KOH (5 eq), 205 °C, 4 h, dann  $H_2O$ , HCl; (vii)  $SOCl_2$ , DMF, RT, 12 h.

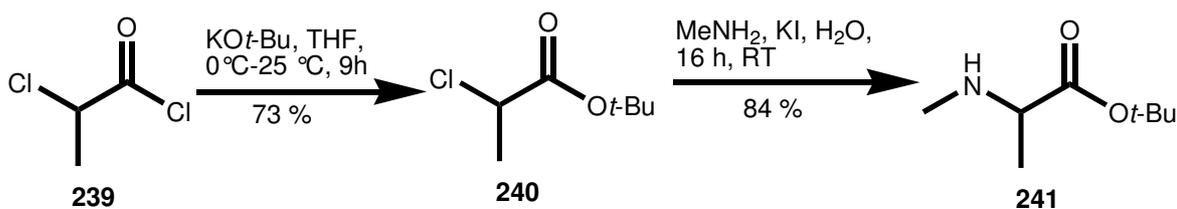
## 9.3.2 Synthese der Tetramsäureeinheit

Die für die Tetramsäureeinheit der Melophline A, C und G erforderlichen  $\alpha$ -Aminosäureester wurden ausgehend von billigen Edukten synthetisiert. Dazu setzte man 2-Chlor-essigsäure-*t*-butylester **236** mit KI und 40 %iger wässriger Methylaminlösung **237** um. In einer  $S_N2$ -Reaktion erhielt man Sarcosin-*t*-butylester **238** in guten 88 % Ausbeute.<sup>[145]</sup>



Schema 87: Synthese von Sarcosin-*t*-butylester **238**

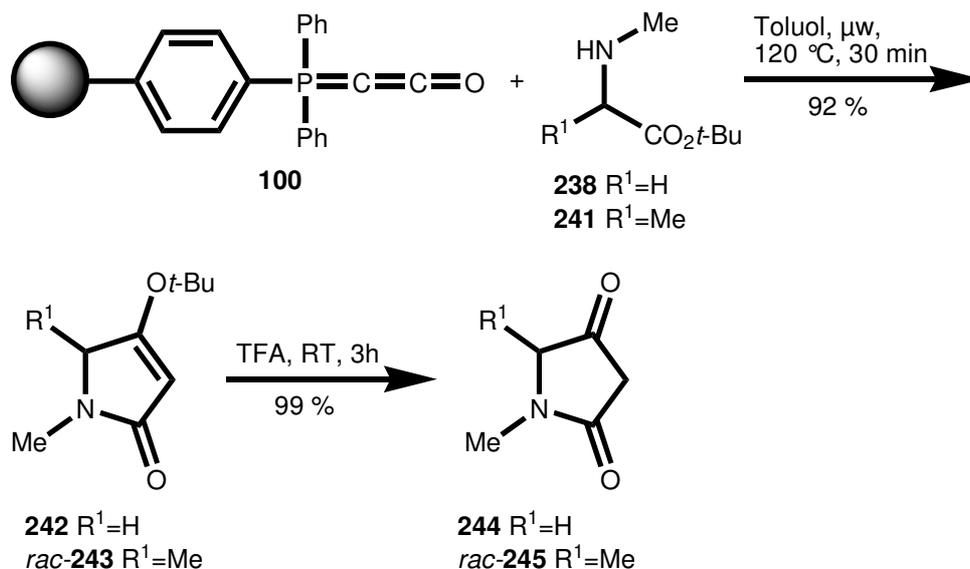
Da der Naturstoff Melophlin C eine Mischung der vier möglichen Diastereomeren ist, wurde eine Methode zur Synthese von racemischen (*R,S*)-*N*-Methylalanin-*t*-butylester **241** entwickelt. Ausgehend von 2-Chlorpropionsäurechlorid **239** erhielt man durch Reaktion mit Kalium-*t*-butylat in THF den Ester **240**. Dieser wurde wie für **238** beschrieben in den Aminosäureester **241** überführt.



Schema 88: Synthese von (*R,S*)-*N*-Me-Ala-*Ot*Bu **241**

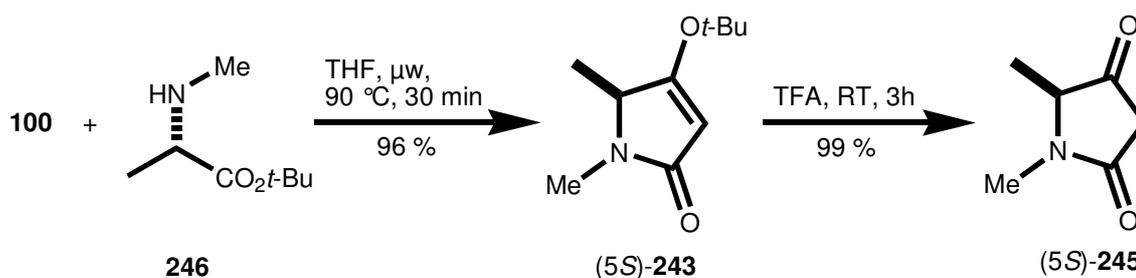
Durch Umsetzung der Ester **238** und **241** mit polymer-gebundenem Ketenylidetriphenylphosphoran **100** wurden die Tetramate **242** und *rac*-**243** in hervorragenden Ausbeuten und hoher Reinheit erhalten. Durch Erwärmung in der Mikrowelle auf 120 °C war die Reaktion innerhalb von 30 min beendet. Saure Spaltung der 4-*t*-Butoxytetramate **242** und *rac*-**243** mit TFA setzte quantitativ die Tetramsäuren **244** und *rac*-**245** frei.

### 9.3.2 Synthese der Tetramsäureeinheiten



Schema 89: Synthese der Tetramsäureeinheit für Melophlin A,C,G

Die chirale Tetramsäureeinheit (5*S*)-**245**, für den Naturstoff Melophlin B, ließ sich durch Reaktion von 2 eq immobilisiertem Ylid **100** mit dem käuflich zu erwerbenden optisch reinen *S*-*N*-Me-Ala-*O*-*t*-Bu·HCl **246** und anschließender Entschützung des Tetramats (5*S*)-**243** mit TFA gewinnen. Die optische Reinheit von (5*S*)-**245** wurde durch GC-Analytik an chiraler Säule im Vergleich mit dem Racemat *rac*-**245** überprüft. Dabei ergab sich für (5*S*)-**245** ein ee von 99 %.

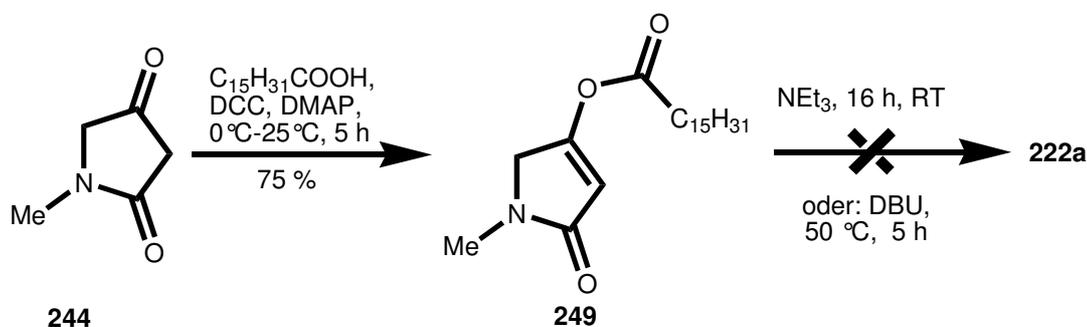


Schema 90: Synthese der chiralen Tetramsäure **248**

### 9.3.3 3-Acylierung der Tetramsäure

Zunächst sollte die Tetramsäure **244** mit Palmitinsäure acyliert werden und so Melophlin A synthetisiert werden. Nach *Jones et al.* ist es nicht möglich 5-unsubstituierte Tetramate in etherischem  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  mit Säurechloriden in 3-Position zu acylieren.<sup>[141]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen fanden die Autoren lediglich Produkte einer Selbstkondensation der

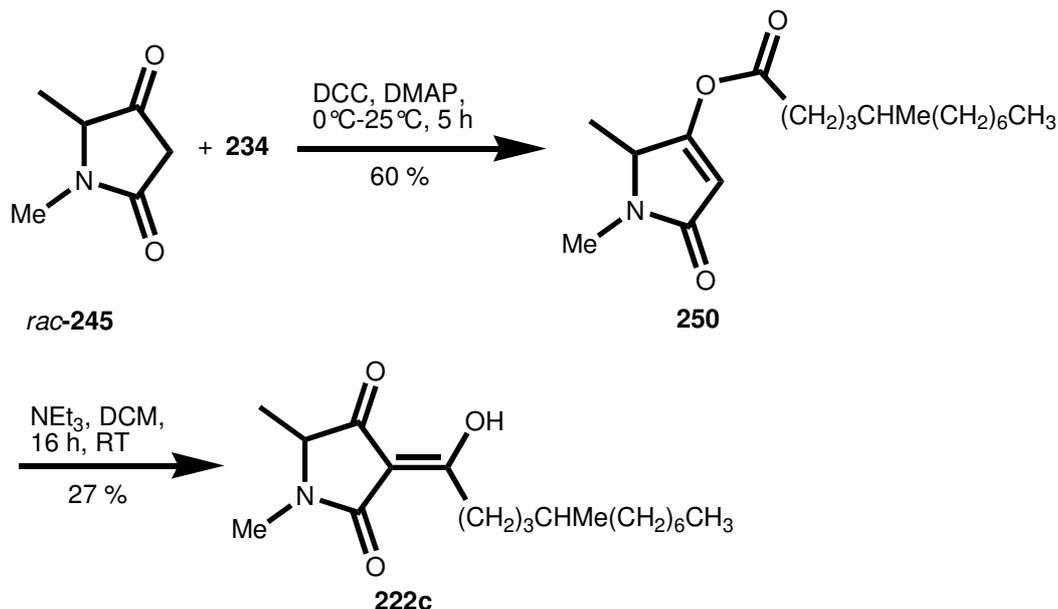
jeweiligen Tetramsäuren, nicht jedoch die 3-Acyltetramsäuren. Daher wurde im Folgenden nach alternativen Verfahren zur 3-Acylierung von Tetramsäuren gesucht. Analog zur Synthese von 3-Acyltetronsäuren<sup>[105]</sup> entwickelten *Yoshii et al.* die Synthese von 3-Acyltetramsäuren.<sup>[146]</sup> Dieser Methode folgend wurde die Tetramsäure **244** zunächst durch Umsetzung mit Palmitinsäure, DCC und katalytischen Mengen DMAP in 4-Position verestert. Dabei fiel 1-Methyl-4-palmitoylpyrrolin-2-on **249** in 75 % Ausbeute an. Die erhaltene 4-Acyltetramsäure **249** sollte dann, durch eine basenkatalysierte Fries-Verschiebung, in den Naturstoff Melophlin A (**222a**) überführt werden. Die verwendeten Basen führten allerdings nicht zur gewünschten Verschiebung des Acylrests in die 3-Position, sondern zu einer Eliminierung des 4-Acylrests. Melophlin A wurde, wenn überhaupt, nur in ganz geringen Ausbeuten erhalten.



Schema 91: Versuche zur Synthese von Melophlin A (**222a**)

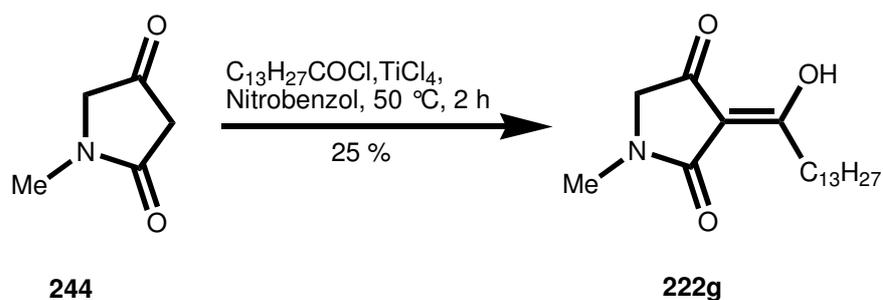
Jedoch konnte das Protokoll von *Yoshii et al.* erfolgreich zur Synthese von Melophlin C (**222c**) verwendet werden.<sup>[146]</sup> Hierzu wurde (5*R*,5*S*)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2,4-dion **rac-245** mit 5-Methyldodekansäure **234** in Gegenwart von DCC und DMAP verestert. Die gewonnene 4-Acyltetramsäure **250** ging, in einer Lösungsmittelmischung aus  $NEt_3/DCM$  2:1, die erhoffte Fries-Verschiebung zu Melophlin C ein.<sup>[147]</sup> Bei Verwendung von äquimolaren Mengen von  $NEt_3$  kam es jedoch nicht zur Acylwanderung.

Da man  $NEt_3$  als Lösungsmittelkomponente verwenden musste, um die baseninduzierte Fries-Verschiebung zu bewerkstelligen, schien die Synthese von an C-5 chiralen 3-Acyltetramsäuren wie Melophlin B schwierig. Darüber hinaus war die Reinigung des auf diese Weise erhaltenen Melophlin C sehr schwierig. Deshalb wurde nach alternativen Methoden zur Synthese von 3-Acyltetramsäuren gesucht.



Schema 92: Synthese von Melophlin C über die 4-Acyltetramsäure 250

*Jung et al.* führten in ihrer Totalsynthese von Reutericyclin **65** die 3-Acylierung der Tetramsäure mit Acetylchlorid und  $\text{TiCl}_4$  in Nitrobenzol durch.<sup>[148]</sup> Analog dazu gelang die Synthese von Melophlin G durch Umsetzung von **244** mit Myristoylchlorid und 1.5 eq  $\text{TiCl}_4$  in Nitrobenzol.



Schema 93: Synthese von Melophlin G

Jedoch war die Ausbeute mit 25 % vergleichsweise gering, die Aufreinigung von Melophlin G gestaltete sich schwierig und man musste das cancerogene Nitrobenzol verwenden. Diese Umstände führten schließlich dazu, doch das Protokoll von *Jones et al.* anzuwenden.<sup>[141]</sup> Überraschenderweise konnte ich durch Reaktion der Tetramsäure **244** mit Palmitinsäurechlorid in etherischer  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und 8 h Erwärmen der

### 9.3.3 3-Acylierung der Tetramsäure

Reaktionsmischung bei 80 °C den  $\text{BF}_2$ -Chelatkomplex der 5-unsubstituierten 3-Acyltetramsäure **251a** isolieren.

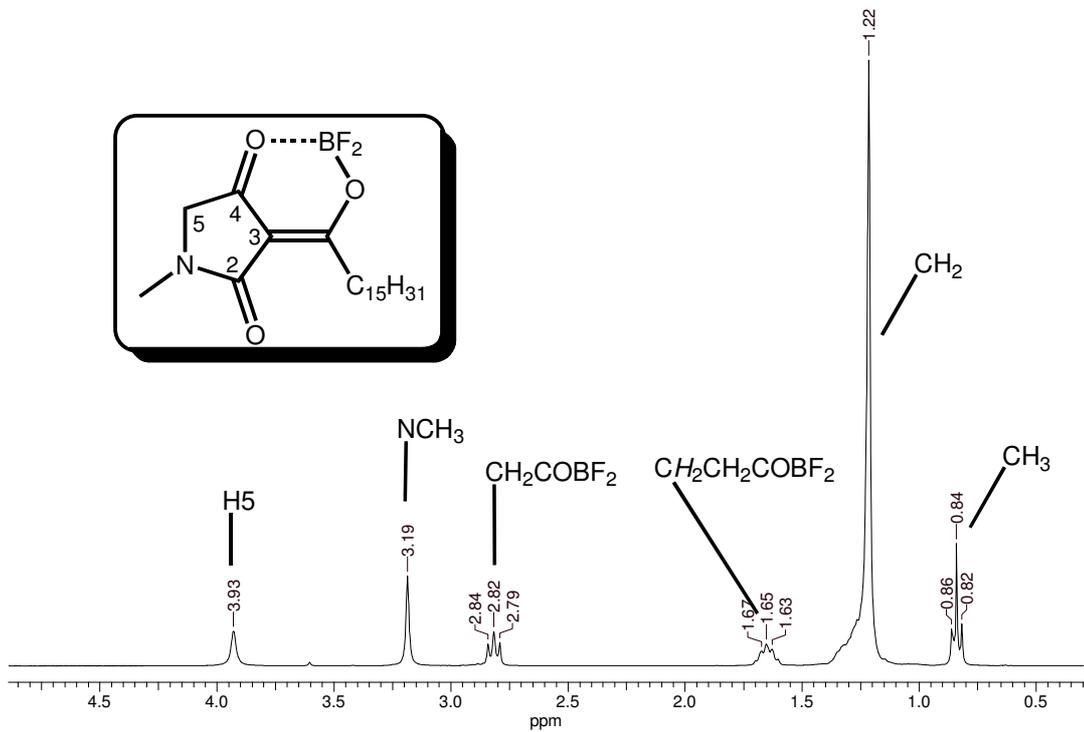


Abbildung 6:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von  $\text{BF}_2$ -Chelat 251a

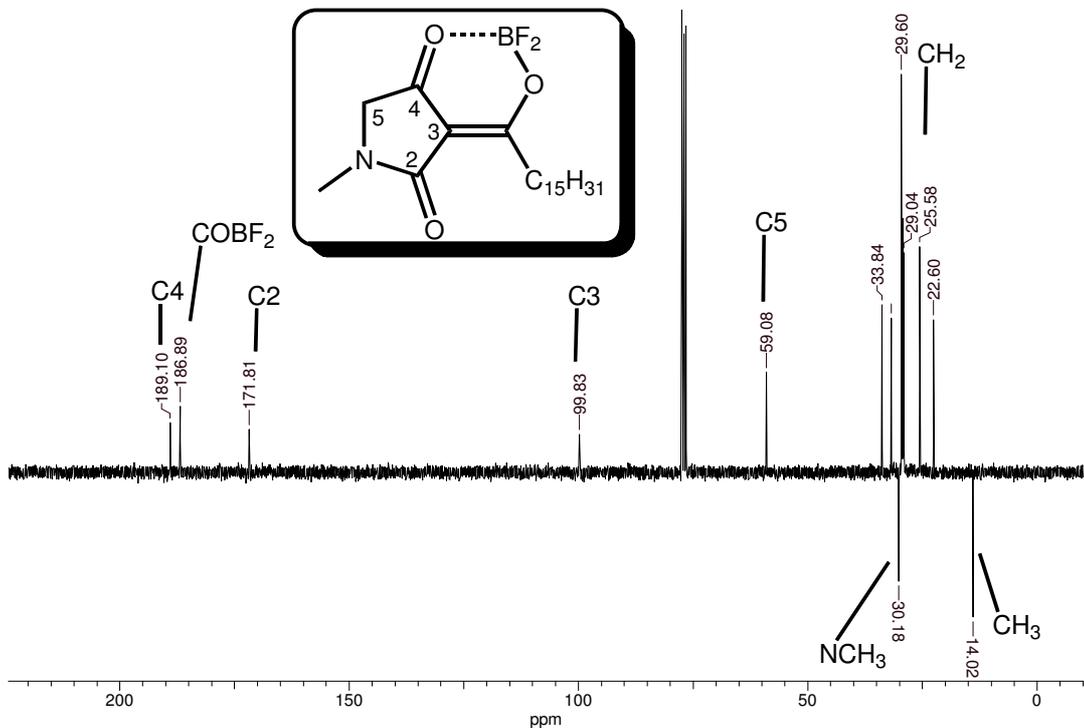
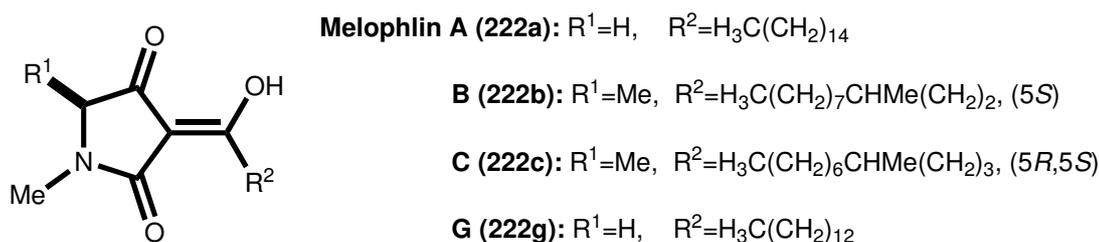
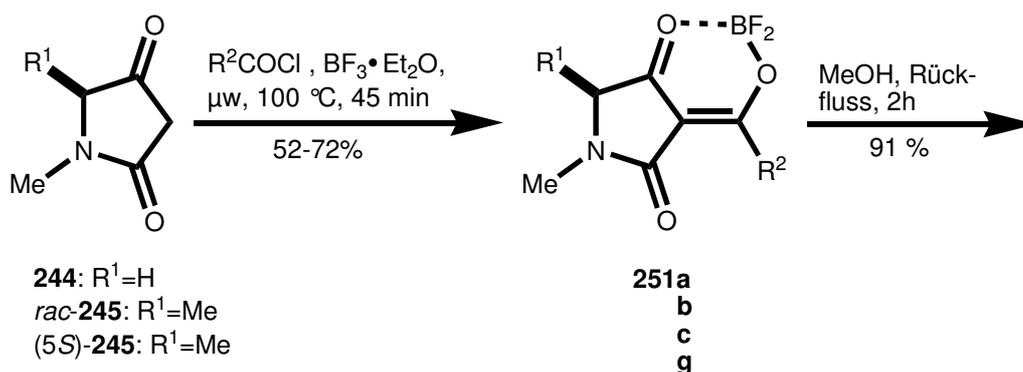


Abbildung 7: JMOD-NMR-Spektrum von 251a

### 9.3.3 3-Acylierung der Tetramsäure

Die  $\text{BF}_2$ -Chelate **251** ließen sich im Gegensatz zu den freien Tetramsäuren sehr gut mittels Säulenchromatographie an Kieselgel reinigen. Aus diesem Chelat **251a** erhielt man Melophlin A, durch zweistündiges Erhitzen in Methanol.<sup>[147]</sup> Das so erhaltene Melophlin A war laut GC-MS von einer Reinheit von 99 %, eine weitere Reinigung war nicht mehr erforderlich.

Da die Acylierung der Tetramsäure immerhin 8 h in Anspruch nahm, wurde die Reaktion zur Beschleunigung unter Mikrowellen-Bedingungen durchgeführt. Dadurch liess sich die Reaktionszeit auf 45 min verkürzen, die Ausbeute an isoliertem  $\text{BF}_2$ -Chelat erhöhen und die eingesetzte Menge des Säurechlorids halbieren. Analog zu dieser Synthese wurden auch die Melophline B, C und G erhalten. Hierbei ergaben sich sehr gute Gesamtausbeuten.



Schema 94: Totalsynthese der Melophline A, B, C und G

### 9.3.3 3-Acylierung der Tetramsäure

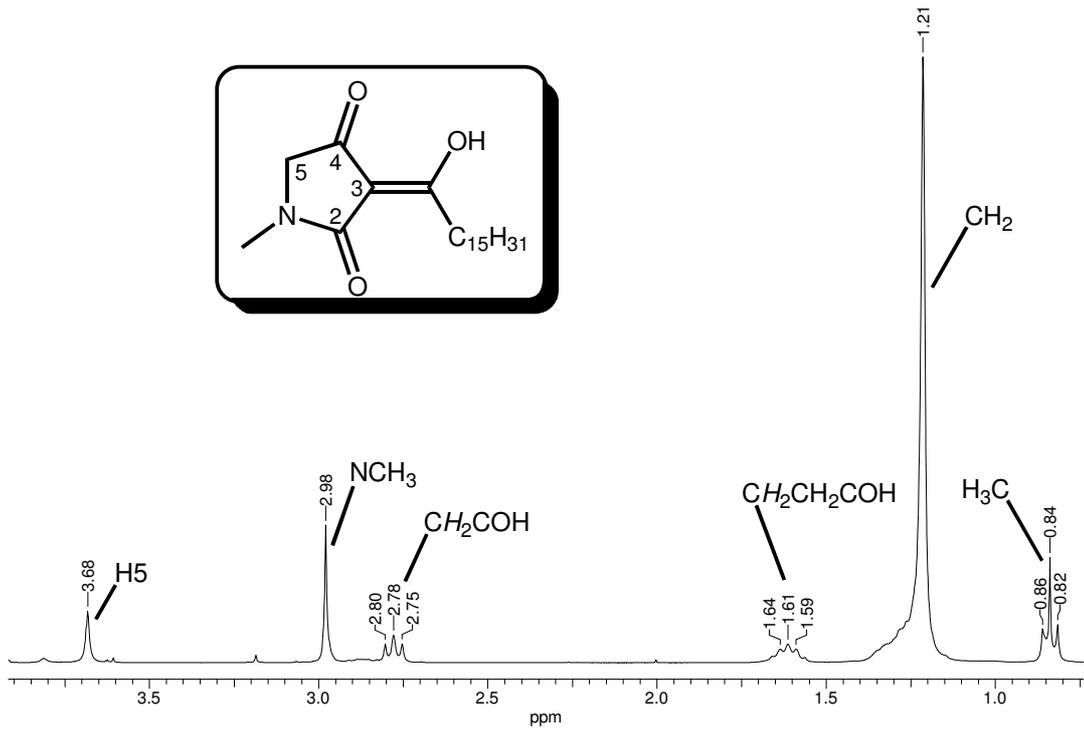


Abbildung 8: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Meloplin A (222a)

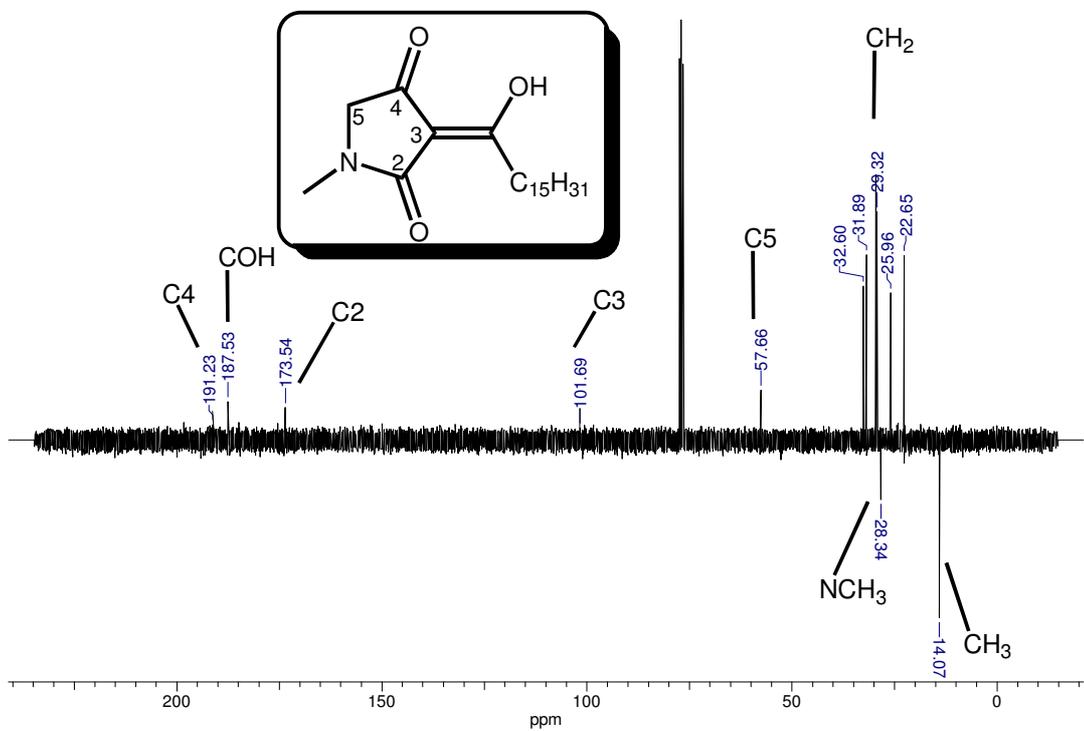


Abbildung 9: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Meloplin A (222a)

Die nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Vergleich zwischen den 3-Acylierungsmethoden hinsichtlich der Gesamtausbeute und der Reinheit der isolierten Produkte.

Melophlin	Acylierungsmethode	Gesamtausbeute (%) <sup>a</sup>	Reinheit (%) <sup>b</sup>
<b>A</b>	Jones <sup>c</sup>	39	99
	Jones/Mikrowelle <sup>d</sup>	47	99
	Yoshii <sup>e</sup>	9	20
<b>B</b>	Jones	35	99
	Jones/Mikrowelle	66	99
<b>C</b>	Jones	36	99
	Jones/Mikrowelle	43	99
	Yoshii	14	70
<b>G</b>	Jones/Mikrowelle	52	99
	Yoshii	6	18
	Jung <sup>f</sup>	25	90

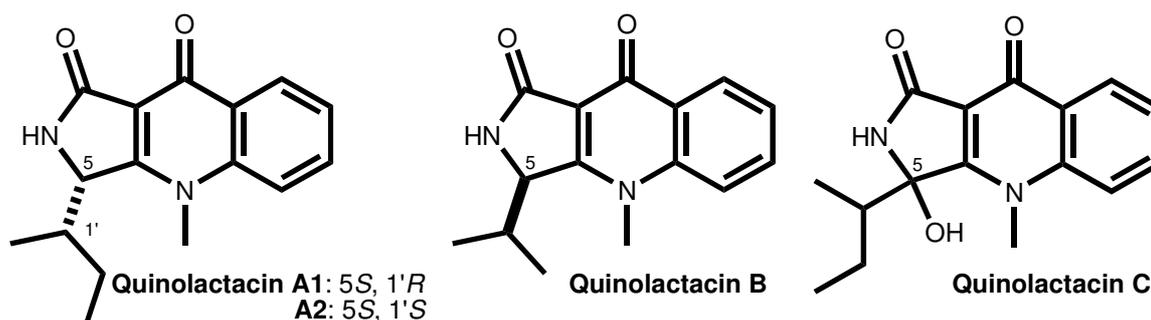
**Tabelle 2: Vergleich von 3-Acylierungsmethoden zur Synthese von Melophlinen 222.** <sup>a</sup> isolierte Gesamtausbeute für Jones und Jung, GC-% für Yoshii; <sup>b</sup> durch GC-MS bestimmt; <sup>c</sup> (i) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, RCOCl, 80 °C, 8 h; (ii) MeOH, Rückfluss, 2h; <sup>d</sup> wie <sup>c</sup> jedoch  $\mu$ w, 100 °C, 45 min; <sup>e</sup> (i) RCOOH, DCC, DMAP, DCM, 5 h, RT; (ii) NEt<sub>3</sub>, RT, 24 h; <sup>f</sup> RCOCl, TiCl<sub>4</sub>, PhNO<sub>2</sub>, 50 °C, 2 h

Man erkennt, dass die Methode nach *Jones et al.* den anderen Methoden sowohl hinsichtlich der Gesamtausbeute als auch der Reinheit der Produkte deutlich überlegen war. Ferner hatte sie den großen Vorteil, dass man die relativ unpolaren BF<sub>2</sub>-Chelate durch Säulenchromatographie an Kieselgel reinigen konnte. Aus diesen erhielt man die Naturstoffe in hoher Reinheit.

## 10 BEITRÄGE ZUR SYNTHESE VON QUINOLACTACIN A und B

### 10.1 Struktur und Wirkung

Im Jahre 2000 isolierten *Nakagawa et al.* aus dem Pilz *Penicillium sp.* EPF-6 drei neue Naturstoffe mit einem Chinolon-Gerüst, die sogenannten Quinolactacine A, B und C.<sup>[149],[150]</sup> Die Struktur der Quinolactacine ist einzigartig, da das Chinolon-Gerüst in Konjugation mit einem  $\gamma$ -Lactamring steht. *Tatsuta et al.* schlugen vor, dass die Biosynthese dieser Naturstoffe aus der jeweiligen Aminosäure, Anthranilsäure und Essigsäure erfolgt.<sup>[151]</sup> Wenig später isolierten *Yoo et al.* aus dem Pilz *Penicillium citrinum* die beiden Diastereomere von Quinolactacin A.<sup>[152]</sup>



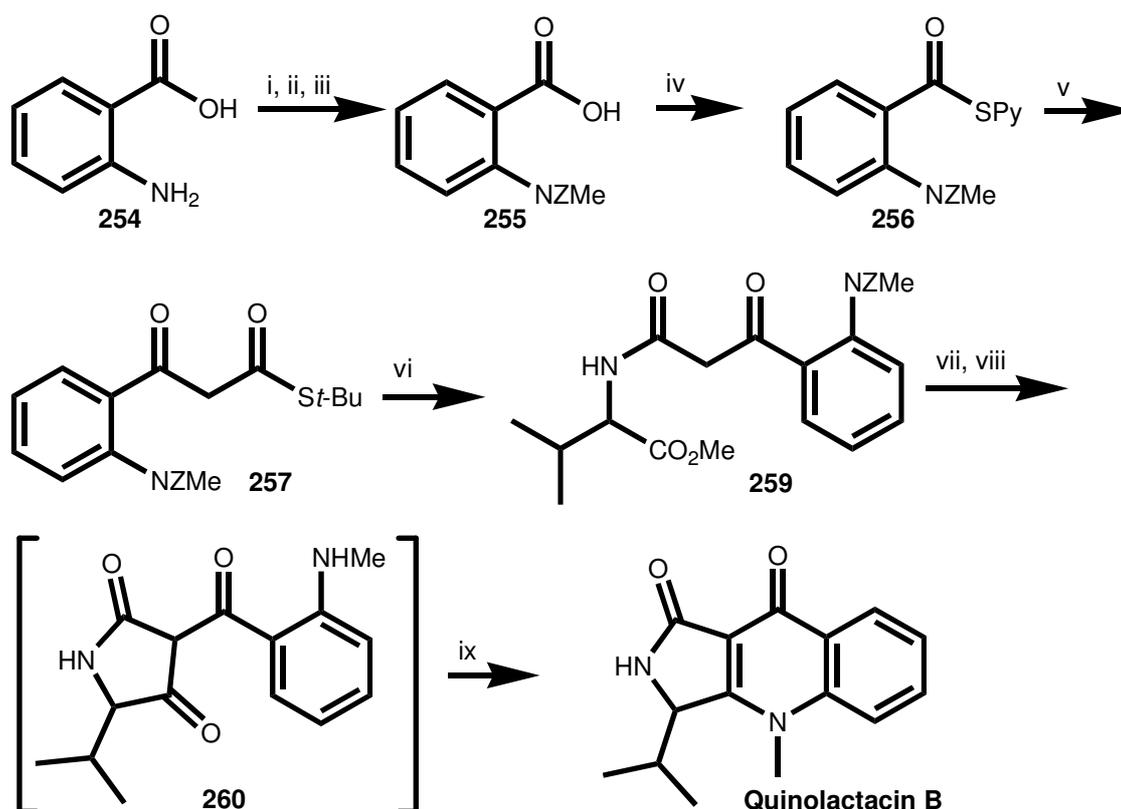
Schema 95: Stuktur der Quinolactacine A1, A2, B und C

Quinolactacin A1 und A2 wirken als Inhibitoren der Acetylcholinesterase. Dieses Enzym hydrolysiert Acetylcholin in den cholinergen Synapsen des ZNS und an den neuromuskulären Nervenenden. Acetylcholin ist Neurotransmitter an den Synapsen des autonomen Nervensystems und an den neuromuskulären Endplatten. Morbus Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung. Die Schädigung der Neuronen wird auf die herabgesetzte Synthese und Freisetzung von Acetylcholin zurückgeführt. Man erhofft sich daher Quinolactacin A1 und A2 als Wirkstoffe zur Therapie von Morbus Alzheimer einzusetzen. Sie haben den Vorteil, dass sie nicht die unspezifische Butyrylcholinesterase im Blut und in der Leber inhibieren. Diese Nebenwirkung trat bei Tacrin, einem früher zur Therapie von Morbus Alzheimer eingesetzten Wirkstoff auf und führte zur Hepatotoxizität. Ein anderes Target für Quinolactacine A, B, und C ist die TNF-Produktion muriner Makrophagen. TNF ist ein Cytokin, das vermehrt bei Immunreaktionen gebildet wird und proentzündliche Eigenschaften hat. Multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung bei der die Markscheiden (Myelin) der Nervenfasern angegriffen und zerstört werden. Die Markscheiden umhüllen die Nervenfasern und sind sozusagen die Isolation der Nervenleitungen. Die beschädigten Nerven verlieren die Fähigkeit, Nervenimpulse weiterzuleiten. Die Quinolactacine hemmen die durch murine Makrophagen induzierte

TNF Produktion. Da dies entzündungshemmend wirkt, wären sie potentielle Wirkstoffe für die Therapie von Multipler Sklerose.

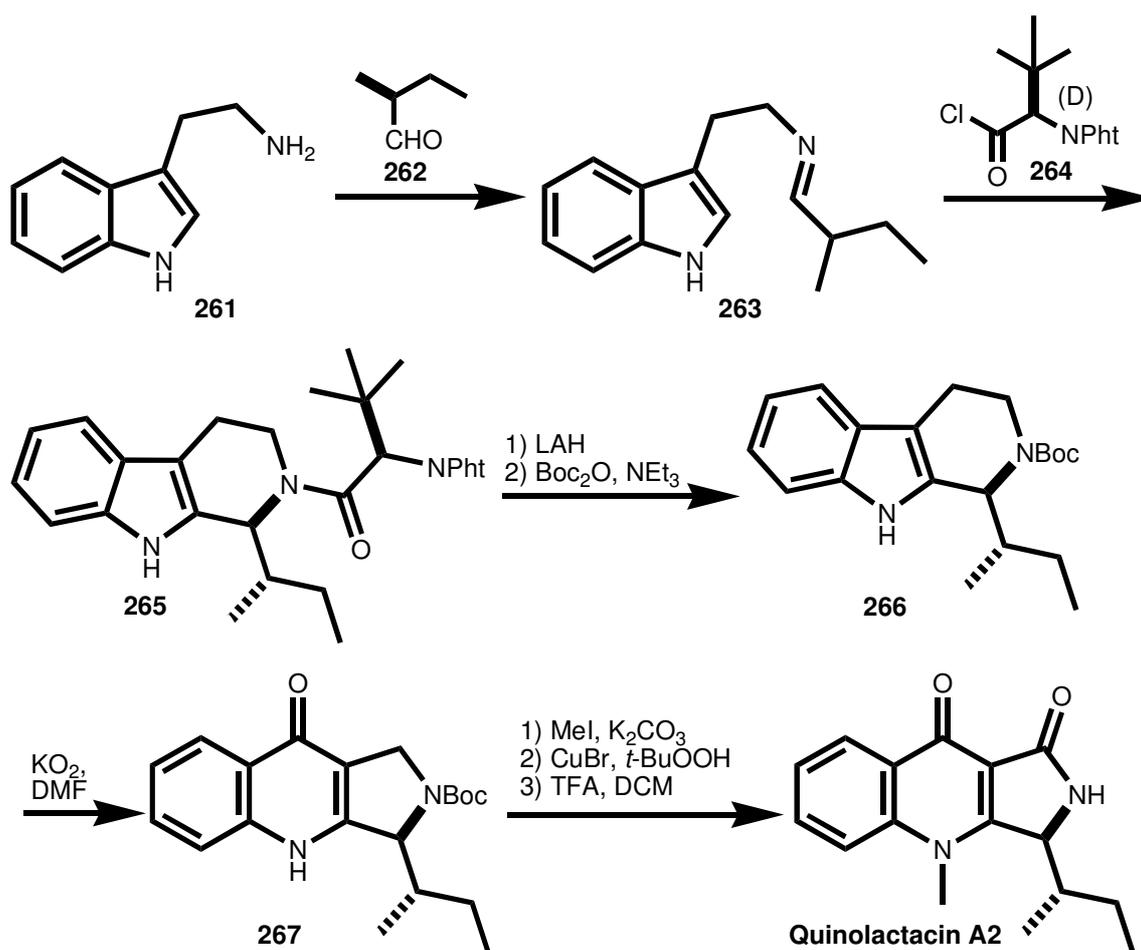
## 10.2 Synthesen von anderen Arbeitsgruppen

Die erste Totalsynthese von Quinolactacin B stammt von *Tatsuta et al.*<sup>[151]</sup> Sie gingen aus von Anthranilsäure **254**, die in 3 Stufen in das N-Methylderivat **255** überführt wurde. Der aktivierte Thioester **256** reagierte mit dem Lithiumenolat von *t*-Butylthioacetat zum  $\beta$ -Ketothioester **257**. Dieser wurde anschließend in Gegenwart von CuI und NEt<sub>3</sub> mit H-Val-OMe·HCl **258** zum entsprechenden  $\beta$ -Ketoamid **259** umgesetzt. Die Z-Schutzgruppe wurde durch Hydrogenolyse entfernt, gefolgt von einer Dieckmann-Cyclisierung zur intermediär gebildeten 3-Acyltetramsäure **260**. Durch Behandlung mit Kieselgel ging **260** eine intramolekulare Enaminsynthese zu Quinolactacin B ein. Man erhielt Quinolactacin B über eine Sequenz von 9 Stufen in einer Gesamtausbeute von 15 %.



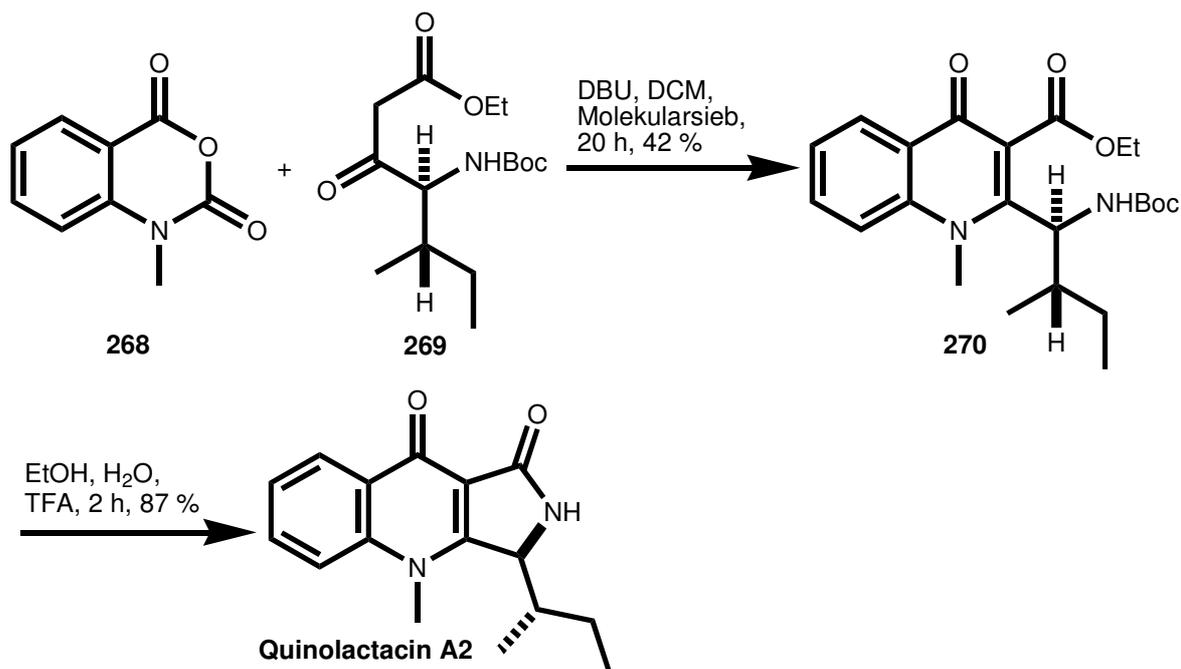
**Schema 96: Synthese von Quinolactacin B nach *Tatsuta et al.*** Reagenzien und Bedingungen: (i) ZCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, 98 %; (ii) MeI, NaH **156**, DMF, 79 %; (iii) KOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, 75 %; (iv) 2,2'-Dipyridyldisulfid, PPh<sub>3</sub>, THF, 84 %; (v) CH<sub>3</sub>COS*t*-Bu, LiHMDS, THF, 68 %; (vi) Et<sub>3</sub>N, CuI, H-Val-OMe HCl **258**, THF, 75 %; (vii) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, 93 %; (viii) NaOMe, MeOH; (ix) Kieselgel, 65 % (2 Stufen)

Über eine alternative Winterfeldt Oxidation gelangten *Sui et al.* zu den Quinolactacinen A1, A2 und B.<sup>[153]</sup> Ausgehend von Tryptamin **261** und (*S*)-(+)-2-Methylbutanal **262** synthetisierten sie die Schiffsche Base **263**. Asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion in Gegenwart des chiralen Auxiliars **264** und von  $\text{Ti}(\text{O}-n\text{-Pr})_4$  führte nach Umkristallisation zu **265**. Entfernung des chiralen Auxiliars und schützen des sekundären Amins gefolgt von  $\text{KO}_2$ -Oxidation ergab das Chinolon **267**. Nach Methylierung erfolgte allylische Oxidation zum Boc-geschützten Naturstoff. Entschützung mit TFA lieferte Quinolactacin A2 in einer Gesamtausbeute von 9 % in 8 Reaktionsschritten.



Schema 97: Totalsynthese Quinolactacin A2 nach *Sui et al.*

*Park et al.* gewannen Quinolactacin A2 über eine Friedländer-Typ Annelierung.<sup>[154]</sup> Hierzu setzten sie *N*-Methylisatoinanhydrid **268** mit dem  $\beta$ -Ketoester **269** um. Das erhaltene 4-Oxoquinolin **270** wurde unter sauren Bedingungen geschützt und cyclisierte dabei spontan zu Quinolactacin A2.

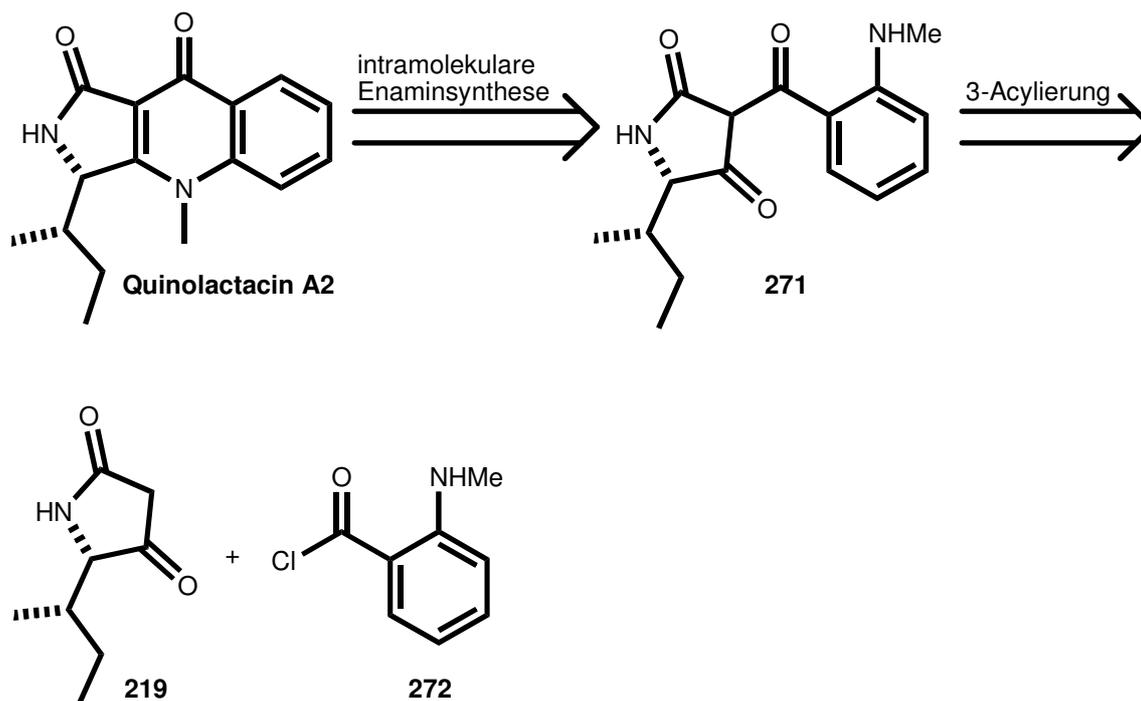
Schema 98: Totalsynthese Quinolactacin A2 nach *Park et al.*

### 10.3 Retrosynthese

Zur Totalsynthese der Quinolactacine richtete sich die Aufmerksamkeit zunächst auf den von *Tatsuta et al.* beschriebenen Weg über die 3-Acyltetramsäure (siehe Schema 96).<sup>[151]</sup> Der Aufbau der 3-Acyltetramsäure erforderte bei *Tatsuta et al.* allein 8 Stufen und der eigentlich interessante Naturstoff Quinolactacin A2 wurde nicht synthetisiert bzw. konnte mittels Lacey-Dieckmann-Cyclisierung nicht gewonnen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Methoden zur Darstellung von 3-Acyltetramsäuren entwickelt (siehe Kapitel 8.4 und 9.3). Auf diesem Reaktionsweg erhält man 3-Acyltetramsäuren in 3 bzw. 4 Stufen.<sup>[147],[78]</sup> Dadurch könnte einerseits die Synthese von *Tatsuta et al.* ökonomischer geführt werden, andererseits sollte auch das aufgrund seiner biologischen Aktivität hochinteressante Quinolactacin A2 zugänglich sein, da die erforderliche Tetramsäure **219** bereits bei der Totalsynthese von Tenuazonsäure in optisch reiner Form erhalten wurde.

Die Tetramsäure **219** sollte mit *N*-Methylantranilsäurechlorid **272** in 3-Position acyliert werden. Durch Zugabe von Kieselgel sollte die erhaltene 3-Acyltetramsäure **271** eine intramolekulare Enaminsynthese unter Bildung von Quinolactacin A2 eingehen.

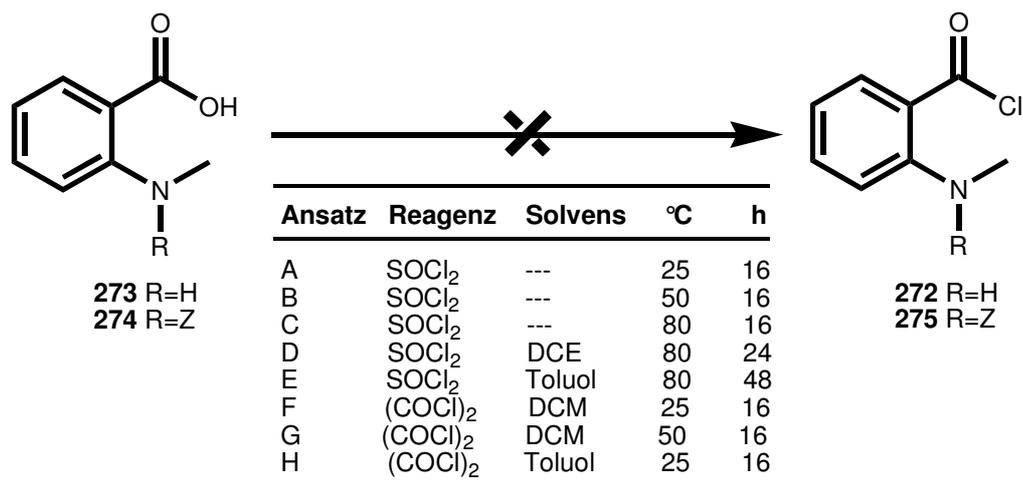


Schema 99: Retrosynthese Quinolactacin A2

## 10.4 Beiträge zur Totalsynthese

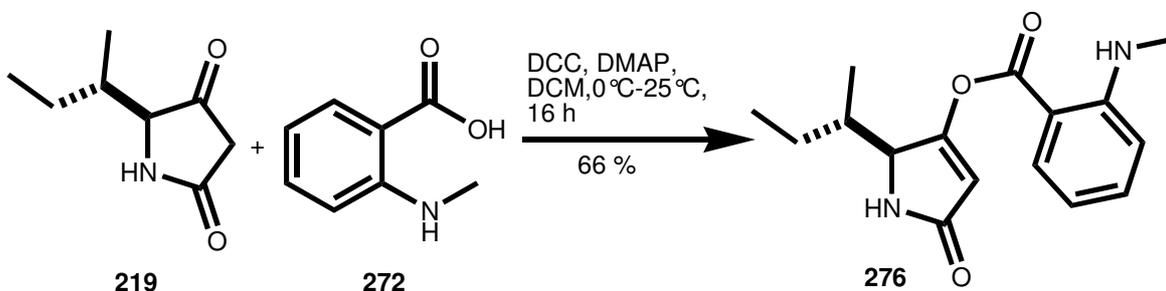
Die Synthese der benötigten Tetramsäure **219** erfolgte analog nach Schema 82 und lieferte chirales Produkt in guten Ausbeuten. Für die 3-Acylierung der Tetramsäure **219** benötigte man zunächst *N*-Methylantranilsäurechlorid **272**. Jedoch gestaltete sich die Synthese des Säurechlorids **272** als äußerst schwierig und bisher unmöglich. So erbrachte weder die Reaktion von *N*-Methylantranilsäure **273** mit  $\text{SOCl}_2$  noch mit Oxalylchlorid den gewünschten Erfolg. Auch Versuche in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen blieben erfolglos. Selbst die Einführung einer *Z*-Schutzgruppe am Stickstoff der Antranilsäure führte nicht zum Säurechlorid **272**.

Deshalb konnte die Acylierungsmethode mit Säurechlorid und  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , die bei den Melophinen erfolgreich eingesetzt wurde,<sup>[147]</sup> nicht zur Synthese der Quinolactacine verwendet werden.



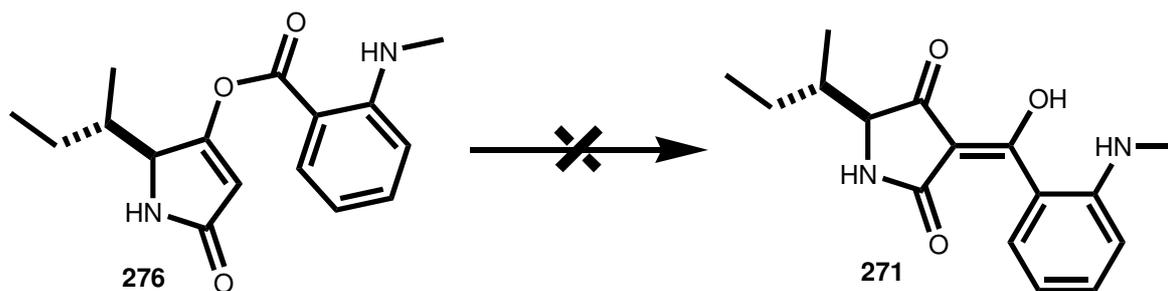
Schema 100: Versuche zur Synthese von 272 bzw. 275

In der Folge versuchte ich die Tetramsäure **219** zunächst in 4-Position zu acylieren und anschließend eine baseninduzierte Fries-Verschiebung in die 3-Position zu erreichen. Die 4-*O*-Acylierung gelang durch Veresterung von **219** mit *N*-Methyl-anthranilsäure **273** in Gegenwart von DCC und katalytischen Mengen DMAP. Hierbei erhielt ich die 4-Acyltetramsäure **276** in einer Ausbeute von 66 %.



Schema 101: Synthese der 4-Acyltetramsäure 276

Jedoch blieben die Bemühungen bzgl. der Fries-Verschiebung bislang erfolglos. So erbrachten weder eine baseninduzierte noch eine Lewisäure katalysierte Fries-Verschiebung die Umlagerung von **276** nach **271**. Bei Verwendung von Basen wie NEt<sub>3</sub>, DIPEA und DBU konnte ich nach der Reaktion nur das Edukt zurückgewinnen. Bei drastischeren Reaktionsbedingungen durch Erwärmen in der Mikrowelle kam es zur Zersetzung des Edukts **276**. Als Lewisäuren wurden BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O und Bi(OTf)<sub>3</sub> getestet, doch auch sie führten nicht zur Bildung der gewünschten 3-Acyltetramsäure **271**.



Ansatz	Base bzw. Lewisäure	°C	t
A	NEt <sub>3</sub>	RT	24 h
B	NEt <sub>3</sub>	80 °C/μw	30 min
C	NEt <sub>3</sub>	100 °C/μw	1 h
D	DBU	RT	24 h
E	DIPEA	RT	24 h
F	Bi(OTf) <sub>3</sub>	100 °C/μw	45 min
G	BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub>	100 °C/μw	45 min

Schema 102: Versuche zur Fries-Verschiebung von 276 nach 271

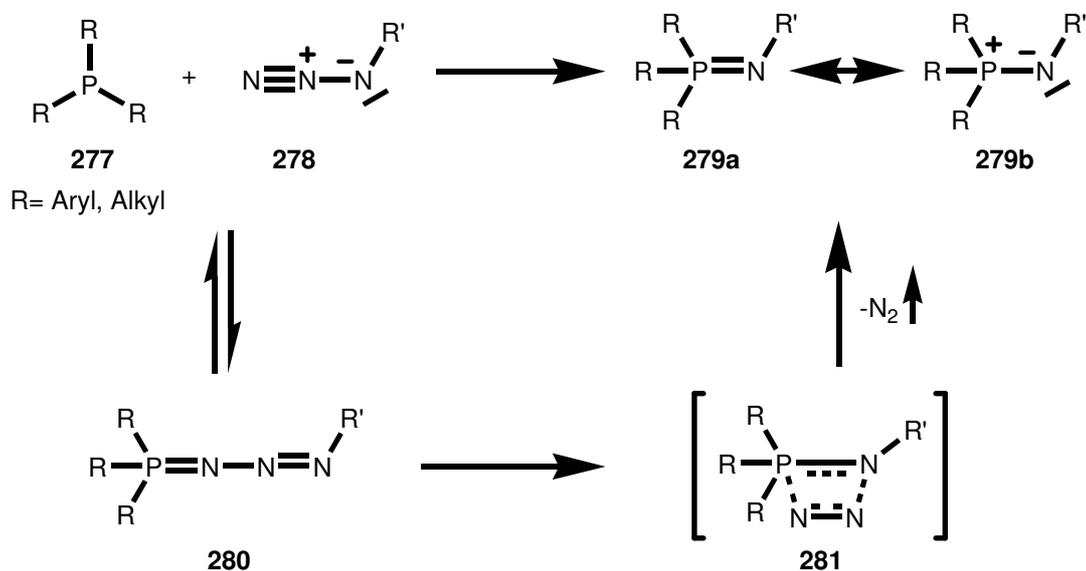
Um die Totalsynthese von Quinolactacin A2 doch noch zum Erfolg zu führen, sollte man in nachfolgenden Arbeiten versuchen die Fries-Verschiebung durch sehr starke und sterisch anspruchsvolle Basen wie LiHMDS oder *t*-BuLi zu bewerkstelligen. Eine andere Möglichkeit liegt in weiteren Versuchen zur Synthese des Säurechlorids **272** etwa unter Verwendung des Ghosez-Reagenz oder von Cyanurchlorid.

## 11 EINE NEUE STAUDINGER-AZA-WITTIG-INTRA-WITTIG-DOMINO-REAKTION

### 11.1 Grundlagen

Als Staudinger-Reaktion wird die Reaktion von Aziden **278** mit Triaryl- bzw. Trialkylphosphinen **277** zu Iminophosphoranen **279** bezeichnet.<sup>[155]</sup> Obwohl diese Reaktion schon vor mehr als 80 Jahren entdeckt wurde, erfreut sie sich gerade wieder großer Beliebtheit. Erst in den letzten vier Jahren wurde die Staudinger-Ligation als wertvolle Methode zur Herstellung von Biokonjugaten erkannt und entwickelt.<sup>[156]</sup>

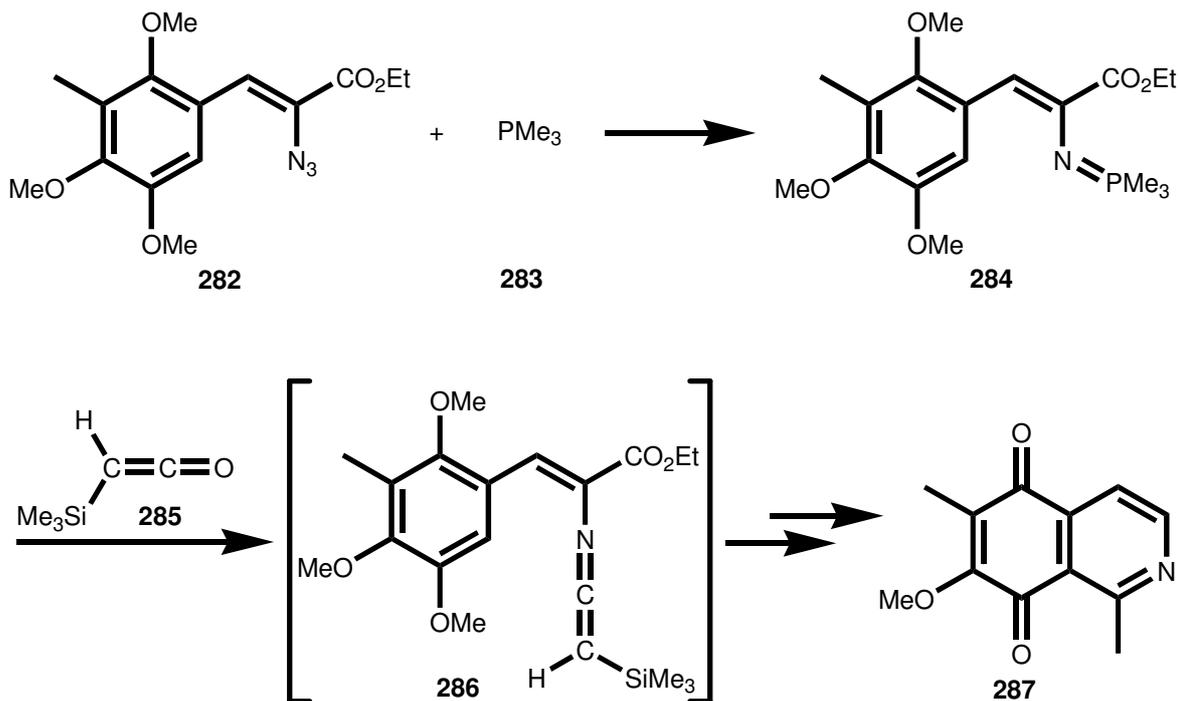
Der Mechanismus der Staudinger-Reaktion beginnt mit der Bildung des Phosphazids **280** aus Trialkyl- bzw. Triarylphosphin **277** und einem Azid **278**. Das Phosphazid **280** zersetzt sich über die Zwischenstufe **281** unter Stickstoffentwicklung zum Iminophosphoran **279**.<sup>[157]</sup>



Schema 103: Mechanismus der Staudinger-Reaktion

Iminophosphoran **279**, mit seinem stark nukleophilen Stickstoffatom, kann mit fast jedem Elektrophil eine Reaktion eingehen. Iminophosphorane **279** reagieren mit Carbonylverbindungen in ähnlicher Weise wie Phosphorylide und eröffnen so einen Zugang zu C=N-Doppelbindungen unter milden und neutralen Reaktionsbedingungen. Daher bezeichnet man diese Reaktion auch als aza-Wittig-Reaktion. Große Bedeutung hat vor allem die intramolekulare aza-Wittig-Reaktion zur Synthese von *N*-Heterocyclen in der Naturstoffsynthese erlangt.<sup>[158],[159]</sup>

*Molina et al.* beschreiben die Synthese des biologisch aktiven Isochinolinchinons **287** in 6 Stufen.<sup>[160]</sup> Durch Umsetzung des  $\alpha$ -Azidozimtsäureesters **282** mit Trimethylphosphin **283** erhielten sie das Iminophosphoran **284**. Aza-Wittig-Reaktion von **284** mit (Trimethylsilyl)ethanon **285** ergab das Ketenimin **286**, das anschließend einen electrocyclischen Ringschluss und C-Si-Bindungsspaltung einging. Hydrolyse und anschließende Decarboxylierung ergab den gewünschten Naturstoff **287**.

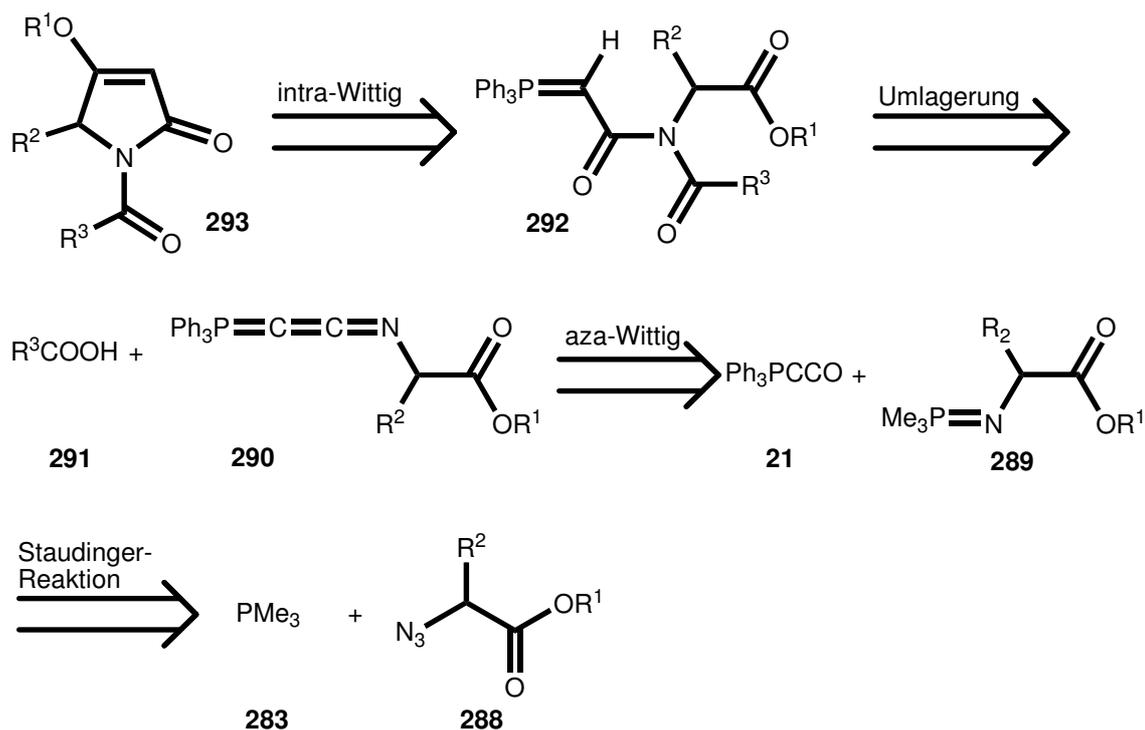


Schema 104: Synthese des Alkaloids 287

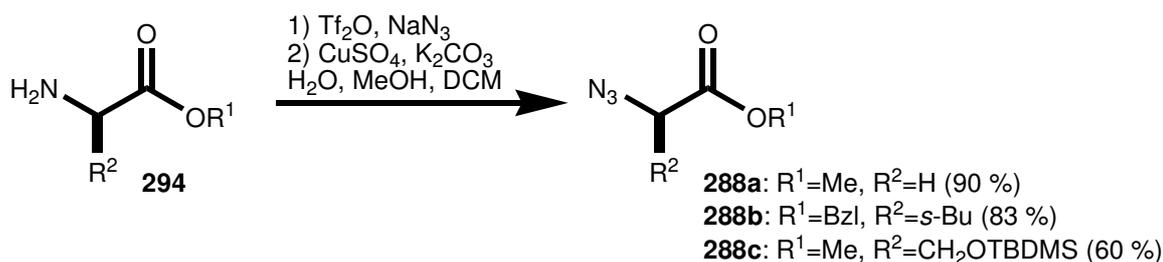
## 11.2 Synthese von *N*-acylierten Tetramaten

Bisher ist es unserer Arbeitsgruppe nicht gelungen *N*-acylierte Tetramate direkt durch Umsetzung von *N*-acylierten Aminosäureestern mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** zu erhalten. Der Grund dafür ist, dass *N*-acylierte Aminosäureester nicht mehr ausreichend nukleophil am Stickstoff sind und sich daher nicht in gewohnter Weise ans kumulierte Ylid **21** addieren. *N*-Acyltetramate wären aber interessante Vorstufen von Naturstoffen aus der Klasse der *N*-Acyltetramsäuren (siehe Kapitel 2.2.4).

Animiert durch die Arbeiten von *Molina et al.*<sup>[160]</sup> (siehe Schema 104) sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden wie Iminophosphorane mit Ketenylid-triphenylphosphoran **21** reagieren. Sollte sich hierbei das Ketenimin **290** bilden, könnte man eine von *Bestmann et al.* etablierte Reaktion zur Synthese von *N*-acylierten Phosphoramidyliden **292** anwenden.<sup>[161]</sup> Diese könnte bei geeigneter Wahl der Edukte wieder zu einem Wittig-aktiven Ylid führen und den Zugang zu *N*-acylierten Tetramaten **293** eröffnen.

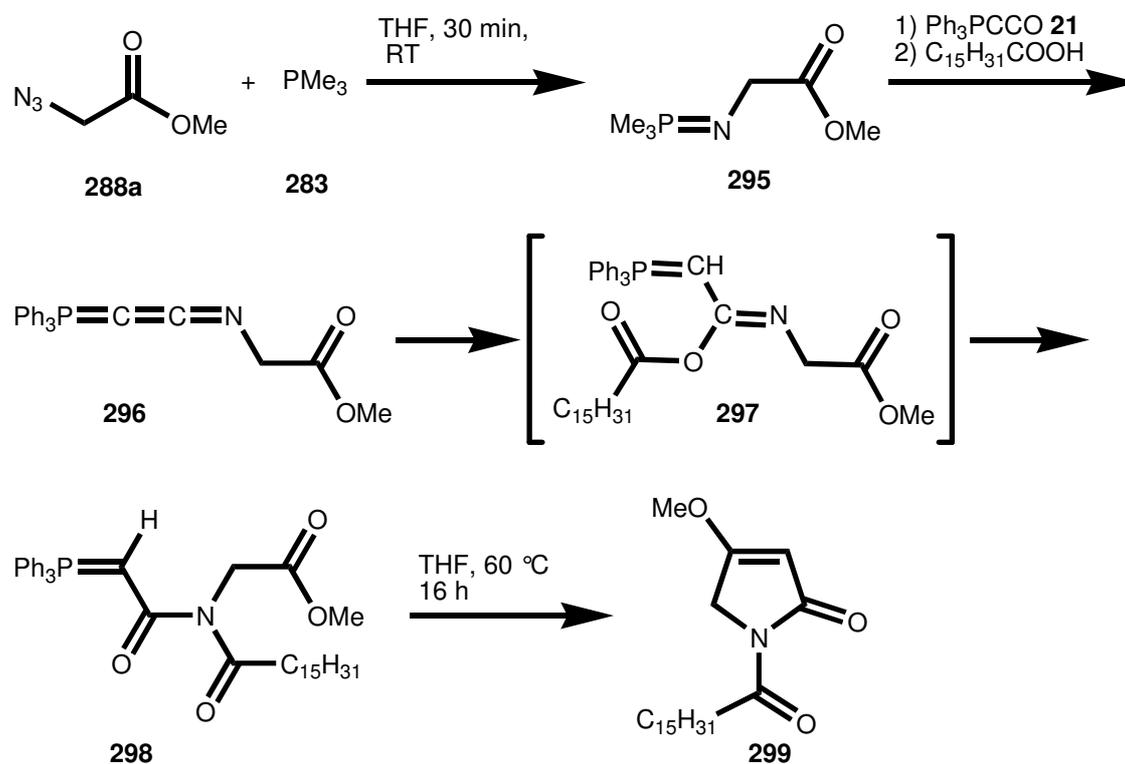
Schema 105: Möglicher Zugang zu *N*-Acyltetramaten 293

Zunächst wurden nach einer Vorschrift von *Pelletier et al.*  $\alpha$ -Azidoester **288** synthetisiert.<sup>[162]</sup> Hierzu wurde frisch hergestellte Tiflylazidlösung zu einer Mischung des Aminosäureesters,  $\text{CuSO}_4$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in MeOH und  $\text{H}_2\text{O}$  gegeben. Anschließende Aufarbeitung und Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel ergab Azidoester **288** in guten Ausbeuten.

Schema 106: Synthese von  $\alpha$ -Azidoestern 288

Die gewonnenen Azidoester **288** wurden in THF mit  $\text{PMe}_3$  **283** versetzt. Zum gebildeten Iminophosphoran **295** wurde langsam Ketenylidetriphenylphosphoran **21** gegeben. Jedoch wurde zunächst keine Reaktion beobachtet. Offensichtlich musste das Ylid **21** durch Protonierung aktiviert werden, bevor es Ketencharakter besaß und ausreichend

reaktiv war (siehe Kapitel 4.1). Deshalb gab man zu der Mischung aus Iminophosphoran **295** und Ylid **21** langsam eine Lösung von Palmitinsäure in THF. Um eine Dimerisierung von **21** zu vermeiden, wurde die Säure sehr langsam zugetropft. Dabei bildete sich zunächst Ketenimin **296**, das unter den gegebenen Reaktionsbedingungen über das nicht isolierbare *O*-Acylderivat **297** zum *N*-Acylamidylid **298** weiter reagierte. Durch Erwärmen auf 60 °C ging *N*-Acylamidylid **298** eine intramolekulare Wittig-Olefinierung unter Bildung des *N*-Acyltetramats **299** ein, allerdings in bisher noch geringer Ausbeute.



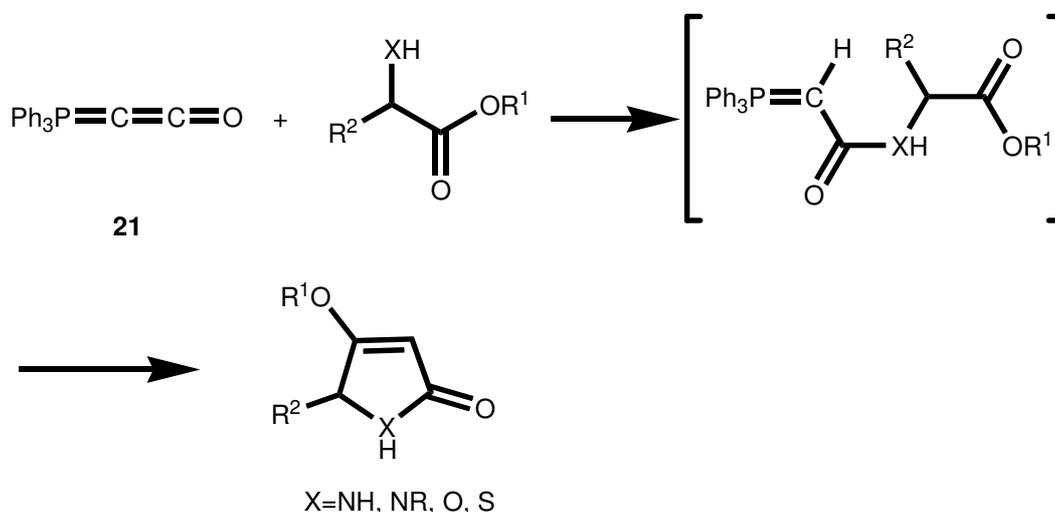
Schema 107: Eintopf-Synthese von *N*-Acyltetramaten

Die vorgestellte neuartige Staudinger-aza-Wittig-Umlagerung-intra-Wittig-Domino-reaktionssequenz wurde als Eintopf-Variante durchgeführt. Der große Vorteil dieser Reaktion liegt in den milden Reaktionsbedingungen. Erstmals konnten *N*-Acyltetramate ohne Verwendung von starken Basen wie NaHMDS und NaH **156** synthetisiert werden. Daher sollten die Produkte auch enantioselektiv erhalten werden. Bei Verwendung von chiralen  $\alpha$ -Azidoestern sollten also optisch reine *N*-Acyltetramate gewonnen werden können, die wichtige Vorstufen von *N*-Acyl-3-acyltetramsäuren wie Reutericyclin **65** und

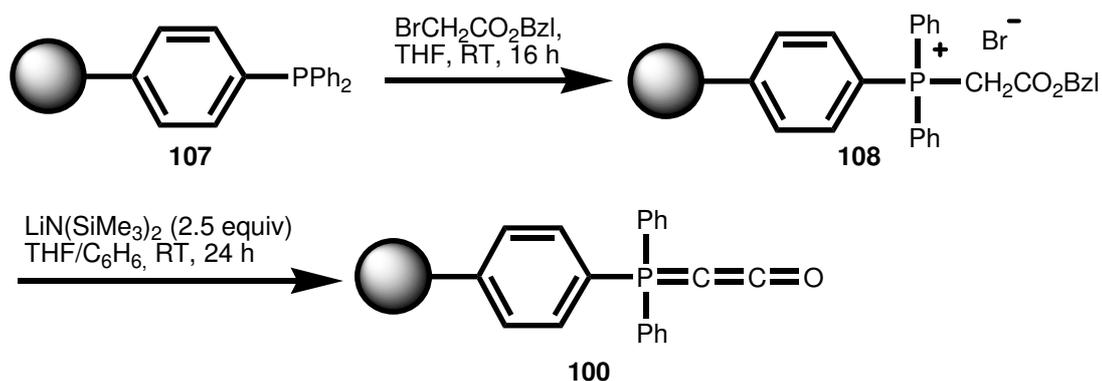
Magnesidin **64** sind. Dieses muss in nachfolgenden Arbeiten ausführlich untersucht werden.

## 12 ZUSAMMENFASSUNG

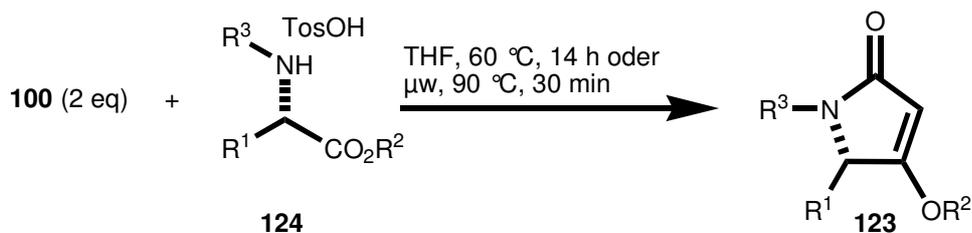
Ketenylidtriphenylphosphoran **21** ist ein vielseitig verwendbarer Synthesebaustein in der Organischen Chemie. **21** reagiert mit aciden Verbindungen wie Aminoestern, Hydroxyestern bzw. Thioestern unter einer Protonierungs-Additionsreaktion zu Amid-, Ester- bzw. Thioesteryliden. Letztere unterliegen bei Erwärmung einer intramolekularen Wittig-Olefinierung zu den entsprechenden Tetramaten, Tetronaten und Thiotetronaten. Diese sind Vorstufen zur Synthese biologisch aktiver Tetram- und Tetronsäuren.



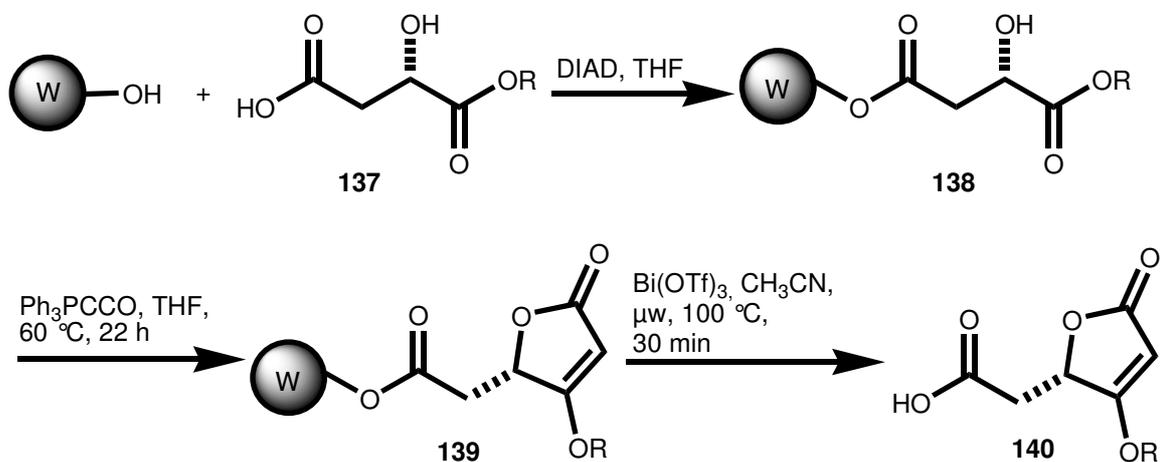
In der vorliegenden Arbeit gelang mir die Synthese von polymer-gebundenem Ketenylidtriphenylphosphoran **100**. Durch Umsetzung von Triphenylphosphinpolystyrol mit Bromessigsäurebenzylester erhielt ich das Phosphoniumsalz **108**. Durch Zugabe von LiHMDS unterlag **108** zunächst einer Deprotonierung zum Esterylid und anschließend einer  $\beta$ -Eliminierung zum kumulierten Ylid **100** (siehe Kapitel 4.2).



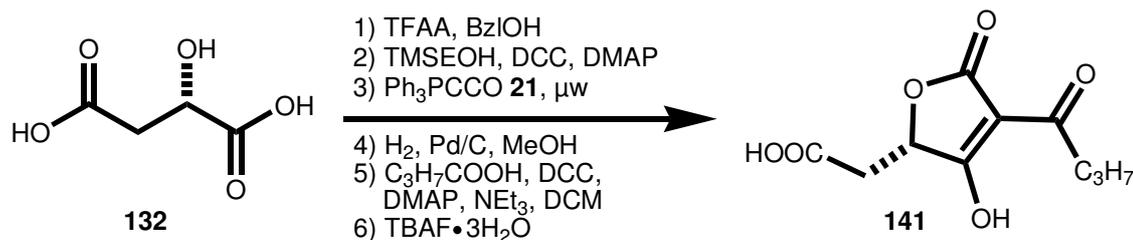
Das immobilisierte Ylid **100** zeigte in etwa die gleichen Reaktionseigenschaften wie das nicht immobilisierte Ylid **21**. **100** hatte jedoch den großen Vorteil, dass das bei der Wittig-Reaktion als Nebenprodukt entstandene  $\text{Ph}_3\text{PO}$  durch einfache Filtration entfernt werden konnte. Darüber hinaus wurden bei Umsetzung von **100** mit  $\alpha$ -Aminoestersalzen optisch reine Tetramate **123** erhalten. Bei Verwendung von 2 Äquivalenten des kumulierten Ylids **100** gewann man chirale Tetramate in einer Eintopf-Variante (siehe Kapitel 4.3.4).



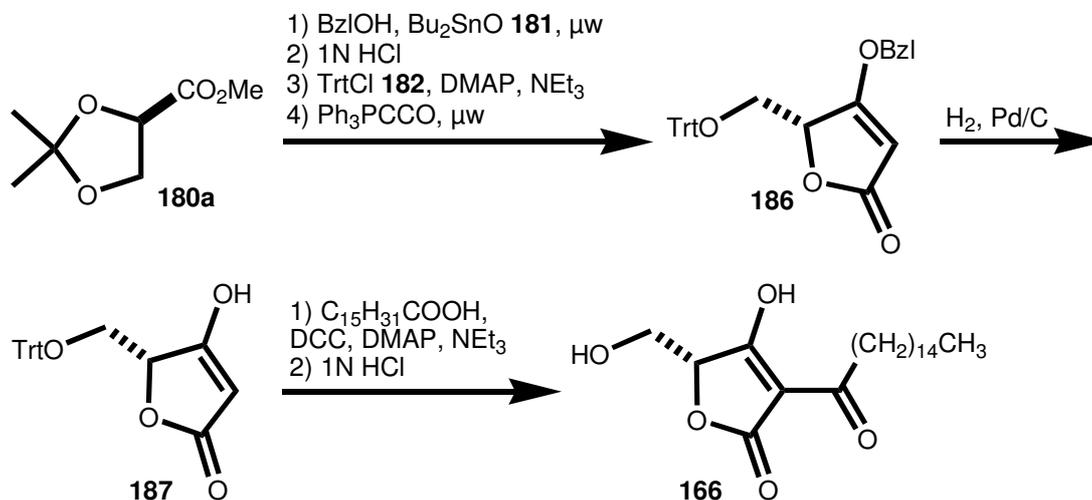
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Festphasensynthese von Tetronaten. Durch Mitsunobu-Reaktion konnten Äpfelsäuremonoester an Wang-Harz angeknüpft werden. Umsetzung mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** ergab immobilisierte Tetronate, die unter milden Bedingungen durch  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  unter Erwärmen in der Mikrowelle vom Harz abgespalten wurden (siehe Kapitel 5.2).



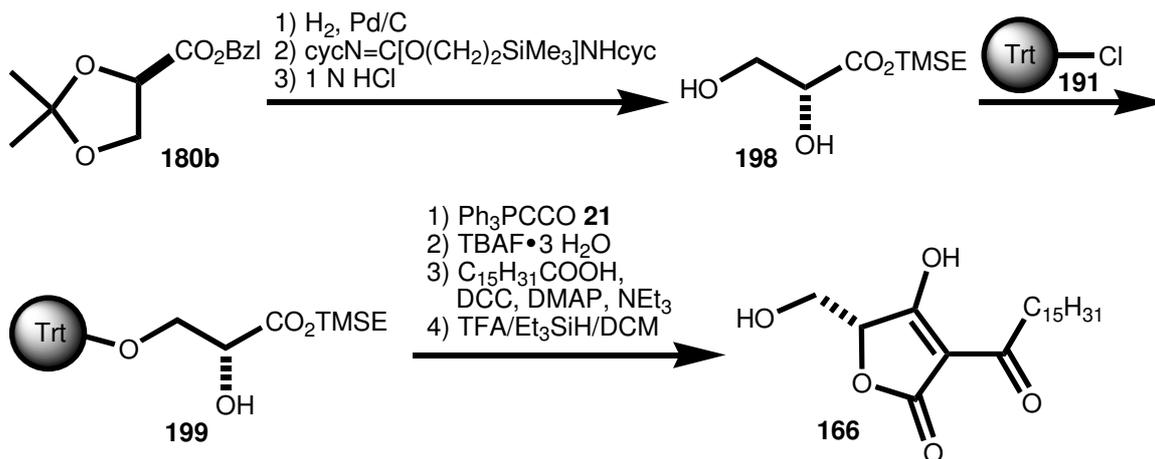
Das Hauptaugenmerk lag jedoch auf der Synthese bioaktiver Naturstoffe aus der Klasse der 3-Acyltetronsäuren und 3-Acyltetramsäuren. So konnte ich Carlosische Säure in 6 Stufen aus Äpfelsäure in einer Gesamtausbeute von 32 % aufbauen. Der Ringschluss zum Tetronat erfolgte durch eine Addition-Wittig-Dominoreaktion mit  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** (siehe Kapitel 6.5).



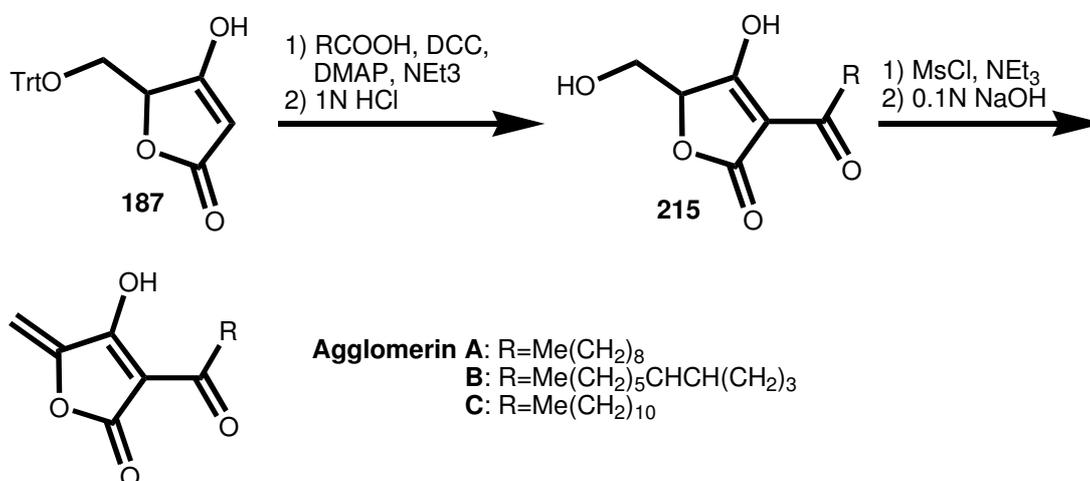
Den Enzyminhibitor RK-682 **166** konnte ich in 7 Stufen mit einer Ausbeute von 40 % ausgehend von Methylglycerat **180a** gewinnen. Durch Erwärmen mittels Mikrowellen wurden die Reaktionszeiten für 2 Schritte von 16 h auf unter 1 h verkürzt (siehe Kapitel 7.4).



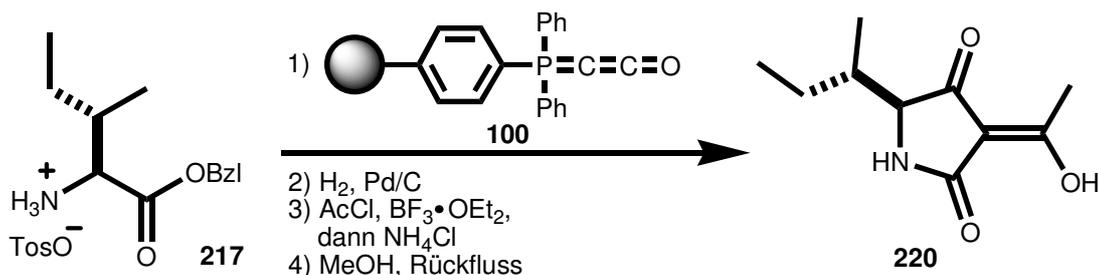
Durch die Wahl einer geeigneten Schutzgruppe konnte auch die Festphasensynthese von RK-682 realisiert werden. Hierzu synthetisierte ich ausgehend von Benzylglycerat **180b** zunächst das Diol **198**. Dieses wurde dann durch DMAP katalysierte Veretherung an Polystyrol-Tritylchlorid-Harz angeknüpft. Der Ringschluss zum Tetronat erfolgte durch Zugabe von Ph<sub>3</sub>PCCO **21** zum immobilisierten Hydroxyester **199**. Die Entschützung zur Tetronsäure gelang unter milden Bedingungen mit TBAF·3H<sub>2</sub>O. Yoshiis Protokoll zur Acylierung von Tetronsäuren lieferte die immobilisierte 3-Acyltetronsäure, die anschließend durch TFA/Et<sub>3</sub>SiH/DCM (5:5:90) vom Harz abgespalten werden konnte. Ich erhielt den Naturstoff **166** in einer Ausbeute von 26 % bezogen auf die Beladung des Trityl-Harzes (siehe Kapitel 7.5). Diese Synthese war gleichzeitig die erste Festphasensynthese von Tetronsäuren.



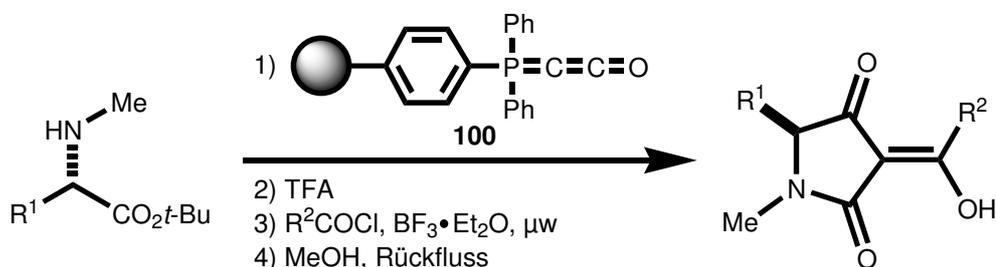
Durch Erweiterung um eine Mesylierungs-Eliminierungsreaktionssequenz konnte die beschriebene Lösungssynthese von RK-682 auch zur Synthese der antibiotischen Agglomerine A-C herangezogen werden. Für Agglomerin B und C war dies die erste Totalsynthese (siehe Kapitel 7.9).



Das Mycotoxin Tenuazonsäure **220** konnte ich in 4 Stufen ausgehend von immobilisiertem Ketenylidetriphenylphosphoran **100** und Isoleucinbenzylesterhydrotosylat **217** synthetisieren. Die Acylierungsmethode nach Jones ermöglichte eine Isolierung von Tenuazonsäure als BF<sub>2</sub>-Chelat. Dieses hatte den großen Vorteil, dass es mittels Säulenchromatographie gereinigt werden konnte. Durch Erwärmen unter Rückfluss in MeOH erhielt ich daraus Tenuazonsäure **220** in hoher Reinheit (siehe Kapitel 8.4).



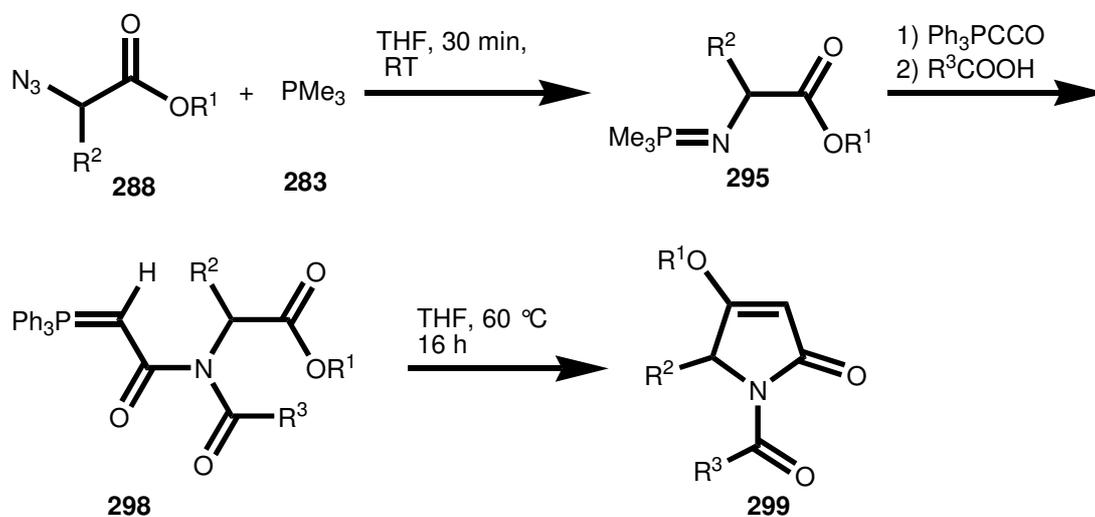
Die erst kürzlich aus dem Schwamm *Melophlus sarassinorum* isolierten Melophline A, B, C und G konnten im Rahmen dieser Arbeit erstmals totalsynthetisch hergestellt werden. Schlüsselschritt war erneut die Bildung des Tetramats aus Ylid **100** und den jeweiligen Aminosäureestern bzw. Aminosäureestersalzen. Durch Bestrahlen der Reaktionsmischung mit Mikrowellen erhielt ich die Tetramate nach nur 30 min in über 90 % Ausbeute. Die Entschützung der Tetramate zu den Tetramsäuren erfolgte quantitativ mit TFA. Anschließende 3-Acylierung unter Mikrowellen-Bedingungen lieferte zunächst die Melophlin BF<sub>2</sub>-Chelate, aus denen ich die Melophline durch Erwärmen unter Rückfluss in MeOH erhielt. Die 4 Naturstoffe gewann ich in einer Gesamtausbeute von 43-66 % über 4 Stufen (siehe Kapitel 9.3).



**Melophlin A:** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>  
**B:** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CHMe(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
**C:** R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CHMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>  
**G:** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>

Eine neuartige Staudinger-aza-Wittig-Umlagerungs-intra-Wittig-Dominoreaktion zur Eintopf-Synthese von *N*-Acyltetramaten wurde entwickelt. Auf diese Weise erhielt ich *N*-Acyltetramate ohne Verwendung der sonst für die *N*-Acylierung üblichen starken Basen wie NaHMDS oder NaH **156**. Durch Umsetzung von Azidoestern mit PMe<sub>3</sub> gewann ich Iminophosphorane **295**, die mit Ph<sub>3</sub>PCCO zum Ketenimin reagierten. In Gegenwart von Carbonsäuren, kam es zur Bildung von *N*-Acylamidylid **298**, das beim Erwärmen einer intramolekularen Wittig-Olefinierung zum *N*-Acyltetramat unterlag (siehe Kapitel 11.2).

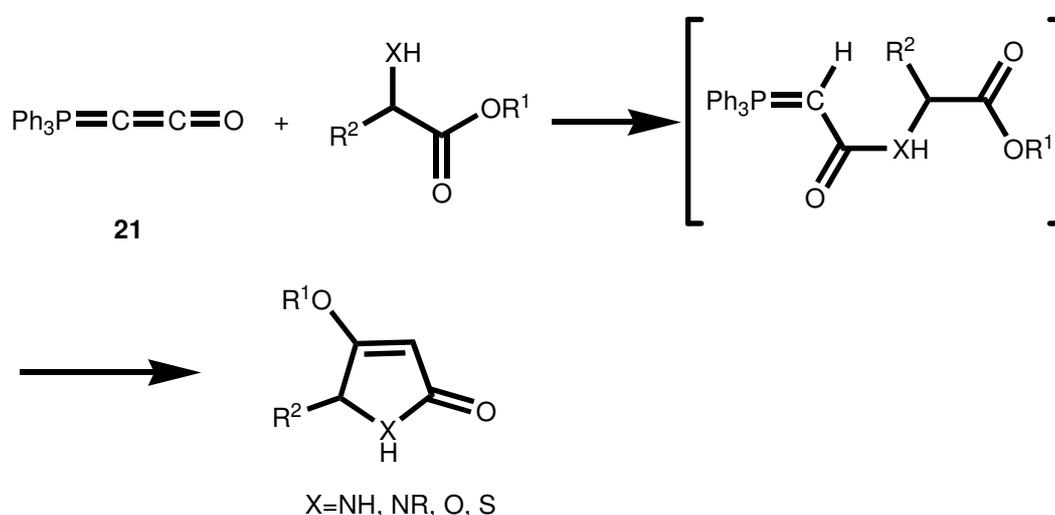
Die mögliche breite Anwendungspalette dieser Reaktion, macht sie zu einem lohnenden zukünftigen Forschungsprojekt.



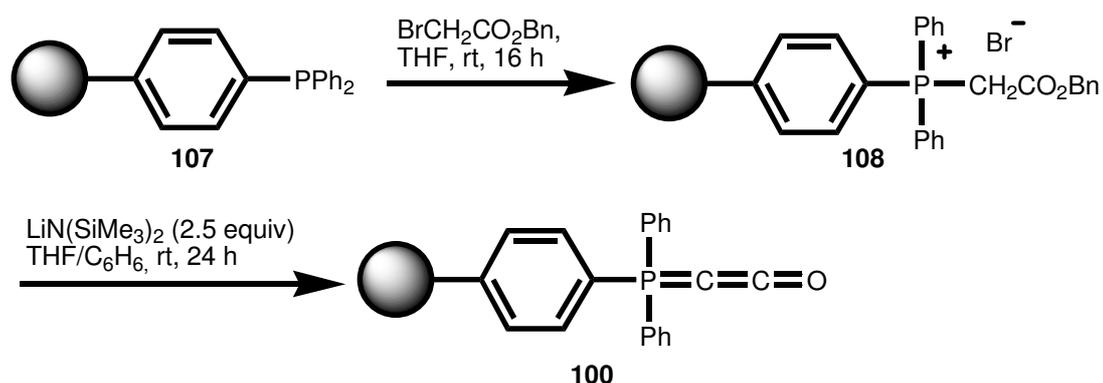
Im Rahmen dieser Arbeit konnten gezeigt werden, dass Ketenylidetriphenylphosphoran **21** und sein polymer-gebundenes Analogon **100** hoch effiziente Bausteine zur Synthese von Naturstoffen aus der Klasse der 3-Acyltetronsäuren und 3-Acyltetramsäuren sind. Der Einsatz von mikrowellen-assistierten Reaktionen führte bei entscheidenden Reaktionsschritten zu einer erheblichen Verkürzung der Reaktionszeit und mitunter zu höheren Ausbeuten. Die Entwicklung einer Festphasensynthese für 3-Acyltetronsäuren ermöglicht nun die Automatisierung und eröffnet damit den Zugang zu Substanzbibliotheken.

## 12.1 SUMMARY

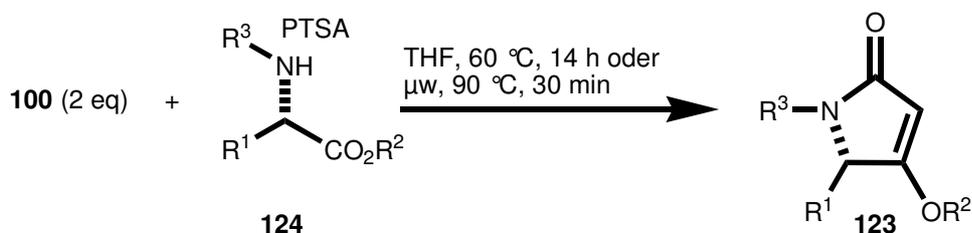
Keteneylidenetriphenylphosphorane **21** is a versatile building block in organic synthesis. **21** reacts with acidic compounds such as amino esters, hydroxy esters and thio esters to give amide-, ester- and thioester-ylides, through a protonation addition reaction. On heating, these compounds undergo an intramolecular Wittig olefination giving the corresponding tetramates, tetronates and thiotetronates. These are the precursors to various biologically active tetramic and tetronic acids.



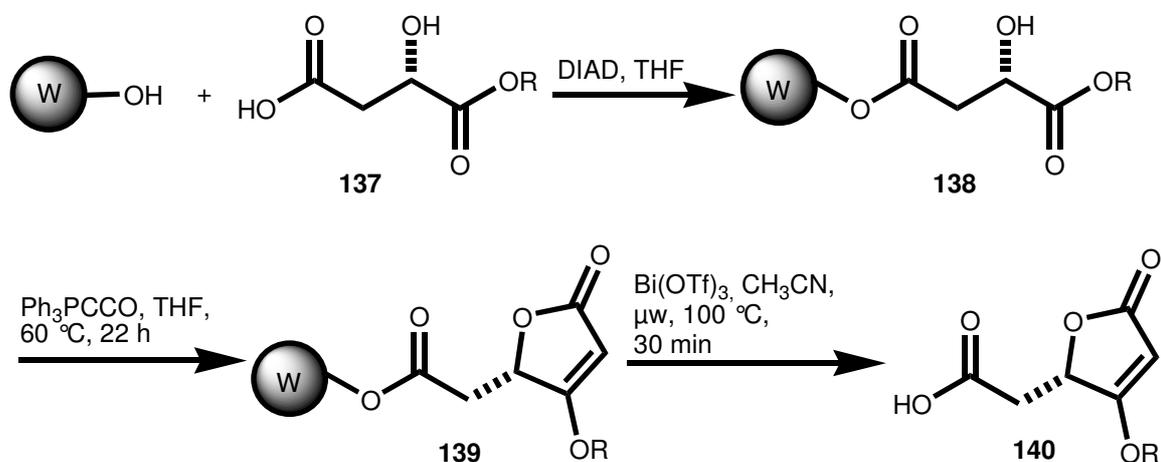
During the course of this work the synthesis of polymer-bound Keteneylidenetriphenylphosphorane **100** was achieved. Through the reaction of triphenylphosphine polystyrene with benzyl bromoacetate, the phosphonium salt **108** was formed. Upon addition of LiHMDS, a deprotonation occurs giving an esterylid, which via a  $\beta$ -elimination forms the cumulated ylide **100**.



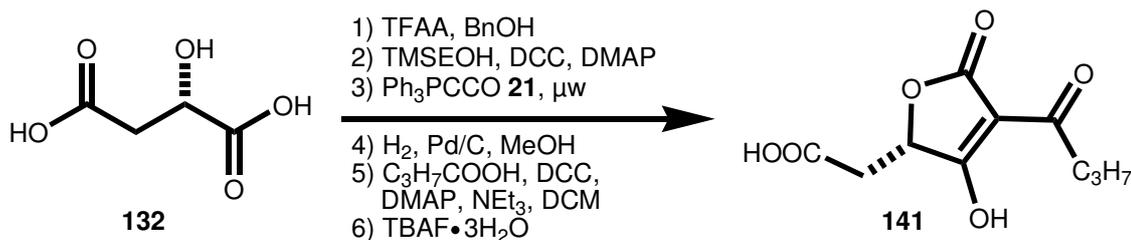
The immobilised ylide **100** exhibits reactive properties similar to its soluble analogue. **100** has the benefit that it allows the straightforward removal of the resin bound phosphane oxide which is formed during the Wittig olefination. More importantly, the tetramates formed from  $\alpha$ -amino esters are optically pure. By using 2 equivalents of the cumulated ylide **100**, the tetramate can be obtained in a one pot reaction.



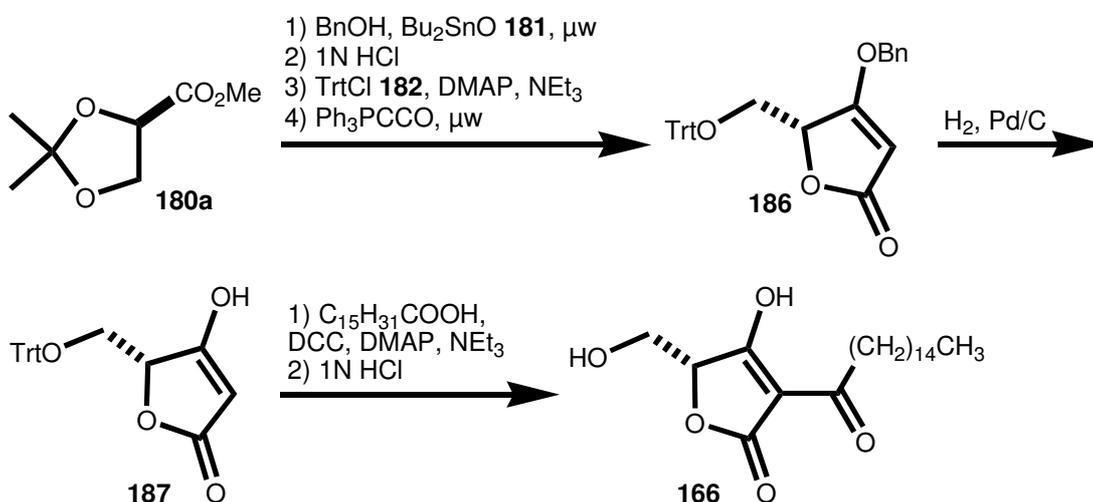
Another important part of this work involved the solid-phase synthesis of tetronates. Malic acid monoesters were attached to the Wang resin under Mitsunobu reaction conditions. Reaction with the soluble  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** led to the formation of polymer-bound tetronates **139**, which could be cleaved from the resin under mild conditions using  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  and microwave irradiation (see chapter 5.2).



The main objective of this work was to synthesize bioactive natural products with the basic structure being 3-acyltetramic acids and 3-acyltetronic acids. In this way it was possible to synthesize Carlosic acid **141** in 6 steps from malic acid, with an overall yield of 32 %. The ring closing reaction forming the tetronate occurred through a domino addition Wittig reaction with  $\text{Ph}_3\text{PCCO}$  **21** (see chapter 6.5).

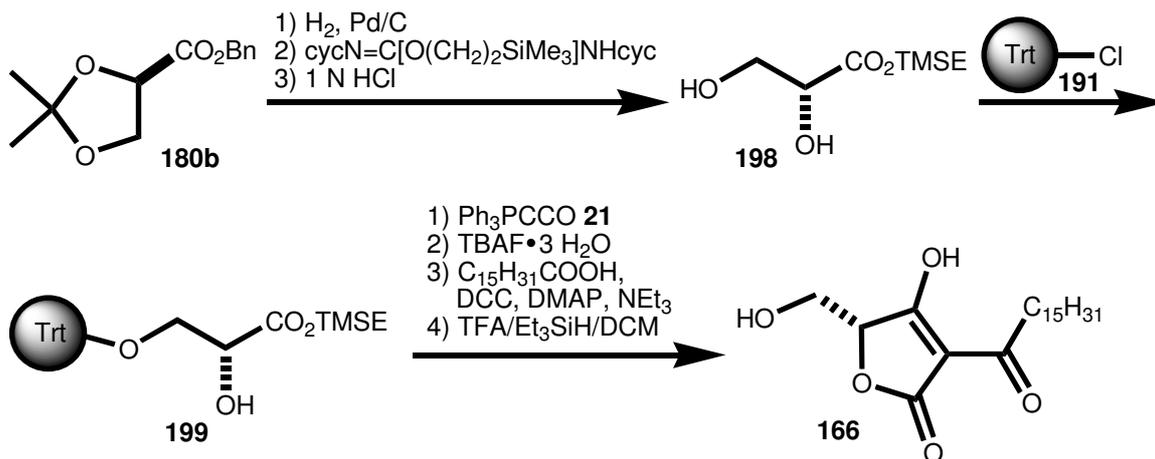


The enzyme inhibitor RK-682 (**166**) was generated in 7 steps from methyl glycerate **180a** with 40 % overall yield. By using microwaves as the heat source, two of the steps could be shortened from 16 h to under one hour (see chapter 7.4).

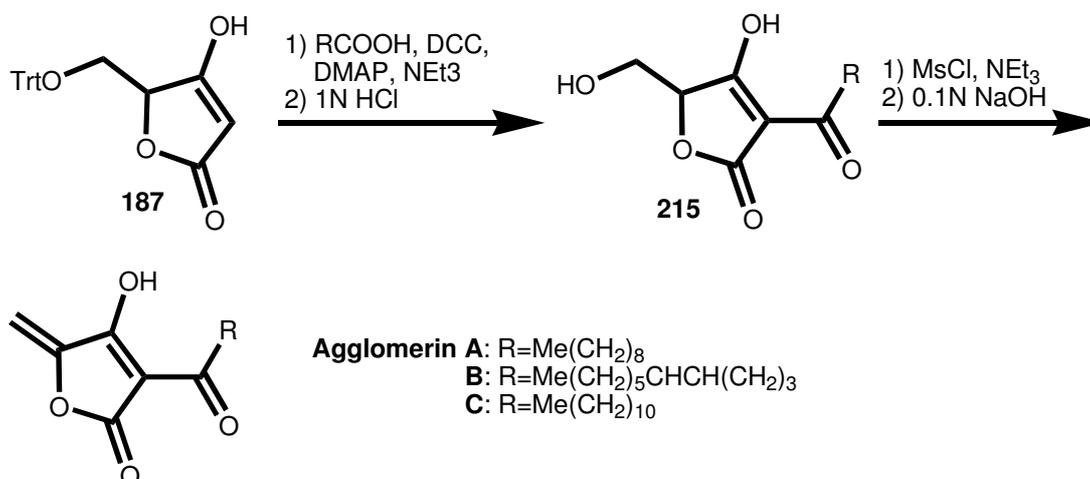


With the careful selection of protecting groups, the synthesis of RK-682 on solid-phase was achieved. Starting from benzyl glycerate **180b**, the diol **198** was formed in 3 steps. This was then attached to the polystyrene tritylchloride resin using a DMAP catalyzed etherification. The corresponding tetronate was then formed by adding Ph<sub>3</sub>PCCO **21** to the immobilised hydroxy ester **199**. The cleavage of the protecting group was accomplished using TBAF·3H<sub>2</sub>O. Yoshiis method for acylation of tetronic acids gave the 3-acyltetronic acid, which was cleaved from the resin using TFA/Et<sub>3</sub>SiH/DCM (5:5:90). The natural product **166** was obtained with 26 % yield calculated from the loading of the starting tritylchloride resin (see chapter 7.5). This was the first synthesis of tetronic acids on solid-phase.

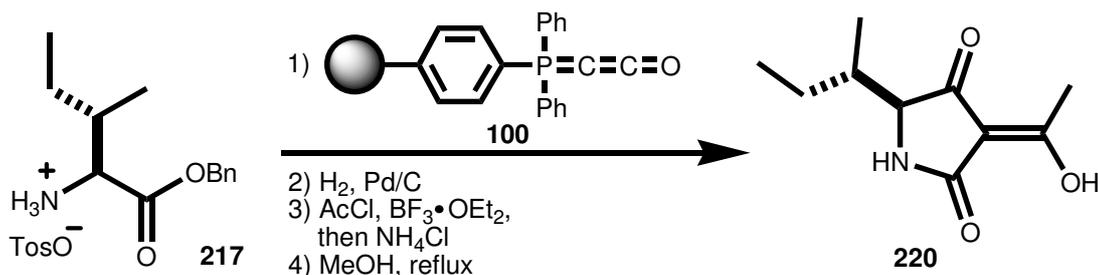
## 12.1 Summary



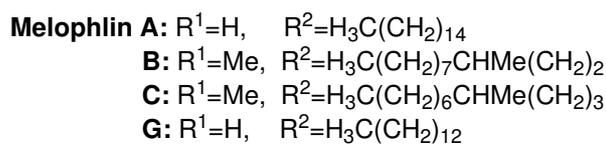
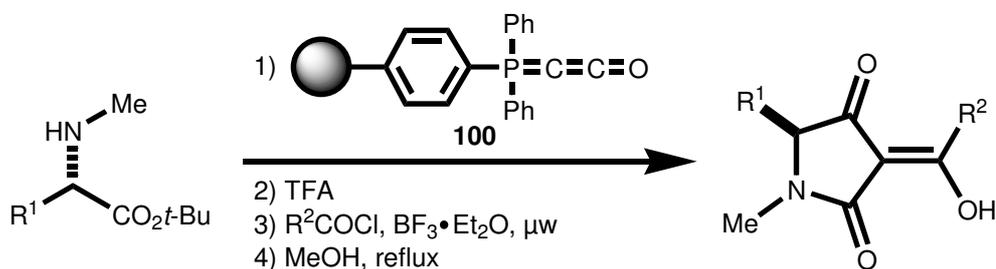
The synthesis of the antibiotic Agglomerine A-C derivatives was achieved by an extension of the described solution synthesis of RK-682, adding a mesylation-elimination sequence. This was the first published synthesis of Agglomerin B and C (see chapter 7.9).



The mycotoxin Tenuazonic acid **220** was synthesized in four steps from the immobilized ylide **100** and isoleucine benzyl ester tosylate **217**. Using the Jones acylation method, the  $\text{BF}_2$  complex of Tenuazonic acid was isolated, with the added advantage being that the  $\text{BF}_2$ -complex could be purified through column chromatography. The pure Tenuazonic acid **220** was isolated by heating in refluxing methanol (see chapter 8.4).

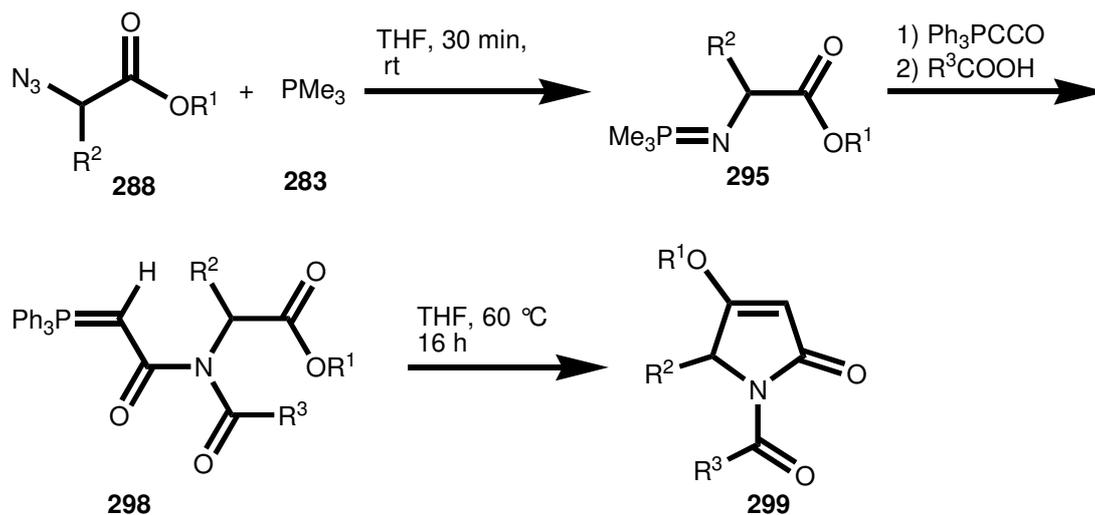


The first total syntheses of Melophlins A, B, C and G, recently isolated from the sponge *Melophlus sarassinorum*, were also achieved in this work. The key step was again the formation of a tetramate from the resin bound ylide **100** and the relevant amino acid ester or ester salt. Using microwave irradiation, the tetramates were obtained after only 30 minutes with a yield of more than 90 %. The conversion of the tetramate to the tetramic acid was achieved quantitatively with TFA. Finally, 3-acylation under microwave conditions yielded the Melophlin BF<sub>2</sub>-chelates. These were once again converted to the natural products through heating in refluxing methanol. By this way the natural products were obtained in four steps in an overall yield of 43-66 % (see chapter 9.3).



The novel Staudinger-aza-Wittig-rearrangement-intra-Wittig domino reaction towards the one pot synthesis of *N*-acyl tetramates was found. In this way it is possible to get *N*-acyl tetramates avoiding the use of strong bases such as NaHMDS or NaH **156**. Iminophosphoranes **295**, where generated through the reaction of azidoesters with PMe<sub>3</sub>, and reacted with Ph<sub>3</sub>PCCO **21** giving ketenimines. In the presence of carboxylic acids, the formation of *N*-acylamidylide **298** took place. **298** underwent an intramolecular Wittig olefination on heating, giving *N*-acyl tetramates (see chapter 11.2). Further research should be carried out in this area.

## 12.1 Summary



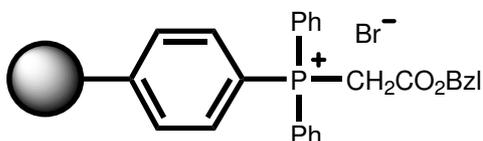
Throughout the course of this work, it was shown that ketenylidetriphenylphosphorane **21**, and its resin bound analogue **100** are highly efficient building blocks towards the synthesis of natural compounds, from the 3-acyltetronic acid and 3-acyltetramic acid groups. The utilization of microwave assisted reactions led to a shortening of the reaction times, as well as to an increase in the yield of some reactions. The development of the solid-phase methodology leaves open the possibility for automatization, and the generation of compound libraries.

## C. EXPERIMENTELLER TEIL

### 13 SYNTHESSEN UND EXPERIMENTELLE DATEN

#### 13.1 Allgemeines

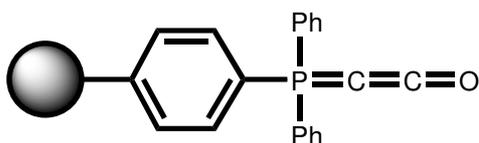
Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt. Absolute Lösungsmittel wurden über Natrium, Magnesium oder  $P_2O_5$  unter Rückfluss getrocknet. Die verwendeten kommerziellen Chemikalien stammten von den Firmen FLUKA, BACHEM, ALDRICH, NOVABIOCHEM und MERCK und wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Die Kontrolle der Reaktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie mit Kieselgel-Platten der Firma Merck. Zum Anfärben der DC-Flecken wurde eine schwefelsaure  $CeSO_4/MoO_3 \cdot H_3PO_4$ -Lösung verwendet. Außerdem wurden die Reaktionen mittels IR-Spektroskopie auf Vollständigkeit überprüft. Hierzu wurde ein Spectrum One FT-IR Spektrometer der Firma PERKIN ELMER verwendet, das mit einer ATR-Probeneinheit zur Untersuchung von Festphasenreaktionen ausgestattet ist. Alle Reaktionen im Mikrowellenofen wurden im geschlossenen System in einer Synthesemikrowelle Microchemist™ System der Firma MLS mit faseroptischer Temperaturkontrolle durchgeführt bzw. in einer CEM Discover™ mit einer IR-Temperaturkontrolle. Angegebene Wattzahlen beziehen sich hierbei auf die maximal eingestrahlte Leistung. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an einem VARIAN MAT 311A (EI). Die angegebenen NMR-Spektren wurden an einem BRUKER Avance 300 Spektrometer mit 300 MHz ( $^1H$ -NMR) oder mit 75.5 MHz ( $^{13}C$ ) gemessen. Chemische Verschiebungen sind angegeben in ppm (parts per million) in Bezug auf Tetrametylsilan als internen Standard. Schmelzpunkte wurden an einem GALLENKAMP Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert. Optische Drehwerte wurden an einem PERKIN-ELMER Polarimeter 241 bei einer Wellenlänge von 589 nm gemessen. Elementaranalysen erfolgten an einem Perkin-Elmer 2400 CHN-Analysegerät. Analytische HPLC wurde an einem Beckmann-System mit Solventmodul 126 und einem Diode array detector 168 (ausgestattet mit einer Nukleodex CD- $\beta$ -PM Säule von MACHERY-NAGEL) durchgeführt. Analytische GC wurde an einer Lipodex E-Säule (25 m, 0.25 mm, MACHERY-NAGEL) durchgeführt.

**13.2 Immobilisiertes Ketenylidetriphenylphosphoran 100****Immobilisiertes Carbobenzyloxymethyltriphenylphosphoniumbromid 108**

20 g Triphenylphosphinpolystyrol (1.29 mmol/g, 25.8 mmol) **107** lässt man in einem Festphasenreaktor mit Fritte etwa 30 min in 100 mL abs. THF quellen. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und unter Argon wird eine Lösung aus Bromessigsäurebenzylester (103.2 mmol, 4 eq, 23.6 g, 16.2 mL) in 80 mL THF zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 16 Stunden kräftig bei RT geschüttelt. Nach Filtration wird das gelbe Phosphoniumsalz **108** sorgfältig mit abs. THF (3 x 60 mL), Diethylether (2 x 60 mL), DCM (3 x 60 mL) und Toluol (2 x 60 mL) gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

Umsetzung: 99.0 % (bestimmt durch Massenzunahme)

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1721 (s), 1110 (s).

**Immobilisiertes Ketenylidetriphenylphosphoran 100**

**108** wird mit je 50 mL trockenem Benzol und THF unter Luft- und Feuchtigkeitsschluss gewaschen. Man fügt eine 1.0 M Lithiumbistrimethylsilylamid Lösung (64.5 mmol, 2.5 eq, 64.5 mL) in THF und Benzol (32 mL) hinzu. Kurz danach verfärbt sich das Harz schwarz. Dies ist auf entstehendes immobilisiertes Ylid zurückzuführen. Das Reaktionsgemisch wird für 24 Stunden kräftig bei RT geschüttelt und das Harz schließlich mit abs. Toluol (2 x 100 mL), THF (2 x 100 mL), DCM (1 x 100 mL) und Benzol (2 x 100 mL) gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man **100** als gelbes Harz (22.5 g, 98 %).

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2092 (s), 1108 (s),

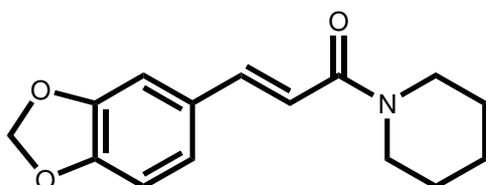
$^{31}\text{P}$ -NMR (TOSS; 203 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{H}_3\text{PO}_4, \text{ext}$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.97.

### 13.3 Dreikomponentenreaktion mit **100**

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift der Dreikomponentenreaktion (AAVI)*

Immobilisiertes Ketenylidetriphenylphosphoran **100** (860 mg, 1.0 mmol) wird in THF (6.0 mL) suspendiert und mit je 0.25 mmol eines Aldehyds und eines Amins oder Alkohols versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 60 °C 24 h lang unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit geschüttelt. Das Harz wird filtriert und zweimal mit THF (10 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden unter reduziertem Druck eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie an Kieselgel gereinigt.

#### *(E)*-1-[3',4'-(Methylenedioxy)cinnamoyl]piperidin **112a**



C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 259,3

Weißer Feststoff (43 mg, 64 %) nach AAV1 aus Piperidin (21 mg, 0.25 mmol), Piperonal (38 mg, 0.25 mmol) und **100** (860 mg, 1 mmol).

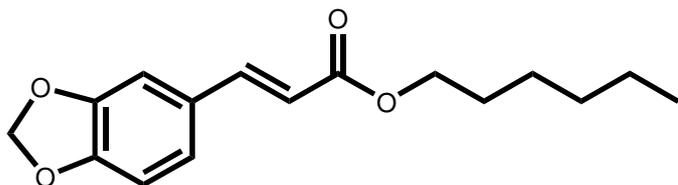
$R_f$ =0.53 (Essigsäureethylester / *n*-Hexan, 2:1),

Schmp. 84 °C (Lit.,<sup>[163]</sup> 84-87 °C),

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 1.59-1.72 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 3.57-3.74 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.74 (d,  $J_{trans}$  = 15.49 Hz, 1 H, CHCO), 6.77-7.03 (m, 3 H, ArH), 7.56 (d,  $J_{trans}$  = 15.49 Hz, 1 H, CH=CHCO),

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 25.0, 26.1, 27.1, 43.67, 47.3 (CH<sub>2</sub>), 101.8 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O), 106.7, 108.8 (CH, ArC), 116.0 (CH, CCO), 123.9 (CH, ArC), 130.3 (C<sup>q</sup>, ArC), 142.3 (CH, C=CCO), 148.5, 149.2 (C<sup>q</sup>, ArC), 165.0 (C<sup>q</sup>, CO),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 259 (27) [M<sup>+</sup>], 206 (27), 175 (73), 145 (46), 138 (6), 117 (37), 89 (100), 84 (32), 63 (58).

**(E)-3',4'-(Methyendioxy)zimtsäurehexylester 112b**

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>  
Mol. Wt.: 276,33

Oranges Öl (40 mg, 60 %) nach AAV1 aus Hexanol (26 mg, 0.25 mmol), Piperonal (38 mg, 0.25 mmol) und **100** (860 mg, 1 mmol).

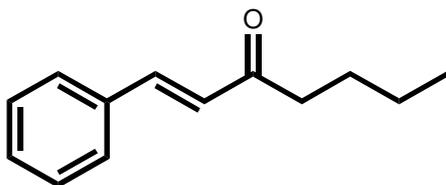
$R_f = 0.48$  (Essigsäureethylester / *n*-Hexan, 1:12),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, Me), 1.20-1.34 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.93 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>O), 6.20 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H, CH=CO), 6.81-7.01 (m, 3 H, ArH), 7.52 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H, CH=CHCO),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 14.1 (Me), 22.6, 25.7, 28.8, 31.5 (CH<sub>2</sub>), 77.6 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 101.6 (OCH<sub>2</sub>O), 106.5, 108.6 (CH, ArC), 116.3 (CH, CCO<sub>2</sub>), 124.4 (CH, ArC), 129.0 (C<sup>q</sup>, ArC), 144.3 (CH, C=CCO<sub>2</sub>), 148.4, 149.6 (C<sup>q</sup>, ArC), 167.3 (C<sup>q</sup>, CO).

**13.4 Synthese von E-Enonen mit 100****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von (E)-Enonen 116 (AAV2)**

Zu einer Suspension von Magnesium (2.0 mmol, 48 mg) in THF (2 mL) tropft man langsam das entsprechende Alkylbromid (2.0 mmol). Man rührt bis sich das Magnesium vollständig gelöst hat. Dann gibt man unter Argon die frisch hergestellte Grignard-Lösung **113** (2 mmol) zu polymer-gebundenem Ph<sub>3</sub>PCCO **100** (1 mmol, 860 mg) in abs. THF (2 mL). Anschließend wird die Mischung 16 h lang bei 60 °C geschüttelt oder alternativ durch Mikrowellen erhitzt (30 min, 90 °C). Das Harz wird filtriert und mit THF gewaschen. Anschließend suspendiert man das Harz in THF (4 mL), gibt gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (4 mL) zu und schüttelt für 5 Minuten. Anschließend wird das Harz mit H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL), Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL), THF (2 x 15 mL), Benzol (2 x 10 mL), DCM (2 x 10 mL) und Toluol (2 x 15 mL) gewaschen und danach resuspendiert in abs. THF (3 mL). Man versetzt mit dem entsprechenden Aldehyd (1 mmol) und erhitzt 16 h lang unter Rückfluss. Das Harz wird filtriert, das Filtrat eingengt und anschließend mittels präparativer Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel gereinigt.

**(*E*)-1-Phenylhept-1-en-3-on 116a**

$C_{13}H_{16}O$   
Mol. Wt.: 188,27

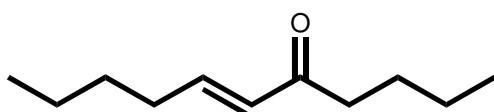
Farbloses Öl (100 mg, 55 %) nach AAV2 aus Benzaldehyd (105 mg, 1.0 mmol) und 1-Brombutan.

$R_f = 0.75$  (Diethylether / *n*-Hexan, 1:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3062 (w), 3029 (w), 2958 (s), 2931 (m), 2872 (m), 1690 (s), 1608 (vs), 1576 (m), 1495 (m), 1449 (s), 1382 (m), 1368 (w), 1331 (w), 1310 (w), 1259 (w), 1202 (s), 1179 (w), 1130 (m), 1063 (s), 976 (s), 930 (w), 827 (w), 745 (s) 688 (s),

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, Me), 1.30 (tq,  $J = 7.5, 7.3$  Hz, 2 H,  $CH_2CH_3$ ), 1.58 (tt,  $J = 7.5, 7.3$  Hz, 2 H,  $CH_2Et$ ), 2.58 (t,  $J = 7.3$ , 2 H,  $CH_2CO$ ), 6.66 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, =CHCO), 7.28-7.50 (m, 5 H, ArH), 7.46 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H, HC=CCO),

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 13.8 (Me), 20.9, 22.4, 40.6 ( $CH_2$ ), 126.2 (CH, CCO), 128.8, 129.6, 130.3 (CH, ArC), 134.5 ( $C^q$ , ArC), 142.2 (CH,  $C=CCO$ ), 203.5 ( $C^q$ , CO).

**(*E*)-Undec-6-en-5-on 116b**

$C_{11}H_{20}O$   
Mol. Wt.: 168,28

Oranges Öl (110 mg, 66 %) nach AAV2 aus Valeraldehyd (85 mg, 1.0 mmol) und 1-Brombutan.

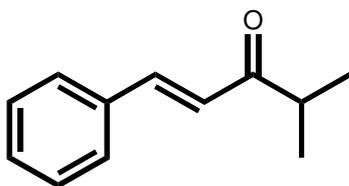
$R_f = 0.76$  (*n*-Hexan / Essigester 4:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2958 (s), 2931 (s), 2873 (m), 1676 (s), 1630 (s), 1492 (m), 1466 (s), 1379 (m), 1343 (w), 1260 (w), 1183 (m), 1126 (w), 1029 (w), 980 (s), 932 (m), 731 (m), 691 (s),

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 0.85$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.20-1.60 (m, 8 H, 2 x  $(\text{CH}_2)_2$ ), 2.10-2.22 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$ ), 2.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6.00 (dt,  $J = 15.8, 1.5$  Hz, 1 H,  $=\text{CHCO}$ ), 6.75 (dt,  $J = 15.8, 7.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CCO}$ ),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 13.9$  (Me), 14.2 (Me), 22.2, 22.4, 26.4, 30.2, 32.1, 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 130.3 (CH, CCO), 147.2 (CH,  $\text{C}=\text{CCO}$ ), 201.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , CO).

**(*E*)-4-Methyl-1-phenylpent-1-en-3-on 116c**



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$   
Mol. Wt.: 174,24

Gelbliches Öl (111 mg, 64 %) nach AAV2 mit Benzaldehyd (106 mg, 1.0 mmol) und 2-Brompropan.

$R_f = 0.62$  (*n*-Hexan / Essigester 4:1),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3061 (w), 3028 (w), 2968 (m), 2931 (w), 2872 (w), 1687 (s), 1610 (vs), 1577 (m), 1495 (m), 1449 (s), 1382 (m), 1348 (w), 1327 (w), 1301 (w), 1277 (w), 1201 (s), 1180 (w), 1146 (m), 1052 (vs), 1029 (w), 978 (s), 941 (w), 919 (w), 807 (w), 793 (w), 760 (s), 703 (s), 684 (s),

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 1.16$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H, 2 x Me), 2.91 (m, 1 H,  $\text{CHMe}_2$ ), 6.80 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H,  $=\text{CHCO}$ ), 7.30-7.56 (m, 5 H, ArH), 7.59 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CCO}$ ),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{TMS}_{\text{int}}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 18.44$  (Me), 39.23 (CH,  $\text{CHMe}_2$ ), 124.4 (CH, CCO), 128.2, 128.8, 130.0 (CH, ArC), 134.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , ArC), 142.3 (CH,  $\text{C}=\text{CCO}$ ), 203.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , CO),

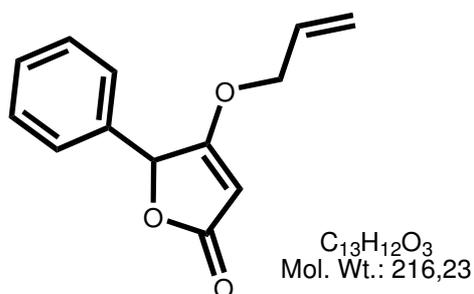
MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 174 (20) [ $\text{M}^+$ ], 131 (100), 103 (53), 77 (30).

### 13.5 Synthese von Tetronaten mit **100**

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Tetronaten (AAV3)*

Immobilisiertes Ketenylidetriphenylphosphoran **100** (1.29 g, 1.5 mmol) wird in abs. Benzol (10 mL) suspendiert. Nach 10 minütigem Quellen fügt man 1 mmol  $\alpha$ -Hydroxyester zu. Die Mischung wird 16 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und Waschen des Harzes mit THF (2 x 10 mL), DCM (2 x 10 mL) und MeOH (2 x 10 mL), werden die vereinigten Filtrate unter reduziertem Druck eingeeengt und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

#### 4-Allyloxy-5-phenyl-(5H)-furan-2-on **119a**



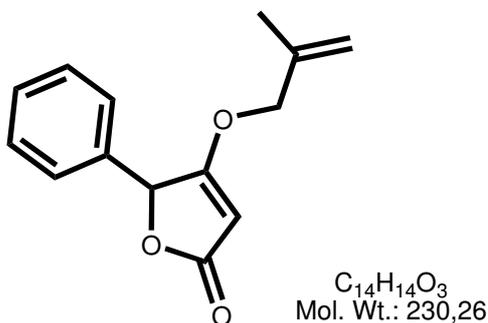
Farbloses Öl (87 mg, 40 %) nach AAV3 aus (*rac*)-Mandelsäureallylester (192 mg, 1.0 mmol).

$R_f=0.42$  (Diethylether / *n*-Pentan, 2:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3134 (w), 3109 (w), 1737 (s), 1623 (s), 1476 (m), 1455 (m), 1405 (m), 1374 (m), 1267 (m), 1165 (m), 1018 (m), 911 (m),

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, TMS<sub>int</sub>, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 4.51 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 1 H, H<sub>3</sub>), 5.26 (dd,  $J_{\text{cis}}=10.5$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.5$  Hz, 1 H, CH=CHH), 5.28 (dd,  $J_{\text{trans}}=17.3$  Hz,  $J_{\text{gem}}=1.5$  Hz, 1 H, CH=CHH), 5.68 (s, 1 H, H<sub>5</sub>), 5.79-5.89 (m, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 7.30-7.38 (m, 5 H, ArH),

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, TMS<sub>int</sub>, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 73.3 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 80.3 (C-5), 88.8 (C3), 119.8 (CH, CH=CH<sub>2</sub>), 126.6, 128.8, 129.3 (CH, ArC), 130.1 (CH, CH=CH<sub>2</sub>), 134.6 (C<sup>q</sup>, ArC), 172.6 (C<sup>q</sup>, C2), 180.2 (C<sup>q</sup>, C4).

**4-(2'-Methylallyloxy)-5-phenyl-(5H)-furan-2-on 119b**

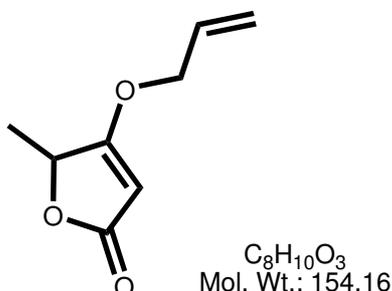
Farbloses Öl (95 mg, 42 %) nach AAV3 aus (*rac*)-Mandelsäure-(2'-methylallyl)ester (206 mg, 1.0 mmol).

$R_f = 0.22$  (*n*-Hexan / Essigsäureethylester, 4:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3118 (w), 3066 (w), 3034 (w), 2937 (w), 1750 (s), 1624 (s), 1496 (m), 1454 (m), 1376 (w), 1331 (m), 1267 (m), 1151 (m), 1043 (w), 1023 (m), 988 (m), 894 (m), 802 (m), 768 (m), 698 (s),

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 1.56 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.36 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.86 (s, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 4.88 (s, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.11 (s, 1 H, H<sub>3</sub>), 5.63 (s, 1 H, H<sub>5</sub>), 7.25-7.33 (m, 5 H, Ph),

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 18.8 (CH<sub>3</sub>), 76.2 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 80.3 (CH, C5), 88.7 (CH, C3), 114.9 (CH<sub>2</sub>, =CH<sub>2</sub>), 126.4, 128.9, 129.2 (CH, ArC), 134.1 (C<sup>q</sup>, ArC), 137.9 (C<sup>q</sup>, CMe=CH<sub>2</sub>), 172.4 (C<sup>q</sup>, C2), 180.2 (C<sup>q</sup>, C4).

**4-Allyloxy-5-methyl-(5H)-furan-2-on 119c**

Farbloses Öl (54 mg, 35 %) nach AAV3 aus (*rac*)-Milchsäureallylester.

$R_f = 0.4$  (Diethylether / *n*-Pentan, 2:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3118 (w), 2986 (w), 2936 (w), 1753 (s), 1630 (s), 1452 (m), 1350 (m), 1269 (m), 1235 (m), 1163 (m), 1084 (m), 975 (m), 961 (m), 806 (m),

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 1.47 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.56 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.84 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H, H5), 5.01 (s, 1 H, H3), 5.38 (dd,  $J_{\text{cis}}$  = 10.5 Hz,  $J_{\text{gem}}$  = 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.42 (dd,  $J_{\text{trans}}$  = 17.4 Hz,  $J_{\text{gem}}$  = 1.0 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.93-6.01 (m, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>),

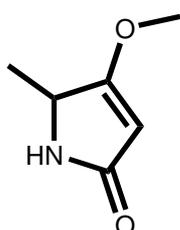
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 17.8 (CH<sub>3</sub>), 73.1 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 75.4 (CH, C5), 88.7 (CH, C3), 120.0 (CH<sub>2</sub>, CH=CH<sub>2</sub>), 130.9 (CH, CH=CH<sub>2</sub>), 172.5 (C<sup>q</sup>, C2), 182.0 (C<sup>q</sup>, C4).

### 13.6 Synthese von Tetramaten mit **100**

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur dreistufigen Synthese von Tetramaten 123 (AAV4)*

In einem geschlossenen Reaktionsgefäß werden Ylid **100** (0.5 mmol), abs. THF (4 mL) und das entsprechende Aminosäureestersalz **120** (0.5 mmol), durch Bestrahlen mit Mikrowellen erhitzt (30 min, 90 °C, CEM Discover). Das immobilisierte Phosphoniumsalz **121** wird gründlich mit THF (3 x 10 mL), Toluol (3 x 10 mL) und DCM (3 x 10 mL) gewaschen und anschließend unter reduziertem Druck getrocknet. Anschließend wird das Harz in DCM (4 mL) resuspendiert und mit 0.5 mmol (0.075 mL) DBU versetzt. Die Mischung wird 60 Minuten bei RT geschüttelt, filtriert und mit DCM (2 x 10 mL), THF (3 x 10 mL) und Toluol (3 x 10 mL) gewaschen. Das so erhaltene Phosphorylid **122** wird unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit in abs. THF (4 mL) suspendiert und mittels Mikrowellen erhitzt (30 min, 90 °C, CEM Discover). Das Harz wird filtriert und mit abs. THF (20 mL) gewaschen. Nach dem Einengen der vereinigten Filtrate verbleiben die Tetramate **123** als weiße Feststoffe. Eine weitere Reinigung ist meist nicht erforderlich.

#### 4-Methoxy-5-methyl-1H-pyrrol-2(5H)-on 123a



C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 127,14

Weißer Feststoff (70 mg, 54 %) nach AAV4 mit Alaninmethylesterhydrochlorid (139 mg, 1.0 mmol).

$R_f = 0.21$  (Essigester),

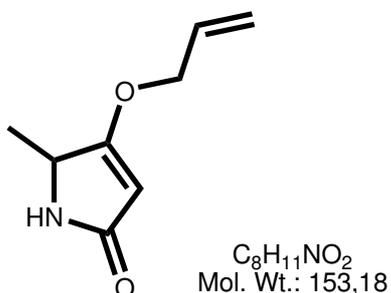
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3199 (b), 3103 (m), 3065 (w), 3023 (w), 2989 (w), 2947 (w), 2903 (w), 2850 (w), 1658 (s), 1615 (s), 1453 (m), 1374 (w), 1355 (m), 1320 (w), 1231 (s), 1216 (m), 1177 (w), 1124 (m), 1096 (w), 1049 (w), 989 (s), 944 (m), 827 (s), 727 (m), 679 (m),

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 1.29 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.05 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1 H, H5), 4.96 (s, 1 H, H3), 6.31 (br s, 1 H, NH),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 53.7 (CH, C5), 58.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 92.8 (CH, C3), 174.2 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C2), 179.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C4),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$ : C, 56.68; H, 7.13; N, 11.02. Gefunden: C, 56.53; H, 7.24; N, 11.15.

#### 4-Allyloxy-5-methyl-1H-pyrrol-2(5H)-on 123b



Weißer Feststoff (85 mg, 56 %) nach AAV4 mit Alaninallyesterhydrotosylat (301 mg, 1.0 mmol).

$R_f = 0.22$  (Essigester),

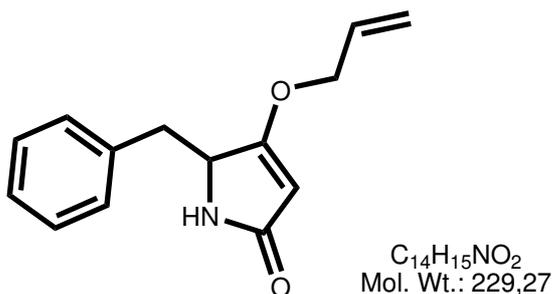
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3267 (b), 3104 (w), 2980 (w), 2935 (w), 2881 (w), 1663 (s), 1614 (s), 1545 (w), 1455 (w), 1385 (w), 1331 (m), 1324 (s), 1217 (s), 1161 (w), 1123 (w), 1063 (w), 1012 (w), 980 (s), 925(m), 821 (m), 720 (w), 684 (w),

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 1.33 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 4.09 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1 H, H5), 4.45 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.99 (s, 1 H, H3), 5.29 (dd,  $J_{\text{cis}} = 10.3$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.34 (dd,  $J_{\text{trans}} = 17.1$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.89-6.01 (m, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.62 (br s, 1 H, NH),

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 53.1 (CH, C5), 71.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 93.5 (CH, C3), 119.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 130.18 (CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 173.0 ( $\text{C}^q$ , C2), 177.9 ( $\text{C}^q$ , C4),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$ : C, 62.73; H, 7.24; N, 9.14. Gefunden: C, 62.64; H, 7.10; N, 9.01.

#### 4-Allyloxy-5-benzyl-1H-pyrrol-2(5H)-on 123c



Weißer Feststoff (69 mg, 60 %) nach AAV4 aus Phenylalaninallylesterhydrotosylat (377 mg, 1.0 mmol).

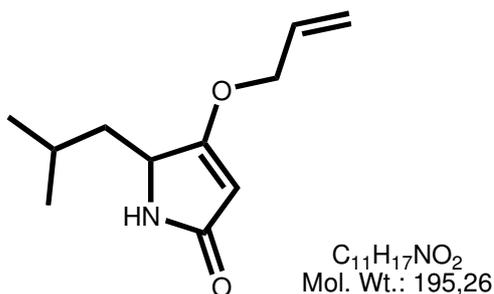
$R_f$  = 0.22 (Essigester),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3242 (b), 3086 (w), 3062 (w), 3029 (w), 2928 (w), 2837 (w), 1676 (s), 1613 (s), 1496 (m), 1454 (m), 1381 (w), 1355 (w), 1324 (s), 1212 (s), 1195 (s), 1123 (w), 1095 (w), 1033 (w), 980 (s), 953 (m), 806 (s), 756 (w), 738 (m), 698 (s),

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 2.62 (dd,  $J$  = 13.6, 9.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.17 (dd,  $J$  = 13.6, 3.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 (dd,  $J$  = 9.0, 3.6 Hz, 1 H, H5), 4.38-4.50 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.94 (s, 1 H, H3), 5.33 (dd,  $J_{\text{cis}}$  = 10.5 Hz,  $J_{\text{gem}}$  = 1.2 Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.38 (dd,  $J_{\text{trans}}$  = 17.4 Hz,  $J_{\text{gem}}$  = 1.2 Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.71-5.79 (b, 1 H, NH), 5.91-6.01 (m, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 38.6 ( $\text{CH}_2$ ), 58.7 (CH, C5), 71.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 94.7 (CH, C3), 119.4 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 126.9, 128.6, 129.1 (CH, ArC), 131.0 (CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 136.5 ( $\text{C}^q$ , ArC), 173.7 ( $\text{C}^q$ , C2), 175.9 ( $\text{C}^q$ , C4),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C, 73.34; H, 6.59; N, 6.11. Gefunden: C, 73.13; H, 6.45; N, 6.02.

**4-Allyloxy-5-isobutyl-1H-pyrrol-2-(5H)-on 123d**

Weißer Feststoff (117 mg, 60 %) nach AAV4 mit Leucinallyesterhydrotosylat (343 mg, 1.0 mmol).

$R_f = 0.21$  (Essigester),

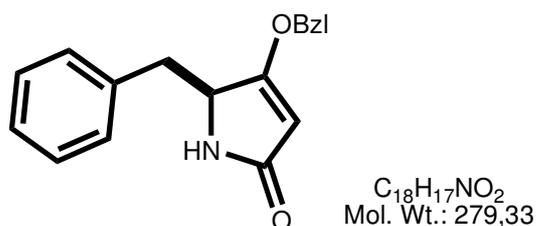
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3189 (b), 3068 (w), 2957 (m), 2932 (m), 2869 (w), 1666 (s), 1610 (s), 1465 (w), 1422 (w), 1382 (m), 1368 (w), 1352 (m), 1330 (s), 1271 (w), 1211 (s), 1169 (w), 1140 (w), 1101 (w), 1035 (w), 981 (s), 953 (m), 926 (s), 856 (w), 808 (s), 743 (w), 725 (m), 665 (w),

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6 H, Me), 1.36-1.44 (m, 1 H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.67-1.75 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 4.12 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1 H, H5), 4.48 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H,  $OCH_2$ ), 5.05 (s, 1 H, H3), 5.26 (dd,  $J_{cis} = 10.1$  Hz,  $J_{gem} = 1.4$  Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 5.32 (dd,  $J_{trans} = 17.1$  Hz,  $J_{gem} = 1.4$  Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 5.88-5.99 (m, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 6.57 (br s, 1 H, NH),

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 21.9 ( $CH_3$ ), 22.8 ( $CH_3$ ), 25.5 ( $CH(CH_3)_2$ ), 42.7 ( $CH_2$ ), 56.87 (CH, C5), 72.2 ( $OCH_2$ ), 93.2 (CH, C3), 119.7 ( $CH=CH_2$ ), 130.8 ( $CH=CH_2$ ), 174.6 ( $C^q$ , C2), 178.4 ( $C^q$ , C4).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Eintopf-Synthese von Tetramaten 123 (AAV5)**

Polymer-gebundenes Ketenylditriphenylphosphoran **100** (1.7 g, 2.0 mmol) wird in THF (10 mL) suspendiert und nach 10 Minuten Quellen mit dem jeweiligen Aminosäureestersalz **124** (1 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend 14 h lang bei 60 °C geschüttelt. Nach Filtration und Waschen des Harzes mit THF (2 x 10 mL), DCM (2 x 10 mL) und MeOH (2 x 10 mL) werden die vereinten Filtrate bei reduziertem Druck eingengt und falls notwendig mittels Säulenchromatographie gereinigt.

**(5*S*)-5-Benzyl-4-benzyloxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on 123e**

Weißer Feststoff (140 mg, 50 %) nach AAV5 mit (*S*)-Phenylalaninbenzylesterhydrotosylat (420 mg, 1 mmol).

$R_f = 0.25$  (Essigester),

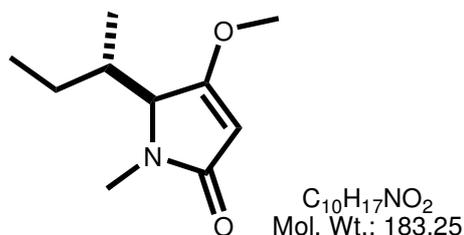
$[\alpha]_D^{25} = -13.2^\circ$  ( $c = 0.7$ , MeOH)

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3222 (b), 3063 (w), 3030 (w), 2925 (w), 1681 (s), 1617 (s), 1585 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1394 (w), 1331 (s), 1219 (s), 1134 (m), 1076 (s), 955 (m), 914 (w), 873 (w), 804 (s), 736 (s), 696 (s),

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 2.60 (dd,  $J = 13.5, 8.9$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.14 (dd,  $J = 13.5, 3.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1 H, H5), 4.87 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 4.92 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 4.98 (s, 1 H, H3), 5.84 (br s, 1 H, NH) 7.09-7.38 (m, 10 H, ArH),

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 38.5 (CH<sub>2</sub>), 58.7 (CH, C5), 73.2 (OCH<sub>2</sub>), 95.1 (CH, C3), 126.9, 127.8, 128.6, 128.7, 128.8, 129.1 (CH, ArC), 134.6, 136.4 (C<sup>q</sup>, ArC), 172.5 (C<sup>q</sup>, C2), 176.0 (C<sup>q</sup>, C4),

HR-MS: Gefunden 279.12590. Berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> 279.12593.

**(5*S*,6*S*)-5-*s*-Butyl-4-methoxy-1-methyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on 123f**

Farbloses Öl (99 mg, 60 %) nach AAV5 mit (*S,S*)-N-Me-Ile-OMe·HCl (196 mg, 1.0 mmol).

$R_f = 0.18$  (Essigester),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2964 (m), 2936 (w), 2875 (m), 1683 (s), 1621 (s), 1457 (m), 1423 (m), 1380 (w), 1362 (s), 1336 (m), 1231 (s), 1174 (w), 1136 (w), 1066 (s), 1016 (w), 990 (m), 939 (w), 905 (m), 802 (s), 713 (m), 688 (m),

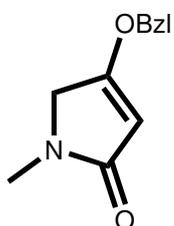
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.67 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27-1.52 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.76-1.85 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.79 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.67 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H, H5), 4.98 (s, 1 H, H3),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 12.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 35.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 57.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.7 (CH, C5), 94.8 (CH, C3), 171.9 ( $\text{C}^q$ , C2), 175.3 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 183 (20) [ $\text{M}^+$ ], 152 (5), 126 (100), 112 (10), 98 (5), 85 (5), 42 (5),

HR-MS: Gefunden 183.12588. Berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  183.12593.

#### 4-(Benzyloxy)-1-methyl-pyrrol-2(5H)-on **123g**



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$   
Mol. Wt.: 203,24

Weißer Feststoff (337 mg, 83 %) nach AAV5 aus Sarcosinbenzylesterhydrotosylat (630 mg, 2 mmol).

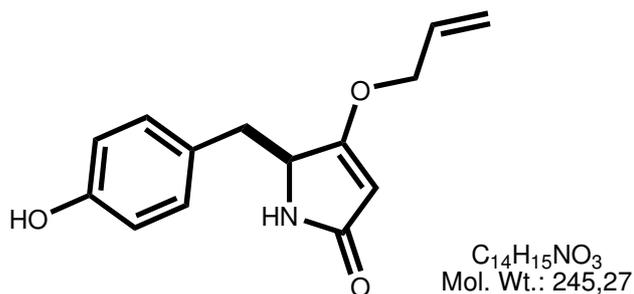
$R_f = 0.23$  (Essigester),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3032 (w), 2920 (w), 1675 (s), 1616 (s), 1454 (m), 1421 (w), 1392 (w), 1337 (s), 1218 (m), 1206 (m), 1137 (w), 1123 (w), 1015 (m), 968 (m), 937 (w), 906 (w), 799 (m), 734 (m), 696 (s), 679 (m),

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 2.89 (s, 3 H,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.81 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.89 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.07 (s, 1 H, H3), 7.37-7.08 (m, 5 H, ArH),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 203 (18) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100),

HR-MS: Gefunden 203.09469. Berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  203.09463.

**(5*S*)-5-(*p*-Hydroxybenzyl)-4-allyloxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on 123h**

Weißer Feststoff (98 mg, 40 %) nach AAV5 mit (*S*)-Tyrosinallyesterhydrotosylat (410 mg, 1 mmol).

$R_f = 0.18$  (Essigester),

$[\alpha]_D^{23} = +2.4^\circ$  ( $c = 0.34$ , MeOH),

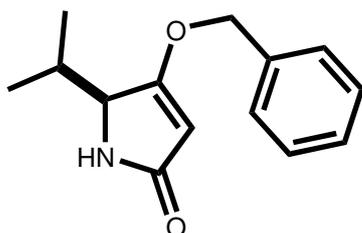
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3149 (b), 3018 (w), 2949 (w), 2911(w), 2824 (w), 1651 (s), 1610 (s), 1592 (s), 1516 (m), 1455 (w), 1388 (m), 1334 (m), 1274 (m), 1247 (m), 1238 (m), 1217 (m), 1194 (m), 1170 (m), 1102 (m), 1085 (m), 1012 (w), 980 (m), 964 (m), 921 (w), 874 (w), 850 (w), 809 (s), 803 (s), 725 (m), 715 (w),

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 2.89 (dd,  $J = 10.8, 7.8$  Hz, 1 H,  $CH_2$ ), 3.08 (dd,  $J = 10.8, 2.9$  Hz, 1 H,  $CH_2$ ), 4.22 (m, 1 H, H5), 4.40-4.50 (m, 2 H,  $OCH_2$ ), 4.94 (s, 1 H, H3), 5.32 (dd,  $J_{cis} = 12.7$  Hz,  $J_{gem} = 0.9$  Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 5.36 (dd,  $J_{trans} = 18.5$  Hz,  $J_{gem} = 0.9$  Hz, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 5.95 (m, 1 H,  $CH=CH_2$ ), 6.37 (br s, 1 H, NH), 6.65 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, ArH), 6.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, ArH), 7.99 (s, 1 H, OH),

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 37.2 ( $CH_2$ ), 59.1 (CH, C5), 72.1 ( $OCH_2$ ), 93.4 (CH, C3), 115.5 (CH, ArC), 119.5 ( $=CH_2$ ), 126.5 ( $C^q$ , ArC), 130.9 (CH, ArC), 132.7 (CH,  $CH=CH_2$ ), 156.8 ( $C^q$ , ArC), 172.1 ( $C^q$ , C2), 176.6 ( $C^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 245 (18) [ $M^+$ ], 139 (45), 107 (100), 98 (22), 41 (19),

HR-MS: Gefunden 245.10522. Berechnet für  $C_{14}H_{15}NO_3$  245.10519.

**(5*S*)-4-(Benzyloxy)-5-isopropyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on 123i**

$C_{14}H_{17}NO_2$   
Mol. Wt.: 231,29

Weißer Feststoff (52 mg, 45 %) nach AAV5 mit (*S*)-Valinbenzylesterhydrotosylat (190 mg, 0.5 mmol).

$R_f = 0.26$  (Essigester),

$[\alpha]_D^{25} = -7.15$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ ),

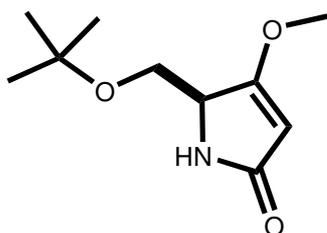
IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3186 (b), 3068 (w), 2963 (w), 2933 (w), 2875 (w), 1666 (s), 1616 (s), 1499 (w), 1464 (w), 1455 (w), 1401 (w), 1385 (m), 1370 (w), 1333 (s), 1306 (m), 1223 (m), 1207 (s), 1135 (w), 1103 (w), 1081 (w), 1039 (w), 1004 (w), 970 (m), 952 (m), 913 (m), 846 (w), 805 (s), 760 (m), 742 (s), 695 (s), 665 (w),

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.73 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $CHCH_3$ ), 0.96 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $CHCH_3$ ), 2.04 – 2.09 (m, 1 H,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.98 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H, C5), 4.86 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H,  $OCH_2$ ), 4.91 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H,  $OCH_2$ ), 5.03 (s, 1 H, H3), 6.67 (br s, 1 H, NH), 7.2 – 7.34 (m, 5 H, ArH),

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 15.2 ( $CHCH_3$ ), 19.5 ( $CHCH_3$ ), 29.4 ( $CH(CH_3)_2$ ), 62.9 (CH, C5), 73.1 ( $OCH_2$ ), 95.4 (CH, C3), 127.8, 128.2, 128.8 (CH, ArC), 134.9 ( $C^q$ , ArC), 171.6 ( $C^q$ , C2), 176.3 ( $C^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 231 (10) [ $M^+$ ], 189 (26), 140 (7), 132 (8), 91 (100),

HR-MS: Gefunden 231.12597. Berechnet für  $C_{14}H_{17}NO_2$  231.12593.

**5-(*t*-Butyloxymethylen)-4-methoxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on 123j**

$C_{10}H_{17}NO_3$   
Mol. Wt.: 199,25

Weißer Feststoff (20 mg, 10 %) nach AAV5 mit H-Ser(OtBu)-OMe·HCl (210 mg, 1 mmol).

$R_f = 0.35$  (Essigester),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3164 (b), 3110 (w), 3075 (w), 3010 (w), 2977 (w), 2921(w), 2872 (w), 2851 (w), 1692 (s), 1624 (s), 1470 (w), 1455 (m), 1355 (m), 1340 (s), 1292 (w), 1262 (w), 1231 (s), 1292 (m), 1176 (m), 1170 (m), 1105 (m), 1083 (s), 1028 (w), 1004 (m), 983 (w), 954 (m), 900 (w), 862 (m), 827 (s), 754 (w), 713 (m),

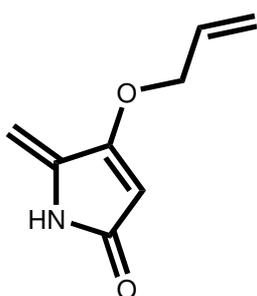
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 1.11 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.11 (dd,  $J = 9.3, 8.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 (dd,  $J = 8.8, 3.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (s, 3 H, OMe), 4.08 (dd,  $J = 9.3, 3.4$  Hz, 1 H, H5), 4.97 (s, 1 H, H3), 5.89 (br s, 1 H, NH),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 58.1 (OMe), 58.3 (CH, C5), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 73.5 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{CMe}_3$ ), 94.4 (CH, C3), 173.8 ( $\text{C}^q$ , C2), 175.3 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 199 (5) [ $\text{M}^+$ ], 169 (10), 143 (10), 126 (15), 113 (100), 98 (12), 69 (10), 57 (55), 41 (25),

HR-MS: Gefunden 199.12080. Berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  199.12084.

#### 4-Allyloxy-5-methylen-1H-pyrrol-2-on **123k**



$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$   
Mol. Wt.: 151,16

Weißer Feststoff (48 mg, 32 %) nach AAV5 mit Serinallyesterhydrotosylat (0.32 g, 1 mmol).

$R_f = 0.52$  (Essigester),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3162 (br), 3094 (m), 3022 (w), 3010 (w), 2930 (w), 2880 (w), 1691 (s), 1649 (s), 1594 (s), 1461 (w), 1434 (w), 1390 (w), 1348 (m), 1312 (m), 1253 (w), 1230 (s), 1196 (s), 998 (w), 984 (m), 943 (s), 849 (m), 820 (s), 742 (w), 697 (w), 672 (m),

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.49 (dt,  $J = 5.6, 1.5$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.76-4.80 (m, 1 H,  $\text{CH}_2=\text{C5}$ ), 5.00 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2=\text{C5}$ ), 5.10 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, H3), 5.32 (dd,  $J_{\text{cis}} = 10.5$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.38 (dd,  $J_{\text{trans}} = 18.8$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.91-6.04 (m, 1 H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 8.24 (b, 1 H, NH),

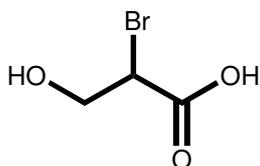
$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 71.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 92.6 ( $\text{CH}_2=\text{C5}$ ), 94.3 (CH, C3), 119.5 ( $=\text{CH}_2$ ), 129.9 (CH,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 139.5 ( $\text{C}^q$ , C5), 164.6 ( $\text{C}^q$ , C2), 172.0 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 151 (25) [ $\text{M}^+$ ], 136 (10), 123 (20), 82 (40), 69 (45), 55 (25), 41 (100),

HR-MS: Gefunden 151.06326. Berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$  151.06333.

### 13.7 Synthese von Glycidestern und ihre Anknüpfung an Wang-Harz

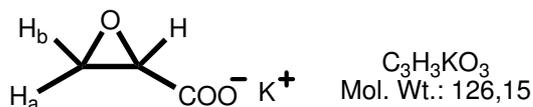
#### (D,L)-2-Bromo-3-hydroxypropionsäure **126**<sup>[83]</sup>



$\text{C}_3\text{H}_5\text{BrO}_3$   
Mol. Wt.: 168,97

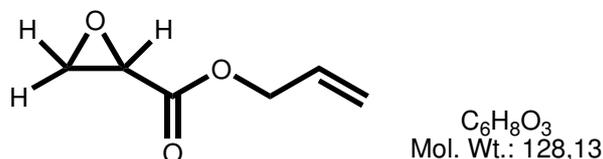
(*R,S*)-Serin **125** (10.5 g, 99.9 mmol) und KBr (41.6 g, 349.7 mmol, 3.5 äq.) werden in HBr (2M, 105 mL) gelöst und auf  $-12^\circ\text{C}$  abgekühlt. Unter einem leichten Stickstoffstrom wird zur Lösung in kleinen Portionen  $\text{NaNO}_2$  (7.5 g, 109.9 mmol, 1.1 äq.) gegeben. Dabei ist darauf zu achten, dass die Zugabe von  $\text{NaNO}_2$  erst nach Entfärbung der braunen Lösung und dem Ende der Stickstoffentwicklung erfolgt. Die Zugabe des  $\text{NaNO}_2$  dauert auf diese Weise etwa 3.5 Stunden. Im Anschluss wird die hellgelbe Lösung für weitere 3 Stunden bei  $-12^\circ\text{C}$  gerührt. Über Nacht lässt man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen. Die klare grünliche Lösung wird mit Diethylether (6 x 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknung im HV wird **126** als hellgelbes Öl (15.5 g, 92 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.86 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H, H3), 4.39 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1 H, H2).

**Kalium-2-oxirancarboxylat 127**<sup>[83]</sup>

**126** (14.6 g, 86.9 mmol) wird unter Argon in abs. Methanol (118 mL) gelöst und auf  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu dieser gelblichen Lösung wird über einen Tropftrichter eine methanolische KOH-Lösung (12.1 KOH, 2.1 eq, 71 mL MeOH) langsam zugetropft. Über Nacht lässt man die Suspension auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmen. Die Neutralität der Lösung zeigt das Ende der Reaktion an. Die weiße Suspension wird auf  $-12\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und kalt filtriert (zur Entfernung des entstandenen KBr), das farblose Filtrat wird im Vakuum bei  $25\text{ }^\circ\text{C}$  auf ein Viertel eingengt. Durch Zugabe von 500 mL Diethylether wird ein weißer Feststoff ausgefällt. Die Lösung wird kalt filtriert. Man erhält **127** (10.9 g, 99 %) als weißes Pulver.

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ (ppm) = 2.77 (dd,  $J = 5.6, 1.4$  Hz, 1H, H3), 2.93 (dd,  $J = 5.6, 4.9$  Hz, 1H, H3b), 3.35 (dd,  $J = 4.9, 1.4$  Hz, 1H, H2).

**Allyl-2-oxirancarboxylat 128a**

Allylbromid (6.0 mL, 69.7 mmol, 1.1 eq) wird zusammen mit 18-Krone-6 (22.1 g, 83.7 mmol, 1.32 eq) unter Argon in Acetonitril (150 mL) gelöst. Nach Zugabe von **127** (10.4 g, 63.4 mmol) wird die hellgelbe Lösung 4 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Anschluss filtriert und das Filtrat im Vakuum auf ein Viertel seines Volumens eingengt. Durch Zugabe von Diethylether (400 mL) lässt sich das durch 18-Krone-6 komplexierte KBr ausfällen. Das hellgelbe Filtrat wird wiederum eingengt und erneut mit Diethylether (300 mL) versetzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel destillativ entfernt und der Rückstand mittels Destillation im Kugelrohr gereinigt. Dabei erhält man eine farblose Flüssigkeit (6.1 g, 75 %).

$R_f = 0.46$  (*n*-Hexan / Essigester, 4:1),

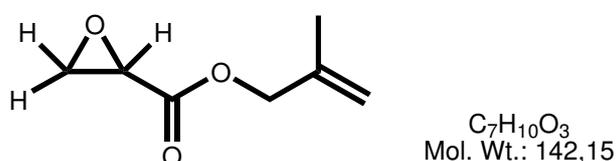
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 2.91 (dd,  $J = 6.5, 4.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.95 (dd,  $J = 6.5, 2.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43 (dd,  $J = 4.1, 2.5$  Hz, 1 H,  $\text{CHCO}_2$ ), 4.65 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H,

OCH<sub>2</sub>), 5.25 (dd,  $J_{\text{cis}} = 10.4$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1.3$  Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.32 (dd,  $J_{\text{trans}} = 17.2$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 1.3$  Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.90 (m, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 46.2 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CHCO), 66.0 (OCH<sub>2</sub>), 119.1 (=CH<sub>2</sub>), 131.2 (CH=CH<sub>2</sub>), 168.8 (C<sup>q</sup>, CO).

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 128 (10) [M<sup>+</sup>], 85 (25), 72 (100), 71 (60), 55 (20), 44 (35), 43 (100).

### 2'-Methylallyl-2-oxirancarboxylat **128b**



2-Methylallylbromid (2.5 mL, 25.1 mmol, 1.1 eq) wird zusammen mit 18-Krone-6 (7.9 g, 30.1 mmol, 1.32 eq) unter Argon in Acetonitril (55 mL) gelöst. Nach Zugabe von **127** (3.7g, 22.8 mmol) wird die hellgelbe Lösung 5 Stunden bei RT gerührt. Die Lösung wird im Anschluss filtriert und das Filtrat im Vakuum auf ein Viertel seines Volumens eingengt. Durch Zugabe von Diethylether (200 mL) lässt sich das durch 18-Krone-6 komplexierte KBr ausfällen. Das hellgelbe Filtrat wird wiederum eingengt und erneut mit Diethylether (200 mL) versetzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Vakuumdestillation im Kugelrohr gereinigt. Man gewinnt **128b** als farblose Flüssigkeit (2.2 g, 68 %).

$R_f = 0.49$  (*n*-Hexan / Essigester, 4:1),

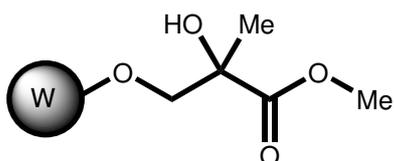
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 1.75 (ddd,  $J = 1.6, 0.9, 0.5$  Hz, 3 H, H7), 2.93 (dd,  $J = 6.5, 4.0$  Hz, 1 H, H1b), 2.97 (dd,  $J = 6.5, 2.5$  Hz, 1 H, H1a), 3.43 (dd,  $J = 4.0, 2.5$  Hz, 1 H, H2), 4.58 (m, 2 H, H4), 4.95 (m, 1 H, H6a), 4.98 (m, 1 H, H6b),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 19.4 (CH<sub>3</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 47.3 (CHCO<sub>2</sub>), 68.0 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>), 113.8 (CH<sub>2</sub>, =CH<sub>2</sub>), 139.1 (C<sup>q</sup>, C=CH<sub>2</sub>), 168.9 (C<sup>q</sup>, CO),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 142 (15) [M<sup>+</sup>], 99 (10), 72 (90), 71 (70), 55 (100), 43 (75).

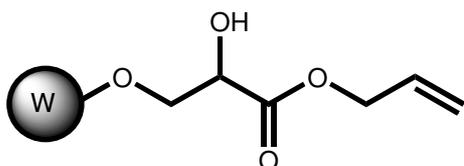
**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anknüpfung von Glycidestern 128 ans Harz (AAV6)**

Wang-Harz **129** (500 mg, Beladung: 2.9 mmol) wird in einem Mikrowellen-Reaktionsgefäß mit DMF (2.9 mL) versetzt und unter Rühren 15 min lang bei RT gequollen. Nach Zugabe des entsprechenden Glycidesters **128** (2.9 mmol, 2 eq) und von LiClO<sub>4</sub> (484 µL, 3M in Essigester, 1.45 mmol, 1 eq) wird das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und 30 min lang in der Mikrowelle auf 85 °C erhitzt. Anschließend wird nochmals LiClO<sub>4</sub> (484 µL, 3M in Essigester, 1.45 mmol, 1 eq) zugegeben und erneut durch Bestrahlen mit Mikrowellen für 30 min lang auf 85 °C erwärmt. Danach wird das Harz jeweils dreimal mit 10 mL DMF, Methanol, THF und DCM gewaschen und anschließend unter Vakuum bei 50 °C getrocknet.

**Immobilisierter 2-Hydroxy-2-methylpropansäuremethylester 130a**

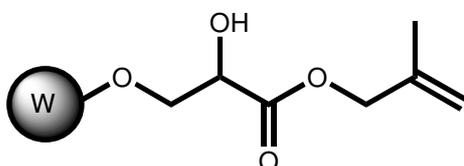
Synthetisiert nach AAV6 mit Methyl-2-methyl-2-oxirancarboxylat (307 µL, 2.90 mmol).

IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3450 (br), 1733 (s).

**Immobilisierter 2-Hydroxypropansäureallylester 130b**

Synthetisiert nach AAV6 mit **128a** (338 µL, 2.90 mmol).

IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3452 (br), 1730 (s).

**Immobilisierter 2-Hydroxypropansäure-(2'-methyl)allylester 130c**

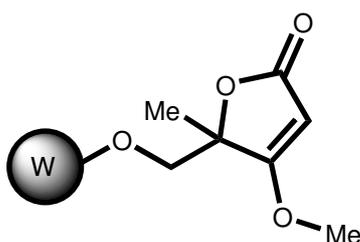
Synthetisiert nach AAV6 mit **128b** (393  $\mu\text{L}$ , 2.90 mmol).

IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3447 (br), 1732 (s).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von immobilisierten Tetronaten 131 (AAV7):**

Die goldbraun gefärbten, polymer-gebundenen  $\alpha$ -Hydroxyester **130** werden in THF (10 mL) für 10 min bei Raumtemperatur gequollen, dann unter Argon mit Ketenylidetriphenylphosphoran **21** (570 mg, 1.9 mmol, 1.3 eq) und einer Spatelspitze Benzoessäure versetzt und 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtration und Waschen des Harzes mit jeweils dreimal 10 mL THF, Diethylether, Methanol und DCM wird das gelbbraune Harz unter Vakuum getrocknet.

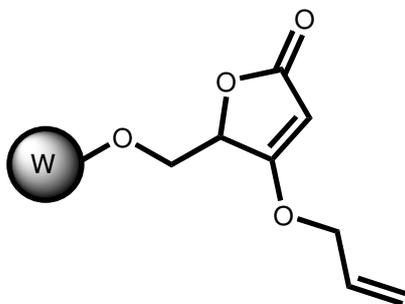
**Immobilisiertes 5-Hydroxymethyl-4-methoxy-5-methyl-furan-2(5H)-on 131a**



Synthetisiert nach AAV7 aus polymer-gebundenem 2-Hydroxy-2-methylpropansäuremethylester **130a**.

IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1732 (s), 1625 (s).

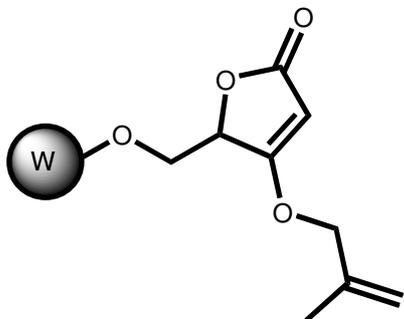
**Immobilisiertes 5-Hydroxymethyl-4-allyloxy-furan-2(5H)-on 131b**



Synthetisiert nach AAV7 aus **130b**.

IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1722 (s), 1621 (s).

### Immobilisiertes 5-Hydroxymethyl-4-(2'methyl)allyloxy-furan-2(5H)-on **131c**



Synthetisiert nach AAV7 aus polymer-gebundenem **130c**.

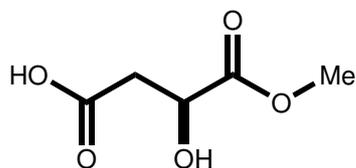
IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ =1725 (s), 1617 (s).

## 13.8 Festphasensynthese von Tetronaten über Äpfelsäuremonoester

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Äpfelsäuremonoestern **134** (AAV8)

Zu L-Äpfelsäure **132** (10.6 g, 79.2 mmol) wird bei RT Trifluoressigsäureanhydrid (45 mL) gegeben. Nach 40 Minuten Rühren wird das überschüssige Trifluoressigsäureanhydrid destillativ entfernt (Badtemperatur  $<30^{\circ}\text{C}$ ). Der weiße kristalline Rückstand **133** wird mit 45 mL abs. Alkohol versetzt und 2 Stunden lang gerührt. Nach dieser Zeit wird eingengt und das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

### (2S)-2-Hydroxybernsteinsäure-1-methylester **134a**



$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_5$   
Mol. Wt.: 148,11

Weißer Feststoff (3.3 g, 86 %) synthetisiert nach AAV8 aus Äpfelsäure **132** (3.5 g, 26.3 mmol) und abs. Methanol (15 mL).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.0$  (c=1, MeOH) [Lit.,<sup>[164]</sup> -15.6 (c=1.33, MeOH)],

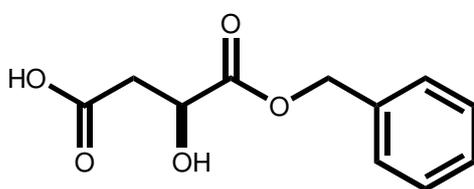
Schmp. 70-72 °C (Lit.<sup>[164]</sup> 70-71 °C),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3449 (b), 2948 (b), 1714 (s), 1411 (w), 1270 (w), 1173 (m), 1102 (m), 1036 (w), 997 (w), 943 (w),

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 2.82 (dd,  $J$  = 16.7, 6.1 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.89 (dd,  $J$  = 16.7, 4.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3 H, OMe), 4.32 (dd,  $J$  = 6.1, 4.2 Hz, 1 H, CH),

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 35.9 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (CH), 59.2 (OMe), 168.9 (C<sup>q</sup>, C1), 175.3 (C<sup>q</sup>, C4).

**(2S)-2-Hydroxybernsteinsäure-1-benzylester 134b**



C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>  
Mol. Wt.: 224,21

Farbloses Öl (16.2 g, 91 %) nach AAV8 mit abs. Benzylalkohol (50 mL).

$R_f$  = 0.25 (Cyclohexan / Essigsäureethylester, 1:2),

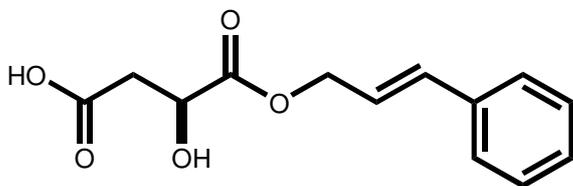
$[\alpha]_D^{25}$  = -15.3 (c=1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>[165]</sup> 16.7 (c=1.6, CHCl<sub>3</sub>) für (2R)-Enantiomer],

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3425 (b), 3067 (w), 3035 (w), 2983 (w), 2623 (w), 1726 (s), 1711 (s), 1498 (w), 1456 (w), 1399 (w), 1240 (m), 1213 (m), 1174 (m), 1102 (m), 1042 (m), 952 (w), 911 (w), 750 (m), 736 (m), 697 (s),

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 2.78 (dd,  $J$  = 16.6, 6.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.94 (dd,  $J$  = 16.6, 4.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.52 (dd,  $J$  = 6.2, 4.5 Hz, 1 H, CH), 5.17 (s, 2 H, O-CH<sub>2</sub>), 7.28-7.33 (m, 5 H, ArH),

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, TMS<sub>int</sub>, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 38.2 (CH<sub>2</sub>, C3), 67.1 (CH, C2), 67.6 (OCH<sub>2</sub>), 128.3, 128.4, 128.5 (CH, ArC), 134.8 (C<sup>q</sup>, ArC), 173.0 (C<sup>q</sup>, C4), 175.2 (C<sup>q</sup>, C1).

**(2S)-2-Hydroxybernsteinsäure-1-(3'-phenylallyl)-ester 134c**



C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>  
Mol. Wt.: 250,25

Weißer Kristalle (4.9 g, 25 %) nach AAV8 allerdings wird Zimtalkohol (10.6 g, 79.2 mmol) gelöst in 50 mL abs. THF zugegeben und anschließend unter Rühren 24 h lang auf 50 °C erhitzt.

$R_f = 0.37$  (*n*-Hexan / Essigester 1:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3402 (b), 3087 (w), 3062 (w), 3035 (w), 2871 (w), 2649 (w), 1727 (s), 1717 (s), 1695 (s), 1441 (m), 1408 (m), 1205 (s), 1110 (s), 965 (m),

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 2.83 (dd,  $J = 16.2, 6.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.94 (dd,  $J = 16.2, 4.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.52 (dd,  $J = 6.0, 4.5$  Hz, 1 H, CH), 4.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 6.20-6.31 (m, 1 H, CH=CHPh), 6.66 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H, CHPh), 7.23-7.40 (m, 5 H, ArH),

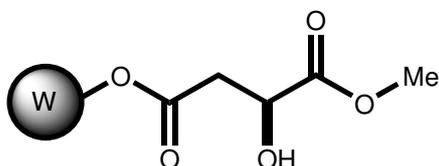
<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 38.5 (CH<sub>2</sub>, C3), 66.8 (OCH<sub>2</sub>), 67.2 (CH, C2), 122.0 (CH, C=CPh), 126.8, 128.4, 128.7 (CH, ArC), 135.5 (CH, C=CPh), 135.9 (C<sup>q</sup>, ArC), 173.0 (C<sup>q</sup>, C1), 175.8 (C<sup>q</sup>, C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 250 (21) [M<sup>+</sup>], 232 (9), 204 (6), 161 (13), 134 (29), 117 (100), 105 (6), 91 (37), 77 (19), 71 (42), 51 (20), 43 (73).

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese immobilisierter Malate 138 (AAV9)

1.0 g (Substitution: 1.2 mmol/g; 100-200 mesh; 1 % DVB) Wang-Harz **129** wird unter Argon in abs. THF (12 mL) suspendiert und für 30 Minuten gequollen. Dann werden der entsprechende Äpfelsäuremonoester **134** (2 eq, 4.8 mmol) und Triphenylphosphin (1.3 g, 4.8 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung auf -10 °C abgekühlt. Ist diese Temperatur erreicht, wird langsam DIAD (1.0 g, 4.8 mmol) in abs. THF (2.4 mL) (entspricht 2.0M Lösung) zugetropft. Über Nacht lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 14 h wird das Harz filtriert und mit THF (2 x 20 mL), DMF (2x 20 mL), DCM (3 x 20 mL), MeOH (3 x 20 mL) und Diethylether (2 x 20 mL) gewaschen. Anschließend wird das Harz im HV getrocknet.

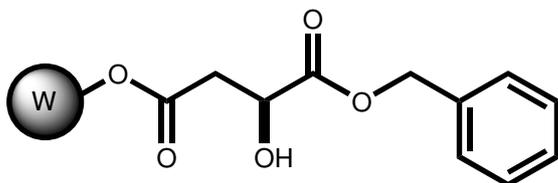
#### Immobilisierter 2-Hydroxybernsteinsäure-1-methylester 138a



Gewonnen nach AAV9 aus **134a** (360 mg, 2.4 mmol).

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3507 (br), 1736 (s), 1170 (s).

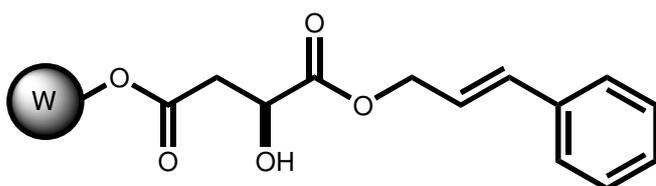
#### Immobilisierter 2-Hydroxybernsteinsäure-1-benzylester **138b**



Gewonnen nach AAV9 aus **134b** (540 mg, 2.4 mmol).

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3505 (br), 1737 (s), 1167 (s).

#### Immobilisierter 2-Hydroxybernsteinsäure-1-(3'-phenylallyl)ester **138c**



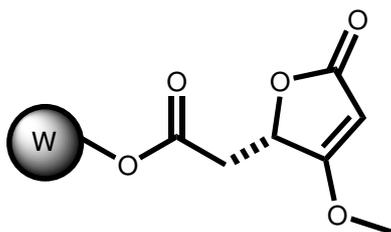
Gewonnen nach AAV9 aus **134c** (600 mg, 2.4 mmol).

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3504 (br), 1736 (s), 1168 (s).

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese immobilisierter Tetronate 139 (AAV10)*

Der polymer-gebundene  $\alpha$ -Hydroxyesters **138** (1.2 mmol) werden unter Argon in abs. THF (10 mL) suspendiert und mit Ketenylidetriphenylphosphoran **21** (480 mg, 1.6 mmol) und Benzoesäure (10 mg) versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 22 Stunden lang bei 60 °C geschüttelt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das nun hellbraune Harz mit THF (2 x 20 mL), DMF (2 x 20 mL), DCM (3 x 20 mL), MeOH (3 x 20 mL) und Diethylether (2 x 20 mL) gewaschen.

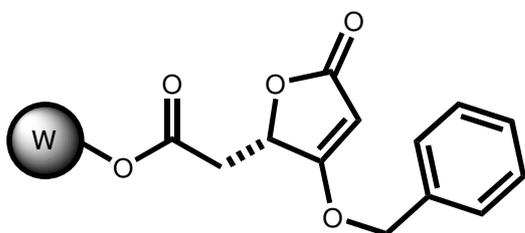
**Polymer-gebundenes 5-(Carboxymethyl)-4-methoxy-(5H)-furan-2-on 139a**



Erhalten nach AAV10 aus immobilisiertem 2-Hydroxybernsteinsäure-1-methylester **138a**.

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1760 (s), 1736 (s), 1636 (s).

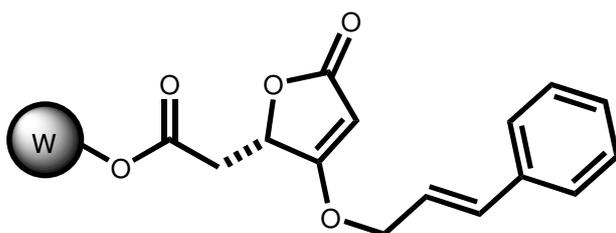
**Polymergebundenes 5-(Carboxymethyl)-4-benzyloxy-(5H)-furan-2-on 139b**



Erhalten nach AAV10 aus immobilisiertem 2-Hydroxybernsteinsäure-1-benzylester **138b**.

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1761 (s), 1738 (s), 1631 (s).

**Polymergebundenes 5-(Carboxymethyl)-4-(3'-phenylallyloxy)-(5H)-furan-2-on 139c**

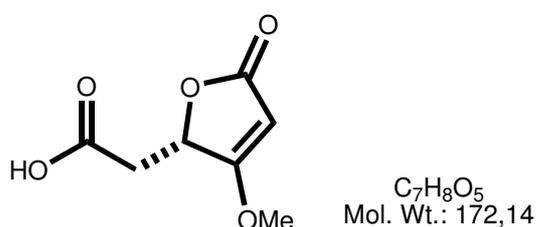


Erhalten nach AAV10 aus immobilisiertem 2-Hydroxybernsteinsäure-1-(3'-phenylallyl)ester **138c**.

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1754 (s), 1738 (s), 1629 (s).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von Tetronaten vom Harz (AAV11)**

Das ans Harz gebundene Tetronat **139** (1.2 mmol) wird unter Argon in Acetonitril (10 mL) suspendiert. Nach der Zugabe von Bismuthtriflat (196 mg, 0.3 mmol) wird die Reaktionsmischung 1 h lang in der Mikrowelle auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das gelbe Harz mit THF (2 x 20 mL), DMF (2x 20 mL), DCM (3 x 20 mL), MeOH (3 x 20 mL), Toluol (2 x 20 mL) und Diethylether (2 x 20 mL) gewaschen. Die erhaltenen Rohprodukte werden mittels Säulenchromatographie gereinigt.

**5-Carboxymethyl-4-methoxy-(5H)-furan-2-on 140a**

Farbloses Öl (113 mg, 55 %) nach AAV11 aus **139a**.

$R_f = 0.19$  (*n*-Hexan / Essigester 1:1),

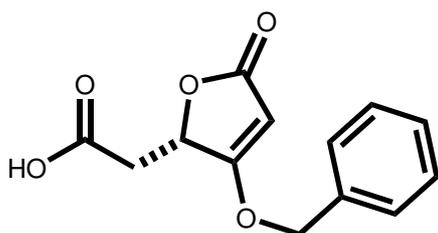
$[\alpha]_D = -8.1^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3328 (br), 3123 (w), 2949 (w), 2631 (w), 2587 (w), 1728 (s), 1626 (s), 1516 (m), 1485 (w), 1438 (w), 1402 (w), 1372 (m), 1318 (m), 1242 (m), 1223 (m), 1158 (m), 1043 (m), 1029 (m), 989 (m), 968 (w), 865 (w), 805 (m), 748 (m), 721 (m), 689 (m),

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ (ppm) = 2.56 (dd,  $J = 16.6, 8.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.91 (dd,  $J = 16.6, 3.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.74 (s, 3 H, OMe), 5.22 (ddd,  $J = 8.2, 3.8, 1.1$  Hz, 1 H, H5), 5.27 (dd,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H3),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ (ppm) = 37.7 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 60.8 (OMe), 77.2 (CH, C5), 89.6 (CH, C3), 172.6 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 175.2 ( $\text{C}^q$ , C2), 184.2 ( $\text{C}^q$ , C4).

**(5S)-4-Benzoyloxy-5-carboxymethyl-(5H)-furan-2-on 140b**



$C_{13}H_{12}O_5$   
Mol. Wt.: 248,23

Weißer Feststoff (150 mg, 50 %) nach AAV11 aus **139b**.

$R_f = 0.41$  (n-Hexan / Essigester 1:2),

Schmp. 128-130 °C,

$[\alpha]_D = -10.8^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH),

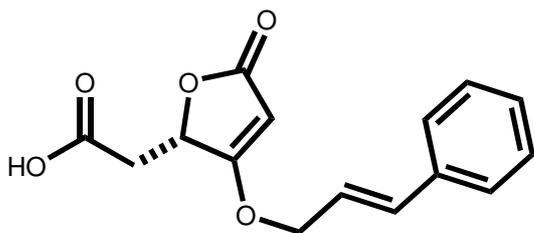
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3112 (br), 3036 (w), 2957 (w), 2631 (w), 1722 (s), 1713 (s), 1620 (s), 1584 (m), 1499 (w), 1454 (w), 1413 (w), 1396 (w), 1362 (m), 1330 (m), 1239 (m), 1179 (m), 1032 (m), 1027 (m), 985 (m), 962 (m), 874 (w), 829 (w), 805 (m), 736 (m), 729 (m), 696 (m), 675 (w), 660 (w),

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ (ppm) = 2.57 (dd,  $J = 16.5, 8.2$  Hz, 1 H,  $CH_2CO_2$ ), 2.89 (dd,  $J = 16.5, 3.8$  Hz, 1 H,  $CH_2CO_2$ ), 5.19 (s, 2 H,  $OCH_2$ ), 5.19 (dd,  $J = 8.2, 3.8$  Hz, 1 H, H5), 5.33 (s, 1 H, H3), 7.35-7.52 (m, 5 H, ArH),

$^{13}C$ -NMR (75.5 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ (ppm) = 38.1 ( $CH_2CO_2$ ), 76.1 ( $OCH_2$ ), 77.4 (CH, C5), 90.5 (CH, C3), 129.3, 129.9, 130.0 (CH, ArC), 136.0 ( $C^q$ , ArC), 172.7 ( $C^q$ , COOH), 175.2 ( $C^q$ , C2), 182.8 ( $C^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 248 (10) [ $M^+$ ], 132 (10), 91 (100), 69 (40), 65 (50), 51 (10), 43 (10), 39 (25).

**5-Carboxymethyl-4-(3'-phenylallyloxy)-(5H)-furan-2-on 140c**



$C_{15}H_{14}O_5$   
Mol. Wt.: 274,27

Farbloses Öl (63 mg, 40 %) nach AAV11 aus **139c**.

$R_f = 0.32$  (*n*-Hexan / Essigester 1:2),

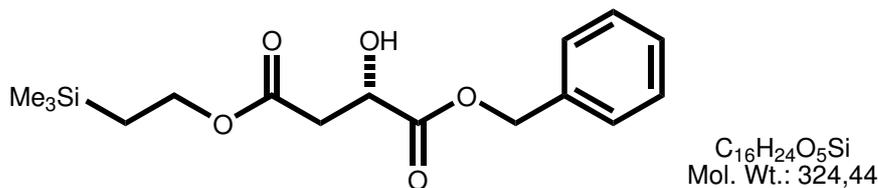
$[\alpha]_D = -12.2^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH),

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 2.65 (dd,  $J = 16.5, 8.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.93 (dd,  $J = 16.5, 3.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 4.56 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.10 (s, 1 H, H3), 5.19 (dd,  $J = 8.6, 3.5$  Hz, 1 H, H5), 5.40 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1 H,  $\text{CHPh}$ ), 5.87-6.01 (m, 1 H,  $\text{CH}=\text{CPh}$ ), 7.46-7.68 (m, 5 H, ArH),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 36.8 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 73.4 ( $\text{OCH}_2\text{C}=\text{}$ ), 75.0 (CH, C5), 89.7 (CH, C3), 120.4 (CH,  $=\text{CHPh}$ ), 128.6 (CH, ArC), 130.0 (CH,  $\text{CH}=\text{CPh}$ ), 132.1 (CH, ArC), 135.9 ( $\text{C}^q$ , ArC), 162.1 ( $\text{C}^q$ , C2), 172.0 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 179.6 ( $\text{C}^q$ , C4).

### 13.9 Synthese von Carlosischer Säure 141

#### (2S)-1-Benzyl-4-trimethylsilylethylmalat 162



Eine Lösung von Äpfelsäure-1-benzylester **134b** (2.24 g, 10.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) wird mit DMAP (50 mg) und Trimethylsilylethanol (1.57 mL, 11.0 mmol) versetzt und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dann fügt man portionsweise *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC; 2.27 g, 11.0 mmol) zu und rührt bei RT für 16 h. Der ausgefallene *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff wird über Celite filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Dabei erhält man **162** (1.61 g, 50 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$  (*n*-Hexan / Essigester, 4:1),

$[\alpha]_D^{25} = -15.9$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3451 (b), 3067 (w), 3036 (w), 2954 (w), 2897 (w), 1738 (s), 1499 (w), 1456 (w), 1412 (w), 1384 (w), 1355 (w), 1248 (s), 1215 (w), 1164 (m), 1105 (w), 1036 (m), 982 (w), 934 (w), 858 (s), 832 (s), 752 (m), 695 (s),

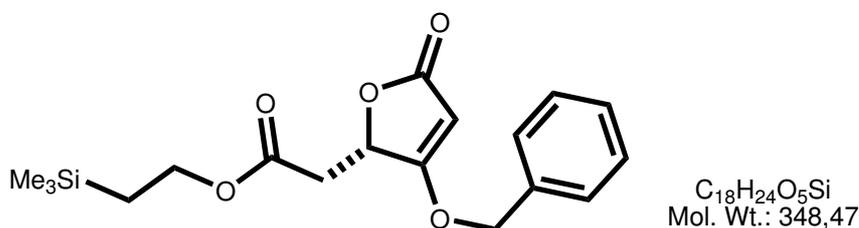
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.0 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.90-0.96 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 2.73 (dd,  $J = 16.3, 5.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 (dd,  $J = 16.3, 4.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.09-4.17 (m,

2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 4.50 (dd,  $J = 5.8, 4.7$  Hz, 1 H, H5), 5.20 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.30-7.37 (m, 5 H, ArH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = -1.6 ( $\text{SiMe}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 38.7 ( $\text{CH}_2$ , C3), 63.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 67.3 (CH, C2), 67.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 128.3, 128.5, 128.6 (CH, ArC), 135.0 ( $\text{C}^q$ , ArC), 170.5 ( $\text{C}^q$ , C4), 173.2 ( $\text{C}^q$ , C1),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Si}$ : C, 59.23; H, 7.46. Gefunden: C, 59.36; H, 7.37.

**(5S)-4-Benzoyloxy-5-trimethylsilylethylcarboxy-methyl(5H)furan-2-on 163**



**162** (650 mg, 2.0 mmol), **21** (786 mg, 2.6 mmol), und katalytische Mengen Benzoesäure werden in Benzol (15 mL) gelöst und 16 h lang unter Rückfluss bzw. 1 h lang bei 100 °C in der Mikrowelle erwärmt. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält **163** (591 mg, 85%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$  (n-Hexan / Essigester, 2:1),

$[\alpha]_D^{25} = -15.1$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3120 (w), 3066 (w), 3035 (w), 2953 (w), 2898 (w), 1760 (s), 1730 (s), 1628 (s), 1586 (w), 1499 (w), 1455(w), 1388 (w), 1362 (w), 1346 (w), 1314 (m), 1248 (s), 1232 (m), 1166 (s), 1152 (s), 1041 (s), 971 (w), 928 (w), 858 (s), 835 (s), 804 (w), 750 (s), 696 (s), 664 (w),

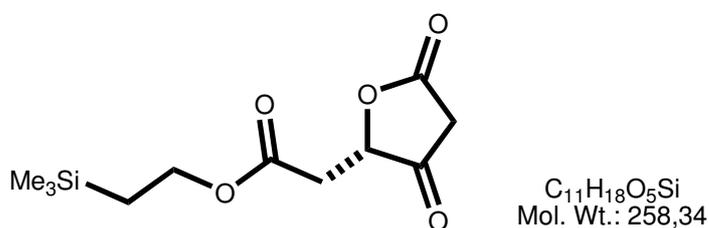
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.0 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.90-0.96 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 2.59 (dd,  $J = 16.1, 8.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 (dd,  $J = 16.1, 4.3$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.10-4.17 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CSi}$ ), 5.04 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.13 (s, 1 H, H3), 5.20 (dd,  $J = 8.1, 4.3$  Hz, 1 H, H5), 7.31-7.39 (m, 5 H, ArH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = -1.6 ( $\text{SiMe}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 63.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CCSi}$ ), 74.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 75.1 ( $\text{CH}$ , C5), 89.9 ( $\text{CH}$ , C3), 127.9, 128.8, 129.1 ( $\text{CH}$ , ArC), 133.6 ( $\text{C}^q$ , ArC), 168.8 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{CO}_2\text{TMSE}$ ), 171.7 ( $\text{C}^q$ , C2), 179.7 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 348 (7) [ $\text{M}^+$ ], 186 (7), 132 (7), 101 (6), 91 (100), 73 (75), 65 (15), 45 (20),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Si}$ : C, 62.04; H, 6.94. Gefunden: C, 62.16; H, 6.90.

### (5S)-5-Trimethylsilylethylcarboxymethyldihydrofuran-2,4-dion 164



**163** (348 mg, 1.0 mmol) wird in MeOH (20 mL) gelöst und mit 5% Pd auf Aktivkohle (25 mg) versetzt. Dann wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Wasserstoff gefüllt. Bei einem Druck von 1 atm  $\text{H}_2$  rührt man bei RT 1 h lang. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und mit MeOH (40 mL) gewaschen. Beim Einengen des Filtrats erhält man reine Tetronsäure **164** (250 mg, 99 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.24$  (*n*-Hexan / Essigester, 1:1),

$[\alpha]_D^{25} = -19.4$  ( $c = 1$ , MeOH),

Schmp. 80–81 °C,

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3126 (br), 3011 (w), 2954 (w), 2900 (w), 2693 (w), 2512 (w), 1762 (s), 1726 (s), 1618 (s), 1454 (w), 1391 (w), 1357 (w), 1334 (w), 1249 (s), 1168 (s), 1097 (w), 1064 (w), 1033 (s), 970 (w), 936 (w), 857 (s), 833 (s), 752 (s), 693 (m), 666 (w),

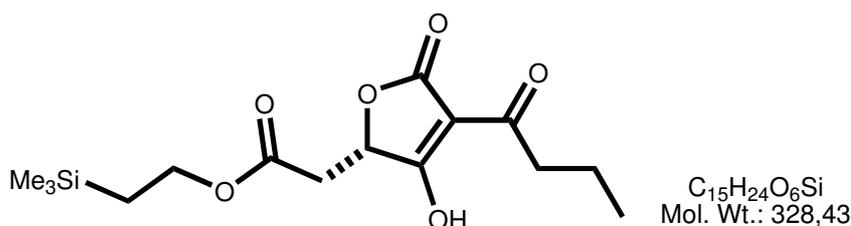
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.0 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.80-0.92 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 3.04 (s, 2 H, H3), 3.12 (d,  $J = 22.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 (d,  $J = 22.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04-4.13 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CSi}$ ), 4.77 (s, 1 H, H5),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = -1.6 ( $\text{SiMe}_3$ ) 17.2 ( $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ , C3), 64.2 ( $\text{CH}_2\text{CSi}$ ), 81.1 ( $\text{CH}$ , C5), 169.4 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{CO}_2\text{TMSE}$ ), 170.5 ( $\text{C}^q$ , C2), 205.2 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 258 (5) [ $M^+$ ], 243 (15), 215 (25), 173 (15), 145 (20), 129 (50), 117 (10), 101 (100), 73 (90),

Anal. Berechnet für  $C_{11}H_{18}O_5Si$ : C, 51.14; H, 7.02. Gefunden: C, 51.28; H, 6.95.

**(5S)-3-Butanoyl-5-trimethylsilylethylcarboxymethyldihydrofuran-2,4-dion 165**



$NEt_3$  (0.15 mL, 1.1 mmol) gibt man bei 0 °C zu einer gerührten Suspension der Tetronsäure **164** (258 mg, 1.0 mmol) in abs.  $CH_2Cl_2$  (10 mL). Zu der resultierenden homogenen Lösung fügt man DMAP (36 mg, 0.3 mmol), Buttersäure (97 mg, 1.1 mmol) und DCC (2.47 mg, 1.2 mmol) zu. Die Mischung wird 10 min bei 0 °C gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt und 15 h lang bei RT gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird über Celite filtriert und mit Essigester (20 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 5 % HCl gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie an Kieselgel erbrachte die 3-Acyl-Tetronsäure **165** (300 mg, 91 %) als orangenen Feststoff.

Schmp. 86–88 °C,

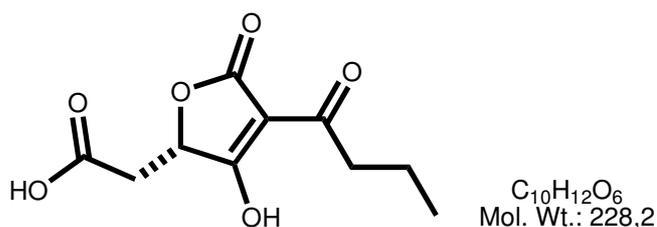
$[\alpha]_D^{25} = -28.0$  ( $c=0.5$ , MeOH),

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3380 (br), 2956 (m), 2934 (w), 2875 (w), 1726 (s), 1633 (vs), 1570 (m), 1465 (s), 1390 (w), 1359 (w), 1327 (w), 1249 (s), 1167 (s), 1049 (m), 1018 (m), 974 (w), 937 (w), 857 (s), 835 (s), 752 (s), 694 (w), 665 (w),

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.05 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.94 (t,  $J = 7.55$  Hz, 3 H, CCH<sub>3</sub>), 0.99 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Si), 1.50-1.59 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 (dd,  $J = 16.2$ , 7.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.76 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>), 2.92 (d,  $J = 16.2$ , 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.19 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.70-4.75 (m, 1 H, H<sub>5</sub>), 9.52 (br, 1 H, OH),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 328 (5) [ $M^+$ ], 313 (15), 285 (50), 257 (20), 239 (30), 167 (20), 151 123 (20), 101 (15), 84 (15), 73 (100),

Anal. Berechnet für  $C_{15}H_{24}O_6Si$ : C, 54.85; H, 7.37. Gefunden: C, 54.69; H, 7.30.

**(5S)-Carlosische Säure 141**

Zu einer Lösung von **165** (157 mg, 0.5 mmol) in THF (4 mL) gibt man TBAF·3H<sub>2</sub>O (480 mg, 1.5 mmol). Nachdem die Reaktion 2 h lang bei RT gerührt wurde, fügt man Wasser (5 mL) und Et<sub>2</sub>O (5 mL) zu. Die Phasen werden getrennt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, um organische Verunreinigungen zu entfernen. Man säuert mit halbkonzentrierter HCl an und extrahiert Carlosische Säure mit heißem Benzol (3 x 50 mL) aus der wässrigen Phase. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Man erhält **141** (103 mg, 90%) als gelbliche Kristalle.

Schmp. 175 °C (Lit.<sup>[166]</sup> 176–177 °C),

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -125.0 (*c* = 0.25, H<sub>2</sub>O) [Lit.<sup>[98]</sup> -125.0 (*c* = 0.28, H<sub>2</sub>O)],

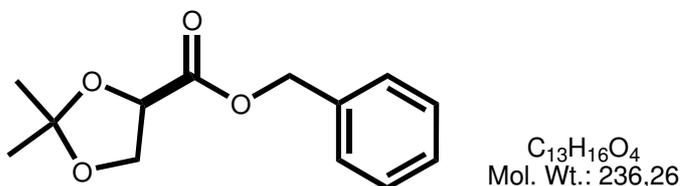
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3133 (br), 2961 (w), 2933 (w), 2875 (w), 2572 (w), 1745 (s), 1707 (s), 1662 (s), 1604 (s), 1578 (m), 1429 (m), 1398 (m), 1330 (w), 1268 (w), 1237 (m), 1215 (m), 1188 (m), 1158 (w), 1127 (w), 1085 (m), 1046 (w), 1016 (s), 980 (w), 885 (m), 768 (w), 723 (w), 679 (w),

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.50-1.57 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.56 (dd, *J* = 16.7, 7.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>), 2.83 (dd, *J* = 16.7, 3.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.83 (dd, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 1 H, H5), 9.52 (br, 2 H, OH),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ (ppm) = 13.7 (Me), 18.3 (CH<sub>2</sub>Me), 36.2 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 38.7 (COCH<sub>2</sub>), 75.8 (CH, C5), 98.2 (C<sup>q</sup>, C3), 170.5 (C<sup>q</sup>, CO<sub>2</sub>H), 170.8 (C<sup>q</sup>, C2), 192.1 (C<sup>q</sup>, COCH<sub>2</sub>), 192.3 (C<sup>q</sup>, C4),

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 228 (5) [M<sup>+</sup>], 210 (35), 192 (25), 183 (15), 167 (50), 151 (30), 139 (20), 97 (40), 84 (100).

## 13.10 Lösungssynthese von RK-682 (166)

(4*R*)-4-Benzoxycarbonyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan 180b

14 mmol (2.06 mL) Methyl- $\alpha,\beta$ -isopropyliden-D-glycerat **180a** und Dibutylzinnoxid **181** (1.4 mmol, 348 mg) werden in abs. Benzylalkohol (20 mL) gelöst. Mit einer maximalen Leistung von 600 Watt wird die Mischung innerhalb von 2 min in der Mikrowelle auf 120 °C erwärmt und dann 30 min bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) zugefügt. Die Mischung wird dreimal mit 50 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Celite filtriert, um Dibutylzinnoxid **181** zu entfernen. Das Filtrat wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der überschüssige Benzylalkohol wird per Kugelrohr abdestilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Dabei erhält man das gewünschte Produkt als farbloses Öl (980 mg, 83 %).

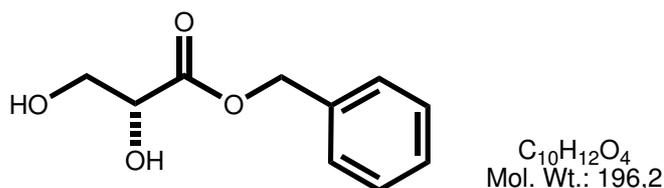
$R_f = 0.38$  (*n*-Hexan / Essigester, 4:1),

$[\alpha]_D^{25} = 14.3$  ( $c=1.0$ , Dioxan) [Lit.<sup>[167]</sup> 14.1 ( $c=1.2$ , Dioxan)],

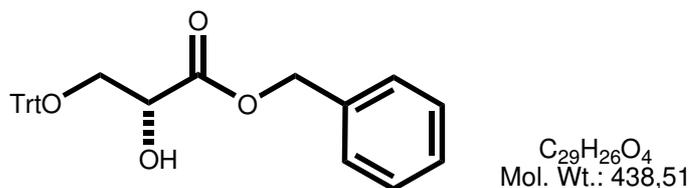
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3067 (w), 3034 (w), 2988 (w), 2939 (w), 2886 (w), 1756 (s), 1733 (s), 1498 (w), 1456 (w), 1382 (m), 1372 (m), 1260 (w), 1187 (s), 1150 (m), 1098 (s), 1067 (s), 1028 (w), 913 (w), 837 (s), 751 (s), 696 (s),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.37 (s, 3 H, Me), 1.46 (s, 3 H, Me), 4.08 (dd,  $J = 8.6, 5.1$  Hz, 1 H, H5), 4.20 (dd,  $J = 8.6, 7.1$  Hz, 1 H, H5), 4.60 (dd,  $J = 7.1, 5.1$  Hz, 1 H, H4), 5.16 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.20 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.29-7.36 (m, 5 H, ArH),

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 25.5 (Me), 25.9 (Me), 66.9 (CH<sub>2</sub>, C5), 67.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.1 (CH, C4), 111.4 (C<sup>q</sup>, C2), 128.3, 128.5, 128.6 (CH, ArC), 135.4 (C<sup>q</sup>, ArC), 171.0 (C<sup>q</sup>, CO).

**(2R)-Benzyl-2,3-dihydroxypropanoat 183**

Eine Lösung von **180b** (8 mmol, 1.9 g) in 20 mL THF wird mit 4 eq (32 mL) 1N HCl versetzt und über Nacht gerührt. Das THF wird abdestilliert und der Rückstand mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit 50 mL Essigester/Isopropanol (9:1, v/v) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt **183** (1.26 g, 80 %) wird ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet.

**(2R)-Benzyl-2-hydroxy-3-trityloxypropanoat 184**

Zu einer eisgekühlten Lösung von **183** (1.57 g, 8.0 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) werden Triethylamin (3.33 mL, 24.0 mmol), DMAP (100 mg, 0.8 mmol) und Triphenylmethylchlorid **182** (4.46 g, 16.0 mmol) unter Rühren zugefügt. Dann wird die Reaktionsmischung 8 h lang bei RT gerührt. Durch Zugabe von Wasser (50 mL) wird die Reaktion hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destillativ entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Hierbei erhält man das Produkt als weißen Feststoff (2.8 g, 80 %).

Schmp. 95–97 °C,

$R_f = 0.28$  (*n*-Hexan / Essigester, 4:1),

$[\alpha]_D^{25} = 9.9$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3516 (br), 3087 (w), 3059 (w), 3033 (w), 2929 (w), 2880 (w), 1735 (s), 1596 (w), 1490 (m), 1448 (m), 1372 (w), 1276 (w), 1214 (m), 1117 (s), 1095 (s), 1028 (m), 1001 (w), 951 (w), 899 (w), 846 (w), 772 (w), 759 (m), 745 (s), 705 (s), 692 (s),

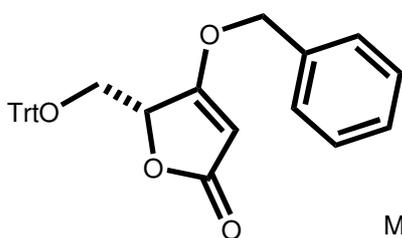
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.41 (dd,  $J$  = 9.5, 3.3 Hz, 1 H, H3), 3.57 (dd,  $J$  = 9.5, 2.9 Hz, 1 H, H3), 4.35 (dd,  $J$  = 3.3, 2.9 Hz, 1 H, H2), 5.20 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.33 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.23-7.47 (m, 20 H, ArH),

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 65.2 (CH<sub>2</sub>, C3), 67.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.7 (CH, C2), 86.3 (C<sup>q</sup>, Ph<sub>3</sub>C), 126.9, 127.7, 128.3, 128.4, 128.5 (CH, ArC), 134.9 (C<sup>q</sup>, ArC), 143.5 (C<sup>q</sup>, ArC, trityl), 173.0 (C<sup>q</sup>, C1),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 438 (10) [M<sup>+</sup>], 347 (10), 243 (100), 183 (10), 165 (60), 105 (50), 91 (95),

Anal. Berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>: C, 79.43; H, 5.98. Gefunden: C, 79.26; H, 6.06.

**(5R)-4-Benzyloxy-5-(trityloxy)methyl-(5H)furan-2-on 186**



C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>  
Mol. Wt.: 462,54

Eine Lösung von **184** (438 mg, 1 mmol), **21** (1.29 g, 4.2 mmol) und Benzoesäure (15 mg) werden unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit in abs. THF (15 mL) gelöst und 2 h lang bei RT gerührt. Die Lösung wird konzentriert und das gebildete Esterylid **185** über eine 6 cm hohe Kieselschicht gereinigt (THF / *n*-Hexan, 1:1). Das Eluat wird eingengt und anschließend wieder in Toluol (15 mL) gelöst. Mit einer maximalen Leistung von 600 Watt wird die Mischung innerhalb von 4 min in der Mikrowelle auf 120 °C erwärmt und dann 1 h bei dieser Temperatur gehalten. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gewinnt man **186** (347 mg, 75 %) als weißen Feststoff.

Schmp. 154–156 °C,

$R_f$  = 0.27 (*n*-Hexan / Essigester, 2:1),

$[\alpha]_D^{25} = -31.0$  ( $c = 0.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3087 (w), 3059 (w), 3033 (w), 2928 (w), 2875 (w), 1753 (s), 1629 (s), 1586 (w), 1490 (m), 1448 (m), 1394 (w), 1376 (w), 1351 (m), 1317 (w), 1290 (m), 1226 (m), 1152 (m), 1113 (m), 1075 (m), 1042 (w), 1031 (w), 1001 (w), 952 (m), 899 (w), 842 (w), 804 (w), 791 (w), 770 (w), 745 (s), 704 (s), 692 (s),

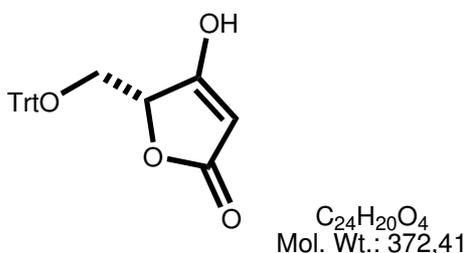
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.27 (dd,  $J = 10.4, 3.4$  Hz, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.61 (dd,  $J = 10.4, 2.7$  Hz, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.84 (m, 1 H, H5), 4.99 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.06 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.27 (s, 1 H, H3), 7.18-7.40 (m, 20 H, ArH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 61.4 (5- $\text{CH}_2$ ), 74.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 78.5 (CH, C5), 86.5 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 90.7 (CH, C3), 127.1, 127.8, 127.9, 128.6, 128.8, 128.9 (CH, ArC), 133.8 ( $\text{C}^q$ , ArC), 143.4 ( $\text{C}^q$ , ArC, trityl), 172.6 ( $\text{C}^q$ , C2), 178.7 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 462 (10) [ $\text{M}^+$ ], 385 (10), 243 (100), 183 (10), 165 (35), 105 (20), 91 (95),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_4$ : C, 80.50; H, 5.67. Gefunden: C, 80.38; H, 5.66.

**(5R)-4-Hydroxy-5-(trityloxy)methyl-(5H)furan-2-on 187**



**186** (463 mg, 1.0 mmol) wird in abs. THF (40 mL) gelöst und mit 5%-Pd auf Aktivkohle (15 mg) versetzt. Der Reaktionskolben wird mehrmals evakuiert und wieder mit Wasserstoff gefüllt. Die Lösung wird 3 h lang bei RT gerührt, danach über Celite filtriert und mit THF gewaschen. Nach Einengen des Filtrats gewinnt man Tetronsäure **187** (185 mg, 99 %) als weißen Feststoff.

Schmp. 54–56 °C,

$R_f = 0.19$  ( $n$ -Hexan / Essigester, 1:1),

$[\alpha]_D^{25} = 36.2$  ( $c = 0.54$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3087 (w), 3060 (w), 3024 (w), 2930 (w), 2873 (w), 2698 (w), 2600 (w), 1704 (s), 1684 (s), 1580 (s), 1489 (m), 1449 (m), 1410 (w), 1373 (w), 1330 (w), 1308 (w), 1275 (w), 1243 (w), 1212 (w), 1182 (w), 1156 (w), 1114 (m), 1063 (m), 1033 (w), 1002 (w), 964 (w), 929 (w), 908 (w), 809 (w), 787 (w), 771 (w), 757 (m), 749 (m), 703 (s), 694 (s),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.30 (dd,  $J = 10.4, 3.8$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.57 (dd,  $J = 10.4, 2.7$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.98 (m, 1 H, H5), 5.11 (s, 1 H, H3), 7.15-7.50 (m, 15 H, ArH),

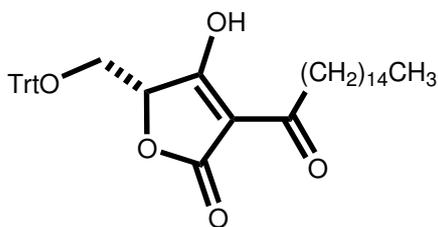
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 62.9 (CH<sub>2</sub>), 79.0 (CH, C5), 87.2 (C<sup>q</sup>, Ph<sub>3</sub>C), 91.1 (CH, C3), 128.1, 128.8, 129.5 (CH, ArC), 144.7 (C<sup>q</sup>, ArC, trityl), 173.6 (C<sup>q</sup>, C2), 179.2 (C<sup>q</sup>, C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 372 (30) [M<sup>+</sup>], 295 (30), 243 (100), 183 (30), 165 (55), 105 (70),

Anal. Berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: C, 77.40; H, 5.41. Gefunden: C, 77.35; H, 5.46.

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 3-Acyltetronsäuren (AAV12)<sup>[105]</sup>*

Triethylamin (1.1 eq) wird unter Rühren bei 0°C zu einer Suspension der Tetronsäure **187** (1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) gegeben. Zu dieser homogenen Lösung wird in dieser Reihenfolge DMAP (20 mg), RCOOH (1.1 eq) und DCC (1.2 eq) gegeben. Die Lösung wird 10 min bei 0° C gerührt und nach Entfernung des Eisbades 15 h lang bei RT gerührt. Der ausgefallene *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff wird über etwas Celite filtriert und mit Essigester (50 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 0.5 N HCl und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt über Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die konzentrierten Fraktionen werden in Essigsäureethylester (50 mL) gelöst und die Lösung mit 0.5 N HCl und Wasser gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Einengen der organischen Phase erhält man die salzfreien 3-Acyltetronsäuren.

**(5R)-3-Palmitoyl-5-(trityloxy)methyl-(5H)furan-2,4-dion 188**

$C_{40}H_{50}O_5$   
Mol. Wt.: 610,82

Gelbes Öl (259 mg, 94%) nach AAV12 mit  $NEt_3$  (0.07 mL, 0.5 mmol), **187** (160 mg, 0.45 mmol), DMAP (20 mg), Palmitinsäure (128 mg, 0.5 mmol) und DCC (113 mg, 0.55 mmol).

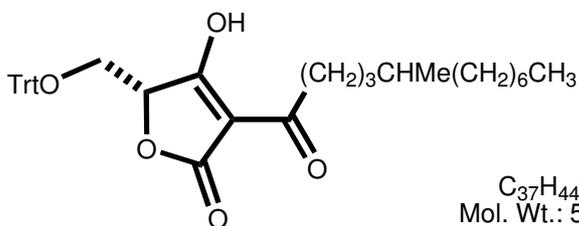
$R_f = 0.42$  ( $CHCl_3/MeOH$  19:1),

$[\alpha]_D^{25} = 47.1$  ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ ) [Lit.<sup>[112]</sup> 48.27 ( $c = 1.02$ ,  $CHCl_3$ )],

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3326 (br), 3059 (w), 3023 (w), 2923 (s), 2851 (s), 1770 (s), 1695 (s), 1605 (s), 1490 (m), 1449 (m), 1409 (w), 1376 (w), 1311 (w), 1222 (w), 1198 (w), 1155 (w), 1105 (w), 1086 (w), 1045 (m), 996 (w), 948 (w), 892 (w), 805 (w), 745 (s), 704 (s), 696 (s), 667 (w), 653 (w),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.83 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H, Me), 1.10-1.35 (m, 24 H,  $CH_2$ ), 1.41-1.58 (m, 2 H,  $CH_2CH_2CO$ ), 2.73-2.89 (m, 2 H,  $CH_2CO$ ), 3.25 (dd,  $J = 10.3$ , 3.7 Hz, 1 H, 5- $CH_2$ ), 3.37 (dd,  $J = 10.3$ , 2.4 Hz, 1 H, 5- $CH_2$ ), 4.72-4.89 (m, 1 H, H5), 7.15-7.35 (m, 15 H, ArH), 8.30 (br, 1 H, OH),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 610 (10) [ $M^+$ ], 533 (10), 259 (20), 243 (100), 185 (15), 165 (55), 77 (35), 43 (80).

**3-(4'-Methyldodecanoyl)-5-(trityloxy)methyl-(5H)furan-2,4-dion 189a**

$C_{37}H_{44}O_5$   
Mol. Wt.: 568,74

Gelbes Öl (164 mg, 79 %) nach AAV12 mit  $NEt_3$  (62  $\mu$ L, 0.44 mmol), **187** (148 mg, 0.4 mmol), DMAP (18 mg), 4-Methyldodecansäure (95 mg, 0.44 mmol) und DCC (100 mg, 0.48 mmol).

$R_f = 0.42$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  19:1),

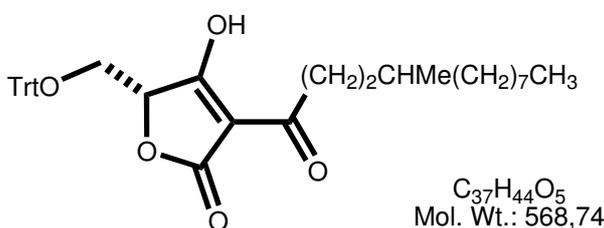
IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3326 (br), 3060 (w), 3033 (w), 2924 (s), 2854 (m), 1770 (s), 1695 (s), 1601 (s), 1490 (m), 1448 (m), 1411 (w), 1378 (w), 1322 (w), 1200 (w), 1154 (w), 1105 (w), 1082 (w), 1046 (m), 998 (w), 946 (w), 898 (w), 805 (w), 759 (m), 745 (s), 704 (s), 696 (s), 653 (w),

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 14.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.2, 26.9, 28.1, 30.6, 31.2, 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 63.1 (5- $\text{CH}_2$ ), 79.0 ( $\text{CH}$ , C5), 88.0 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 100.9 ( $\text{C}^q$ , C3), 128.1, 128.9, 129.8 ( $\text{CH}$ , ArC), 144.8 ( $\text{C}^q$ , ArC), 173.9 ( $\text{C}^q$ , C2), 178.0 ( $\text{C}^q$ , C-1'), 196.4 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 568 (7) [ $\text{M}^+$ ], 491 (10), 309 (5), 259 (25), 243 (100), 185 (30), 165 (55), 77 (10), 43 (90),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_5$ : C, 78.14; H, 7.80. Gefunden: C, 78.28; H, 7.86.

### 3-(5'-Methyldodecanoyl)-5-(trityloxy)methyl-(5H)furan-2,4-dion 189b



Gelbes Öl (251 mg, 90%) nach AAV12 mit  $\text{NEt}_3$  (76  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol), **187** (185 mg, 0.5 mmol), DMAP (25 mg), 5-Methyldodecansäure (119 mg, 0.55 mmol) und DCC (125 mg, 0.6 mmol).

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3322 (br), 3059 (w), 3034 (w), 2924 (s), 2854 (m), 1770 (s), 1695 (s), 1600 (s), 1490 (m), 1448 (m), 1410 (w), 1377 (w), 1322 (w), 1220 (w), 1198 (w), 1154 (w), 1104 (w), 1073 (w), 1046 (m), 994 (w), 946 (w), 898 (w), 804 (w), 759 (m), 745 (s), 705 (s), 696 (s), 653 (w),

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 14.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CHCH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.8, 28.2, 30.6, 31.2, 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COH}$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2\text{COH}$ ), 63.2 (5- $\text{CH}_2$ ), 82.7 ( $\text{CH}$ , C5), 88.0 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 101.4 ( $\text{C}^q$ , C3), 128.4, 129.0, 129.8 ( $\text{CH}$ , ArC), 144.8 ( $\text{C}^q$ , ArC), 174.1 ( $\text{C}^q$ , C2), 195.0 ( $\text{C}^q$ , C-1'), 196.4 ( $\text{C}^q$ , C4),

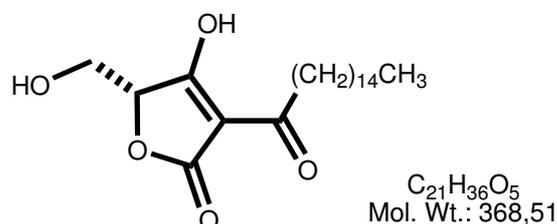
MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 568 (5) [ $M^+$ ], 491 (10), 309 (5), 259 (20), 243 (85), 165 (65), 43 (100),

HR-MS: Gefunden 568.31890. Berechnet für  $C_{37}H_{44}O_5$  568.31887.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Tritylschutzgruppe (AAV13)

Zu einer Lösung der tritylgeschützten 3-Acyltetronsäure (0.25 mmol) in Methanol (15 mL) werden 1.1 eq 1N wässrige HCl gegeben und die Mischung 48 h lang bei RT gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wird der verbleibende Rückstand durch eine Kieselgel-Säulenchromatographie ( $CHCl_3/MeOH$  1:0,  $CHCl_3/MeOH$  20:1,  $CHCl_3/MeOH$  10:1) gereinigt. Die vereinigten und eingengtten Fraktionen werden wieder in Essigester gelöst und mit jeweils 20 ml 0.5 N HCl und Wasser gewaschen. Die org. Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Dabei erhält man die salzfreien 3-Acyltetronsäuren.

### (5R)-RK-682 (166)



Nach AAV13 erhält man aus **188** (162 mg, 0.26 mmol) RK-682 (74 mg, 79 %) als weißen Feststoff.

Schmp. 105–107 °C (Lit.<sup>[112]</sup> 105–108 °C),

$[\alpha]_D^{25} = 57.2$  ( $c = 0.51$ ,  $CHCl_3$ ) [Lit.<sup>[112]</sup> 58.06 ( $c = 0.47$ ,  $CHCl_3$ )],

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3329 (br), 2916 (s), 2847 (s), 1750 (s), 1663 (s), 1604 (s), 1469 (m), 1393 (w), 1377 (w), 1316 (w), 1298 (w), 1259 (w), 1214 (w), 1164 (w), 1087 (w), 1071 (m), 1047 (s), 1029 (m), 906 (w), 881 (w), 799 (w), 770 (m), 719 (m),

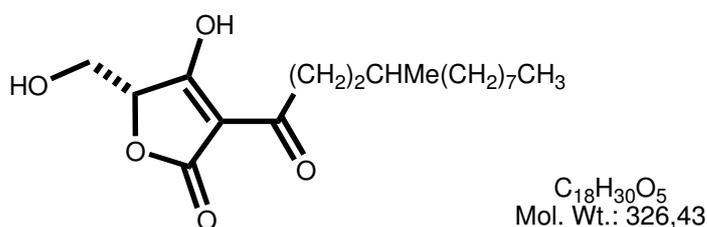
$^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.85 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, Me), 1.10-1.35 (m, 24 H,  $CH_2$ ), 1.40-1.58 (m, 2 H,  $CH_2CH_2CO$ ), 2.73 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H,  $CH_2CO$ ), 3.65 (dd,  $J =$

12.3, 3.6 Hz, 1 H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.75 (dd,  $J = 12.3, 2.6$  Hz, 1 H, 5-CH<sub>2</sub>), 4.60-4.68 (m, 1 H, H<sub>5</sub>), 6.08 (br, 2 H, OH),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 368 (7) [M<sup>+</sup>], 350 (5), 337 (5), 319 (5), 185 (15), 172 (45), 154 (10), 43 (100),

HR-MS: Gefunden 368.25630. Berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> 368.25627.

### 5-Hydroxymethyl-3-(4'-methyldodecanoyl)-(5H)furan-2,4-dion 190a



Nach AAV13 erhält man aus **189a** (162 mg, 0.26 mmol) die 3-Acyltetronsäure **190a** (70 mg, 86 %) als gelbes Öl.

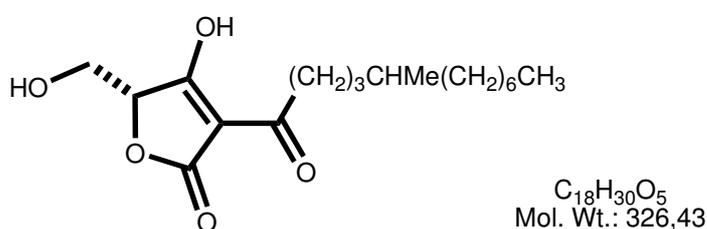
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3396 (br), 2923 (s), 2854 (s), 1764 (s), 1692 (s), 1595 (s), 1456 (m), 1378 (w), 1329 (w), 1260 (w), 1201 (w), 1091 (w), 1030 (s), 937 (w), 875 (w), 802 (w), 771 (w), 721 (w),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  (ppm) = 0.72-0.85 (m, 6 H, Me), 1.10-1.30 (m, 14 H, CH<sub>2</sub>), 1.30-1.42 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.51-1.58 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 3.76 (dd,  $J = 12.2, 4.2$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.83 (dd,  $J = 12.2, 2.7$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 4.50-4.58 (m, 1 H, H<sub>5</sub>),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 326 (5) [M<sup>+</sup>], 308 (3), 213 (5), 195 (5), 185 (17), 172 (55), 43 (100),

HR-MS: Gefunden 326.20930. Berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> 326.20932.

### 5-Hydroxymethyl-3-(5'-methyldodecanoyl)-(5H)furan-2,4-dion 190b



Nach AAV13 erhält man aus **189b** (144 mg, 0.25 mmol) das gewünschte Produkt **190b** (70 mg, 86 %) als gelbes Öl.

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3396 (br), 2923 (s), 2854 (s), 1764 (s), 1692 (s), 1595 (s), 1456 (m), 1378 (w), 1329 (w), 1260 (w), 1201 (w), 1091 (w), 1030 (s), 937 (w), 875 (w), 802 (w), 771 (w), 721 (w),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 0.80-0.99 (m, 6 H, Me), 1.10-1.30 (m, 15 H, CH<sub>2</sub>, CHMe), 1.61–1.72 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 3.88 (dd,  $J = 12.2, 4.3$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.96 (dd,  $J = 12.2, 2.8$  Hz, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 4.70-4.78 (m, 1 H, H5),

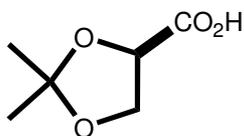
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 14.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.1 (CHCH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.1, 28.2, 30.6, 31.2, 33.2 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CHCH<sub>3</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COH), 38.2 (CH<sub>2</sub>COH), 61.3 (CH<sub>2</sub>O), 82.8 (CH, C5), 101.4 (C<sup>q</sup>, C3), 173.5 (C<sup>q</sup>, C2), 195.9 (C<sup>q</sup>, C-1'), 196.3 (C<sup>q</sup>, C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 326 (7) [M<sup>+</sup>], 308 (7), 290 (7), 277 (5), 209 (5), 199 (10), 185 (20), 172 (100),

HR-MS: Gefunden 326.20930. Berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub> 326.20932.

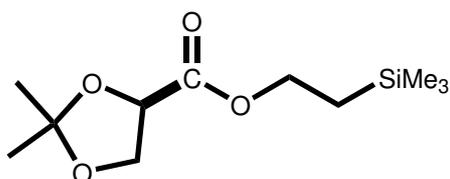
### 13.11 Festphasensynthese von RK-682 (166)

#### (4*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure **167**



C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>  
Mol. Wt.: 146,14

**180b** (4 mmol, 0.95 mL) wird in abs. Methanol (20 mL) gelöst und mit 5%-Pd auf Aktivkohle (50 mg) versetzt. Der Reaktionskolben wird mehrmals evakuiert und mit Wasserstoff gefüllt. Die Lösung wird unter einem Wasserstoffdruck von 1 atm 1 h lang bei RT gerührt. Die resultierende Reaktionsmischung wird über wenig Celite filtriert und mit Methanol (40 mL) gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Man erhält **167** als farbloses Öl (0.58 g, 99 %). Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt für die nächste Reaktion verwendet.

**(4R)-4-(2'-Trimethylsilylethoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan 180c**

$C_{11}H_{22}O_4Si$   
Mol. Wt.: 246,38

**167** (0.58 g, 4 mmol) wird in abs. THF (20 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Daraufhin wird *O*-Trimethylsilylethyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff **196** (1.6 g, 5.0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht auf 60 °C erwärmt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird über Celite filtriert und das grüne Filtrat bis zur Trockne eingengt. Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie an Kieselgel verbleibt das gewünschte Produkt **180c** als farbloses Öl (0.74 g, 74 %).

$R_f = 0.43$  (*n*-Hexan / Essigester, 6:1),

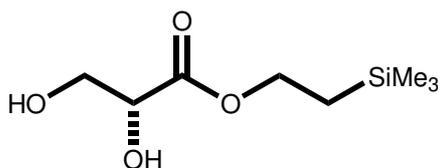
$[\alpha]_D^{25} = 7.6$  ( $c = 0.98$ , Dioxan),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2988(w), 2955 (w), 2899 (w), 1756 (s), 1729 (s), 1456 (w), 1381 (m), 1372 (m), 1249 (s), 1216 (m), 1179 (m), 1152 (w), 1102 (s), 1067 (s), 1043 (w), 930 (w), 856 (s), 835 (s), 761 (w), 694 (w),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = -0.02 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.89-1.01 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Si), 1.33 (s, 3 H, Me), 1.42 (s, 3 H, Me), 4.08 (dd,  $J = 8.6, 5.5$  Hz, 1 H, H5), 4.20 (dd,  $J = 8.6, 5.1$  Hz, 1 H, H5), 4.2-4.4 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CSi), 4.60 (dd,  $J = 5.5, 5.1$  Hz, 1 H, H4),

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = -1.6 (SiMe<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>2</sub>Si), 25.5 (Me), 25.8 (Me), 63.6 (CH<sub>2</sub>CSi), 67.2 (CH<sub>2</sub>, C5), 74.1 (CH, C4), 111.1 (C<sup>q</sup>, C2), 171.2 (C<sup>q</sup>, CO),

Anal. Berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Si: C, 53.62; H, 9.00. Gefunden: C, 53.58; H, 8.89.

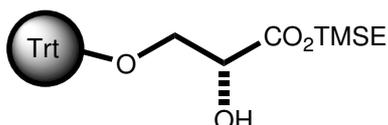
**(2R)-2,3-Dihydroxypropansäuretrimethylsilylethylester 198**

$C_8H_{18}O_4Si$   
Mol. Wt.: 206,31

Zu einer Lösung von **180c** (0.5 g, 2 mmol) in MeOH (4 mL) wird 1.25 eq (2.5 mL) 1N HCl gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase

wird dreimal mit 50 mL Essigester/Isopropanol (9:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gegen gesättigte NaCl-Lösung (20 mL) extrahiert, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bis zu Trockne eingeengt. Das Rohprodukt **198** (250 mg, 60 %) wird ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet.

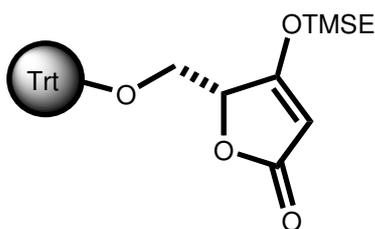
#### Immobilisierter (2*R*)-2-Hydroxy-3-propansäure- $\beta$ -trimethylsilylethylester **199**



0.5 g (0.85 mmol) Tritylchlorid-Polystyrol **191** (Novabiochem, 100-200 mesh, 1% DVB, Subst: 1.7 mmol/g) werden unter Argon in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) suspendiert. Man lässt das Harz für 10 min quellen und filtriert dieses anschließend. Das Harz wird daraufhin in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) resuspendiert und mit 1.5 eq **198** (230 mg, 1.25 mmol) und 1.5 eq NEt<sub>3</sub> (0.18 mL, 1.25 mmol) versetzt und 6 Stunden lang bei RT geschüttelt. Danach wird das Harz filtriert und mit je 2 x 10 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>3</sub>CN, THF, MeOH, Toluol und THF gewaschen. Danach wird das Harz im HV getrocknet.

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3407 (br), 1734 (s), 1249 (s), 857 (s), 835 (s).

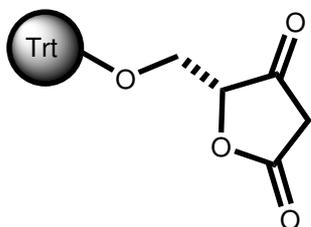
#### (5*R*)-4-Trimethylsilyloxyethyl-5-(trityloxy)methyl-(5*H*)furan-2-on **200**



0.85 mmol polymer-gebundener Hydroxyester **199**, **21** (367 mg, 1.25 mmol) und katalytische Mengen Benzoesäure werden in abs. THF (8 mL) unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit suspendiert und 12 h lang bei 60 °C geschüttelt. Danach wird das Harz filtriert und mit je 2 x 10 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>3</sub>CN, THF, MeOH, Toluol und THF gewaschen und unter reduziertem Druck an der Ölpumpe getrocknet. Die Vollständigkeit der Reaktion wird durch die Massenzunahme und das Verschwinden der OH-Bande im IR-Spektrum kontrolliert.

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1740 (s), 1631 (s), 1249 (s), 857 (s), 835 (s).

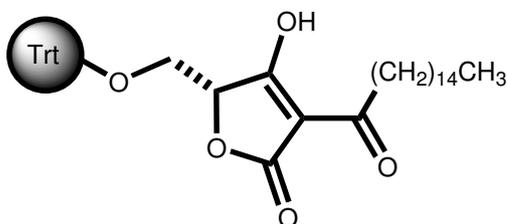
**Immobilisiertes (5R)-5-(Trityloxy)methyl-(5H)furan-2,4-dion 201**



0.85 mmol polymer-gebundenes Tetronat **200** wird in abs. THF (7 mL) suspendiert und mit 3 eq TBAF·3H<sub>2</sub>O (0.80 g, 2.5 mmol) versetzt und für 3 Stunden bei RT geschüttelt. Dann wird H<sub>2</sub>O (2 mL) zugefügt und weitere 20 Minuten geschüttelt. Das Harz wird filtriert und je zweimal mit 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, MeCN, THF, MeOH, Toluol und THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

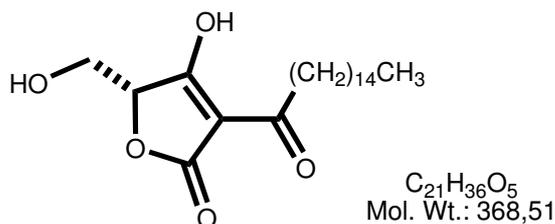
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1727 (m), 1599 (s).

**Immobilisiertes (5R)-3-Palmitoyl-5-(trityloxy)methyl-(5H)furan-2,4-dion 202**



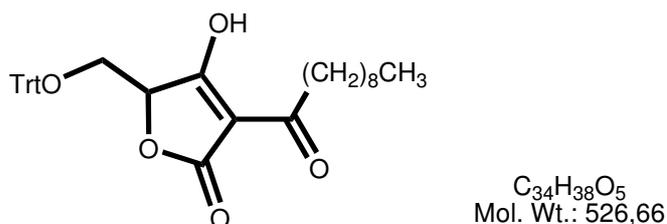
Immobilisierte Tetronsäure **201** (0.85 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) suspendiert. Daraufhin werden Triethylamin (0.14 mL, 1 mmol), DMAP (20 mg), Palmitinsäure (256 mg, 1 mmol) und DCC (226 mg, 1.1 mmol) zugegeben. Die Mischung wird 16 h lang bei RT geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert und je zweimal mit 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, MeCN, THF, MeOH, Toluol und THF gewaschen.

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 1725 (m), 1641 (s).

**(5R)-RK-682 (166)**

0.85 mmol polymer-gebundene 3-Acyltetronsäure **202** wird in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) suspendiert. Nach 10-minütigem Quellen wird das Harz filtriert und mit 8 mL der Abspaltungslösung (DCM/TFA/ $Et_3SiH$ , 90:5:5, v/v/v) versetzt. Das gelbe Harz verfärbt sich bei der Zugabe rot. Die Suspension wird für 20 Minuten bei RT geschüttelt und das Harz abfiltriert. Anschließend wird mit je 10 mL  $CH_2Cl_2$ , THF, MeOH und Toluol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bis zur Trockne eingengt. Man erhält optisch reines RK-682 (80 mg, 26 % bezogen auf die Beladung des eingesetzten Tritylchloridharzes).

Experimentelle Daten analog zu 13.10.

**13.12 Synthese von Agglomerin A-C 203a-c****3-Decanoyl-5-(trityloxy)methyl-(5H)furan-2,4-dion 214a**

Gelbes Öl (230 mg, 88 %) nach AAV12 mit  $NEt_3$  (76  $\mu$ L, 0.55 mmol), *rac*-**187** (185 mg, 0.5 mmol), DMAP (20 mg), Decansäure (95 mg, 0.55 mmol) und DCC (125 mg, 0.60 mmol).

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3326 (br), 3059 (w), 3034 (w), 2925 (s), 2854 (s), 1770 (s), 1695 (s), 1598 (s), 1490 (m), 1448 (m), 1409 (w), 1373 (w), 1322 (w), 1220 (w), 1197 (w), 1154 (w), 1104 (w), 1070 (w), 1045 (m), 995 (w), 946 (w), 898 (w), 845 (w), 759 (m), 745 (s), 704 (s), 696 (s), 674 (w), 653 (w),

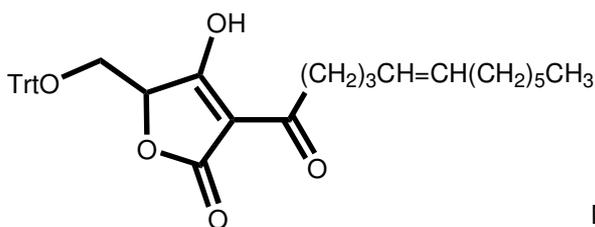
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.86 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, Me), 1.10-1.35 (m, 12 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52-1.68 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CCO}$ ), 2.82-2.93 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.33-3.42 (m, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.47-3.55 (m, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.65-4.84 (m, 1 H, H5), 7.11-7.36 (m, 15 H, ArH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ (ppm) = 14.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 26.1, 27.2, 30.3, 30.5, 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 63.0 (5- $\text{CH}_2$ ), 82.6 (CH, C5), 87.9 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{Ph}_3\text{C}$ ), 101.1 ( $\text{C}^q$ , C3), 128.4, 129.0, 129.8 (CH, ArC), 144.7 ( $\text{C}^q$ , ArC), 173.7 ( $\text{C}^q$ , C2), 194.8 ( $\text{C}^q$ , C-1'), 196.5 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 526 (10) [ $\text{M}^+$ ], 449 (20), 267 (5), 259 (50), 243 (100), 183 (15), 165 (60), 105 (15), 43 (10),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_5$ : C, 77.54; H, 7.27. Gefunden: C, 77.58; H, 7.36.

### 3-[(5'*Z*)-Dodecenoyl]-5-(trityloxy)methyl-(5*H*)furan-2,4-dion **214b**



$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_5$   
Mol. Wt.: 552,7

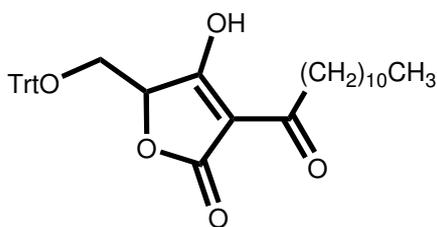
Gelbes Öl (135 mg, 56 %) nach AAV12 mit  $\text{NEt}_3$  (69  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol), *rac*-**187** (160 mg, 0.43 mmol), DMAP (20 mg), (5*Z*)-Dodecensäure (109  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) und DCC (125 mg, 0.6 mmol).

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3324 (br), 3059 (w), 3006 (w), 2926 (s), 2852 (s), 1770 (s), 1695 (s), 1602 (s), 1490 (m), 1448 (m), 1405 (w), 1377 (w), 1321 (w), 1310 (w), 1270 (w), 1241 (w), 1221 (w), 1198 (w), 1185 (w), 1154 (w), 1105 (m), 1082 (w), 1045 (m), 995 (m), 891 (m), 843 (w), 760 (m), 745 (m), 704 (s), 696 (s),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, Me), 1.20-1.35 (m, 10 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52-1.62 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CCO}$ ), 1.87-2.15 (m, 4 H,  $\text{H}_2\text{CC}=\text{C}$ ), 2.85-2.96 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.42-3.46 (m, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.48-3.62 (m, 1 H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.71-4.84 (m, 1 H, H5), 5.25-5.43 (m, 2 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 7.11-7.36 (m, 15 H, ArH),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 552 (5) [ $\text{M}^+$ ], 475 (5), 243 (100), 165 (75), 55 (45), 41 (70),

HR-MS: Gefunden 552.28746. Berechnet für  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_5$  552.28755.

**3-Dodecanoyl-5-(trityloxy)methyl-(5H)furan-2,4-dion 214c**

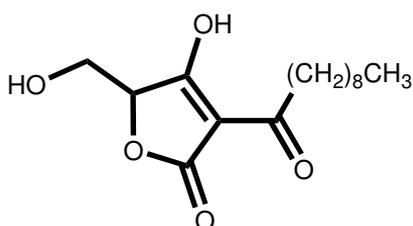
$C_{36}H_{42}O_5$   
Mol. Wt.: 554,72

Gelbes Öl (250 mg, 91 %) nach AAV12 mit  $NEt_3$  (76  $\mu$ L, 0.55 mmol), *rac*-**187** (185 mg, 0.5 mmol), DMAP (20 mg), Dodecansäure (111 mg, 0.55 mmol) und DCC (125 mg, 0.60 mmol).

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3328 (br), 3060 (w), 3033 (w), 2923 (s), 2853 (s), 1769 (s), 1693 (s), 1602 (s), 1490 (m), 1448 (m), 1408 (w), 1377 (w), 1323 (w), 1220 (w), 1198 (w), 1155 (w), 1104 (w), 1073 (w), 1047 (m), 996 (w), 947 (w), 898 (w), 843 (w), 760 (m), 745 (s), 704 (s), 696 (s), 672 (w), 653 (w),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.87 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, Me), 1.10-1.35 (m, 16 H,  $CH_2$ ), 1.52-1.68 (m, 2 H,  $CH_2CCO$ ), 2.78-2.93 (m, 2 H,  $CH_2CO$ ), 3.31-3.42 (m, 1 H, 5- $CH_2$ ), 3.44-3.58 (m, 1 H, 5- $CH_2$ ), 4.65-4.89 (m, 1 H, H5), 7.15-7.35 (m, 15 H, ArH),

Anal. Berechnet für  $C_{36}H_{42}O_5$ : C, 77.95; H, 7.63. Gefunden: C, 78.08; H, 7.76.

**3-Decanoyl-5-hydroxymethyl-(5H)furan-2,4-dion 215a**

$C_{15}H_{24}O_5$   
Mol. Wt.: 284,35

Nach AAV 13 erhält man aus **214a** (230 mg, 0.44 mmol) das gewünschte Produkt (70 mg, 56 %) als gelbliches Öl.

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3323 (br), 3228 (br), 2915 (s), 2847 (s), 1745 (s), 1662 (s), 1603 (s), 1578 (m), 1467 (m), 1449 (m), 1395 (w), 1377 (w), 1330 (w), 1304 (w), 1285 (w), 1260 (w), 1239 (w), 1223 (w), 1202 (w), 1160 (m), 1086 (w), 1071 (m), 1045 (s), 1025 (m), 905 (w), 881 (m), 799 (w), 771 (w), 720 (m), 666 (w),

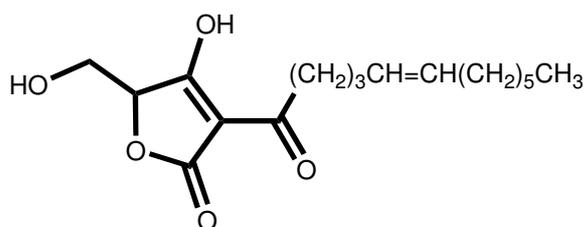
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.88 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, Me), 1.21-1.35 (m, 12 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.59-1.73 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.88 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.88 (dd,  $J$  = 12.6, 2.9 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.95 (dd,  $J$  = 12.6, 2.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.66-4.76 (m, 1 H, H5),

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ (ppm) = 14.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.5, 30.4, 30.5, 30.6, 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 61.4 (5- $\text{CH}_2$ ), 82.5 (CH, C5), 101.2 ( $\text{C}^q$ , C3), 173.9 ( $\text{C}^q$ , C2), 195.9 ( $\text{C}^q$ , C-1'), 196.2 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 284 (5) [ $\text{M}^+$ ], 266 (5), 253 (10), 235 (10), 185 (30), 172 (100), 155 (25), 142 (20), 97 (20), 84 (35), 69 (30), 55 (30), 57 (40), 41 (50).

HR-MS: Gefunden 284.16240. Berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5$  284.16237.

### 3-[(5'Z)-Dodecenoyl]-5-hydroxymethyl-(5H)furan-2,4-dion **215b**



$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$   
Mol. Wt.: 310,39

Nach AAV 13 erhält man aus **214b** (135 mg, 0.24 mmol) das gewünschte Produkt (47 mg, 62 %) als farbloses und viskoses Öl.

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3346 (br), 3255 (br), 3007 (w), 2956 (m), 2922 (m), 2852 (m), 1743 (s), 1660 (s), 1605 (s), 1445 (m), 1393 (w), 1378 (w), 1342 (w), 1291 (w), 1260 (m), 1212 (w), 1158 (w), 1082 (m), 1070 (m), 1045 (s), 1016 (s), 904 (w), 863 (w), 799 (m), 768 (w), 716 (w), 664 (w),

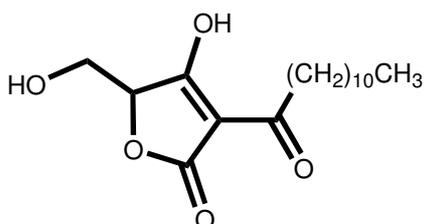
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.90 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, Me), 1.25-1.39 (m, 8 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65-1.79 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.98-2.20 (m, 4 H,  $\text{H}_2\text{CC}=\text{C}$ ), 2.89 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.88 (dd,  $J$  = 12.6, 2.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.96 (dd,  $J$  = 12.6, 1.9 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.65-4.82 (m, 1 H, H5) 5.31-5.48 (m, 2 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ),

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ (ppm) = 14.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.4, 27.9, 28.3, 30.1, 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 61.2 (5- $\text{CH}_2$ ), 85.2 (CH, C5), 101.6 ( $\text{C}^q$ , C3), 130.0, 132.2 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 173.4 ( $\text{C}^q$ , C2), 195.6 ( $\text{C}^q$ , C1'), 195.8 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 310 (5) [ $M^+$ ], 292 (10), 274 (5), 185 (10), 172 (65), 154 (25), 142 (15), 67 (30), 55 (35), 41 (100),

HR-MS: Gefunden 310.17800. Berechnet für  $C_{17}H_{26}O_5$  310.17802.

### 3-Dodecanoyl-5-hydroxymethyl-(5H)furan-2,4-dion **215c**



$C_{17}H_{28}O_5$   
Mol. Wt.: 312,4

Nach AAV 13 erhält man aus **214c** (250 mg, 0.45 mmol) das gewünschte Produkt (95 mg, 75 %) als gelbliches Öl.

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3327 (br), 3231 (br), 2914 (s), 2847 (s), 1748 (s), 1661 (s), 1602 (s), 1468 (m), 1390 (w), 1378 (w), 1331 (w), 1310 (w), 1289 (w), 1261 (w), 1223 (w), 1164 (m), 1087 (w), 1071 (m), 1043 (s), 1025 (m), 905 (w), 881 (m), 799 (w), 769 (w), 727 (w), 718 (m), 665 (w),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.88 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, Me), 1.21-1.35 (m, 16 H,  $CH_2$ ), 1.60-1.71 (m, 2 H,  $CH_2CH_2CO$ ), 2.88 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H,  $CH_2CO$ ), 3.89 (dd,  $J$  = 12.7, 1.8 Hz, 1 H,  $CH_2O$ ), 3.97 (dd,  $J$  = 12.7, 2.1 Hz, 1 H,  $CH_2O$ ), 4.68-4.79 (m, 1 H, H5),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 312 (10) [ $M^+$ ], 281 (5), 264 (5), 247 (5), 185 (25), 173 (35), 43 (95), 41 (100),

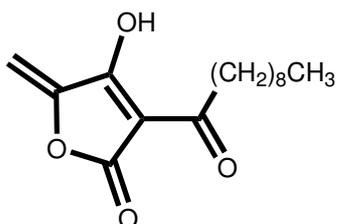
HR-MS: Gefunden 312.19370. Berechnet für  $C_{17}H_{28}O_5$  312.19367.

#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Agglomerine 203 (AAV14)**

Zu einer Lösung von 5-Hydroxymethyl-3-acyl-tetronsäure **215** (0.2 mmol) in abs. THF (1 mL) gibt man DMAP (10 mg), Methansulfonylchlorid (2 eq),  $NEt_3$  (4 eq) und rührt bei RT 5 h lang. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und mit Essigester (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingeeengt. Das resultierende hellgelbe Rohprodukt wird wieder in THF (12 mL) gelöst und mit 0.1 M wässriger NaOH (3 eq, 6 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 d lang bei RT

gerührt und anschließend mit 1N HCl auf pH=1 angesäuert. Dann wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

### Agglomerin A **203a**



C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>  
Mol. Wt.: 266,33

Weißer Feststoff (46 mg, 60 %) nach AAV14 mit **215a** (90 mg, 0.3 mmol), DMAP (15 mg), Methansulfonylchlorid (48 µL, 0.6 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0.16 mL, 1.2 mmol).

Schmp. 112–114 °C (Lit.<sup>[125]</sup> 113–115 °C),

R<sub>f</sub> = 0.32 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 10:1),

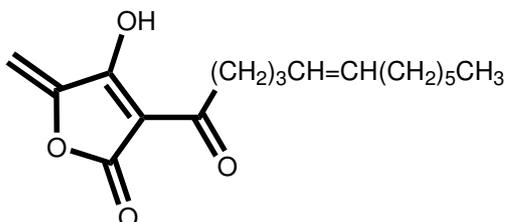
IR (ATR), ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): Wellenzahl (cm<sup>-1</sup>) = 3381 (br), 2961 (w), 2923 (s), 2854 (m), 1724 (s), 1680 (m), 1619 (s), 1558 (w), 1471(s), 1377 (w), 1299 (w), 1259 (m), 1089 (w), 1012 (s), 957 (w), 877 (w), 794 (s), 722 (w),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 10:1): δ(ppm) = 0.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 3 H, Me), 1.11-1.32 (m, 12 H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.61 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CCO), 2.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 4.85 (s, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 1 H, =CH<sub>2</sub>),

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 266 (10) [M<sup>+</sup>], 167 (20), 154 (65), 139 (15), 98 (15), 84 (15), 69 (20), 55 (25), 41 (100),

HR-MS: Gefunden 266.15180. Berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 266.15181.

### Agglomerin B **203b**



C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>  
Mol. Wt.: 292,37

Weißer Feststoff (30 mg, 69 %) nach AAV14 mit **215b** (47 mg, 0.16 mmol), DMAP (10 mg), Methansulfonylchlorid (26  $\mu$ L, 0.32 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0.09 mL, 0.64 mmol).

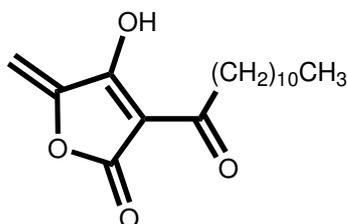
Schmp. 86-88 °C (Lit.<sup>[125]</sup> 85-88 °C),

$R_f$  = 0.32 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 10:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3363 (br), 3006 (w), 2961 (w), 2924 (s), 2855 (m), 1733 (s), 1680 (m), 1620 (s), 1558 (w), 1468 (s), 1378 (w), 1299 (w), 1259 (w), 1213 (w), 991 (s), 957 (w), 881 (w), 802 (m), 772 (w), 721 (w),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 10:1):  $\delta$ (ppm) = 0.81 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 3 H, Me), 1.11-1.32 (m, 14 H, CH<sub>2</sub>), 1.47-1.62 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CCO), 1.85-2.07 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 2.68-2.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 4.83 (s, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.20-5.39 (m, 2H, CH=CH).

### Agglomerin C **203c**



C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>  
Mol. Wt.: 294,39

Weißer Feststoff (45 mg, 76 %) nach AAV14 mit **215c** (62 mg, 0.2 mmol), DMAP (10 mg), Methansulfonylchlorid (31  $\mu$ L, 0.4 mmol) und NEt<sub>3</sub> (0.11 mL, 0.8 mmol).

Schmp. 125–127 °C (Lit.<sup>[125]</sup> 125–128 °C),

$R_f$  = 0.34 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 10:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3355 (br), 2959 (w), 2922 (s), 2853 (m), 1723 (s), 1680 (m), 1620 (s), 1467 (s), 1377 (w), 1298 (w), 1261 (w), 1093 (w), 1014 (m), 925 (w), 881 (w), 800 (m), 750 (w), 721 (w),

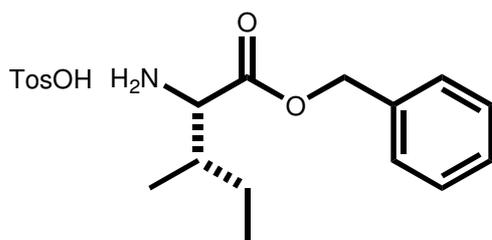
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 15:1):  $\delta$ (ppm) = 0.88 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H, Me), 1.21-1.42 (m, 16 H, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CCO), 2.78 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 4.83 (s, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.13 (s, 1 H, =CH<sub>2</sub>),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 294 (10) [M<sup>+</sup>], 277 (5), 167 (10), 154 (25), 139 (10), 98 (10), 84 (10), 71 (20), 55 (35), 41 (100),

HR-MS: Gefunden 294.18310. Berechnet für  $C_{17}H_{26}O_4$  294.18311.

### 13.13 Synthese von Tenuazonsäure **220**

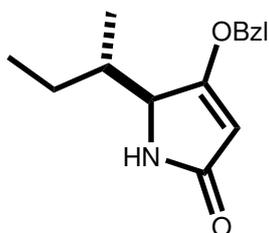
#### Isoleucinbenzylesterhydrotosylat **217**



$C_{20}H_{27}NO_5S$   
Mol. Wt.: 393,5

*S*-Isoleucin (10 mmol, 1.31 g), Benzylalkohol (50 mmol, 5.17 mL), *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (12 mmol, 2.2 g) und Toluol werden am Wasserabscheider unter Rühren 12 h lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Benzylalkohols im Hochvakuum fällt man das entstandene Aminosäureestersalz **217** (3.54 g, 90 %) mit kaltem Diethylether als weißen Feststoff aus.

#### (5*S*,6*S*)-4-Benzoyloxy-5-*s*-butyl-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on **218**



$C_{15}H_{19}NO_2$   
Mol. Wt.: 245,32

Weißer Feststoff (0.29 g, 1.2 mmol, 60 %) nach AAV5 mit (*S*)-Isoleucinbenzylesterhydrotosylat **217** (784 mg, 2.0 mmol).

$R_f = 0.32$  (Essigester),

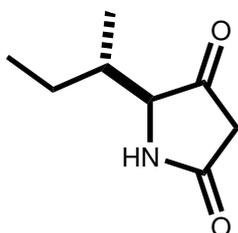
$[\alpha]_D^{23} = -5.8^\circ$  ( $c = 0.4$ , MeOH),

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3206 (b), 3066 (w), 2962 (m), 2933(w), 2876 (w), 1682 (s), 1615 (s), 1499 (w), 1455 (w), 1425 (w), 1381 (w), 1340 (m), 1330 (m), 1200 (m), 1074 (s), 972 (m), 913 (w), 805 (s), 742 (m), 696 (w),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.11-1.28 (m, 2 H,  $\text{MeCH}_2$ ), 1.79-1.83 (m, 1 H,  $\text{MeCH}$ ), 4.08 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H, H5), 4.92 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}$ ), 4.97 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}$ ), 5.07 (s, 1 H, H3), 6.60 (br, 1 H, NH), 7.26-7.33 (m, 5 H, ArH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 11.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 23.1 ( $\text{MeCH}_2$ ), 36.4 ( $\text{MeCH}$ ), 62.8 (CH, C5), 73.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 95.3 (CH, C3), 127.7, 128.65, 128.7 (CH, ArC), 134.8 ( $\text{C}^q$ , C-*ipso*), 174.9 ( $\text{C}^q$ , C2), 176.5 ( $\text{C}^q$ , C4).

### (5*S*,6*S*)-5-*s*-Butyl-pyrrolidine-2,4-dion **219**



$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$   
Mol. Wt.: 155,19

Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss löst man **218** (1 mmol, 245 mg) in abs. MeOH (20 mL) und fügt 5 %-Pd auf Aktivkohle (25 mg) hinzu. Das Reaktionsgefäß wird mehrfach evakuiert und mit Wasserstoff befüllt. Nach 2 h Rühren bei RT unter 1 atm  $\text{H}_2$  wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Dabei erhält man die reine Tetramsäure **219** (155 mg, 99 %) als farblosen Feststoff.

Schmp. 113 °C (Lit.<sup>[168]</sup> 115 °C),

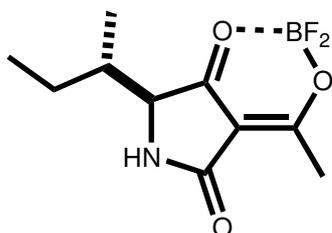
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38$  ( $c = 1.0$ , MeOH) [Lit.<sup>[168]</sup>  $-40$  ( $c = 1.0$ , MeOH)],

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3243 (b), 2964 (m), 2935(w), 2878 (m), 1766 (m), 1684 (s), 1655 (s), 1614 (s), 1462 (w), 1381 (m), 1303 (m), 1282 (w), 1247 (m), 1124 (w), 1025 (s), 967 (w), 928 (w), 885 (w), 812 (w), 755 (m), 703 (w), 684 (w),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.20-1.45 (m, 2 H,  $\text{MeCH}_2$ ), 1.83-2.00 (m, 1 H,  $\text{CHMe}$ ), 3.00 (s, 2 H, H3), 3.93 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H5), 7.12 (br s, 1 H, NH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 11.6 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 24.3 ( $\text{MeCH}_2$ ), 37.8 ( $\text{MeCH}$ ), 41.6 ( $\text{CH}_2$ , C3), 68.9 (CH, C5), 171.8 ( $\text{C}^q$ , C2), 207.3 ( $\text{C}^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 155 (15)[ $\text{M}^+$ ], 139 (12), 112 (10), 99 (100), 57 (25), 43 (5).

**Tenuazonsäure-BF<sub>2</sub>-Chelat **221****

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 245,03

(5*S*,6*S*)-5-*sec*-Butylpyrrolidin-2,4-dion **219** (1 mmol, 155 mg) und Acetylchlorid (4.0 mmol, 314 mg) werden unter Argon in 5 ml etherischer Bortrifluorid-Diethyletherat gelöst und 8 h bei 80 °C erwärmt. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (10 mL) hydrolysiert und die wässrige Phase unmittelbar danach dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Nach Reinigung des Rohprodukts erhält man das gewünschte Produkt **221** (178 mg, 73 %) als bräunlichen Feststoff.

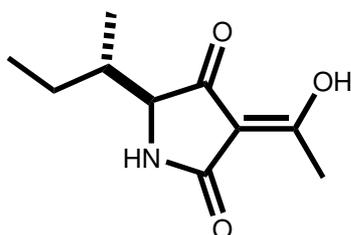
$R_f = 0.61$  (*n*-Hexan / Essigsäureethylester, 1:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3354 (m), 3225 (m), 2967 (m), 1705 (m), 1645 (s), 1565 (s), 1518 (m), 1463 (m), 1417 (m), 1219 (m), 1183 (m), 1074 (m), 1025 (s), 848 (m), 817 (m), 770 (m)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.02 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.20-1.55 (m, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95-2.15 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 2.51 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO), 4.09 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1 H, H5), 7.60 (br s, 1 H, NH),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 14.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>CH), 21.1 (CH<sub>3</sub>COBF<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>3</sub>CH), 69.3 (CH, C5), 100.4 (C<sup>q</sup>, C3), 173.7 (C<sup>q</sup>, C2), 186.7 (C<sup>q</sup>, C1'), 192.0 (C<sup>q</sup>, C4)

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 245 (6) [M]<sup>+</sup>, 189 (80), 169 (8), 57 (18), 43 (100).

**Tenuazonsäure **220****

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 197,23

Tenuazonsäure-BF<sub>2</sub>-Chelat **221** (0.33 mmol, 80 mg) wird in MeOH (10 mL) gelöst und 2 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Essigester (20 mL) verdünnt und bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Essigester (25 mL) aufgenommen und mit H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält Tenuazonsäure **220** (58 mg, 90 %) als beiges, zähes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -128$  ( $c = 1.0$ , MeOH) {Lit.<sup>[128]</sup>  $[\alpha]_D^{20} -132$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>)},

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3228 (br, m), 2963 (m), 2933 (m), 2877 (m), 1696 (m), 1652 (s), 1628 (s), 1452 (m), 1377 (m), 1321 (m), 1290 (m), 1261 (m), 1217 (m),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.00 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>CH), 1.20-1.45 (m, 2 H, MeCH<sub>2</sub>), 1.86 (m, 1 H, MeCH), 2.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>C=), 3.84 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H, H5),

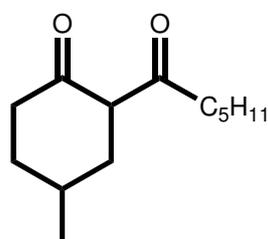
<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ (ppm) = 12.2 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>CH), 20.3 (CH<sub>3</sub>C=), 24.8 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>3</sub>CH), 67.2 (CH, C5), 103.9 (C<sup>q</sup>, C3), 175.2 (C<sup>q</sup>, C2), 187.5 (C<sup>q</sup>, C1'), 199.2 (C<sup>q</sup>, C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 197 (5) [M<sup>+</sup>], 182 (3), 168 (5), 141 (100), 123 (15).

## 13.14 Synthese der 3-Acylseitenketten für Melophlin B und C

### 13.14.1 Synthese von 4-Methyldodecansäurechlorid **230**<sup>[143]</sup>

#### 2-Hexanoyl-4-methylcyclohexanon **227**



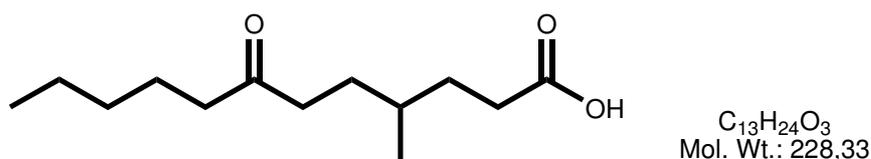
C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>  
Mol. Wt.: 210,31

4-Methylcyclohexanon **226** (25 mL, 0.2 mol), Morpholin (26.1 g, 0.3 mol), *p*-Toluolsulfonsäure (100 mg) und Toluol (100 mL) werden am Wasserabscheider unter Rückfluss 4 h lang erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. destillativ entfernt und der Rückstand am Kugelrohr destilliert (Sdp. 125-126 °C/11 Torr). Dabei erhält man 4-Methyl-1-

morpholinocyclohex-1-en (34.4 g, 95 %) als farblose Flüssigkeit. Dieses wird in Chloroform (200 mL) gelöst und mit Triethylamin (19.2 g, 190 mmol) versetzt. Bei 40 °C Badtemperatur tropft man eine Lösung von Capronsäurechlorid (23.5 g, 175 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (150 mL) zu. Die erhaltene Lösung wird über Nacht bei RT gerührt, und dann mit konz. wässriger HCl (50 mL) und Wasser (25 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend 5 h lang unter Rückfluss erwärmt und die organische Phase solange mit Wasser ( $5 \times 30$  mL) gewaschen bis sie neutral ist. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit NaOH neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Durch Destillation am Kugelrohr erhält man 2-Hexanoyl-4-methylcyclohexanon **227** (26.7 g, 71 %).

Sdp. 80-85 °C / 1 Torr.

#### 4-Methyl-7-oxo-dodecansäure **228**



Unter Rühren gibt man bei 100 °C zu 2-Hexanoyl-4-methylcyclohexanon **227** (21.3 g, 0.1 mol), KOH (16.8 g, 0.3 mol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (11 mL), wobei die Temperatur nicht höher als 130 °C ansteigen darf. Nach 5 Minuten verdünnt man mit Wasser (200 mL) und 10 % wässriger HCl. Dabei soll die Lösung schwach alkalisch bleiben. Nach Extraktion mit  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 30$  mL) wird auf pH=1 angesäuert und die ausgefallene Ketosäure mit  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Nach Destillation erhält man das gewünschte Produkt **228** (17 g, 75 %).

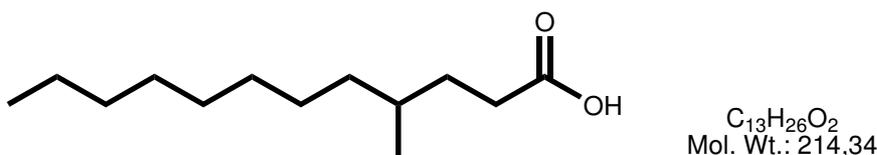
Sdp. 115 °C / 1 Torr,

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3100 (br), 2956 (m), 2930 (s), 2872 (m), 2668 (w), 1733 (s), 1706 (s), 1458 (m), 1412 (m), 1379 (w), 1281 (m), 1245 (m), 1215 (w), 1177 (w), 1105 (w), 1068 (w), 938 (w), 848 (w), 804 (w), 731 (w),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.79-0.86 (m, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19-1.53 (m, 11 H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.29-2.38 (m, 6 H,  $\text{CH}_2$ ), 11.10 (br, 1 H, OH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 13.8 (\text{CH}_3), 18.9 (\text{CHCH}_3), 22.3, 23.4, 30.1, 31.1, 31.3, 31.5 (\text{CH}_2), 31.8 (\text{CH}, \text{C}_4), 40.1, 42.7 (\text{CH}_2), 179.9 (\text{C}^{\text{q}}, \text{C}_1), 211.5 (\text{C}^{\text{q}}, \text{C}_7)$ ,  
 MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 228 (10) [ $\text{M}^+$ ], 182 (12), 172 (80), 157 (65), 115 (20), 43 (100),  
 Anal. Berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$ : C, 68.4; H, 10.6. Gefunden: C, 68.1; H, 10.2.

#### 4-Methyldodecansäure **229**



4-Methyl-7-oxo-dodecansäure **228** (6.85 g, 30 mmol), Hydrazinhydrat (100 %, 10 mL), KOH (1.68 g, 30 mmol) und Triethanolamin (30 mL) werden 1 h lang bei 150 °C erhitzt. Dann lässt man die Reaktionsmischung auf RT abkühlen, fügt KOH (8.4 g, 150 mmol) und Triethanolamin (30 mL) zu, und erwärmt am Wasserabscheider 4 h lang bei 205 °C. Die abgekühlte Reaktionsmischung verdünnt man mit Eiswasser (200 mL), säuert mit konz. HCl auf pH=1 an und extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$  (3  $\times$  50 mL). Die vereinigten org. Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Nach Destillation des Rohprodukts erhält man 4-Methyldodecansäure **229** (7.4 g, 75 %) als farblose Flüssigkeit.

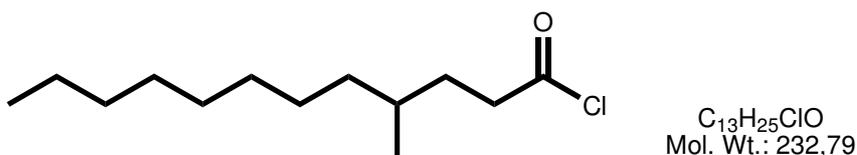
Sdp. 174 °C / 14 Torr (Lit.<sup>[169]</sup> 130-134 °C / 1.5 Torr),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3091 (br) 2956 (m), 2923 (s), 2854 (m), 2669 (w), 1704 (s), 1457 (m), 1412 (m), 1379 (w), 1284 (m), 1215 (w), 1115 (w), 1035 (m), 934 (m), 721 (w),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 0.81\text{-}0.88$  (m, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.14-1.44 (m, 16 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.58-1.67 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.28-2.38 (m, 2 H,  $\text{H}_2$ ), 11.3 (br, 1 H, OH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 14.1 (\text{CH}_3), 19.2 (\text{CHCH}_3), 22.7, 26.9, 29.3, 29.6, 29.9, 31.6, 31.9 (\text{CH}_2), 32.3 (\text{CH}, \text{C}_4), 34.1, 36.6 (\text{CH}_2), 180.9 (\text{C}^{\text{q}}, \text{C}_1)$ ,

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 214 (10) [ $\text{M}^+$ ], 157 (30), 113 (5), 101 (15), 85 (40), 73 (100).

**4-Methyldodecansäurechlorid 230**

4-Methyldodecansäure **229** (2.14 g, 10 mmol) wird unter Argon mit frisch destilliertem SOCl<sub>2</sub> (1.3 g, 11 mmol) und zwei Tropfen DMF versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird am Kugelrohr destilliert. Hierbei erhält man das Säurechlorid **230** (1.89 g, 81%) als farblose Flüssigkeit.

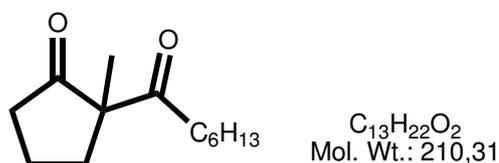
Sdp. 110 °C/0.9 Torr,

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2957 (m), 2924 (s), 2872 (w), 2854 (m), 1795 (s), 1465 (s), 1405 (w), 1379 (w), 1261 (w), 1204 (w), 1129 (w), 1093 (w), 1003 (w), 955 (s), 873 (w), 760 (w), 710 (s), 688 (m),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.84-0.88 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>), 1.24-1.31 (m, 14 H, CH<sub>2</sub>), 1.44-1.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.75 (m, 1 H, H<sub>4</sub>), 2.83-2.89 (m, 2 H, H<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 14.1 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CHCH<sub>3</sub>), 22.7, 26.8, 29.3, 29.6, 29.8, 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH, C<sub>4</sub>), 36.5, 45.1 (CH<sub>2</sub>), 174.1 (C<sup>q</sup>, C1),

Anal. Berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>ClO: C, 67.1; H, 10.8. Gefunden: C, 67.4; H, 11.0.

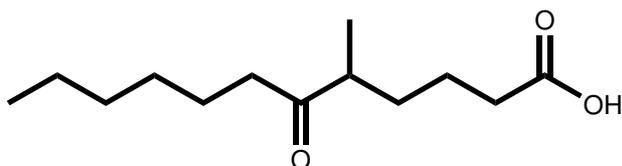
**13.14.2 Synthese von 5-Methyldodecansäurechlorid 235****2-Heptanoyl-2-methylcyclopentanon 232**

Analog zu 2-Hexanoyl-4-methylcyclohexanon (siehe 13.14.1), erhält man 2-Heptanoylcyclopentanon (10.1 g, 48%) aus dem entsprechenden Enamin aus Cyclopentanon (8.4 g, 0.1 mol), Morpholin (13.1 mL, 150 mmol), *p*-TosOH (20 mg), NEt<sub>3</sub> (12.5 mL, 90 mmol) und Heptanoylchlorid (13.9 mL, 90 mmol). Dieses wird zu einer Lösung von *t*-BuOK (5.6 g, 50 mmol) in *t*-BuOH (100 mL) gegeben und mit MeI (3.7 mL,

60 mmol) bei RT versetzt. Nachdem man 12 h bei RT gerührt hat, wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Nach Destillation gewinnt man das Produkt **232** (10.1 g, 48 mmol) als farbloses Öl.

Sdp. 105 °C / 1 Torr.

### 5-Methyl-6-oxo-dodecansäure **233**



$C_{13}H_{24}O_3$   
Mol. Wt.: 228,33

Analog zu 4-Methyl-7-oxodecansäure (siehe 13.14.1); 5-Methyl-6-oxo-dodecansäure (7.11 g, 65%) erhält man als farbloses Öl durch basische Spaltung von **232** (10.1 g, 48 mmol).

Sdp. 115 °C / 1 Torr,

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3100 (br), 2956 (m), 2929 (s), 2859 (m), 2663 (w), 1738 (m), 1704 (s), 1459 (m), 1410 (m), 1377 (w), 1281 (m), 1242 (m), 1213 (w), 1169 (w), 1118 (w), 1068 (w), 992 (w), 927 (w), 755 (s),

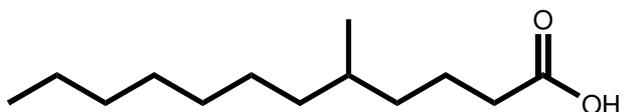
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.81 (t, 3 H,  $J$  = 5.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.02 (d, 3 H,  $J$  = 7.0 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.21-1.28 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 1.48-1.60 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 2.26-2.48 (m, 5 H, CH, CH<sub>2</sub>), 11.31 (br, 1 H, OH),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 13.8 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CHCH<sub>3</sub>), 22.3, 22.4, 23.7, 28.8, 31.7, 32.0, 33.8, 40.9 (CH<sub>2</sub>), 45.8 (CH, C5), 180.0 (C<sup>q</sup>, C1), 214.5 (C<sup>q</sup>, C6),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 228 (10) [M<sup>+</sup>], 158 (10), 113 (60), 98 (15), 85 (25), 43 (100),

Anal. Berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> benötigt C, 68.4; H, 10.6. Gefunden: C, 68.2; H, 10.3.

### 5-Methyldodecansäure **234**



$C_{13}H_{26}O_2$   
Mol. Wt.: 214,34

Man erhält 5-Methyldodecansäure (7.4 g, 75%), wie für 4-Methyldodecansäure beschrieben (siehe 13.14.1), aus 5-Methyl-6-oxo-dodecansäure **233** (6.84 g, 30 mmol) als farbloses Öl.

Sdp. 174 °C / 14 Torr,

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3100 (br), 2956 (m), 2923 (s), 2854 (m), 2669 (w), 1704 (s), 1461 (m), 1412 (m), 1378 (w), 1285 (m), 1242 (m), 1210 (w), 1115 (w), 1035 (m), 933 (m), 722 (w),

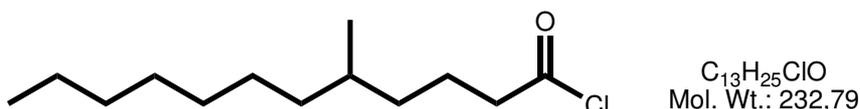
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.82-0.88 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>), 1.14-1.35 (m, 16 H, CH<sub>2</sub>), 1.58-1.63 (m, 1 H, H<sub>5</sub>), 2.27-2.33 (m, 2 H, H<sub>2</sub>), 11.7 (br, 1 H, OH),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 14.1 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (5-CH<sub>3</sub>), 22.3, 22.7, 27.0, 29.3, 29.9, 31.9 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH, C<sub>5</sub>), 34.4, 36.4, 36.8 (CH<sub>2</sub>), 180.6 (C<sup>q</sup>, C<sub>1</sub>),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 214 (10) [M<sup>+</sup>], 171 (25), 152 (10), 115 (50), 97 (25), 88 (20), 69 (50), 57 (50), 43 (80), 41 (100),

Anal. Berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>: C, 72.8; H, 14.9. Gefunden: C, 72.5; H, 14.7.

### 5-Methyldodecanäurechlorid **235**



5-Methyldodecansäure **234** (2.14 g, 10 mmol) wird unter Argon mit frisch destilliertem SOCl<sub>2</sub> (1.3 g, 11 mmol) und zwei Tropfen DMF versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird am Kugelrohr destilliert. Hierbei erhält man das Säurechlorid **235** (1.84 g, 80 %) als farblose Flüssigkeit.

Sdp. 110 °C/0.9 Torr,

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2956 (m), 2924 (s), 2872 (w), 2854 (m), 1795 (s), 1466 (s), 1403 (w), 1379 (w), 1261 (w), 1206 (w), 1132 (w), 1053 (w), 1003 (w), 954 (s), 873 (w), 760 (w), 710 (s), 688 (m)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.83-0.88 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>), 1.10-1.19 (m, 15 H, 7 × CH<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>), 1.24-1.35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.82-2.88 (m, 2 H, H<sub>2</sub>),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 14.1 (Me), 19.4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 22.65, 22.7, 27.0, 29.3, 29.9, 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}$ , C5), 35.7, 36.7, 47.4 ( $\text{CH}_2$ ), 173.8 ( $\text{C}^q$ , C1),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{ClO}$ : C, 67.1; H, 10.8. Gefunden: C, 67.3; H, 11.1.

## 13.15 Synthese der Tetransäureeinheiten für Melophlin A-C, G

### Sarcosin-*t*-butylester **238**



KI (1.66 g, 10 mmol) wird in 30 mL wässriger  $\text{MeNH}_2$ -Lösung gelöst und langsam 2-Chloressigsäure-*t*-butylester **236** (1.59 mL, 10 mmol) zugetropft. Nachdem die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, filtriert man die Mischung über Celite. Anschließend extrahiert man das Filtrat mit  $\text{CHCl}_3$  (3 x 100 mL). Die vereinigten org. Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Das erhaltene Rohprodukt **238** (1.28 g, 88 %) wird ohne weitere Reinigung verwendet.

### 2-Chlorpropionsäure-*t*-butylester **240**



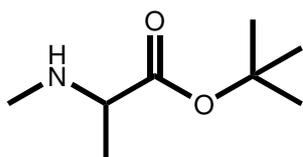
Unter Feuchtigkeitsausschluß werden 2-Chlorpropionsäurechlorid **239** (25.4 mL, 0.25 mol) in THF (100 mL) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und Kalium-*t*-butylat (28 g, 0.25 mol) in abs. THF (200 ml) zugetropft. Nach 3 h entfernt man das Eisbad und rührt weitere 6 h bei RT. Dann filtriert man den Niederschlag ab und engt das Filtrat unter reduziertem Druck ein. Der Rückstand wird destillativ gereinigt. Dabei erhält man das Produkt **240** (30.0 g, 73 %) als farbloses Öl.

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2982 (w), 2936 (w), 1737 (s), 1480 (w), 1449 (w), 1369 (m), 1344 (w), 1293 (w), 1250 (m), 1203 (w), 1148 (s), 1074 (m), 1062 (m), 991 (m), 899 (w), 845 (m), 768 (w), 754 (w), 693 (w),

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 1.43 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.60 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.23 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 21.5 ( $\text{CHCH}_3$ ), 27.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.7 ( $\text{CHCH}_3$ ), 82.4 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 169.2 ( $\text{C}^q$ , CO).

#### (*R,S*)-*N*-Methylalanin-*t*-butylester **241**



$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$   
Mol. Wt.: 159,23

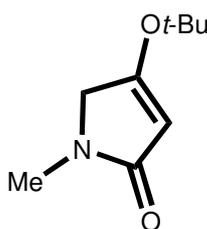
KI (1.66 g, 10 mmol) wird in 30 mL wässriger  $\text{MeNH}_2$ -Lösung gelöst und langsam 2-Chlorpropionsäure-*t*-butylester **240** (1.64 mL, 10 mmol) zugetropft. Nachdem die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, filtriert man die Mischung über Celite. Anschließend extrahiert man das Filtrat mit  $\text{CHCl}_3$  (3 x 100 mL). Die vereinigten org. Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird destillativ gereinigt. **241** (1.3 g, 84 %) verbleibt als farbloses Öl.

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3335 (w), 2977 (m), 2935 (w), 2798 (w), 1726 (s), 1480 (w), 1455 (w), 1392 (w), 1367 (s), 1335 (w), 1300 (w), 1254 (m), 1206 (m), 1147 (s), 1073 (m), 1057 (m), 1014 (w), 909 (w), 873 (w), 848 (m), 757 (m), 675 (w),

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.32 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.55 (br s, 1 H, NH), 2.22 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.96 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ),

$^{13}\text{C-NMR}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 18.5 ( $\text{CHCH}_3$ ), 27.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.1 ( $\text{NCH}_3$ ), 58.7 ( $\text{CHCH}_3$ ), 80.5 ( $\text{C}^q$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 174.7 ( $\text{C}^q$ , CO).

#### 4-*t*-Butoxy-1-methylpyrrolin-2(5*H*)-on **242**



$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$   
Mol. Wt.: 169,22

Polymer-gebundenes Ketenylidetriphenylphosphoran **100** (3.32 g, 4.0 mmol) suspendiert

man unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in Toluol (20 mL) und versetzt mit Sarcosin-*t*-butylester **238** (435 mg, 3.0 mmol). Das Reaktionsgemisch wird in einem druckresistenten Reaktionsgefäß in der Mikrowelle unter Schütteln innerhalb von drei Minuten auf 120 °C erhitzt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur bestrahlt. Das Harz wird filtriert und je zweimal mit 15 mL THF, Toluol, Benzol und DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingeeignet und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **242** als farbloses Öl (458 mg, 92 %).

$R_f = 0.26$  (Essigester),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2979 (w), 2936 (w), 1680 (s), 1604 (s), 1457 (m), 1421 (w), 1395 (m), 1371 (m), 1344 (s), 1257 (m), 1212 (m), 1168 (s), 1137 (m), 1019 (m), 936 (m), 860 (s), 803 (s), 750 (m), 686 (m),

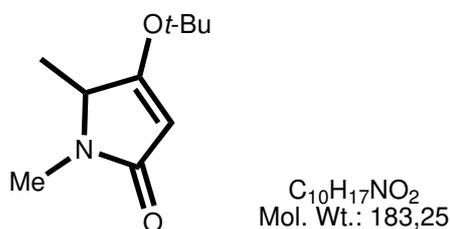
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>), 2.86 (s, 3 H, NMe), 3.67 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.98 (s, 1 H, H<sub>3</sub>),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 27.2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.1 (NMe), 54.0 (CH, C<sub>5</sub>), 81.4 (C<sup>q</sup>, CMe<sub>3</sub>), 96.4 (CH, C<sub>3</sub>), 167.5 (C<sup>q</sup>, C<sub>2</sub>), 172.9 (C<sup>q</sup>, C<sub>4</sub>),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 169 (10) [M<sup>+</sup>], 154 (10), 113 (100),

Berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: C, 63.9; H, 8.9; N, 8.3%. Gefunden: C, 64.1; H, 8.8; N, 8.5.

#### (5*S*,5*R*)-4-*t*-Butoxy-1,5-dimethylpyrrolin-2(5*H*)-on *rac*-243

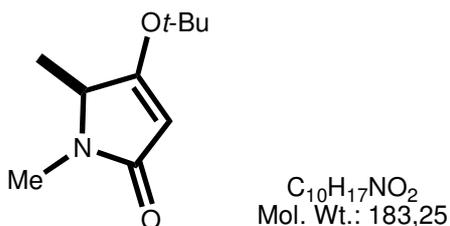


Polymer-gebundenes Ketenylidetriphenylphosphoran **100** (3.32 g, 4.0 mmol) suspendiert man unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in Toluol (20 mL) und versetzt mit (*R,S*)-*N*-Methylalanin-*t*-butylester **241** (477 mg, 3.0 mmol). Das Reaktionsgemisch wird in einem druckresistenten Reaktionsgefäß in der Mikrowelle unter Schütteln innerhalb von drei Minuten auf 120 °C erhitzt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur bestrahlt. Das Harz wird filtriert und je zweimal mit 15 mL THF, Toluol, Benzol und DCM gewaschen.

Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt *rac*-**243** als farbloses Öl (505 mg, 92 %).

Experimentelle Daten siehe (5*S*)-**243**.

(-)-(5*S*)-4-*t*-Butoxy-1,5-dimethylpyrrolin-2(5*H*)-on (5*S*)-**243**



Polymer-gebundenes Ketenylidetriphenylphosphoran **100** (1.66 g, 2.0 mmol) suspendiert man unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in THF (10 mL) und versetzt mit (*S*)-*N*-Methylalanin-*t*-butylesterhydrochlorid **246** (196 mg, 1.0 mmol). Das Reaktionsgemisch wird in einem druckresistenten Reaktionsgefäß in der Mikrowelle unter Schütteln innerhalb von drei Minuten auf 90°C erhitzt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur bestrahlt. Das Harz wird filtriert und mit jeweils 2 x 10 mL THF, Toluol, Benzol und DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie erhält man ein farbloses Öl (177 mg, 96 %).

$R_f = 0.31$  (Essigester),

$[\alpha]_D^{25} = -1.0$  ( $c=0.5$ ,  $CHCl_3$ ),

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3348 (w), 2978 (w), 2934 (w), 2875 (w), 1656 (s), 1606 (s), 1474 (m), 1435 (m), 1396 (m), 1371 (s), 1340 (s), 1258 (m), 1213 (m), 1168 (s), 1072 (m), 884 (m), 838 (m), 806 (m),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H,  $CHCH_3$ ), 1.40 (s, 9 H,  $CMe_3$ ), 2.85 (s, 3 H,  $NMe$ ), 3.71 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1 H, H5), 5.00 (s, 1 H, H3),

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 15.7 ( $CHCH_3$ ), 25.8 ( $NCH_3$ ), 27.1 [ $C(CH_3)_3$ ], 60.0 (CH, C5), 81.0 ( $C^q$ ,  $CMe_3$ ), 94.9 (CH, C3), 171.5 ( $C^q$ , C4), 171.8 ( $C^q$ , C2),

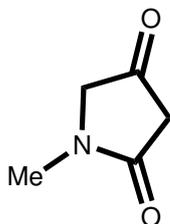
MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 183 (15) [ $M^+$ ], 168 (5), 127 (90), 112 (80), 57 (100),

Anal. Berechnet für  $C_{10}H_{17}NO_2$ : C, 65.5; H, 9.4; N, 7.6%. Gefunden: C, 65.4; H, 9.4; N, 7.8.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Tetransäuren aus *t*-Butyltetramaten (AAV15)**

4-*t*-Butoxytetramate (2.0 mmol) werden in 10 ml trockener TFA gelöst und 3 h bei RT gerührt. Man gibt etwa 250 ml *n*-Hexan zur Lösung und engt am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird an einer Ölpumpe getrocknet und ohne weitere Reinigung verwendet.

**1-Methylpyrrolidin-2,4-dion **244****



$C_5H_7NO_2$   
Mol. Wt.: 113,11

Gewonnen als gelber Feststoff (226 mg, 99%) nach AAV15 aus 4-*t*-Butoxy-1-methylpyrrolidin-2-on **242** (340 mg, 2 mmol).

$R_f = 0.20$  (Essigester),

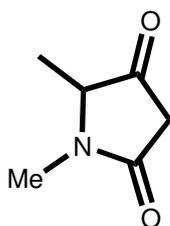
Schmp. 49-51 °C (Lit.<sup>[170]</sup> 49-50 °C; Lit.<sup>[171]</sup> 48-51 °C),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2927 (w), 2710 (w), 2553 (w), 1779 (s), 1636 (s), 1615 (s), 1491 (w), 1449 (m), 1404 (m), 1372 (w), 1323 (w), 1268 (s), 1145 (s), 1000 (m), 810 (m), 799 (m), 781 (m), 701 (s), 670 (m),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.07 (s, 3 H, NMe), 3.19 (s, 2 H, H3), 3.97 (s, 2 H, H5),

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 29.8 (NMe), 41.2 ( $CH_2$ , C3), 59.7 (CH, C5), 171.8 ( $C^q$ , C2), 201.7 ( $C^q$ , C4),

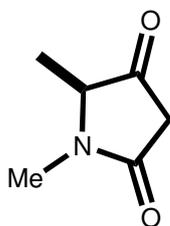
MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 113 (70) [ $M^+$ ], 85 (95), 42 (100).

**(5*S*,5*R*)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2,4-on *rac*-245**

$C_6H_9NO_2$   
Mol. Wt.: 127,14

Gewonnen als oranges Öl (251 mg, 99 %) nach AAV15 aus (5*S*,5*R*)-4-*t*-Butoxy-1,5-dimethylpyrrolin-2-on *rac*-**243** (366 mg, 2 mmol).

Experimentelle Daten siehe (5*S*)-**245**.

**(-)-(5*S*)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2,4-on (5*S*)-245**

$C_6H_9NO_2$   
Mol. Wt.: 127,14

Gewonnen als oranges Öl (251 mg, 99 %) nach AAV15 aus (-)-(5*S*)-4-*t*-Butoxy-1,5-dimethylpyrrolin-2-on (5*S*)-**243** (366 mg, 2 mmol).

$R_f = 0.71$  (Essigester / Ethanol, 1:1),

$[\alpha]_D^{25} = -8.2$  ( $c=0.5$ ,  $CHCl_3$ ),

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2987 (w), 2940 (w), 2707 (w), 2543 (w), 1776 (s), 1632 (s), 1615 (s), 1490 (w), 1446 (m), 1407 (m), 1374 (m), 1270 (m), 1205 (s), 1156 (s), 1003 (m), 809 (m), 702 (m),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 1.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 2.99 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 3.11 (s, 2 H,  $CH_2$ ), 3.93 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, H5),

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 14.9 ( $CH_3$ ), 27.5 ( $NCH_3$ ), 40.2 ( $CH_2$ , C3), 64.7 ( $CH$ , C5), 170.1 ( $C^q$ , C2), 205.4 ( $C^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 127 (10) [ $M^+$ ], 112 (10), 99 (10), 56 (30), 42 (100),

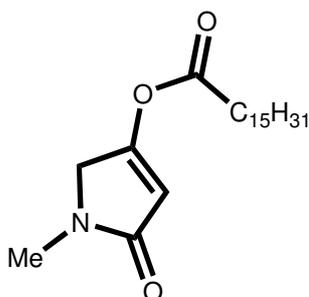
Anal. Berechnet für  $C_6H_9NO_2$ : C, 56.7; H, 7.1; N, 11.0. Gefunden: C, 56.4; H, 7.0; N, 11.2.

### 13.16 3-Acylierung zur Synthese von Melophlin A-C, G

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur 4-O-Acylierung von Tetransäuren (AAV16)<sup>[146]</sup>

Zu einer gerührten Lösung der jeweiligen Tetransäure (1.0 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) gibt man bei 0 °C DMAP (24 mg, 0.2 mmol), die entsprechende Carbonsäure (1.1 mmol) und DCC (250 mg, 1.2 mmol). Nach 10 min bei 0 °C entfernt man das Eisbad und rührt 5 h lang bei RT. Danach wird die Reaktionsmischung, zur Entfernung des ausgefallenen Dicyclohexylharnstoffs, über Celite filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

#### 1-Methyl-4-palmitoyl-pyrrolin-2-on **249**



C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 351,52

Synthetisiert nach AAV 16 mit Palmitinsäure (0.28 g, 1.1 mmol) und 1-Methylpyrrolidin-2,4-dion **244** (0.11 g, 1 mmol). Man erhält das gewünschte Produkt **249** (260 mg, 75 %) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.20$  (Hexan/Essigester, 1:1),

Schmp. 77-78 °C,

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2917 (s), 2850 (s), 1772 (m), 1678 (s), 1623 (s), 1486 (w), 1465(m), 1409 (w), 1352 (s), 1307 (w), 1178 (s), 1111 (s), 1093 (s), 895 (s), 838 (s), 723 (m), 673 (s),

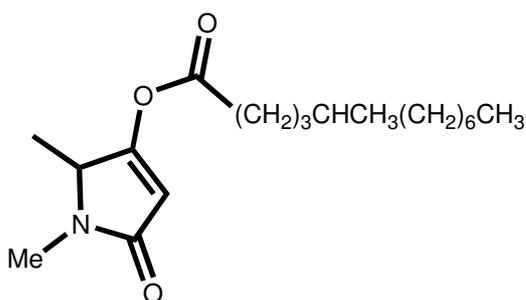
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.86 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.15-1.38 (m, 24 H, CH<sub>2</sub>), 1.61-1.70 (m, 2 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.47 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>), 2.98 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 2 H, H<sub>5</sub>), 5.93 (s, 1 H, H<sub>3</sub>),

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (NCH<sub>3</sub>), 28.9, 29.1, 29.2, 29.3, 29.35, 29.4, 29.5, 29.55, 29.6, 29.65, 31.9 (CH<sub>2</sub>), 34.2

(CH<sub>2</sub>CO), 52.9 (CH<sub>2</sub>, C5), 107.8 (CH, C3), 161.4 (C<sup>q</sup>, C4), 169.4 (C<sup>q</sup>, C1'), 170.8 (C<sup>q</sup>, C2),

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 351 (7) [M<sup>+</sup>], 239 (13), 113 (45), 85 (95), 56 (100), 43 (60)

### 1,5-Dimethyl-4-(5'-methyldodecanoyl)pyrrolin-2-on 250



C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 323,47

Weißer Feststoff (194 mg, 60 %) nach AAV16 aus 5-Methyldodecansäure **234** (234 mg, 1.1 mmol) und 1,5-Dimethylpyrrolidin-2,4-dion *rac*-**245** (127 mg, 1 mmol).

*R<sub>f</sub>* = 0.25 (Essigester/ *n*-Hexan, 1:1),

Schmp. 56 °C,

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2954 (s), 2925 (s), 2852 (m), 1779 (m), 1689 (s), 1623 (s), 1574 (w), 1459 (w), 1424(w), 1393 (w), 1376 (w), 1337 (m), 1167 (s), 1126 (w), 1096 (s), 1086 (s), 958 (w), 892 (w), 842 (m), 723 (w), 672 (w),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.81-0.88 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>), 1.07-1.32 (m, 15 H, CH<sub>2</sub>, H5'), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.55-1.69 (m, 2 H, H3'), 2.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, H2'), 2.91 (s, 3 H, NMe), 4.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H5), 6.01 (s, 1 H, H3),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 14.1, 15.5, 19.6 (CH<sub>3</sub>), 22.2, 22.7, 27.1 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (NCH<sub>3</sub>), 29.4, 30.0, 32.0 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH, C5'), 34.7, 36.3, 36.9 (CH<sub>2</sub>), 58.2 (CH, C5), 107.1 (CH, C3), 165.2 (C<sup>q</sup>, C4), 169.4 (C<sup>q</sup>, C1'), 170.3 (C<sup>q</sup>, C2),

Anal. Berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>: C, 70.55; H, 10.3; N, 4.3. Gefunden: C, 70.8; H, 10.4; N, 4.5.

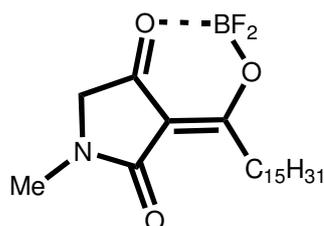
**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Melophlinen aus 4-O-Acyltetramaten (AAV17)**

4-O-Acyltetramate (1.0 mmol) werden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) und  $\text{NEt}_3$  (10 mL) gelöst und für 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in  $\text{CHCl}_3$  (40 mL) aufgenommen und mit zweimal 15 mL 10% wässriger HCl und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Nach Reinigung über Säulenchromatographie an Kieselgel erhält man gelbe Öle.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Melophlin-BF<sub>2</sub>-Komplexen 251 (AAV18)**

**Methode A**<sup>[141]</sup>: Zu einer gerührten Lösung der Tetramsäure (1.0 mmol) in etherischem Bortrifluorid-Diethyletherat (5 mL) gibt man das entsprechende Carbonsäurechlorid (2.0 mmol) und erwärmt 4 h lang bei 80 °C. Nach dieser Zeit wird nochmals die gleiche Menge Carbonsäurechlorid zugegeben und für weitere 4 Stunden bei 80°C gerührt. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (22 mL) versetzt und die wässrige Phase sofort mit Essigsäureethylester (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

**Methode B**: Zu einer geschüttelten Lösung der Tetramsäure (1.0 mmol) in etherischem Bortrifluorid-Diethyletherat (5 mL) gibt man das entsprechende Carbonsäurechlorid (2.0 mmol) und erwärmt mittels Mikrowellen innerhalb von 2 Min auf 100 °C und hält diese Temperatur weitere 45 min. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie in Methode A beschrieben. Die folgenden Ausbeuten beziehen sich stets auf Methode B.

**3-[1'-(Difluoroboryloxy)-palmitoyliden]-1-methyl-pyrrolidin-2,4-dion 251a**

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{NO}_3$   
Mol. Wt.: 399,32

Weißer Feststoff (208 mg, 52 %) nach AAV18 aus 1-Methylpyrrolidin-2,4-dion **244** (115 mg, 1 mmol) und Palmitinsäure (0.52 g, 2 mmol).

$R_f = 0.36$  ( $\text{CHCl}_3$ ),

Schmp. 120-122 °C,

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2954 (w), 2917 (m), 2872 (s), 2850 (m), 1733(m), 1655 (s), 1570 (s), 1538 (s), 1468 (w), 1456 (w), 1418 (w), 1372 (w), 1156 (m), 1114 (w), 1073 (w), 1018 (s), 871 (w), 833 (w), 720 (w), 664 (m),

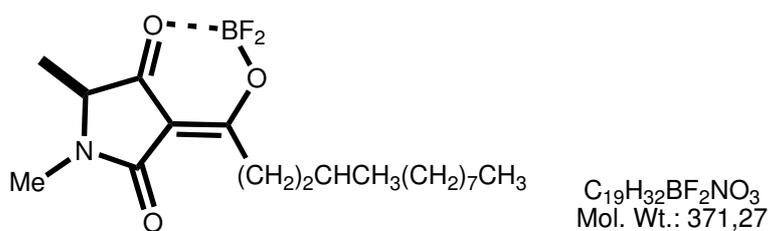
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.84 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15-1.40 (m, 24 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.57-1.65 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.81 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.19 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.93 (s, 2 H, H5),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6, 25.6, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 31.8, 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59.1 ( $\text{CH}_2$ , C5), 99.8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C3), 171.8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C2), 186.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C1'), 189.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 399 (16) [ $\text{M}^+$ ], 379 (21), 216 (44), 203 (100), 188 (17), 43 (16),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{NO}_3$ : C, 63.2; H, 9.1; N, 3.5. Gefunden: C, 62.9; H, 8.8; N, 3.6.

**(5S)-3-[1'-(Difluoroboryloxy)-4'-methyldodecyliden]-1,5-dimethyl-pyrrolidin-2,4-dion 251b**



Oranges Öl (267 mg, 72 %) nach AAV18 aus (5S)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2,4-dion (5S)-**245** (127 mg) und 4-Methyldodecansäurechlorid **230** (467 mg, 2.0 mmol).

$R_f = 0.27$  ( $\text{CHCl}_3$ ),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955 (m), 2924 (m), 2856 (m), 1721 (m), 1643 (s), 1569 (s), 1533 (s), 1178 (m), 1058 (m), 1025 (s), 933 (m),

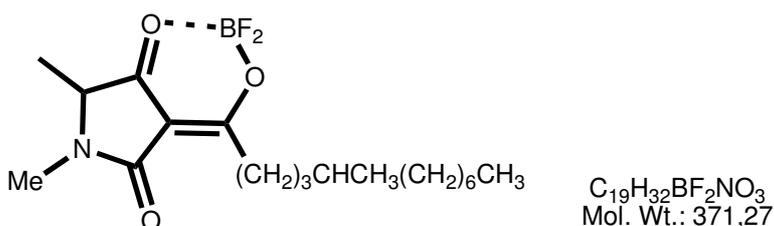
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.83 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.86 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 4'- $\text{CH}_3$ ), 1.10-1.40 (m, 14 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.47 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CHCH}_3$ ) 1.41-

1.49 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.57-1.68 (m, 1 H, H<sub>4</sub>' ), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>' ), 3.12 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 13.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.1 (CHCH<sub>3</sub>), 19.2 (4'-CH<sub>3</sub>), 22.6, 26.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (NCH<sub>3</sub>), 29.2, 29.5, 29.8, 31.7, 31.8, 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH, C<sub>4</sub>' ), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH, C<sub>5</sub>), 98.4 (C<sup>q</sup>, C<sub>3</sub>), 170.8 (C<sup>q</sup>, C<sub>2</sub>), 189.7 (C<sup>q</sup>, C<sub>1</sub>' ), 190.4 (C<sup>q</sup>, C<sub>4</sub>),  
MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 371 (16) [M<sup>+</sup>], 351 (3) [M-HF<sup>+</sup>], 230 (48), 217 (100), 202 (19), 106 (12), 55 (16), 43 (29),

Anal. Berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>BF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: C, 61.5; H, 8.7; N, 3.8. Gefunden: C, 61.3; H, 8.5; N, 3.9.

**3-[1'-(Difluoroboryloxy)-5'-methyldodecyliden]-1,5-dimethyl-pyrrolidin-2,4-dion**  
**251c**



Diastereomer  $\alpha$ : Oranges Öl (156 mg, 42 %) nach AAV18 aus (5*R*,5*S*)-1,5-Dimethylpyrrolidin-2,4-dion *rac*-**245** (127 mg) und 5-Methyldodecansäurechlorid **235** (467 mg, 2.0 mmol).

*R*<sub>f</sub> = 0.31 (CHCl<sub>3</sub>),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2954 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1721 (m), 1643 (s), 1569 (s), 1532 (s), 1457 (m), 1377 (m), 1235 (m), 1179 (m), 1058 (m), 1025 (s), 934 (m),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.78-0.86 (m, 6 H, 5'-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10-1.40 (m, 15 H, H<sub>5</sub>' , CH<sub>2</sub>), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.57-1.65 (m, 2 H, H<sub>3</sub>' ), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 3.12 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 13.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (CHCH<sub>3</sub>), 19.3 (5'-CH<sub>3</sub>), 22.6 (C<sub>11</sub>' ), 23.2 (C<sub>3</sub>' ), 26.8 (C<sub>7</sub>' ), 27.8 (NCH<sub>3</sub>), 29.2 (C<sub>8</sub>' ), 29.8 (C<sub>10</sub>' ), 31.8 (C<sub>9</sub>' ), 32.4 (CH, C<sub>5</sub>' ), 34.0 (C<sub>2</sub>' ), 36.3 (C<sub>4</sub>' ), 36.7 (C<sub>6</sub>' ), 64.9 (CH, C<sub>5</sub>), 98.5 (C<sup>q</sup>, C<sub>3</sub>), 170.8 (C<sup>q</sup>, C<sub>2</sub>), 189.2 (C<sup>q</sup>, C<sub>1</sub>' ), 190.5 (C<sup>q</sup>, C<sub>4</sub>),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 371 (17) [ $M^+$ ], 351 (17) [ $M-HF^+$ ], 244 (7), 230 (28), 217 (100), 202 (18),

Anal. Berechnet für  $C_{19}H_{32}BF_2NO_3$ : C, 61.5; H, 8.7; N, 3.8. Gefunden: C, 61.2; H, 8.6; N, 4.1.

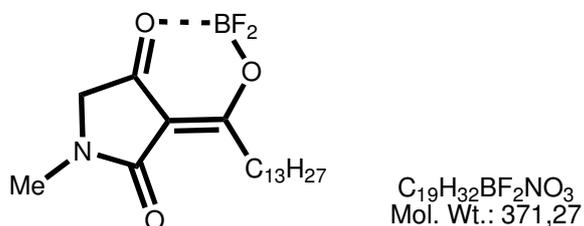
Diastereomer  $\beta$ : Oranges Öl (17 mg, 5 %)

$R_f = 0.26$  ( $CHCl_3$ ),

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2954 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1721 (m), 1643 (s), 1569 (s), 1532 (s), 1457 (m), 1377 (m), 1235 (m), 1179 (m), 1058 (m), 1025 (s), 934 (m),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.81-0.89 (m, 6 H,  $5'$ - $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1.10-1.40 (m, 15 H,  $H5'$ ,  $CH_2$ ), 1.44 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $CHCH_3$ ), 1.60-1.71 (m, 2 H,  $H3'$ ), 2.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H,  $H2'$ ), 3.14 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 3.88 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1 H,  $H5$ ).

### 3-[1'-(Difluoroboryloxy)-myristoyliden]-1-methyl-pyrrolidin-2,4-dion **251g**



Gelber Feststoff (207 mg, 56 %) nach AAV18 aus 1-Methylpyrrolidin-2,4-dion **244** (115 mg, 1 mmol) und Myristinsäurechlorid (0.49 g, 2 mmol).

$R_f = 0.35$  ( $n$ -Hexan/Essigester, 1:1),

Schmp. 114-116 °C,

IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2954 (w), 2919 (m), 2850 (m), 1733 (m), 1656 (s), 1569 (s), 1538 (s), 1156 (m), 1018 (s),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.82 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 1.15-1.33 (m, 20 H,  $CH_2$ ), 1.57-1.65 (m, 2 H,  $H3'$ ), 2.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H,  $H2'$ ), 3.16 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 3.91 (s, 2 H,  $H5$ ),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5, 25.5, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{NCH}_3$ ), 31.8, 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 58.9 ( $\text{CH}_2$ , C5), 99.8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C3), 171.7 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C2), 186.9 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C1'), 189.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , C4),

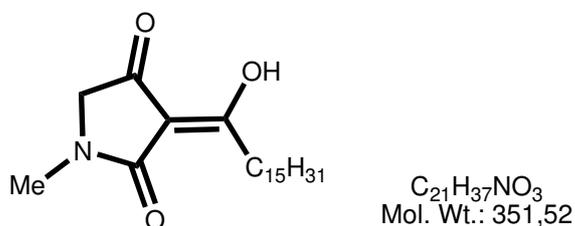
MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 371 (29) [ $\text{M}^+$ ], 351 (20) [ $\text{M}-\text{HF}^+$ ], 216 (50), 203 (100), 188 (15),

Anal. Berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{NO}_3$  C, 61.5; H, 8.7; N, 3.8. Gefunden: C, 61.3; H, 8.7; N, 4.0.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Melophlinen 222 aus  $\text{BF}_2$ -Komplexen 251 (AAV19)<sup>[141]</sup>**

Eine gerührte Lösung des  $\text{BF}_2$ -Komplex **251** (0.5 mmol) in MeOH (10 mL) wird für 2 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Essigester (10 mL) verdünnt und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester (25 mL) aufgenommen, mit Wasser (2 x 10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Eine weitere Reinigung war nicht erforderlich.

**Melophlin A (222a)**



Gelbes Öl (158 mg, 90%) nach AAV19 aus 3-[1'-(Difluoroboryloxy)-palmitoyliden]-1-methyl-pyrrolidin-2,4-dion **251a** (200 mg).

$R_f$  = 0.35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 19:1),

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2915 (s), 2850 (s), 1717 (m), 1617 (s), 1470 (m), 1412 (w), 1398 (w), 1250 (m), 1170 (w), 1111 (w), 1093 (s), 992 (w), 948 (m), 893 (w), 769 (w), 745 (w), 720 (w),

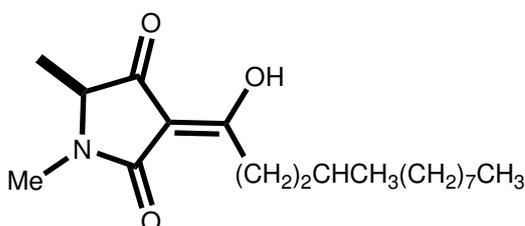
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.84 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.39 (m, 24 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54-1.66 (m, 2 H,  $\text{H}_{3'}$ ), 2.77 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H,  $\text{H}_{2'}$ ), 2.98 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.68 (s, 2 H,  $\text{H}_5$ ), 11.94 (br, 1 H, OH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{C}15'$ ), 25.9 ( $\text{C}3'$ ), 28.3 ( $\text{NCH}_3$ ), 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 57.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}5$ ), 101.6 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ,  $\text{C}3$ ), 173.5 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ,  $\text{C}2$ ), 187.5 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ,  $\text{C}1'$ ), 191.2 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ,  $\text{C}4$ ),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 351 (10) [ $\text{M}^+$ ], 182 (5), 168 (30), 155 (100), 140 (40),

HR-MS: 351.2773 berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_3$ . Gefunden: 351.2770.

### Melophlin B (222b)



$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_3$   
Mol. Wt.: 323,47

Gelbes Öl (147 mg, 91%) nach AAV19 aus (5S)-3-[1'-(Difluoroboryloxy)-4'-methyldecyliden]-1,5-dimethyl-pyrrolidin-2,4-dion **251b** (185 mg).

$R_f = 0.37$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 19:1),

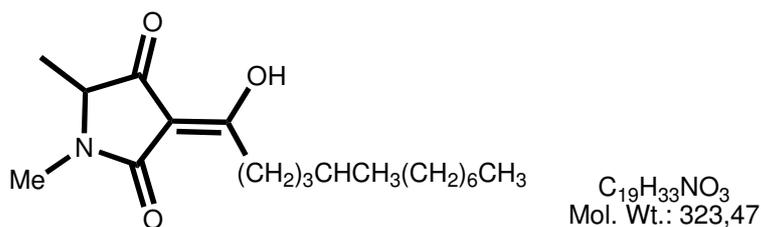
IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2955 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1712 (m), 1646 (s), 1613 (s), 1448 (m), 1369 (m), 1237 (m), 926 (m),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 0.83$  (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.86 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H, 4'- $\text{CH}_3$ ), 1.18-1.41 (m, 16 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.34 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.51-1.59 (m, 1 H,  $\text{H}4'$ ), 2.70-2.80 (m, 2 H,  $\text{H}2'$ ), 2.93 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.64 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H,  $\text{H}5$ ), 12.16 (br, 1 H, OH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 14.0$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.7 ( $\text{CHCH}_3$ ), 19.2 (4'- $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{NCH}_3$ ), 26.9 ( $\text{C}3'$ ), 29.3, 29.6, 29.8, 30.4 31.8 ( $\text{C}6'$  bis  $\text{C}10'$ ), 32.6 ( $\text{C}4'$ ), 32.9 ( $\text{C}2'$ ), 36.6 ( $\text{C}5'$ ), 62.7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}5$ ), 100.3 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ,  $\text{C}3$ ), 172.8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ,  $\text{C}2$ ), 188.2 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ,  $\text{C}1'$ ), 194.6 ( $\text{C}^{\text{q}}$ ,  $\text{C}4$ ),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 323 (10) [ $\text{M}^+$ ], 305 (10), 182 (35), 169 (100), 154 (50), 127 (20),

HR-MS: 323.2460 berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ . Gefunden: 323.2461.

**Melophlin C (222c)**

Diastereomer  $\alpha$ : Gelbes Öl (160 mg, 91 %) nach AAV19 aus 3-[1'-(Difluoroboryloxy)-5'-methyl-dodecyliden]-1,5-dimethyl-pyrrolidin-2,4-dion<sup>a</sup> **251c** (185 mg),

$R_f = 0.29$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 19:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2954 (m), 2925 (s), 2854 (s), 1712 (m), 1618 (s), 1487 (w), 1452 (m), 1412 (w), 1395 (w), 1371 (m), 1310 (w), 1239 (m), 1168 (w), 1069 (w), 926 (s), 891 (w), 792 (w), 734 (w), 724 (w),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.79 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 5'-CH<sub>3</sub>), 0.82 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18-1.41 (m, 15 H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.51-1.65 (m, 2 H, H3'), 2.70-2.76 (m, 2 H, H2'), 2.93 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.64 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H, H5), 11.60 (br, 1 H, OH),

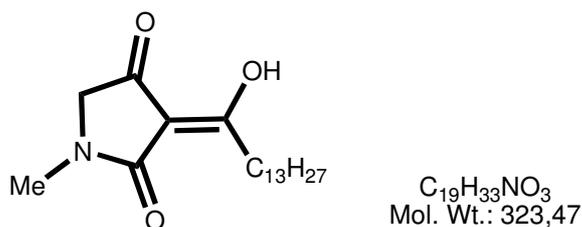
<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 14.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.8 (CHCH<sub>3</sub>), 19.4 (5'-CH<sub>3</sub>), 22.6 (C11'), 23.5 (C3'), 26.2 (NCH<sub>3</sub>), 26.9 (C7'), 29.3 (C8'), 29.9 (C10'), 31.8 (C9'), 32.4 (CH, C5'), 32.7 (C2'), 36.4 (C4'), 36.8 (C6'), 62.7 (CH, C5), 100.4 (C<sup>q</sup>, C3), 172.7 (C<sup>q</sup>, C2), 187.8 (C<sup>q</sup>, C1'), 194.6 (C<sup>q</sup>, C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 323 (10)[M<sup>+</sup>], 182 (30), 169 (100), 154 (60), 127 (10),

HR-MS: 323.2460 berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>. Gefunden: 323.2460.

Diastereomer  $\beta$ : Gelbes Öl (12 mg, 91 %) nach AAV19 aus 3-[1'-(Difluoroboryloxy)-5'-methyl-dodecyliden]-1,5-dimethyl-pyrrolidin-2,4-dion<sup>b</sup> (17 mg),

$R_f = 0.24$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 19:1).

**Melophlin G (222g)**

Gelbes Öl (80 mg, 92 %) nach AAV19 aus 3-[1'-(Difluoroboryloxy)-myristoyliden]-1-methyl-pyrrolidin-2,4-dion **251g** (100 mg).

$R_f = 0.20$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 19:1),

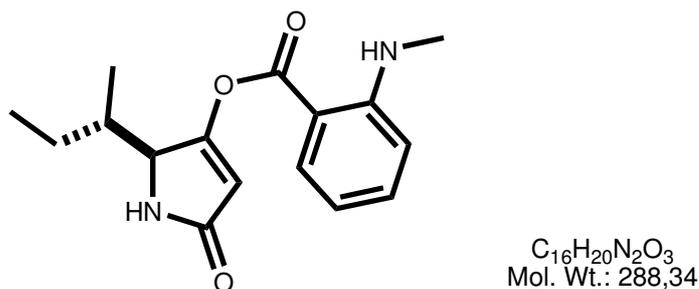
IR (ATR),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2922 (s), 2852 (s), 1714 (m), 1656 (m), 1602 (s), 1496 (w), 1466 (m), 1412 (w), 1398 (w), 1244 (m), 1171 (w), 1111 (w), 1093 (s), 992 (w), 893 (w), 769 (w), 745 (w), 720 (w),

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.80 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ), 1.18-1.37 (m, 20 H,  $CH_2$ ), 1.51-1.65 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 2.74 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2 H,  $H2'$ ), 2.94 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 3.65 (s, 2 H,  $H5$ ), 10.71 (br, 1 H, OH),

$^{13}C$  NMR (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 14.0 ( $CH_3$ ), 22.6, 25.9 ( $CH_2$ ), 28.4 ( $NCH_3$ ), 24.7, 25.9, 29.3, 29.4, 29.6, 31.9 ( $CH_2$ ), 32.7 ( $C2'$ ), 57.6 ( $CH_2$ , C5), 101.6 ( $C^q$ , C3), 173.5 ( $C^q$ , C2), 187.7 ( $C^q$ ,  $C1'$ ), 191.3 ( $C^q$ , C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 323 (10) [ $M^+$ ], 168 (30), 155 (100), 140 (35), 113 (10),

HR-MS: 323.2460 berechnet für  $C_{19}H_{33}NO_3$ . Gefunden: 323.2457.

**13.17 Beiträge zur Synthese von Quinolactacin A2****5-s-Butyl-4-(2'-Methylaminobenzoyl)-pyrrolin-2-on 276**

Gelbes Öl (190 mg, 66 %) synthetisiert nach AAV16 aus *N*-Methylaminobenzoesäure **273** (166 mg, 1.1 mmol) und 5-*s*-Butylpyrrolidin-2,4-dion **219** (155 mg, 1.0 mmol).

$R_f = 0.47$  (*n*-Hexan/Essigester, 1:1),

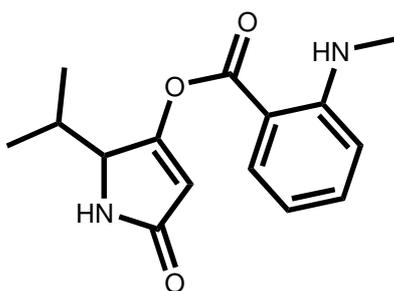
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3395 (br), 3204 (br), 3079 (w), 2963 (w), 2933 (w), 2875 (w), 1709 (s), 1683 (s), 1610 (m), 1575 (m), 1519 (m), 1463 (w), 1428 (w), 1368 (w), 1328 (w), 1256 (m), 1214 (s), 1158 (s), 1113 (m), 1069 (m), 1044 (w), 1020 (m), 998 (m), 943 (w), 897 (w), 841 (m), 743 (s), 696 (m),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.18-1.25 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.89-1.94 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 4.30 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H, H5), 6.14 (s, 1H, H3), 6.61 (d,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1 H, ArH), 6.69 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1 H, ArH), 7.00 (br, 1 H, NH), 7.42 (dt,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1 H, ArH), 7.54 (br, 1 H, NH), 7.85 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1 H, ArH),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 12.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.6 (CHCH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.6 (NCH<sub>3</sub>), 36.4 (CHCH<sub>3</sub>), 63.1 (CH, C5), 107.2 (C<sup>q</sup>, CCO<sub>2</sub>), 111.2 (CH, C3), 114.7, 128.1, 131.4, 136.2 (CH, ArC), 153.1 (C<sup>q</sup>, CNMe), 163.9 (C<sup>q</sup>, C2), 165.6 (C<sup>q</sup>, C1'), 174.1 (C<sup>q</sup>, C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 288 (10) [M<sup>+</sup>], 134 (100), 116 (5), 77 (15), 57 (5).

#### 4-(2'-Methylaminobenzoyl)-5-*i*-propylpyrrolin-2-on **277**



C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Mol. Wt.: 274,32

Gelber Feststoff (208 mg, 75 %) synthetisiert nach AAV16 aus *N*-Methylaminobenzoesäure **273** (166 mg, 1.1 mmol) und 5-*i*-Propylpyrrolidin-2,4-dion (141 mg, 1.0 mmol).

$R_f = 0.26$  (*n*-Hexan/Essigester, 1:1),

IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3403 (br), 3188 (br), 3074 (w), 2962 (w), 2932 (w), 2872 (w), 1711 (s), 1675 (s), 1609 (m), 1575 (s), 1520 (m), 1462 (m), 1428 (w), 1373 (w), 1364 (w), 1256 (m), 1213 (s), 1164 (s), 1142 (s), 1110 (m), 1064 (w), 1044 (w), 1020 (m), 990 (m), 944 (w), 937 (w), 903 (w), 854 (w), 838 (w), 779 (w), 741 (s), 694 (m),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.13 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>), 1.51-1.65 (m, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.93 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 4.28 (m, 1 H, H5), 6.16 (s, 1H, H3), 6.59 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, ArH), 6.69 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H, ArH), 7.44 (dd,  $J$  = 8.6, 7.0 Hz, 1 H, ArH), 7.53-7.58 (br, 1 H, NH), 7.88 (dd,  $J$  = 8.6, 7.0 Hz, 1 H, ArH), 7.90-7.96 (br, 1 H, NH),

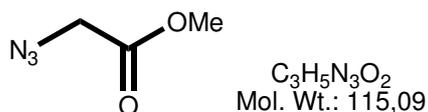
<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 15.1, 19.7 [CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 29.3 [CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 29.6 (NCH<sub>3</sub>), 63.5 (CH, C5), 107.3 (C<sup>q</sup>, CCO<sub>2</sub>), 111.2 (CH, C3), 114.7, 128.2, 131.5, 136.2 (CH, ArC), 153.1 (C<sup>q</sup>, CNMe), 163.9 (C<sup>q</sup>, C2), 165.8 (C<sup>q</sup>, C1'), 174.5 (C<sup>q</sup>, C4),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 274 (10) [M<sup>+</sup>], 151 (100), 133 (25), 105 (40).

### 13.18 Synthese von *N*-Acyltetramat 299

#### *Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Azidoestern (AAV20)*<sup>[162]</sup>

NaN<sub>3</sub> (7.1 g, 109.8 mmol) wird in H<sub>2</sub>O (18 mL) und DCM (30 mL) gelöst. Mit einem Eisbad kühlt man die Reaktionsmischung auf 0 °C und fügt innerhalb von 10 Minuten Triflylanhydrid (3.7 mL, 22.2 mmol) hinzu. Man rührt bei 0 °C noch weitere 2 h lang. Dann trennt man in einem Scheidetrichter die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit DCM (2 x 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen, die das Triflylazid enthalten, werden mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und ohne weitere Reinigung weiter verwendet. In der Zwischenzeit löst man das entsprechende Aminosäureestersalz (11.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.3 g, 16.8 mmol) und CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O in H<sub>2</sub>O (36 mL) und MeOH (72 mL). Zu dieser Mischung gibt man das frisch hergestellte Triflylazid in DCM (60 mL) und rührt bei RT über Nacht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum destillativ entfernt und die wässrige Phase mit H<sub>2</sub>O (200 mL) versetzt. Mit konzentrierter HCl säuert man auf pH=6 an und fügt 200 mL 0.25 M Phosphatpuffer (pH=6.2) zu. Dann extrahiert man mit AcOEt (4 x 25 mL). Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

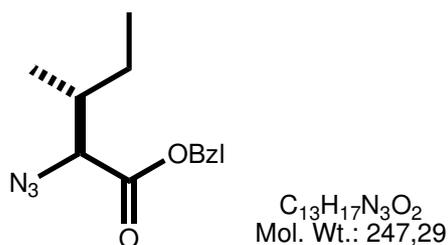
**Essigsäuremethylesterazid 288a**

Farbloses Öl (1.1 g, 90 %) nach AAV 20 aus Glycinmethylesterhydrochlorid (1.4 g, 11.1 mmol).

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2959 (w), 2851 (w), 2097 (s), 1743 (s), 1438 (m), 1426 (m), 1357 (w), 1284 (m), 1202 (s), 1180 (s), 999 (m), 918 (w), 842 (w), 727 (w),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.80 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3 H, Me),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 50.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.4 (OMe), 168.8 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , CO).

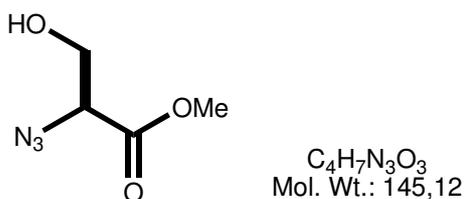
**Isoleucinbenzylesterazid 288b**

Farbloses Öl (2.25 g, 83 %) nach AAV 20 aus Isoleucinbenzylesterhydrotosylat (4.4 g, 11.1 mmol).

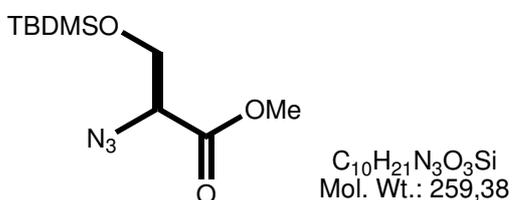
IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3067 (w), 3035 (w), 2966 (m), 2936 (w), 2878 (w), 2103 (s), 1738 (s), 1498 (w), 1456 (m), 1381 (w), 1331 (w), 1260 (m), 1212 (m), 1174 (s), 1127 (w), 979 (m), 907 (w), 844 (w), 748 (m), 735 (m), 692 (s),

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.11-1.48 (m, 2 H,  $\text{MeCH}_2$ ), 1.91-2.03 (m, 1 H,  $\text{MeCH}$ ), 3.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H,  $\text{CHN}_3$ ), 5.17 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}$ ), 5.24 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1 H,  $\text{OCHH}$ ), 7.26-7.35 (m, 5 H, ArH),

$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 11.0 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 24.1 ( $\text{MeCH}_2$ ), 37.1 ( $\text{MeCH}$ ), 67.0 ( $\text{CHN}_3$ ), 67.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 127.6, 128.4, 128.6 (CH, ArC), 135.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , *C-*ipso**), 170.0 ( $\text{C}^{\text{q}}$ , CO).

**Serinmethylesterazid 288c**

Farbloses Öl synthetisiert nach AAV 20 aus Serinmethylesterhydrochlorid (1.7 g, 11.1 mmol). Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

**N<sub>3</sub>-Ser(OTBDMS)-OMe 290**

In DCM (14 mL) werden Serinmethylesterazid **288c** (0.7 g, 4.8 mmol) und Imidazol (0.82 g, 12 mmol) vorgelegt. Bei 0 °C gibt man unter Rühren *t*-Butyldimethylsilylchlorid (0.87 g, 5.8 mmol) zu und rührt über Nacht bei RT. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der weiße Feststoff in CHCl<sub>3</sub> (20 mL) aufgenommen und mit H<sub>2</sub>O (20 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit CHCl<sub>3</sub> (20 mL) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen gegen gesättigte NaCl-Lösung extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Das Produkt verbleibt als farbloses Öl (1.7 g, 60 % über 2 Stufen).

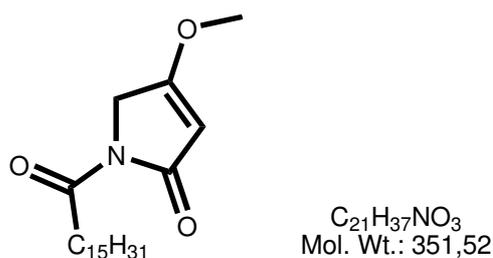
IR (ATR),  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2954 (w), 2931 (w), 2885 (w), 2858 (w), 2104 (s), 1751 (s), 1472 (w), 1464 (m), 1437 (w), 1362 (w), 1298 (w), 1252 (s), 1201 (m), 1178 (m), 1113 (s), 1066 (m), 995 (m), 928 (w), 835 (s), 810 (m), 776 (s), 730 (m), 664 (w),

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 0.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.83 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.71-3.75 (m, 1 H, CHN<sub>3</sub>), 3.97 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.99 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = -5.8 (CH<sub>3</sub>), -5.6 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C<sup>q</sup>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.4 (OMe), 63.2 (CHN<sub>3</sub>), 64.5 (OCH<sub>2</sub>), 169.1 (C<sup>q</sup>, CO).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Eintopf-Synthese von N-Acyltetramaten (AAV21)**

Zu einer Lösung von Aminosäureesterazid (2.0 mmol) in abs. THF (20 mL) gibt man unter Argon tropfenweise Trimethylphosphin (2 mmol, 205  $\mu$ L) und rührt die Mischung bei RT für 45 min. Das Ende der Reaktion lässt sich am Verschwinden der Azid-Bande (2100) im IR und auch an der Geruchsneutralität der Lösung erkennen. Dann fügt man Ketenylidentriphenylphosphoran **21** (2 mmol, 604 mg) zu und anschließend bei -10 °C tropfenweise die gewünschte Carbonsäure (2 mmol). Über Nacht lässt man die Reaktionsmischung bei RT rühren. Dann erwärmt man die Reaktionsmischung 16 h lang bei 60 °C. Das Lösungsmittel wird destillativ entfernt und der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt.

**4-Methoxy-1-palmitoyl-pyrrol-2-on 299**

Weißer Feststoff (21 mg, 3 %) synthetisiert nach AAV21 aus Glycinmethylesterazid **288a** (2 mmol, 193  $\mu$ L) und Palmitinsäure (2 mmol, 512 mg).

$R_f = 0.55$  (*n*-Hexan/Essigester, 1:1)

IR (ATR),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3055 (w), 3024 (w), 2916 (s), 2849 (s), 1723 (s), 1685 (s), 1631 (s), 1491 (w), 1471 (w), 1442 (w), 1394 (m), 1349 (w), 1328 (w), 1271 (w), 1090 (m), 1011 (w), 984 (w), 971 (w), 915 (m), 832 (w), 814 (w), 749 (w), 719 (m), 694 (s), 675 (w),

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 0.86 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.08-1.21 (m, 24 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52-1.69 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.84 (s, 3 H, OMe), 4.22 (s, 2 H, H5), 5.09 (s, 1 H, H3),

MS (EI, 70 eV);  $m/z$  (%): 351 (5) [ $\text{M}^+$ ], 336 (5), 238 (5), 224 (5), 182 (5), 168 (45), 155 (100), 140 (5), 127 (10), 113 (75), 98 (10), 55 (10), 43 (10).

## 14 Publikationen

- *Solution-phase and solid-phase syntheses of enzyme inhibitor RK-682 and antibiotic agglomerins*; Schobert, R.; Jagusch, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6129-6132.
- *An efficient synthesis of carlosic acid and other 5-carboxymethyltetronates from malates*; Schobert, R.; Jagusch, C. *Synthesis* **2005**, 2421-2425.
- *An expedient synthesis of 3-acyltetramic acids of the melophlin family from  $\alpha$ -aminoesters and polymer-bound  $Ph_3PCCO$* ; Schobert, R.; Jagusch, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301–2307.
- *Synthesis and reactions of polymer-bound  $Ph_3PCCO$ : a quick route to tenuazonic acid and other optically pure tetramates*; Schobert, R.; Jagusch, C.; Melanophy, C.; Mullen, G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524-3529.
- *Solid-phase domino syntheses of tetronates with  $Ph_3PCCO$* ; Schobert, R.; Jagusch, C., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 6449-6451.

## 15 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Gossauer, A. In *Progress in the chemistry of Organic Natural Products*, Springer, 2003, vol. 86.
- [2] Ghisalberti, E.L. In *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier, 2003, vol. 28, 109-163.
- [3] Pattenden, G. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1978**, 35, 133-198.
- [4] Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, 36, 35-59.
- [5] Smirnoff, N. *Ann. Bot.* **1996**, 78, 661-669.
- [6] Friederich, W. In *Handbuch der Vitamine*, Verlag Urban Schwarzenberger, München 1987.
- [7] Gramlich, G.; Zhang, J.; Nau, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11252-11253.
- [8] Bielsalski, H.-K. *Vitamine*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996.
- [9] Saito, K.; Yamaguchi, T.; Tsujimoto, T.; Yuki, H. *J. Heterocyclic. Chem.* **1976**, 13, 533-537.
- [10] Saito, K.; Yamaguchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 651-652.
- [11] Clutterbuck, P.W.; Haworth, W.N.; Raistrick, H.; Smith, G.; Stacey, M. *Biochem. J.* **1934**, 28, 94-99.
- [12] Bentley, R.; Bhate, D.S.; Keil, J.G. *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 859-866.
- [13] Hori, K.; Kazuno, H.; Nomura, K.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2183-2186.
- [14] Boons, G.-J.; Lennon, I.C.; Ley, S.V.; Owen, E.S.E.; Staunton, J.; Wadsworth, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 323-326.
- [15] Bourguet-Kondracki, M.-L.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3149-3150.
- [16] Ohtsuka, T.; Kudoh, T.; Shimma, N.; Kotaki, H.; Nakayama, N.; Itezono, Y.; Fujisaki, N.; Watanabe, J.; Yokose, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 140-143.

- [17] Page, P.C.B.; Vahedi, H.; Batchelor, K.J.; Hindley, S.J.; Edgar, M.; Beswick, P. *Synlett* **2003**, 7, 1022-1024.
- [18] Tsuchida, T.; Inuma, H.; Nishida, C.; Kinoshita, N.; Sawa, T.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1104-1114.
- [19] Paintner, F.F.; Allmendinger, L.; Bauschke, G.; Berns, C.; Heisig, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2823-2833.
- [20] Godel, T.; Hilpert, H.; Humm, R.; Rogers-Evans, M.; Rombach, D.; Stahl, C.M.; Weiss, P.; Wostl, W. US 0119329 A1, 2005.
- [21] Lacey, R.N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 832-839.
- [22] Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kojima, S.; Baba, Y.; Usui, T.; Ueda, K.; Osada, H. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3216-3222.
- [23] Bloomer, J.L.; Kappler, F.E. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 113.
- [24] Duffield, J.J.; Regan, A.C. *Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 663-666.
- [25] Effenberger, F.; Syed, J. *Tetrahedron Asym.* **1998**, 9, 817-825.
- [26] Schobert, R.; Gordon, G.J. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 1181-1196.
- [27] Schobert, R.; Gordon, G.J.; Bieser, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3637-3642.
- [28] Gordon, G.J. *Dissertation*, Universität Bayreuth, **2004**.
- [29] Tejedor, D.; Lopez, G.V.; Garcia-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J.J.; de Armas, P.; Terrero, D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3363-3365.
- [30] Tejedor, D.; Gonzalez-Cruz, D.; Santos-Exposito, A.; Marrero-Tellado, J.J.; de Armas, P.; Garcia-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, 3502-3510.
- [31] Ramage, R.; Griffiths, G.J.; Shutt, F.E.; Sweeney, J.N.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1984**, 1539.
- [32] Bi, X.; Liu, Q.; Sun, S.; Liu, J.; Pan, W.; Zhao, L.; Dong, D. *Synlett* **2005**, 49-54.
- [33] Gabriele, B.; Salerno, G.; Plastina, P.; Costa, M.; Crespini, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 351-358.
- [34] Verniest, G.; De Kimpe, N. *Synlett* **2005**, 947-950.

- [35] Royles, B.J.L. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981-2001.
- [36] Steyn, P.S.; Wessels, P.L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4707-4710.
- [37] Barkley, J.V.; Markopoulos, J.; Igglessi-Markopoulou, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 1057-1065.
- [38] Wright, A.D.; Osterhage, C.; König, G.M. *J. Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 507-510.
- [39] Lang, G.; Blunt, J.W.; Cummings, N.J.; Cole, A.L.J.; Munro, M.G.H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 810-811.
- [40] Burke, L.T.; Dixon, D.J.; Ley, S.V.; Rodriguez, F. *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 274-280.
- [41] Sims, J.W.; Fillmore, J.P.; Warner, D.D.; Schmidt, E.W. *Chem. Commun.* **2005**, 186-188.
- [42] Ratnayake, A.S.; Davis, R.A.; Harper, M.K.; Veltri, C.A.; Andjelic, C.D.; Barrows, L.R.; Ireland, C.M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 104-107.
- [43] Michael, A.P.; Grace, E.J.; Kotiw, M.; Barrow, R.A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *62*, 1360-1362.
- [44] Daferner, M.; Timm, A.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7781-7784.
- [45] Schmidt, K.; Riese, U.; Li, Z.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 378-383.
- [46] Longbottom, D.A.; Morrison, A.J.; Dixon, D.J.; Ley, S.V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6955-6966.
- [47] Iwata, Y.; Maekawara, N.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1532-1536.
- [48] Graupner, P.R.; Carr, A.; Clancy, E.; Gilbert, J.; Bailey, K.L.; Derby, J.-A.; Gerwick, B.C. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1558-1561.
- [49] Kanazawa, S.; Fusetani, N.; Matsunaga, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1065-1068.
- [50] Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A.; Schwalbe, H.; Richter, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 820-822.
- [51] Ghandi, N.M.; Nazareth, J.; Divekar, P.V.; Kohl, H.; de Souza, N.J. *J. Antibiot.* **1973**, *26*, 797-798.

- [52] Kohl, H.; Bhat, S.V.; Patell, J.R.; Ghandhi, N.M.; Nazareth, J.; Divekar, P.V.; de Souza, N.J.; Berscheid, H.G.; Fehlhaber, H.W. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 983-986.
- [53] Hölzel, A.; Gänzle, M.G.; Nicholson, G.J.; Hammes, W.P.; Jung, G. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2886-2888.
- [54] Gänzle, M.G. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *64*, 326-332.
- [55] Kan, Y.; Sakamoto, B.; Fujita, T.; Nagai, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1599-1602.
- [56] Lacey, R.N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 850-854.
- [57] Andrews, M.D.; Brewster, A.G.; Crapnell, K.M.; Ibbett, A.J.; Jones, T.; Moloney, M.G.; Prout, K.; Watkin, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 223-235.
- [58] Matthews, J.; Rivero, R.A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4808-4810.
- [59] Liu, Z.; Ruan, X.; Haung, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2505-2507.
- [60] Löffler, J.; Schobert, R. *Recent Res. Devel. in Org. & Bioorg. Chem.* **1998**, *2*, 17-28.
- [61] Schobert, R.; Gordon, G.J.; Mullen, G.; Stehle, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1121-1124.
- [62] Athanasellis, G.; Gavrielatos, E.; Igglessi-Markopoulou, O. *Synlett* **2001**, 1653-1655.
- [63] Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Costa, M. *Synlett* **2005**, 935-938.
- [64] Schobert, R.; Gordon, G.J. *Science of Synthesis*, Thieme, 2004, vol. 27, 973-1070.
- [65] Bestmann, H.J. *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 361-376; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 349-354.
- [66] Kolodiazhnyi, O.J. *Phosphorus Ylides. Chemistry and Application in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim-New York, 1999, Chapter 3.
- [67] Burzlaff, H.; Wilhelm, E.; Bestmann, H.J. *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3168-3176.
- [68] Daly, J.J.; Wheatley, P.J. *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1703-1706.
- [69] Daly, J.J. *J. Chem. Soc. A.* **1967**, 1913-1917.
- [70] Lawrence, N.J. In *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*, Williams, J.M.J., Ed.; Oxford University Press: London, 1996; 19.
- [71] Wittig, G.; Geissler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.

- [72] Johnson, A.W. In *Ylides and Imines of Phosphorus*, Wiley, New York, 1993.
- [73] Vedejs, E.; Marth, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3948-3950.
- [74] Matthews, C.N.; Birum, G.H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5707-5710.
- [75] Matthews, C.N.; Birum G.H. *Chem. Ind. (London)* **1966**, 653.
- [76] Bestmann, H.J.; Rostock, K.; Dornauer, H. *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 335; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 308.
- [77] Storer, I.R.; Takemoto, T.; Jackson, P.S.; Brown, D.S.; Baxendale, I.R.; Ley, S.V. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2529-2547.
- [78] Schobert, R.; Jagusch, C.; Melanophy, C.; Mullen, G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524-3529.
- [79] Schobert, R.; Siegfried, S.; Gordon, G.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2393-2397.
- [80] Bestmann, H.J.; Schmidt, M.; Schobert, R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 418-419; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 405-406.
- [81] Löffler, J.; Schobert, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2799-2802.
- [82] Mullen, G. *Dissertation*, Universität Bayreuth, in Vorbereitung.
- [83] Larcheveque, M.; Petit, Y. *Bull. Soc. Chim. France* **1989**, *1*, 130-139.
- [84] Larcheveque, M.; Petit, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1993-1996.
- [85] Yamamoto, H. In *Lewis acids in organic synthesis/1*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [86] Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *32*, 4661-4664.
- [87] Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5939-5942.
- [88] Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7043-7048.
- [89] Schobert, R.; Jagusch, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6449-6451.
- [90] Zaragoza-Dörwald, F. In *Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions*, Wiley-VCH, 2002.
- [91] Danielmeier, K.; Steckhan, E. *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 1181-1190.

- [92] Beyer, H.; Walter, W. In *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, 1998, 23.
- [93] Dandapani, S.; Curran, D.P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3130-3138.
- [94] Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772.
- [95] Schobert, R.; Jagusch, C. *Synthesis* **2005**, 2421-2426.
- [96] Gaspard-Iloughmane, H.; Le Roux, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517-2523.
- [97] Sreedhar, B.; Swapna, V.; Sridnar, C. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1433-1440.
- [98] Svendsen, A.; Boll, P.M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1927-1932.
- [99] Booth, P.M.; Fox, C.M.J.; Ley, S.V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 121-129.
- [100] Mitsos, C.A.; Zografos, A.L.; Igglessi-Markopoulou, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5852-5853.
- [101] Melanophy, C. *Dissertation*, Universität Bayreuth, **2004**.
- [102] Bourne, G.T.; Herwell, D.C.; Pritchard, M. C. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4763-4774.
- [103] Sieber, P. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2711-2716.
- [104] Kocienski, P.J. In *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.
- [105] Nomura, K.; Hori, K.; Arai, M.; Yoshii, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 5188-5190.
- [106] Pashkovskii, F.S.; Katok, Y.M.; Khlebnikova, T.S.; Koroleva, E.V.; Lakhvich, F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *7*, 998-1009.
- [107] Hamaguchi, T.; Sudo, T.; Osada, H. *FEBS Lett.* **1995**, *372*, 55-58.
- [108] Roggo, B.E.; Petersen, F.; Delmendo, R.; Jenny, H.-B.; Peter H.H.; Roesel, J. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 136-142.
- [109] Roggo, B.E.; Hug, P.; Moss, S.; Raschdorf, F.; Peter, H.H. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 143-147.
- [110] Shinagawa, S.; Muroi M.; Itoh, T. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 05-43568, 1993.
- [111] Gunasekera, S.P.; McCarthy, P.J.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759-8760.

- [112] Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kojima, S.; Baba, Y.; Usui, T.; Ueda K.; Osada, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3216-3222.
- [113] Ishida, K.; Hirai, G.; Murakami, K.; Teruya, T.; Simizu, S.; Sodeoka, M.; Osada, H. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3(9)*, 1069-1077.
- [114] Osada, H.; Shimizu, S.; Sodeoka, M.; Hirai, T.; Ishida, K. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2005023048, 2005.
- [115] Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kagamizono, T.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8775-8778.
- [116] Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kojima, S.; Baba, Y.; Morisaki, N.; Hashimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 206-212.
- [117] Mittra, A.; Yamashita, M.; Kawasaki, I.; Murai, H.; Yoshioka, T.; Ohta, S. *Synlett* **1997**, 909-910.
- [118] Baumhof, P.; Mazitschek, R.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3672-3674.
- [119] Schobert, R.; Jagusch, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6129-6132.
- [120] Persönliche Mitteilung, Ralf Stehle, Universität Bayreuth.
- [121] Aoki, S.; Higuchi, K.; Ye, Y.; Satari, R.; Kobayashi, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1833-1836.
- [122] Wang, C.-Y.; Wang, B.-G.; Wiryowidago, S.; Wray, V.; van Soest, R.; Streube, K.G.; Guan, H.-S.; Proksch, P.; Ebel, R. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 51-56.
- [123] Shoji, J.; Sakazaki, R.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Uotani, N.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1729-1733.
- [124] Terui, Y.; Sakazaki, R.; Shoji, J. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1245-1253.
- [125] Yoshida, T.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Terui, Y.; Shoji, J. EP 0 365 329 A2, JP 266575, 1988.
- [126] Mashimo, Y.; Sekiyama, Y.; Araya H.; Fujimoto, Y. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 649-651.
- [127] Ley, S.V.; Trudell M.L.; Wadsworth, D.J. *Tetrahedron* **1991**, *47(38)*, 8285-8296.

- [128] Rosett, T.; Sankhala, R.H.; Stickings, C.E.; Taylor, M.E.U. *Biochem. J.* **1957**, *67*, 390-400.
- [129] Botallico, A.; Logireco, A. In *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety*, Sinha, K.K.; Bhatnagar, D.; Eds.; Marcel Dekker, New York, 1998, chap. 3, 65-108.
- [130] Nukina, M.; Saito, T. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1992**, *56*, 1314-1315.
- [131] Stickings, C.E. *Biochem. J.* **1959**, *72*, 332-340.
- [132] Giterman, C.O. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 483-486.
- [133] Barbacid, M.; Vazquez, D. *Eur. J. Biochem.* **1974**, *44*, 437-444.
- [134] Umetsu, N.; Kaji, J.; Tmari, K. *Agric. Biol. Chem.* **1973**, *37*, 451-455
- [135] Mikami, Y.; Jishijima, Y.; Iimura, H.; Suzuki, A.; Tamura, S. *Agric. Biol. Chem* **1971**, *35*, 611-614.
- [136] Matsuo, K.; Kitaguchi, I.; Takata, Y.; Tanaka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2494-2502.
- [137] Gallardo, G.L.; Pena, N.I.; Chacana, P.; Terzolo, H.R.; Cabrera, G.M. *W. J. Microbiol. Biotech.* **2004**, *20*, 609-612.
- [138] Stickings, C.E.; Townsend, R.J. *Biochem. J.* **1961**, *78*, 412-418.
- [139] Gatenbeck, S.; Sierankiewicz, J. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 1825-1827.
- [140] Waldmann, H.; Kunz, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1712-1725.
- [141] Jones, R.C.F.; Begley, M.J.; Peterson, G.E.; Sumaria, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 1959-1968.
- [142] Hünig, S.; Salzwedel, M. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2493-2510.
- [143] Hünig, S.; Salzwedel, M. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 823-842.
- [144] Hünig, S.; Lendle, W. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 909-920.
- [145] Vilaivan, T.; Suparpprom, C.; Duanglaor, P.; Haryuttanakorn, P.; Lowe, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1663-1666.
- [146] Hori, K.; Arai, M.; Nomura, K.; Yoshii, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368-4371.
- [147] Schobert, R.; Jagusch, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301-2307.

- [148] Jung, G.; Stracke, F.; Wiesmüller, K. EP 1116715A1, 2000.
- [149] Kakinuma, N.; Iwai, H.; Takahashi, S.; Hamano, K.; Yanagisawa, T.; Nagai, K.; Tanaka, K.; Suzuki, K.; Kirikae, F.; Kirikae, T.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1247-1251.
- [150] Takahashi, S.; Kakinuma, N.; Iwai, H.; Yanagisawa, T.; Nagai, K.; Suzuki, K.; Nakagawa, A. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1252-1256.
- [151] Tatsuta, K.; Misawa, H.; Chikauchi, K. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 109-112.
- [152] Kim, W.-G.; Song, N.-K.; Yoo, I.-D. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 831-835.
- [153] Zhang, X.; Jiang, W.; Sui, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4523-4526.
- [154] Park, S.-J.; Cho, K.-N.; Kim, W.-G.; Lee, K.-I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8793-8795.
- [155] Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.
- [156] Köhn, M.; Breinbauer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3106-3116.
- [157] Golobov, Y.G.; Kasukhin, L.F. *Tetrahedron.* **1992**, *48*, 1353-1406.
- [158] Fresnada, P.M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, 1-17.
- [159] Eguchi, S. *Arkivoc* **2005**, 98-119.
- [160] Molina, P.; Vidal, A.; Tovar, F. *Synthesis* **1997**, 963-966.
- [161] Bestmann, H.J.; Schade, G.; Schmid, G.; Mönius, T. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2635-2639.
- [162] Lundquist, J.T.; Pelletier, J.C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 781-783.
- [163] Shen, Y.; Zhou, Y. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 567-568.
- [164] Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9839-9842.
- [165] Sutton, A.E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9935-9939.
- [166] Sato, M.; Sakaki, J.-I.; Takayama, K.; Kobayashi, S.; Suzuki, M.; Kaneko, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 94-97.
- [167] Wulff, G.; Sarhan, A.; Gimpel, J.; Lohmar, E. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3364-3376.

[168] Poncet, J.; Jouin, P.; Castro, B.; Nicolas, L.; Boutar, M.; Gaudemer, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 611-615.

[169] Kikukawa, T.; Imaida, M. *Chem. Lett.* **1982**, 1799-1802.

[170] Lee, V.J.; Branfman, A.R.; Herrin, T.R.; Rinehart, K.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4225-4236.

[171] Mulholland, T.P.C.; Foster, R.; Haydock, D.B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2121-2128.

# **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ferner erkläre ich, dass ich nicht diese oder eine gleichartige Doktorprüfung an einer anderen Hochschule endgültig nicht bestanden habe.

Bayreuth, den 21.09.2005

---

(Carsten Jagusch)