

3-Funktionalisierung von Tetron- und Tetramsäuren

Beiträge zur Totalsynthese von Bakkenolid-A und Macrocidin A

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) im Fach Chemie
der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

vorgelegt von

Bertram Barnickel

geboren in Lichtenfels (Oberfranken)

Bayreuth 2010

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2007 bis August 2010 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert am Lehrstuhl Organische Chemie I der Universität Bayreuth angefertigt.

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

Tag der Einreichung der Dissertation: 20.08.2010

Tag des wissenschaftlichen Kolloquiums: 03.12.2010

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stephan Clemens

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Erstgutachter)

Prof. Dr. Sabine Laschat (Zweitgutachter)

Prof. Dr. Rhett Kempe (Vorsitz)

Prof. Dr. Hans-Werner Schmidt

Für meine Familie und Sandra

*Ein Ring sie zu knechten,
sie alle zu finden,
ins Dunkel zu treiben
und ewig zu binden*

Der Herr der Ringe, J. R. R. Tolkien

Inhaltsverzeichnis

A ALLGEMEINER TEIL	13
1. TETRONSÄUREN	13
1.1 Natürliche Tetrone Säuren	13
1.1.1 Vorkommen und Wirkung.....	13
1.1.2 Chemische Eigenschaften.....	15
1.2 3-Funktionalisierung von Tetrone Säuren	15
1.2.1 Lacey-Dieckmann-Cyclisierung.....	16
1.2.2 3-Acylierung.....	17
1.2.3 3-Allylierung.....	19
1.2.4 3-Arylierung.....	23
2. TETRAMSÄUREN	25
2.1 Natürliche Tetramsäuren	25
2.1.1 3-Acyl-Tetramsäuren.....	25
2.1.2 "Quorum Sensing" mittels 3-Acyl-Tetramsäuren.....	26
2.1.3 Chelat-Komplexe von 3-Acyl-Tetramsäuren.....	27
2.1.4 Makrocyclische Tetramsäuren.....	27
2.2 Chemische Eigenschaften von Tetramsäuren	30
2.3 Synthesestrategien für Tetramsäuren	31
2.3.1 Synthese via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung.....	32
2.3.2 Synthese via Domino-Additions-Intra-Wittig-Reaktion.....	34
2.3.3 Synthese via Meldrumsäure-Methode.....	35
2.4 3-Funktionalisierung von Tetramsäuren	36
2.4.1 3-Acylierung.....	36
2.4.2 3-Arylierung.....	41
B SPEZIELLER TEIL	43
3. ZIELSETZUNG / AIM AND MOTIVATION	43

4. BEITRÄGE ZUR TOTALSYNTHESE VON BAKKENOLID-A.....	45
4.1 Die Substanzklasse der Bakkenolide.....	45
4.1.1 Entdeckung und Vorkommen	45
4.1.1 Biologische Wirkung	46
4.2 Bekannte Totalsynthesen von Bakkenolid-A	47
4.3 Retrosynthese	49
4.4 Pentadien-Building-Blocks und ihr Verhalten in Tsuji-Trost-Reaktionen.....	50
4.4.1 "Straight forward"-Pentadien.....	50
4.4.2 Inverses Pentadien	55
4.4.3 Vinyl-Halogen-Building-Block	57
4.4.4 En-in-Building-Block.....	62
4.4.5 Vinyl-Silan-Building-Block	66
4.5 Diels-Alder-Reaktionen 3-bisallylierter Tetransäuren.....	75
 5. STRUKTUR-WIRKUNGS-BEZIEHUNG TYROSIN-ABGELEITETER TETRANSÄUREN .	 77
.....	77
5.1 Synthese einer Tyrosin-abgeleiteten Tetransäure	79
5.2 Synthese einer Bibliothek von Tyrosin-abgeleiteten 3-Acyl-Tetransäuren.....	82
5.3 Besondere Eigenschaften von 3-Acyl-Tetransäuren.....	84
5.3.1 Polarität / Säulenchromatographie von 3-Acyl-Tetransäuren.....	84
5.3.2 NMR-Spektroskopie von 3-Acyl-Tetransäuren	85
5.3.3 Massenspektrometrie von 3-Acyl-Tetransäuren	89
5.4 3-Acylierung einer Tyrosin-abgeleiteten Tetransäure	91
5.4.1 3-Acylierung mit Alkyl-Carbonsäuren	92
5.4.2 3-Acylierung mit ω -Bromocarbonsäuren.....	94
5.4.3 3-Acylierung mit Sekundären Carbonsäuren	97
5.4.4 3-Acylierung mit α - β -ungesättigten Carbonsäuren	98
5.5 Selektive Entschützung der 3-Acyl-Tetransäuren.....	98
5.5.1 Selektive <i>N</i> -Entschützung	99
5.5.2 Selektive <i>O</i> -Entschützung	100
5.5.3 Globale Entschützung	101

5.6	Untersuchungen zur biologischen Aktivität	102
5.6.1	MTT-Tests	103
5.6.2	Agar-Diffusions-Tests	106
5.6.3	Fluoreszenzfärbungen	107
6.	BEITRÄGE ZUR TOTALSYNTHESE VON MACROCIDIN A	109
6.1	Bekannte Synthesen von Macrocidin A.....	109
6.2	Retrosynthese von (Nor-) Macrocidin A.....	111
6.3	Synthese der Seitenkette von Nor-Macrocidin A	113
6.4	Synthese der Seitenkette von Macrocidin A	118
6.5	3-Acyl-Tetramsäuren als Nor-Macrocidin-A-Precursor	119
6.6	Ringschlussreaktionen mittels Williamson-Ether-Synthese.....	121
6.6.1	Ringschlussreaktionen einfacher 3-Acyl-Tetramsäuren	122
6.6.2	Ringschlussreaktionen der Nor-Macrocidin-Precursor	123
6.7	Bioaktivität verschiedener makrocyclischer 3-Acyl-Tetramsäuren	129
6.7.1	Cytotoxizität	129
6.7.2	Herbizide Wirkung.....	130
7.	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	133
C	EXPERIMENTELLER TEIL.....	139
8.	MATERIALIEN UND METHODEN	139
9.	BAKKENOLID A	143
9.1	Synthese der Tetronsäure-Einheit.....	143
9.2	"Straight forward"-Pentadien.....	146
9.3	Inverses Pentadien	155
9.4	Vinyl-Halogen-Building-Block.....	160
9.5	Studien zur Selektivität von $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2\text{Br}$.....	168

9.6	En-in-Building-Block	174
9.7	Vinyl-Silan-Building-Block.....	176
9.8	Produkte der Tsuji-Trost-Reaktionen.....	191
9.9	Produkte der Diels-Alder-Reaktionen	195
10.	TYROSIN-ABGELEITETE 3-ACYL-TETRAMSÄUREN.....	199
10.1	Synthese einer Tyrosin-abgeleiteten Tetramsäure.....	199
10.2	Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren.....	206
10.3	Selektive <i>N</i> -Entschützung von 3-Acyl-Tetramsäuren	226
10.4	Selektive <i>O</i> -Entschützung von 3-Acyl-Tetramsäuren	234
10.5	Globale Entschützung von 3-Acyl-Tetramsäuren	240
11.	NOR-MACROCIDIN A	247
11.1	Seitenkette von Nor-Macrocidin A.....	247
11.2	Seitenkette von Macrocidin A.....	265
11.3	3-Acyl-Tetramsäuren als Nor-Macrocidin-A-Precursor	269
11.4	Makrocyclen via Williamson-Ether-Synthese	274
D	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	285
E	LITERATURVERZEICHNIS.....	289
	PUBLIKATIONSLISTE.....	301
	DANKSAGUNG.....	303
	ERKLÄRUNG.....	307

A Allgemeiner Teil

1. Tetrone Säuren

1.1 Natürliche Tetrone Säuren

1.1.1 Vorkommen und Wirkung

Die bekannteste Tetrone Säure ist sicherlich Ascorbinsäure (**1**) (Vitamin C), gefolgt von dem Mycotoxin Penicillansäure (**2**) (Abbildung 1). Diese beiden simplen Vertreter zeigen deutlich das typische β -Keto- γ -butyrolacton-Strukturmotiv der Tetrone Säure-Familie. Üblicherweise wird dieses jedoch in der Enol-Form dargestellt, was auch der Realität besser gerecht wird. Isoliert wurden natürliche Tetrone Säuren größtenteils aus Bakterien, Algen, Pilzen, Flechten oder Schwämmen.^[1]

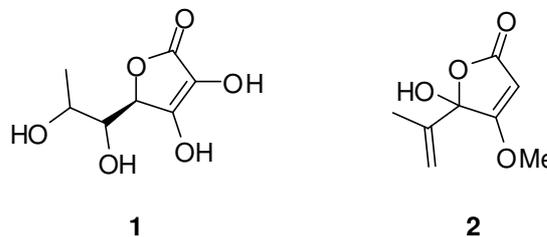


Abbildung 1: Strukturen von Ascorbinsäure (**1**) und Penicillansäure (**2**).

Tetrone Säuren im Allgemeinen und speziell deren 3-Acyl-Derivate sind bekannt für ihre anti-biotischen,^[2-4] antiviralen^[5,6] und cytostatischen^[7,8] Eigenschaften. So zeigen die von Shoji *et al.* aus *Enterobacter agglomerans* PB-6042 isolierten,^[2] und von Schobert *et al.* teilweise synthetisierten,^[9] Agglomerine A bis D (**3a-d**) eine Wirkung gegen anaerobe, Gram-positive und Gram-negative Bakterien (Abbildung 2).

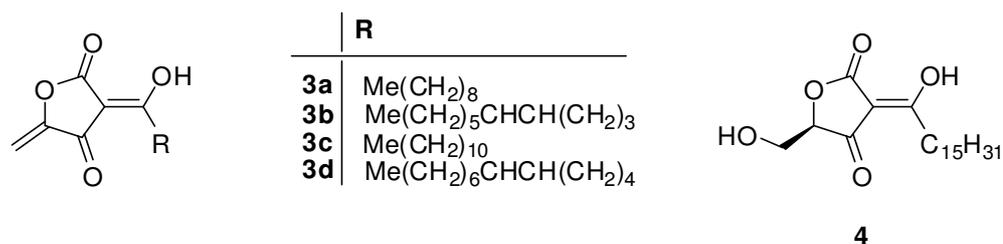


Abbildung 2: Antibiotische 3-Acyl-Tetronsäuren Agglomerin A bis D (**3a-d**) und RK-682 (**4**).

Die strukturell ähnliche Tetronsäure RK-682 (**4**) wurde, unter anderem aus *Actinomycetes* DSM 7357, in Form seines Natrium-Tetronats isoliert.^[5,10] Seine Eigenschaft als HIV-Protease-Inhibitor machten RK-682 in der Vergangenheit mehrfach zu einem lohnenden Ziel für Totalsynthesen.^[6,9] Die 3-Aryl-Tetronsäuren Vulpinsäure^[11] (**5**) und Pulvinsäure^[12] (**6**) (Abbildung 3) sind die bekanntesten Vertreter einer Substanzklasse von 5-Alkyliden-Tetronsäuren.^[13] Diese verfügen über zahlreiche biologische Eigenschaften, und wurden z.B. von Eskimos als traditionelle Giftköder gegen Wölfe verwendet.^[14] Eine erste Synthese wurde bereits 1894 von Volhard erfolgreich durchgeführt.^[15] In der Folge wurde eine Vielzahl modernerer Varianten publiziert.^[16,17]

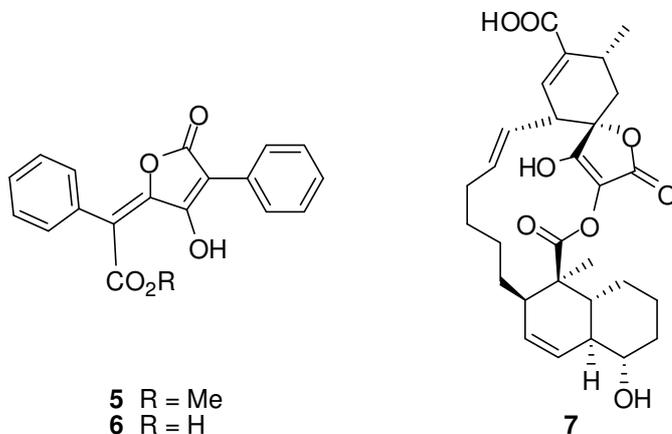


Abbildung 3: Struktur von Vulpinsäure (**5**), Pulvinsäure (**6**) und Chlorothricolid (**7**).

Eine weitere wichtige Untergruppe der natürlichen Tetronsäuren stellen die Spirotetronsäuren dar. Ein wichtiger Vertreter ist das aus *Streptomyces antibioticus* isolierte Chlorothricin.^[18] Auch dessen Aglycon (–)-Chlorothricolid (**7**) zeigt immer noch merkliche antibiotische Aktivität.^[19] Dessen erste Totalsynthese gelang Roush *et al.*,^[20] nach Vorarbeiten von Ireland^[21] und Yoshii^[22] erst 1998. Viele weitere natürliche Tetronsäuren und deren Wirkung werden in aktuellen Übersichtsartikeln ausführlich behandelt.^[1,13,23]

1.1.2 Chemische Eigenschaften

Tetransäure (**8**) und ihre Derivate sind formal cyclische β -Ketoester und somit potentiell CH-acide Verbindungen. Anders als normale β -Ketoester oder Malonate (pKs $\sim 10 - 24$) liegt Tetransäure aufgrund ihrer sehr hohen Acidität (pKs 3,76) zu 100 % in ihrer Enol-Form vor (Abbildung 4).

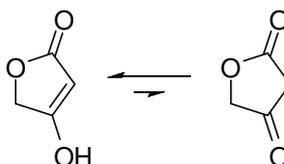


Abbildung 4: Tautomere Formen von Tetransäure (**8**).

Diese Tatsache beeinflusst ihr chemisches Verhalten massiv. Insbesondere ist eine Funktionalisierung am C-3-Kohlenstoff ungewöhnlich schwer realisierbar, was auf die konkurrierende 4-O-Funktionalisierung zurückzuführen ist.

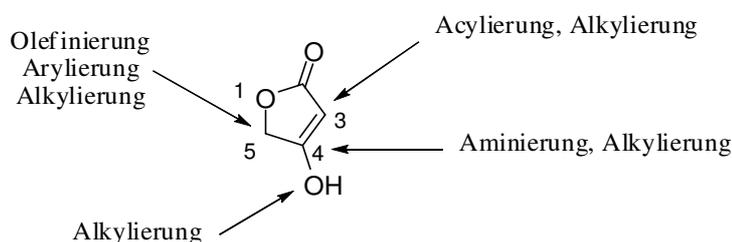


Abbildung 5: Häufig an Tetransäuren durchgeführte Funktionalisierungen.^[23]

In Abbildung 5 sind die häufigsten an Tetransäuren durchgeführten Funktionalisierungen dargestellt. Diese wurden erst kürzlich in mehreren Übersichtsartikeln zusammengefasst.^[1,13,23] Die für diese Arbeit relevanten 3-Funktionalisierungen werden im anschließenden Kapitel eingehend diskutiert.

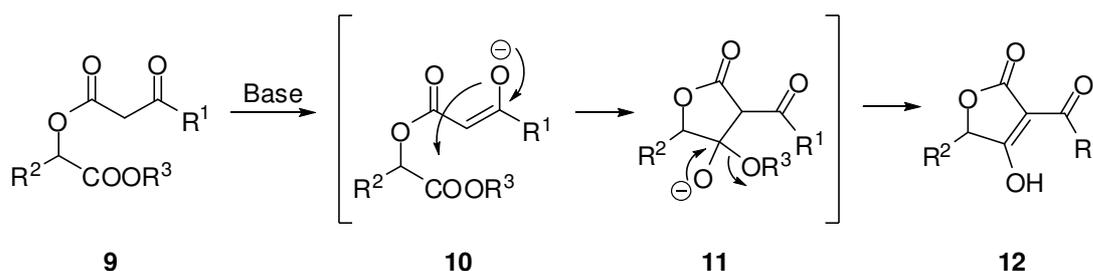
1.2 3-Funktionalisierung von Tetransäuren

Da bioaktive, natürliche Tetransäuren ähnlich wie die in Kapitel 2.1 behandelten Tetramsäuren häufig in einer am C-3 substituierten Form auftreten, ist ein synthetischer Zugang zu diesen 3-funktionalisierten Verbindungen von großem Interesse. Hierbei unterscheidet man zwischen zwei unterschiedlichen Synthesestrategien. Während bei der Lacey-Dieckmann-

Cyclisierung^[24] und anderen, seltener angewandten Methoden^[13,23] Ringschluss und 3-Funktionalisierung in einem Schritt erfolgen, soll in vielen anderen Fällen der Tetrone-Säure-Heterocyclus erst nachträglich in 3-Position funktionalisiert werden. Letzteres ist vor allem zum effizienten Aufbau von Substanzbibliotheken vorteilhaft, bei denen ein Screening des unterschiedlich substituierten Heterocyclus erfolgen soll (vergleiche Kapitel 5.2). In den folgenden Kapiteln soll nun im Detail auf die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung sowie die wichtigsten der nachträglichen 3-Funktionalisierungen eingegangen werden.

1.2.1 Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

Die Dieckmann-Kondensation^[25] ist allgemein eine basenkatalysierte Methode zur intramolekularen Kondensation zweier Esterfunktionen und entspricht mechanistisch der Claisen-Kondensation. Besondere Bedeutung hat sie für die Synthese fünf- und sechsgliedriger Ringe, welche in der Regel in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung^[24] ist letztlich die Anwendung der Dieckmann Kondensation zur Synthese von Tetrone-Säuren. Sie ist unbestritten die meistgenutzte Methode zur Synthese von 3-Acyl-Tetrone-Säuren, da durch die Flexibilität der hierfür verwendeten β -Ketoester **9** (R^1 in Schema 1) eine Vielzahl 3-acylierter Tetrone-Säuren **12** zugänglich ist. Allerdings ist ein Substituent in 5-Position (R^2 in Schema 1) erforderlich, um die Reaktion unter milden Bedingungen durchführen zu können.



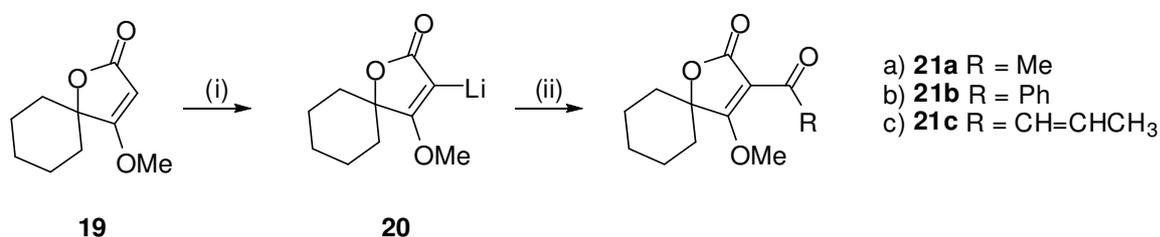
Schema 1: Mechanismus der Tetrone-Säure-Synthese via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung.

Speziell in Kombination mit optisch aktiven α -Hydroxy-Säuren, welche leicht aus dem chiralen Pool zugänglich sind, ist die Dieckmann-Cyclisierung eine häufige Methode zur Synthese von 3,5-^[6,26] oder 5-substituierten, enantiomerenreinen Tetrone-Säuren.^[27,28]

Im Gegensatz zur Lacey-Dieckmann-Cyclisierung liefert die Methode nach Yoshii bei Raumtemperatur und selbst mit 5-unsubstituierten Tetronsäuren gute bis sehr gute Ausbeuten. Da für die Umlagerung des Acyl-Restes bereits NEt_3 als Base genügt, bietet sich die Methode besonders für die Funktionalisierung empfindlicher, chiraler Tetronsäuren an.^[9,32]

1.2.2.2 3-Acylierung via metallierte Tetronsäuren

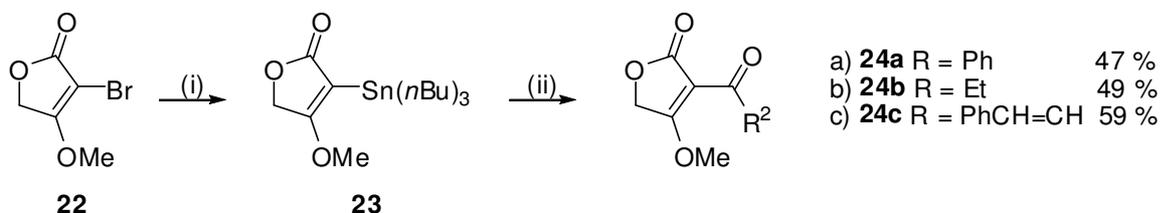
Eine verbreitete Methode zur 3-Acylierung von Tetronsäuren ist die Verwendung ihrer 3-metallierten Tetronate. Diese können, falls in C5-Position funktionalisiert, in lithierter Form **20** eingesetzt werden (Schema 4).^[33-35]



Schema 4: Acylierung von 3-lithiertem Tetronat **20**.

Reagenzien und Bedingungen: i) LDA, THF, 0,5h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) a) Ac_2O , 40 min $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 59%; b) Methylbenzoat, 40 min, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 72%; c) Methylcrotonat, 40 min, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 32%^[34]

Allerdings ist für den Erhalt von 3-Acyl-Tetronsäuren teilweise ein anschließender Oxidationsschritt notwendig. Dies ist der Fall, wenn Aldehyde anstatt Säurechloriden bzw. Estern als Elektrophile verwendet wurden.^[35] Im Fall von 5-unsubstituierten Tetronsäuren treten allerdings häufig Nebenreaktionen auf.^[36] Vor wenigen Jahren konnten Paintner *et al.* zeigen, dass eine selektive 3-Acylierung (und Alkylierung) von 5-unsubstituierten Tetronaten möglich ist.^[37]



Schema 5: Synthese von 3-Stannyl-Tetronat **23** und deren Acylierung.

Reagenzien und Bedingungen: i) Natrium-Naphthalenid, $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) RCOCl , $\text{transBn}(\text{Cl})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, DCE, 16h, $60\text{ }^\circ\text{C}$ ^[38]

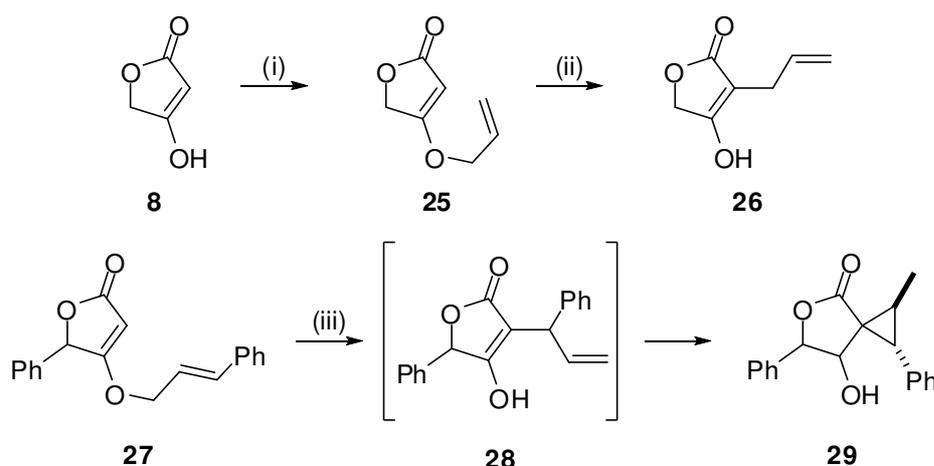
Ähnliche Ergebnisse können auch durch eine Palladium-katalysierte 3-Acylierung von Stannyl-Tetronaten **23** erreicht werden,^[38,39] welche aus den entsprechenden 3-Bromo-Tetronaten **22** zugänglich sind (Schema 5).^[40] Durch die Verwendung starker Basen wie LDA oder BuLi sind diese Methoden jedoch allgemein wenig geeignet für Reaktionen mit chiralen Tetronsäuren.

1.2.3 3-Allylierung

Die 3-Allylierung oder Alkylierung von Tetronsäuren gelingt in der Regel nicht durch direkten Umsatz mit Allyl- oder Alkylhalogeniden, da dies zu den entsprechenden 4-*O*-substituierten Produkten führt. Aus diesem Grund wurden in den letzten 20 Jahren verschiedene Methoden entwickelt, welche Zugang zu 3-Allyl-Tetronsäuren gewähren. Die bedeutendsten sind hierbei eine Kombination aus 4-*O*-Allylierung, gefolgt von einer Claisen-Umlagerung,^[41-45] und die Anwendung einer modifizierten Tsuji-Trost-Reaktion.^[45-48]

1.2.3.1 3-Allylierung via Claisen-Umlagerung

Für die Anwendung der Claisen-Umlagerung zur 3-Allylierung von Tetronsäuren werden die entsprechenden 4-*O*-Allyl-Tetronate als Edukte benötigt. Diese erhält man entweder durch selektive 4-*O*-Alkylierung von freien Tetronsäuren^[49-52] oder durch die Additions-Intra-Wittig-Methode nach Schobert *et al.* (Schema 6).^[53-55]



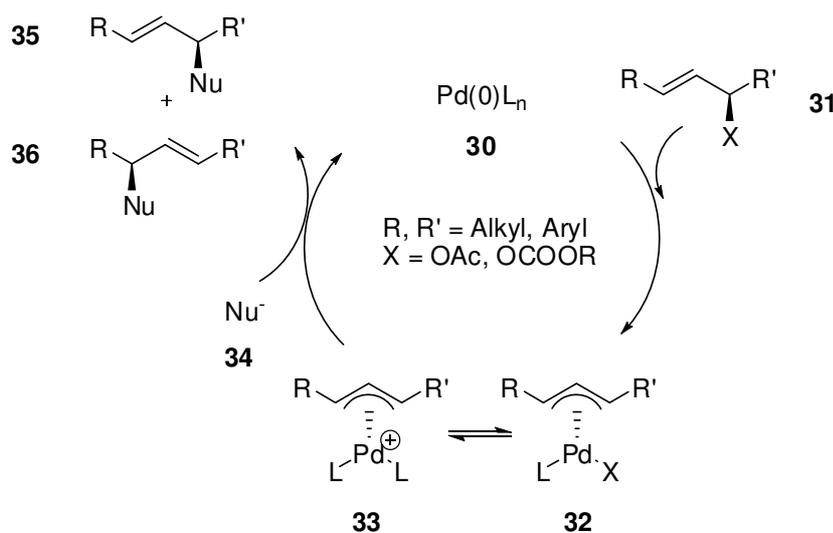
Schema 6: 4-*O*-Alkylierung von Tetronsäuren und Claisen-Umlagerung zu **26** bzw. Claisen-Conia-Umlagerung zu **29**.

Reagenzien und Bedingungen: i) Allylalkohol, H₂SO₄, Benzol, 16h, RF, 71%; ii) Toluol, 15 min, 190 °C, MW 300 W, 64%^[52]; iii) Toluol, 48h, 180 °C, 70%.^[44]

Diese Tetronate (**25**, **27**) werden anschließend, thermisch oder unter Mikrowellenbedingungen, zur 3-Allyl-Verbindung umgelagert. Durch die Wahl der Reaktionsbedingungen bzw. durch Einfluss etwaiger Substituenten am Allyl-Rest wird entweder das Claisen-Produkt **26**, das Claisen-Conia-Produkt **29** oder eine Mischung aus beiden erhalten.^[43,44]

1.2.3.2 3-Allylierung via Tsuji-Trost-Reaktion

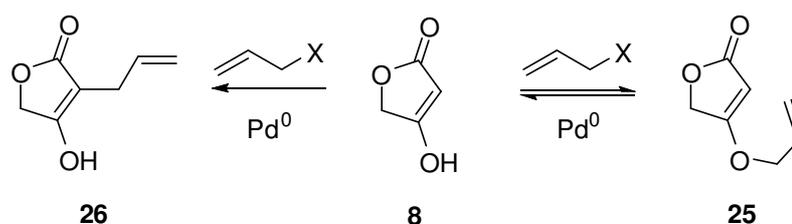
Unter Tsuji-Trost-Reaktion versteht man allgemein eine Palladium-katalysierte Methode zur Allylierung von CH-aciden Verbindungen. Ursprünglich von Tsuji *et al.* entdeckt,^[56] wurde sie von Trost *et al.* intensiv untersucht und weiter entwickelt und ist heute eine weitverbreitete Methode zur C-C-Verknüpfung.^[57,58] Aufgrund ihrer Flexibilität, der milden Bedingungen und der Existenz asymmetrischer Varianten wird sie häufig für Naturstoff-Synthesen angewandt.^[59-62] Im Detail erfolgt die Reaktion gemäß dem in Schema 7 gezeigten Mechanismus. Der Katalysezyklus beginnt mit einer oxidativen Addition der Palladium(0)-Spezies **30** an Allylverbindung **31**, welche unter Inversion erfolgt. Der so gebildete η^1 -Allyl-Palladiumkomplex (nicht abgebildet) geht über in die η^3 -Allyl-Palladiumkomplexe **32** und **33**. Anschließend werden diese von einem durch anwesende Base *in situ* erzeugten Nucleophil **34** angegriffen und reagieren zu den Produkten **35** und **36** ab. Bei den Nucleophilen handelt es sich meist um weiche, CH-acide Verbindungen (pKs ~ 10-24) wie Malonate und β -Ketoester. Diese müssen im Vorfeld erst durch Natriumhydrid oder ähnliche Basen deprotoniert werden.



Schema 7: Allgemeiner Mechanismus der Tsuji-Trost-Reaktion.

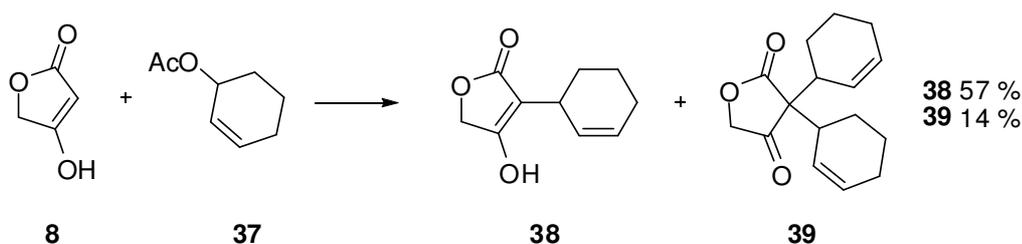
Da die Reaktion unter doppelter Inversion erfolgt, erhält man die Produkte **35** und **36** unter Retention des gegebenenfalls in **31** vorhandenen Stereozentrums. Des Weiteren wird in der Regel nur die sterisch weniger gehinderte Seite der η^3 -Allyl-Komplexe **32** und **33** nucleophil angegriffen, was den präparativen Wert der Reaktion immens steigert. Alternativ zu Acetaten werden auch Carbonate, Carbamate, Epoxide, Phosphate und andere Allylverbindungen verwendet. Speziell Carbonate werden häufig benutzt, da sie reaktiver als die meisten anderen Abgangsgruppen sind und ohne Zusatz einer Base eingesetzt werden können.^[57,58]

Die Anwendung der Tsuji-Trost-Reaktion zur Allylierung von stark sauren Verbindungen ($\text{pKs} \sim 5$) wie Tetronsäuren,^[45-48] Cyclopentan- und Cyclohexan-1,3-dionen,^[63,64] oder Meldrumsäure^[65] ist weit weniger verbreitet als die von Malonaten und anderen β -Ketoestern. Speziell bei der Funktionalisierung von Tetronsäure ($\text{pKs} 3,76$), welche zu 100 % in der Enol-Form vorliegt, müssen einige chemische Besonderheiten beachtet werden.



Schema 8: Kinetisch begünstigte 4-O-Allyl-Tetronsäure **25** vs. thermodynamisch begünstigte 3-Allylierung zu **26**.^[47,64]

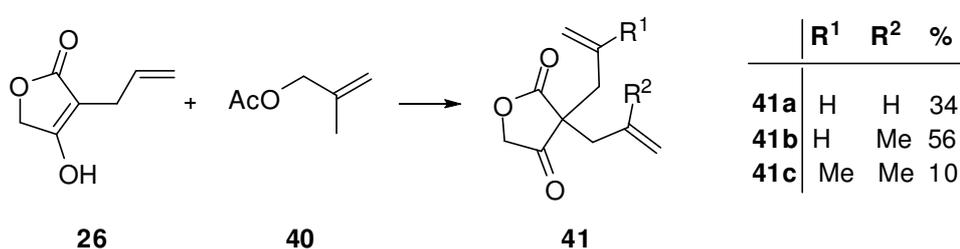
So beschreiben Moreno-Mañas *et al.*, dass die 3-Allylierung von Tetronsäure (**8**) mit einer kinetisch begünstigten 4-O-Allylierung beginnt, und sich daraus ein Gleichgewicht von **25** und Edukt **8** ausbildet (Schema 8). Dies beruht darauf, dass das Tetronat **25** selbst eine gute Abgangsgruppe im Sinne der Tsuji-Trost-Reaktion ist, womit eine Rückreaktion zu **8** erfolgt. Nur durch die Reversibilität der 4-O-Allylierung kann letztlich die thermodynamisch begünstigte, aber wesentlich langsamere Reaktion zur 3-Allyl-Tetronsäure **26** ablaufen.^[47,64]



Schema 9: Versuch der selektiven Monoallylierung von Tetronsäure (**8**).

Reagenzien und Bedingungen: $\text{Pd}(\text{acac})_2$, 5%, PPh_3 20 %, DBU, THF, 3h, 65 °C^[46]

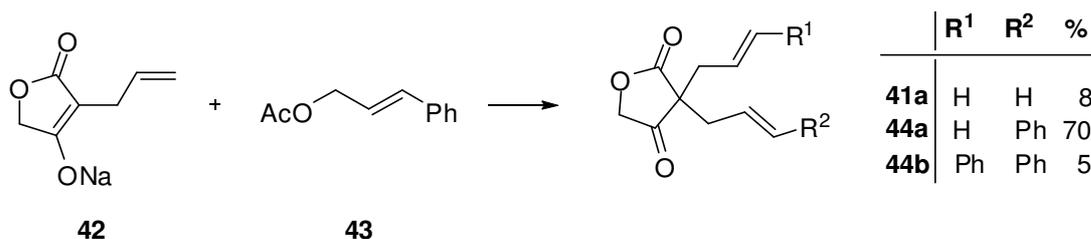
Der Nutzen dieser Methode ist dadurch beschränkt, dass auf diesem Wege keine selektive Monoallylierung zu **38** möglich ist. So bildet sich, falls die verwendete Tetronsäure nicht bereits in 3-Position substituiert ist, stets auch das Bisallyl-Produkt **39** (Schema 9).^[46] Interessant ist hierbei auch die Tatsache, dass nicht nur die 4-O-Allylierung, sondern auch die 3-Allylierung reversibel ist. Somit ist der Tetronsäure-Heterocyclus in **41** selbst eine gute Abgangsgruppe. Durch den Einsatz einer externen Allyl-Quelle **40** (ungleich dem Allyl-Rest in der Tetronsäure) werden somit stets zwei unterschiedliche reaktive η^3 -Allyl-Palladium-Komplexe gebildet.



Schema 10: Durchmischung der verschiedenen Allylreste im Zuge der Tsuji-Trost-Reaktion mit **40**.

Reagenzien und Bedingungen: DBU, Pd(PPh₃)₄ 5%, THF, 3h, RF^[52]

Da diese beide mit dem gebildeten Tetronat oder dem Edukt **26** abreagieren können, kommt es zu den in Schema 10 gezeigten Produktmischungen.^[52] Schobert *et al.* konnten dieses Problem durch die Verwendung von Natrium-Tetronat **42** als Nucleophil lösen.



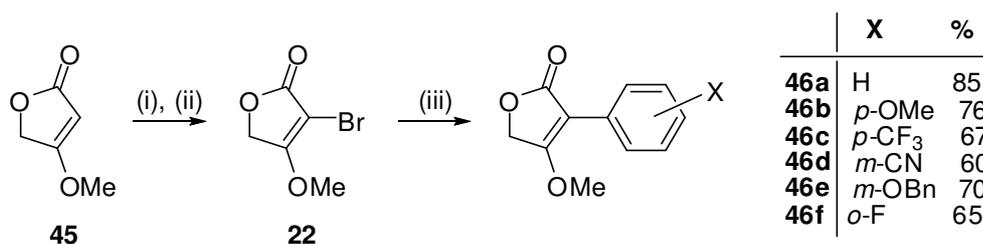
Schema 11: Selektive Synthese des gemischten Bisallyl-Tetronats **44a**.

Reagenzien und Bedingungen: Pd(PPh₃)₄ 2%, THF/MeOH, 2h, 0 °C, 80%^[45]

Da mit diesem eine Reaktionsführung bereits bei 0 °C möglich war, konnte die Bildung der unerwünschten Bisallyl-Tetronsäuren **41a** und **44b** weitestgehend vermieden werden (Schema 11).^[45] Diese selektive Methode zur "scrambling-freien" Synthese von gemischten Bisallyl-Tetronaten stellte die Ausgangsbasis für die Arbeiten in Kapitel 4.4 dar.

1.2.4 3-Arylierung

Für die nachträgliche 3-Arylierung von Tetronsäuren gibt es relativ wenige Beispiele.^[17] Allerdings wurde vor Kurzem von Heo *et al.* eine auf einer Suzuki-Miyaura-Reaktion basierende Mikrowellen-Methode zu 3-Arylierung von 3-Bromo-Tetronat **22** beschrieben.^[66] Diese liefert hohe Ausbeuten unterschiedlichster 3-Aryl-Tetronate **46** in extrem kurzen Reaktionszeiten (Schema 12).



Schema 12: 3-Arylierung von Tetronat **22** nach Heo *et al.*^[66]

Reagenzien und Bedingungen: i) Br₂, CH₂Cl₂, 3h, 0 °C; ii) NEt₃, 3h, RT, 80%; iii) Ar-B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, Dioxan/H₂O, MW, 5 min, 150 °C.

Üblicherweise werden 3-Aryl-Tetrone Säuren allerdings meist durch Lacey-Dieckmann-Cyclisierung (vergleiche Kapitel 1.2.1) der entsprechenden "Precursor" erhalten. So wurden unter anderem die Naturstoffe Vulpinsäure (**5**)^[67] und verschiedene Pulvinone^[68,69] auf diese Art synthetisiert.

2. Tetransäuren

2.1 Natürliche Tetransäuren

2.1.1 3-Acyl-Tetransäuren

Der als Tetransäure bezeichnete Heterocyclus Pyrrolidin-2,4-dion ist ein häufiges Motiv in Naturstoffen aus marinen und terrestrischen Lebewesen. Es sind vor allem Schwämme, Pilze, Bakterien und Cyanobakterien, welche diese komplexen Verbindungen produzieren. Aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Eigenschaften und der herausfordernden chemischen Strukturen wurden bereits mehrere Übersichtsartikel über Tetransäuren publiziert.^[1,70,71] Die meisten Naturstoffe, welche eine Tetransäure-Einheit beinhalten, tun dies, wie in Abbildung 6 und Abbildung 7 verdeutlicht, in Form einer 3-Acyl-Tetransäure. Eines der simpelsten und zugleich bekanntesten Beispiele für solch eine Struktureinheit ist Tenuazonsäure (**47**), welche von Strickings *et al.* aus dem Kulturfiltrat von *Alternaria tenuis* isoliert wurde.^[72] **47** zeigt eine breite Palette unterschiedlicher biologischer Aktivität,^[73,74] und wurde bereits mehrfach totalsynthetisch hergestellt.^[55,75]

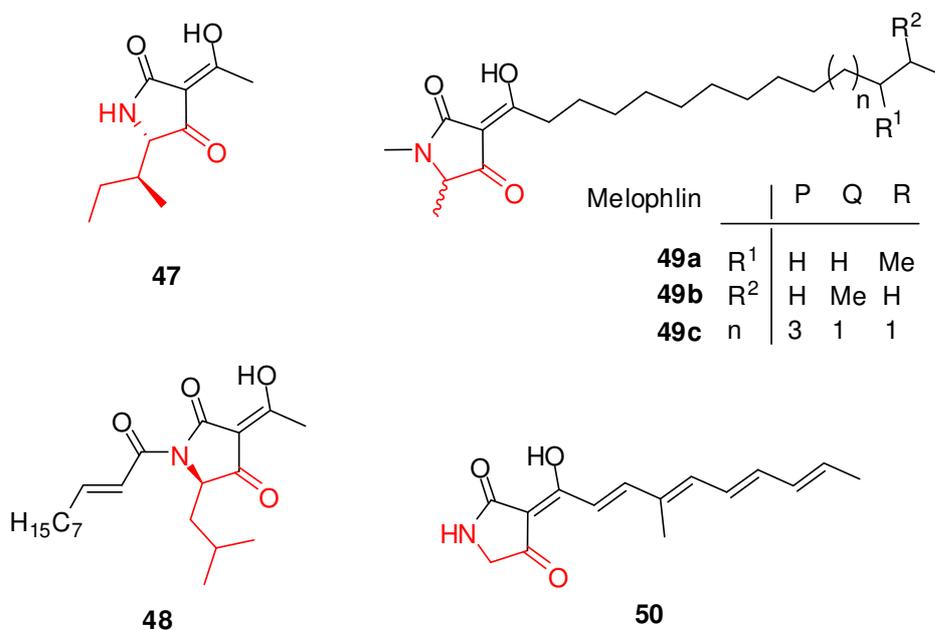
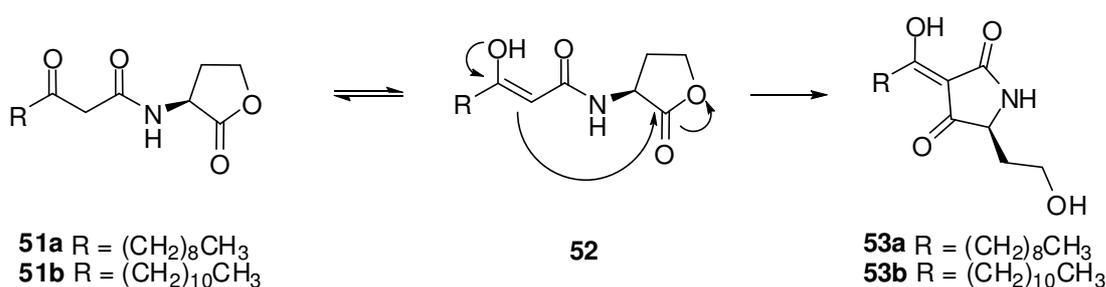


Abbildung 6: Eine Auswahl von Aminosäure-abgeleiteten 3-Acyl-Tetransäuren.

Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, leiten sich die natürlichen Tetransäuren von Aminosäuren ab. So stammt zum Beispiel das von Jung *et al.* aus *Lactobacillus reuteri* isolierte^[76] Reutericyclin (**48**) von Leucin ab. **48** zeigt antibiotische Eigenschaften gegen eine breite Palette Gram-positiver Bakterien,^[77] und wurde bereits von verschiedenen Gruppen synthetisiert.^[78,79] Die Gruppe der Melophline (beispielhaft **49a** bis **49c**) (Abbildung 6), welche aus dem Schwamm *Melophlus sarasinorum* isoliert wurde, zeigt eine Vielzahl unterschiedlicher biologischer Wirkungen, unter anderem antibiotische und cytotoxische.^[80-82] Ein großer Teil der von *rac*-Alanin abgeleiteten Melophlin-Familie konnte erstmals von Schobert *et al.* synthetisch erhalten werden.^[83,84] Ähnliches gilt für die 2002 von Barrow *et al.* isolierte^[85] und 2010 von Schobert *et al.*^[86] synthetisierte Raveninsäure (**50**).

2.1.2 "Quorum Sensing" mittels 3-Acyl-Tetransäuren

"Quorum Sensing" beschreibt allgemein die Fähigkeit von Einzellern, auf chemischem Weg miteinander zu kommunizieren. Mikroorganismen entwickeln diese Strategie, um Prozesse, welche die Möglichkeiten einzelner Zellen überschreiten würden, effizienter zu gestalten. Üblicherweise handelt es sich dabei um die Bildung von Biofilmen oder die gezielte Produktion von Antibiotika, welche selektiv gegen direkte Konkurrenten innerhalb ihres Lebensraumes wirken.^[87] Vor Kurzem konnten Janda *et al.*^[88] zeigen, dass das Gram-negative Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* die Homoserinlactone **51a** und **51b** nicht nur für die interzelluläre Kommunikation nutzt (Schema 13).



Schema 13: Biosynthese der Tetransäuren **53a** und **53b** aus den Homoserinlactonen **51a** und **51b**.

Zusätzlich ist es in der Lage, aus diesen die antibakteriell aktiven Tetransäuren **53a** und **53b** zu bilden, um somit andere Mikroorganismen auszuschalten. Gleichzeitig ist *Pseudomonas aeruginosa* selbst immun gegen die Wirkung dieser Tetransäuren und kann auf diesem Weg seinen Lebensraum effizient gegen Konkurrenten verteidigen. Anhand dieses Beispiels wird

die Bedeutung von 3-Acyl-Tetransäuren als Wirkstoffe in Lebewesen aber auch als Leitstruktur für Pharmazeutika deutlich.

2.1.3 Chelat-Komplexe von 3-Acyl-Tetransäuren

Ein interessantes Phänomen der 3-Acyl-Tetransäuren ist ihre starke Tendenz zur Komplexbildung mit ein- und zweiwertigen Metallkationen. So wurden die Naturstoffe Magnesidin (**54**)^[89] und Pachydermin (**55**)^[90] in Form ihrer Metallsalze isoliert (Abbildung 7). Selbiges gilt für die bereits erwähnte Tenuazonsäure (**47**), welche in Form ihres Calcium- und Magnesiumsalzes isoliert wurde.^[91]

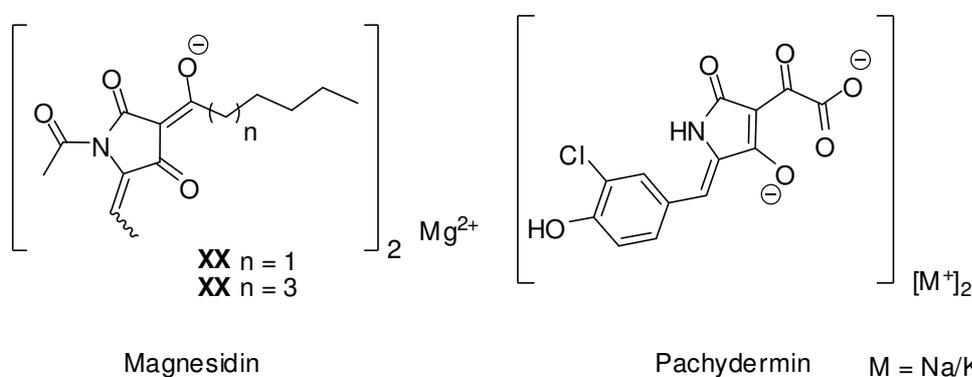


Abbildung 7: Magnesidin (**54**) und Pachydermin (**55**) als Beispiele für Metallkomplex von 3-Acyl-Tetransäuren.

Die Bildung dieser Metall-Chelat-Komplexe scheint bei einigen dieser Naturstoffe essentiell für deren Stabilität^[90] und Membrangängigkeit zu sein. Aufgrund ihrer Tendenz zur bevorzugten Ausbildung bestimmter tautomerer Formen (siehe Kapitel 2.2) liegen die Metallkomplexe der 3-Acyl-Tetransäuren meist in einer definierten Form vor. So wird das Metallkation in der Regel zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff des Amids und der Enol-Form des 3-Acyl-Sauerstoffs koordiniert.

2.1.4 Makrocyclische Tetransäuren

Mit Ikarugamycin^[92] und Capsimycin^[93] wurden erste makrocyclische Naturstoffe, welche eine Tetransäure-Einheit enthalten, bereits in den 1970er Jahren isoliert. In den 1990er Jahren steigerte sich die Zahl bekannter makrocyclischer Tetransäuren merklich. So gelang bereits 1991 Gunasekera *et al.* die Isolierung von Discodermid (**56**) aus dem marinen Schwamm

2. Tetransäuren

Discodermia dissoluta.^[94] Es folgten die Isolierungen von Alteramid A aus *Halichondria okadai*,^[95] Cylindramid A (**57**) aus dem marinen Schwamm *Halichondria cylindrata*,^[96] Aburatubolactam A (**58**) aus der Kulturbrühe von *Streptomyces sp.* SCRC-A20,^[97] Xanthobaccin A aus *Stenotrophomonas sp.* SB-K88,^[98] und Geodin A (**59**) aus dem marinen Schwamm *Geodia*.^[99]

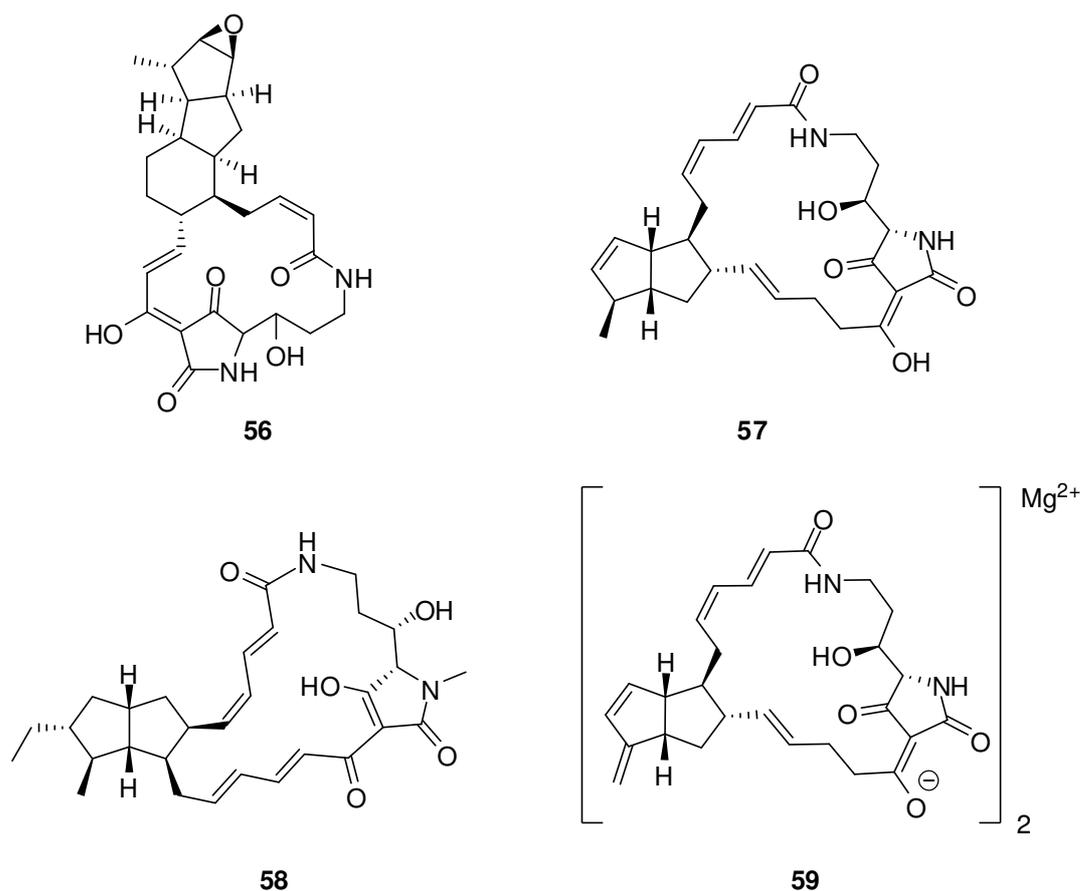


Abbildung 8: Eine Auswahl natürlicher, makrocyclischer Tetransäuren: Discodermid (**56**), Cylindramid A (**57**), Aburatubolactam (**58**) und Geodin A (**59**).

Sie alle zeigen verschiedene biologische Eigenschaften wie antibiotische, fungizide oder cytotoxische Wirkung. Während Cylindramid A (**57**) bereits von Laschat *et al.*^[100,101] und Phillips *et al.*^[102] sowie Aburatubolactam A (**58**) von Phillips *et al.*^[103] totalsynthetisch erhalten wurden, sind **56** und **59** bis heute ambitionierte Ziele für Erstsynthesen.^[104] Eine neue und bisher einzigartige Klasse der makrocyclischen Tetransäuren sind die in Abbildung 9 gezeigten Macrocidine.

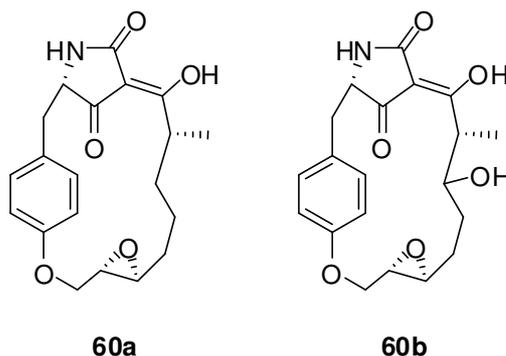


Abbildung 9: Macrocidin A (**60a**) und B (**60b**) als Beispiele Tyrosin-abgeleiteter, makrocyclischer Tetramsäure

Macrocidin A (**60a**) und das zusätzlich OH-funktionalisierte Macrocidin B (**60b**) stellen die bisher einzigen bekannten Vertreter dieser von L-Tyrosin abgeleiteten Gruppe dar. Sie wurden 2003 von Graupner *et al.* aus *Phoma macrostoma* isoliert, welcher von den Blättern der kanadischen Distel stammt.^[105] Die Kulturextrakte wie auch die Reinstoffe zeigen herbizide Wirkung gegen einkeimblättrige Pflanzen, aber nicht gegenüber zweikeimblättrigen Pflanzen (Abbildung 10).

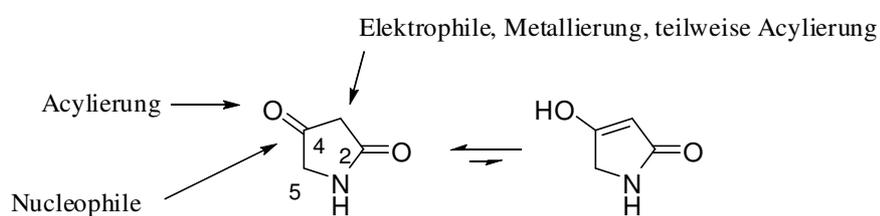


Abbildung 10: Herbizide Wirkung von *Phoma macrostoma* auf die kanadische Distel: links Kontrolle, rechts behandelte Pflanzen^[105]

Durch diese Eigenschaft ist diese Substanzklasse hochinteressant als potentielle Herbizid-Leitstruktur. Nach einer gescheiterten RCM-Strategie zur Synthese von **60a** durch Ramana *et al.*^[106] gelang Pfalz und Suzuki *et al.*^[107] vor kurzem die erste Totalsynthese sowie die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Macrocidin A (**60a**).

2.2 Chemische Eigenschaften von Tetransäuren

Tetransäuren (auch Pyrrolidin-2,4-dione) sind formal β -Keto- γ -butyrolactame. Im Gegensatz zu ihren Oxo-Analoga, den Tetronsäuren, liegen sie größtenteils in der Diketo- und nicht in der Enol-Form vor. Dies ist unter anderem auf ihre geringe Acidität zurückzuführen ($pK_s = 6,4$ in Wasser).^[108] Allerdings ist dieses Tautomerengleichgewicht stark solventabhängig. So kann mittels NMR-Spektroskopie gezeigt werden, dass Tetransäuren üblicherweise in unpolaren Lösungsmitteln wie $CDCl_3$ oder Aceton- d_6 größtenteils in der Diketo-Form vorliegen. Messungen in $DMSO-d_6$ oder $MeOH-d_4$ zeigen vermehrt bis ausschließlich die Enol-Form (vergleiche Kapitel 5.1.).^[109]

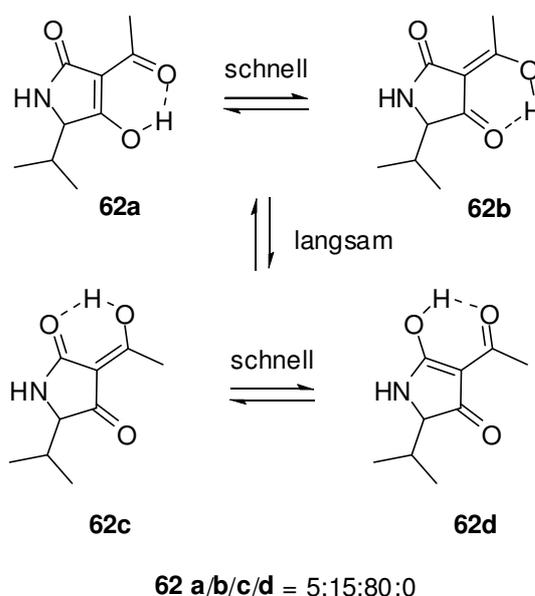


Schema 14: Tautomere-Formen und gängige Substitutionen von Tetransäure (**61**).

Henning und Gelbin haben in ihrem Übersichtsartikel die Reaktivität des Tetransäure-Heterocyclus **61** ausgiebig behandelt.^[70] Zusammengefasst ergibt sich das in Schema 14 gezeigte Verhalten. So erfolgen Reaktionen mit Elektrophilen wie Aldehyden oder Brom zu meist am C-3-Kohlenstoff, aber auch Metallierungen erfolgen (analog den Tetronsäuren) an dieser Stelle. Nucleophile wie z.B. Hydrazin hingegen bevorzugen den C-4-Kohlenstoff. Die in dieser Arbeit intensiv untersuchten Acylierungen (siehe Kapitel 5.4) erfolgen häufig als 4-O-Acylierung, können aber mit den geeigneten Methoden auch selektiv als 3-C-Acylierung durchgeführt werden.^[109,110]

3-Acyl-Tetransäuren, welche den größten Teil der natürlichen Tetransäuren ausmachen, weisen üblicherweise pK_s -Werte zwischen 3,0 und 3,5 auf.^[111,112] Diese im Vergleich zu 3-unsubstituierten Tetransäuren erhöhte Acidität führt zu einer vollständigen Enolisierung der 3-Acyl-Verbindungen. Zusätzlich zeigen jene ein noch weit komplexeres Tautomerieverhalten. Theoretisch können 3-Acyl-Tetransäuren in neun tautomeren Formen vorliegen. Wie in Schema 15 anhand von **62** gezeigt, werden allerdings nur vier davon beobachtet. Hierbei handelt es sich um zwei "innere" Tautomerpaare **a/b** und **c/d**, welche sich zu schnell ineinander umwandeln, um per Standard-NMR-Spektroskopie erfasst zu werden. Die Umwandlung der "externen" Tautomere **c/d** zu **a/b** ist dagegen langsam bezüglich der NMR-

Zeitskala, sodass üblicherweise doppelte Datensätze der 3-Acyl-Tetramsäuren erhalten werden. (Diese Tatsache wurde bei allen in dieser Arbeit hergestellten 3-Acyl-Tetramsäuren beobachtet und wird speziell in Kapitel 5.3.2 diskutiert.) Durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie konnte bewiesen werden, dass die Tautomere **62c/d** (Schema 15) hierbei das bevorzugte Isomer darstellt.^[113-117]



Schema 15: Beispiele für die häufig beobachtbaren Tautomer von 3-Acyl-Tetramsäuren.

Eine Folge dieser hohen Tendenz zur Enolisierung ist die Tatsache, dass 3-Acyl-Tetramsäuren sehr häufig Metall-Chelat-Komplexe bilden. Hierbei wird das Metall-Kation in der Regel zwischen dem 3-Acyl- und dem 2-Carbonyl-Sauerstoff koordiniert. Bevorzugt sind hierbei zweiwertige Metalle wie z.B. Calcium und Magnesium, seltener auch Kupfer, Eisen oder Nickel. Die Affinität der 3-Acyl-Tetramsäuren gegenüber zweiwertigen Metall-Kationen geht soweit, dass einige Naturstoffe in Form ihrer Chelat-Komplexe isoliert wurden (vergleiche Kapitel 2.1.3). Diese hohe Tendenz zur Komplexbildung konnte im Rahmen dieser Arbeit bestätigt werden und wird ausführlich in Kapitel 5.3 diskutiert.

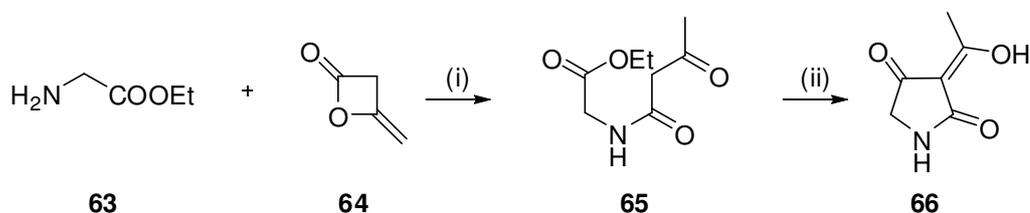
2.3 Synthesestrategien für Tetramsäuren

Ähnlich den Tetronsäuren werden Tetramsäuren üblicherweise gemäß zweier unterschiedlicher Hauptstrategien hergestellt. Die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung^[118] führt die meist erwünschte 3-Acyl-Funktion gleichzeitig mit dem Ringschluss ein, während andere Methoden die an Position 3 unsubstituierten Tetramsäuren^[119] oder Tetramate liefern.^[53,55] Je nach Ziel-

Verbindungen können beide Strategien von Vorteil sein. Vor allem bei chiralen Tetransäuren zeigt die populäre Lacey-Dieckmann-Methode Schwächen, da es hierbei zur Racemisierung kommen kann.^[120] Zusätzlich wurden in den letzten Jahren einige weniger verbreitete Methoden zur Synthese des Tetransäure-Heterocyclus veröffentlicht.^[121-124]

2.3.1 Synthese via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung

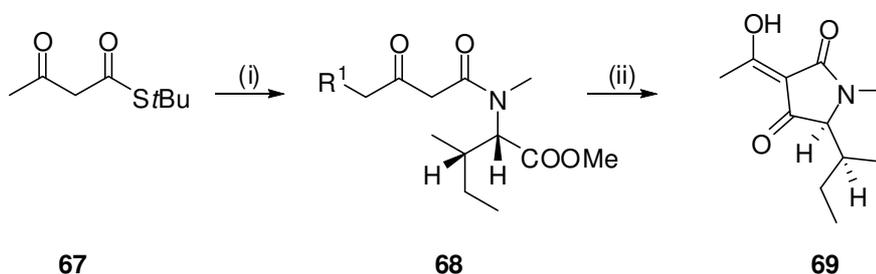
Die ursprüngliche Lacey-Dieckmann-Cyclisierung aus dem Jahr 1954^[118] beschreibt eine zweistufige Methode zur Synthese von 3-Acetyl-Tetransäuren. Hierbei reagiert Aminosäureester **63** zuerst mit Diketen (**64**) zu β -Ketoamid **65** und wird anschließend im Zuge einer basischen Dieckmann-Kondensation^[25] zu **66** cyclisiert (Schema 16).



Schema 16: Anwendung der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zur Synthese von 3-Acetyl-Tetransäuren.

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

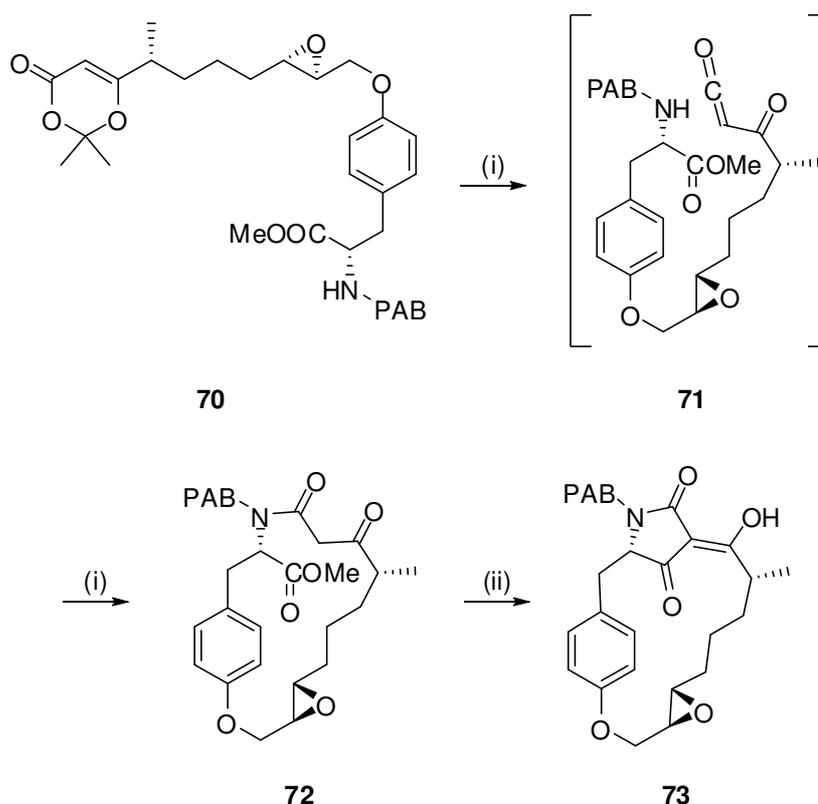
Da die Verwendung von Natriummethanolat oder anderer Alkoholat-Basen eine potentielle Racemisierungs-Gefahr mit sich bringt,^[120] wurde die Lacey-Dieckmann-Cyclisierung von Ley *et al.* weiterentwickelt.^[125] Hierbei gelingt die Bildung des benötigten β -Ketoamids **68**, ausgehend von β -Ketothioester **67**, in Gegenwart von Silbertrifluoroacetat (Schema 17).



Schema 17: Lacey-Dieckmann-Cyclisierung unter Verwendung von Fluorid als Base.^[125]

Reagenzien und Bedingungen: i) *N*-Methyl-L-Isoleucinmethylester, F_3CCOOAg , THF, 20h, RT 68%; ii) TBAF, THF, 45 min, RT 85%.

Anschließend erfolgt die Dieckmann-Kondensation zu 3-Acyl-Tetramsäure **69** unter Verwendung von Fluorid, wodurch die Gefahr einer Racemisierung minimiert wird. Zusätzlich ermöglicht der Ersatz von Diketen (**64**) durch die flexiblen Thioester auch die Einführung anderer Reste als Acetyl. In modernen Tetramsäure-Synthesen wird eine flexible 3-Acylierung üblicherweise durch den Einsatz von maßgeschneiderten Dioxenonen erreicht. Populäre Beispiele hierfür sind die Totalsynthesen von Macrocidin A (**60a**),^[107] Aburatubolactam A (**58**)^[103] und Cylindramid A (**57**).^[100-102]



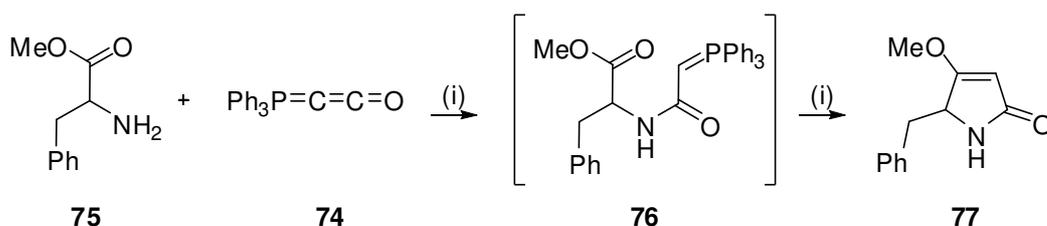
Schema 18: Verwendung eines Dioxenons in der Totalsynthese von Macrocidin A (**60a**).^[107]

Reagenzien und Bedingungen: i) Toluol, 2h, RF, 86%; ii) KOtBu, *t*-BuOH, THF, 0,5h, RT, 87%; PAB = *p*-Azidobenzyl

In Schema 18 sind die finalen Schritte der Macrocidin-A-Synthese von Pfalz und Suzuki *et al.*^[107] exemplarisch dargestellt. So erfolgt ausgehend von **70** erst eine makrocyclische Lactamisierung zu **72** mittels des intermediär gebildeten Ketens **71**, bevor β -Ketolactam **72** eine basische Lacey-Dieckmann-Cyclisierung zu Macrocidin-A-Precursor **73** eingeht.

2.3.2 Synthese via Domino-Additions-Intra-Wittig-Reaktion

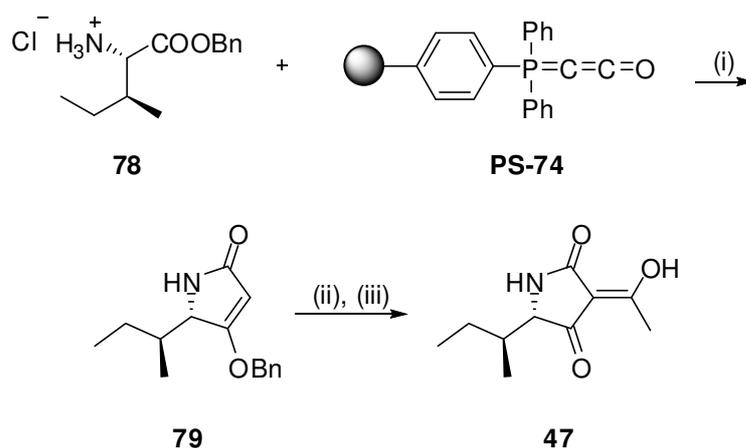
Eine etablierte Alternative zur Lacey-Dieckmann-Cyclisierung ist der Aufbau von Tetramaten mittels einer Domino-Additions-Intra-Wittig-Reaktion nach Schobert *et al.*^[53] Hierfür werden üblicherweise Aminosäureester mit Ketenylidetriphenylphosporan **74** (auch bekannt als Bestmann-Ylid)^[126-128] in einer Eintopf-Reaktion umgesetzt (Schema 19).



Schema 19: Synthese von Tetramaten nach Schobert *et al.* unter Verwendung des Bestmann-Ylids (**74**).

Reagenzien und Bedingungen: i) Toluol, 12h, RF, 60%

Als erster Reaktionsschritt erfolgt eine Addition der Amino-Funktion von **75** an die C-C-Doppelbindung von **74**, wodurch sich das reaktive Ester-Ylid **76** bildet. Dieses reagiert intramolekular gemäß einer Wittig-Reaktion mit der benachbarten Ester-Funktion zum Tetramat **77** ab. Auf diesem Wege sind eine Vielzahl von 4-*O*-Alkyl-Tetramaten in nur einem Schritt zugänglich.^[55,79,83]



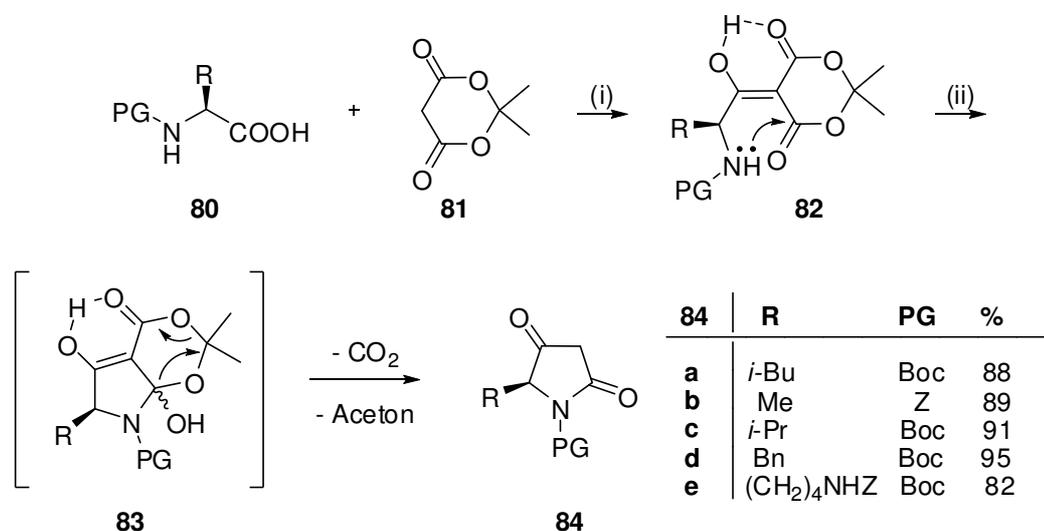
Schema 20: Synthese von Tenuazonsäure (**47**) unter Verwendung von immobilisiertem Ketenylidetriphenylphosporan **PS-74**.

Reagenzien und Bedingungen: i) THF, 14h, 60 °C, 65%; ii) H₂/1bar, Pd/C (5%), MeOH, 2h, RT, 99%; iii) a) BF₃·Et₂O, AcCl, 8h, 80 °C; b) aq. NaOH (1%), 60%

Eine Weiterentwicklung dieser Methode verwendet auf Polystyrol-Harz immobilisiertes Ketenylidtriphenylphosporan **PS-74** (Schema 20), wodurch die teilweise extrem schwierige Abtrennung von Triphenylphosphinoxid entfällt.^[55] Die Anwendung der Domino-Additions-Intra-Wittig-Methode zum Aufbau von Tetramsäuren hat ihre Stärken vor allem bei der Synthese chiraler Verbindungen. Da sie völlig ohne Basenzugabe abläuft, tritt anders als bei der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung keine Racemisierung auf.^[120]

2.3.3 Synthese via Meldrumsäure-Methode

Der Aufbau von Tetramsäuren mittels Meldrumsäure (**81**) ist eine der meist genutzten Methoden auf diesem Gebiet. Anders als bei den bereits beschriebenen Methoden erhält man hierbei die freien, 3-unsubstituierten Tetramsäuren ausgehend von *N*-geschützten Aminosäuren. In der ursprünglichen Vorschrift von Jouin und Castro^[119] werden Aminosäuren **80** mit Isopropenylchloroformiat (IPCF) aktiviert und mit der CH-aciden Meldrumsäure **81** zum Intermediat **82** umgesetzt.



Schema 21: Synthese Aminosäure-analoger Tetramsäuren **84** mittels Meldrumsäure (**81**).^[119]

Reagenzien und Bedingungen: i) Meldrumsäure, DMAP, CH₂Cl₂, IPCF, 2,5h, -5 °C; ii) EtOAc, 0,5h RF

Diese isolierbare Triketo-Verbindung wird thermisch unter Abspaltung von Aceton und Kohlendioxid in Tetramsäuren **84** überführt. Der große Vorteil dieser Methode beruht auf der Tatsache, dass sämtliche Nebenprodukte leicht flüchtig und somit unproblematisch in der Abtrennung sind. Da IPCF sehr kostspielig und hoch toxisch ist, wurde in der Folge intensiv an der Optimierung der Methode von Jouin und Castro^[119] gearbeitet. Während Joullie *et al.*^[129]

noch relativ erfolglos nach einem geeigneten Ersatz für IPCF suchten, gelang Ma *et al.* eine Substitution von IPCF durch das kostengünstige und weniger toxische *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC).^[130] Auf diesem Weg können diverse Tetransäuren in sehr guten Ausbeuten erhalten werden, allerdings wird in diesem Fall die Abtrennung von stöchiometrischen Mengen Dicyclohexylharnstoff (DHU) nötig. Diesen Nachteil konnten Tønder *et al.* vor kurzem beheben, indem sie *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDCI) statt DCC als Säureaktivator verwendeten.^[131] Dessen Folgeprodukt ist, anders als DHU, wasserlöslich und kann durch saure Extraktion problemlos entfernt werden.

2.4 3-Funktionalisierung von Tetransäuren

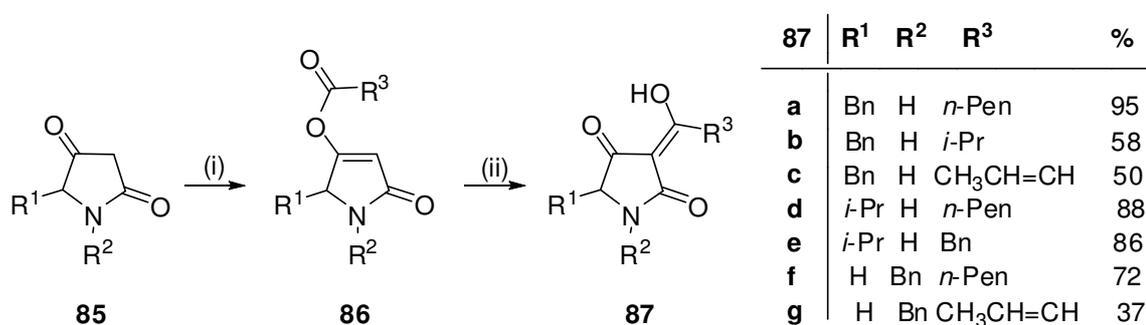
Die meisten natürlichen Tetransäuren treten als 3-funktionalisierte Verbindungen auf, wobei die 3-Acyl-Tetransäuren hier die mit Abstand größte Gruppe bilden (siehe Kapitel 2.1). Mit der Domino-Additions-Intra-Wittig-Reaktion (Kapitel 2.3.2) und der Meldrumsäure-Methode (Kapitel 2.3.3) führen zwei der drei wichtigsten Tetransäure-Synthesestrategien zu 3-unsubstituierten Zielverbindungen. Aus diesem Grund ist die Möglichkeit einer effizienten, nachträglichen 3-Funktionalisierung von Tetransäuren von hohem Interesse für die Naturstoffsynthese. Zusätzlich ermöglicht eine nachträgliche Funktionalisierung mit flexiblen Resten den schnellen und unkomplizierten Aufbau von Substanzbibliotheken, was in Kapitel 5.4 eingehend an eigenen Arbeiten erläutert wird.

2.4.1 3-Acylierung

Die am häufigsten durchgeführte 3-Funktionalisierung von Tetransäuren ist die 3-Acylierung. Dies beruht auf der Tatsache, dass der größte Teil der biologisch interessanten, natürlichen Tetransäuren als 3-Acyl-Tetransäuren auftritt (vergleiche Kapitel 2.1). Als Ausgangsverbindung für diese Funktionalisierung dienen üblicherweise freie, meist 5-substituierte Tetransäuren, welche mittels unterschiedlicher Methoden derivatisiert werden können. Im Folgenden werden die gängigsten dieser Varianten vorgestellt und ihre Vor- und Nachteile diskutiert.

2.4.1.1 3-Acylierung via Yoshii-Protokoll

Yoshii *et al.* beschrieben 1987 eine Methode zur 3-Acylierung von Tetramsäuren,^[110] welche im Prinzip eine Modifikation ihrer analogen Methode für Tetronsäuren^[31] darstellt. Da diese unter äußerst milden Bedingungen abläuft, ist sie üblicherweise die erste Wahl unter den 3-Acylierungen. Im Zuge der Reaktion wird eine freie, 3-unsubstituierte Tetramsäure **85** mit einer Carbonsäure unter Steglich-artigen Bedingungen^[132] umgesetzt. Es erfolgt eine 4-*O*-Acylierung, deren Produkt **86** durch Zugabe von NEt_3 zum gewünschten 3-Acyl-Produkt **87** umgelagert werden kann (Schema 22).



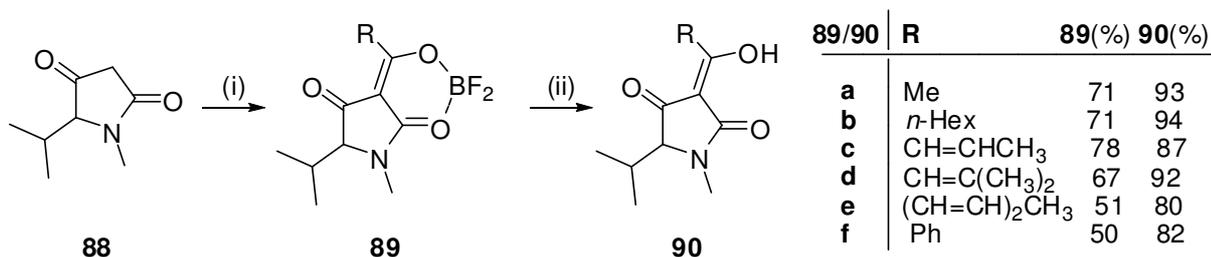
Schema 22: 3-Acylierung von Tetramsäuren nach Yoshii *et al.*^[110]

Reagenzien und Bedingungen: i) R^3COOH , DCC; DMAP, CH_2Cl_2 , 1,5h RT; ii) NEt_3 , 4,5h, RT

In der Originalarbeit von Yoshii zeigt sich, dass die Beschaffenheit der Reste R^1 und R^3 großen Einfluss auf die erhaltenen Ausbeuten hat. So führt eine α -Verzweigung der verwendeten Carbonsäuren zu deutlich geringeren Ausbeuten, gleiches gilt für α - β -ungesättigte Säuren. Diese Beobachtungen konnten auch im Rahmen dieser Arbeit eindeutig bestätigt werden (siehe Kapitel 5.4). Die Beschaffenheit von Rest R^1 hat ebenfalls einen Einfluss auf die erhaltenen Ausbeuten, allerdings ist dessen Interpretation nicht trivial. Eindeutig zu erkennen ist allerdings, dass die völlige Abwesenheit eines Alkyl-Rests ($\text{R}^1 = \text{H}$) zu deutlich schlechteren Ausbeuten führt. Der eigentliche Mechanismus hinter dieser basischen Acyl-Umlagerung ist bis heute nicht geklärt, und es bedürfte genauerer Untersuchungen in diese Richtung, um den präparativen Wert dieser Methode zu steigern. Bis dato ist eine zuverlässige Vorhersage der Ergebnisse einer 3-Acylierung via Yoshii-Protokoll schwierig und eher unzuverlässig.

2.4.1.2 3-Acylierung via Jones-Protokoll

Jones *et al.* konnten 1990 zeigen, dass eine direkte 3-Acylierung von Tetramsäuren durch Säurechloride möglich ist, allerdings ist hierfür die Verwendung von $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ als Lösungsmittel notwendig.^[109] Zusätzlich sind die Reaktionsbedingungen, welche ein mehrstündiges Erhitzen auf 80 °C erforderlich machen, nicht unbedingt als mild zu bezeichnen. Die 3-Acyl-Tetramsäuren werden bei dieser Reaktionsführung üblicherweise nicht als freie Säure, sondern als deren jeweilige BF_2 -Komplexe **89** erhalten (Schema 23).



Schema 23: 3-Acylierung von Tetramsäuren nach Jones *et al.*^[109]

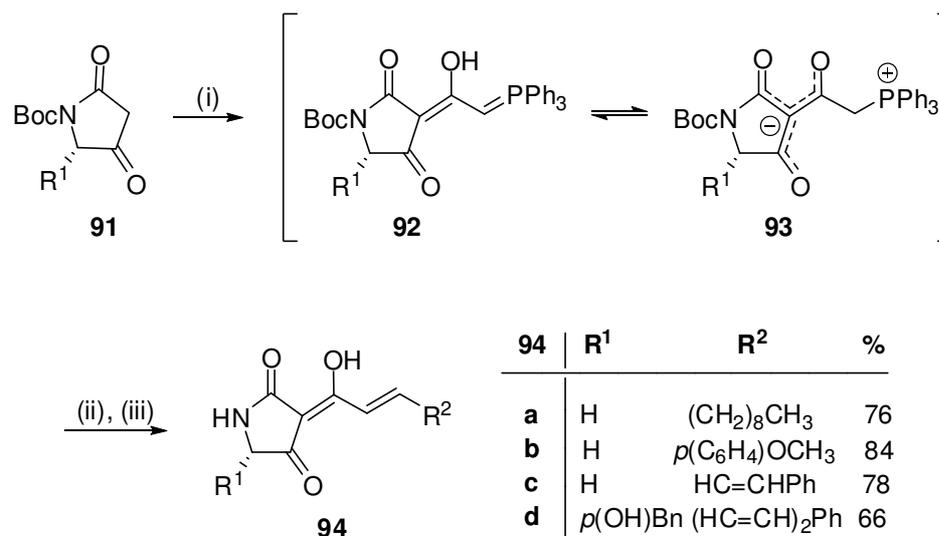
Reagenzien und Bedingungen: i) RCOCl , $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, 6 – 16h, 80 – 90 °C; ii) MeOH, 2h, RF

Diese haben jedoch den großen Vorteil, dass sie nicht die für 3-Acyltetramsäuren typische, hohe Affinität gegenüber Silica zeigen (siehe Kapitel 5.3.1) und somit problemlos mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden können. Durch simples Kochen in Methanol können diese BF_2 -Komplexe **89** zersetzt und die eigentlichen Zielverbindungen **90** erhalten werden. Eine Stärke des Jones-Protokolls ist die Möglichkeit, sowohl Alkyl- als auch α - β -ungesättigte Säuren mit guten Ausbeuten zu erhalten. Die harschen, aciden Bedingungen welche dafür nötig sind, und die Tatsache, dass die Carbonsäure im großen Überschuss (3 – 4 Äquivalente) eingesetzt werden muss, sind allerdings auch gravierende Nachteile. Diese werden vor allem dann deutlich, wenn Carbonsäuren mit säurelabilen Schutzgruppen eingesetzt werden sollen oder die Säuren durch hohen synthetischen Aufwand hergestellt werden müssen.

2.4.1.3 3-Acylierung mittels Ketenylidetriphenylphosporan

Vor kurzem konnten Schobert *et al.* zeigen, dass eine 3-Acylierung von Tetramsäuren in einer zweistufigen Reaktion mittels Ketenylidetriphenylphosporan (**74**) möglich ist.^[86] Hierbei erfolgt zuerst eine Addition von **74** an eine freie Tetramsäure **91**, was zur Bildung des Ylids

92 führt. Dieses ist allerdings, obwohl formal ein Keto-Ylid, unreaktiv im Sinne einer klassischen Wittig-Olefinierung. Dieser Befund beruht auf der π -Delokalisierung der Elektronendichte in **92** bzw. auf einer intramolekularen Phosphoniumsalz-Bildung **93**.^[133] Durch ein gezieltes "Screening" verschiedener Basen zeigte sich, dass **92** mittels Kalium-*t*-Butanolat "aktiv geschaltet" werden kann. In Form seines Kalium-Salzes geht Ylid **92** mit Aldehyden übliche Wittig-Reaktionen ein (Schema 24).



Schema 24: 3-Acylierung von Tetramsäuren nach Schobert *et al.*^[86]

Reagenzien und Bedingungen: i) PhP₃CCO, THF, 20 min, RF; ii) a) KO*t*Bu, THF, 20 min RF; b) R²CHO, THF 6h, RF; iii) TFA, CH₂Cl₂, 30 min, RT.

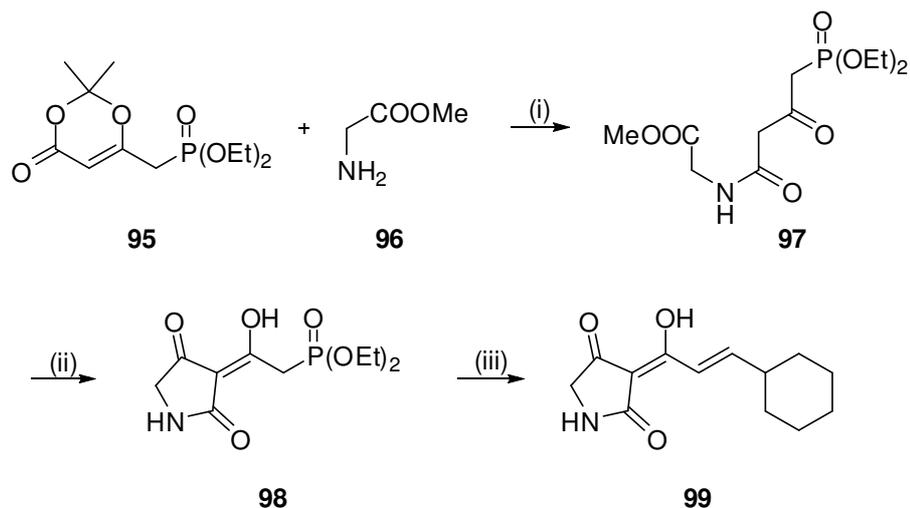
Letztlich erhält man nach Entschützung mittels TFA die Zielverbindung **94** in guten Ausbeuten. Der Vorteil dieser Methode ist der zuverlässige Zugang zu den mittels Yoshii-^[110] und Jones-Protokoll^[109] teilweise schwer erhältlichen En- und Polyenoyl-Tetramsäuren. Dies gilt besonders für in 5-Position unsubstituierte Tetramsäuren. So stellt die hier beschriebene Methode den Schlüsselschritt in der ersten Totalsynthese von Raveninsäure (**50**) dar, welche ebenfalls eine Polyenoyl-Tetramsäure ist.^[86] Die teilweise extrem schwierige Abtrennung von Triphenylphosphinoxid kann jedoch zu einem gravierenden Nachteil werden.

2.4.1.4 3-Acylierung mittels HWE-Reaktion

Obwohl eher eine Variante der Lacey-Dieckmann-Cyclisierung als eine nachträgliche 3-Acylierungs-Methode für Tetramsäuren, sollen die Phosphono-Tetramsäuren an dieser Stelle behandelt werden. Boeckman und Thomas veröffentlichten 1982 eine Methode, welche eine

2. Tetramsäuren

3-Acylierung von Tetramsäuren durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ermöglicht.^[134] Hierfür wird das Phosphono-derivatisierte Dioxenonen **95** mit Glycin-Methylester **96** umgesetzt und das gebildete Amid **97** anschließend via Lacey-Dieckmann-Cyclisierung in Phosphono-Tetramsäure **98** überführt (Schema 25). Diese kann unter gängigen HWE-Bedingungen mit Aldehyden umgesetzt werden und liefert die entsprechende 3-Enoyl-Tetramsäure **99** in guter Ausbeute (Schema 25).



Schema 25: Synthese von 3-Enoyl-Tetramsäuren nach Boeckman *et al.*^[134]

Reagenzien und Bedingungen: i) PPTS, THF, RF, 67%; ii) NaOMe, MeOH/Benzol, 12h, RT, 74%; iii) a) LDA, THF; b) *c*HexCHO, 0,5h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 72%.

DeShong *et al.* entwickelten später ausgehend von 5-Methylisoxazol einen alternativen Zugang zu β-Ketoamid **97** bzw. Phosphono-Tetramsäure **98**.^[135] Aufgrund der vielversprechenden Möglichkeiten dieser Synthesestrategie wurden die Phosphono-Tetramsäuren in den 80er Jahren intensiv für Synthesen von Naturstoffen verwendet.

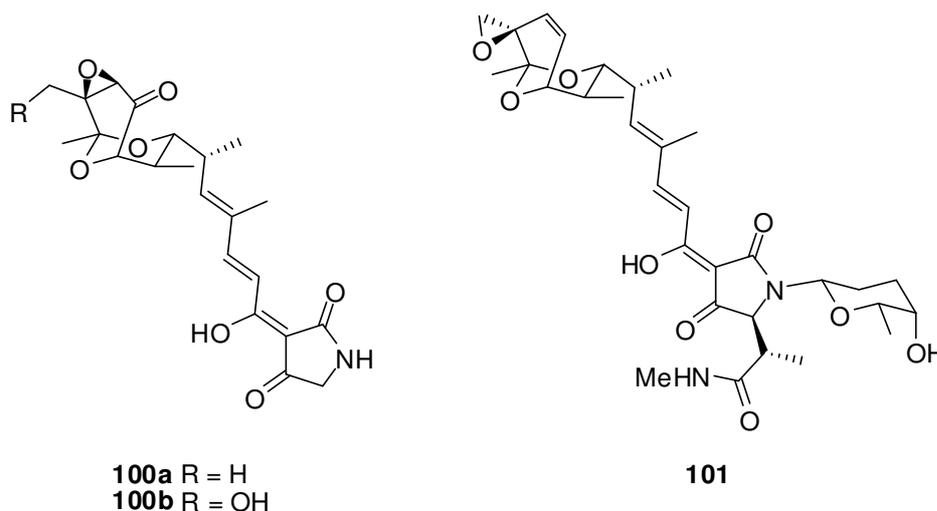
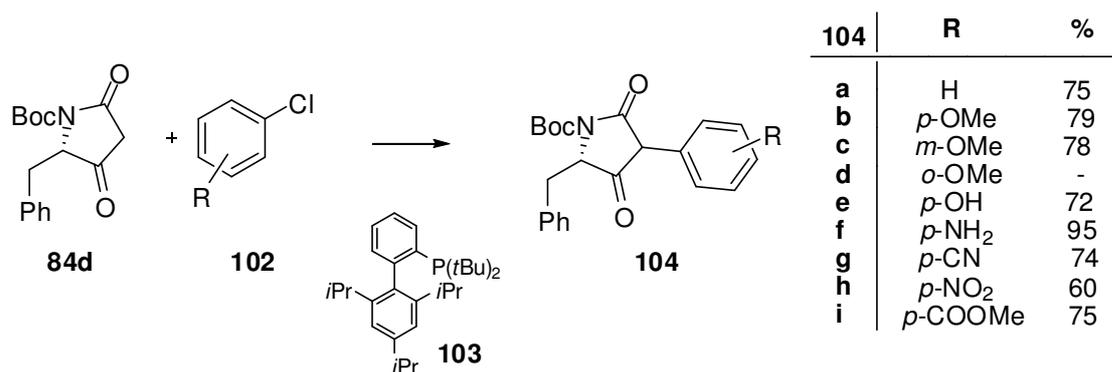


Abbildung 11: Strukturen von Tirandamycin A (**100a**) und B (**100b**) sowie Streptolydigin (**101**).

So wurde Tirandamycin A (**100a**) von DeShong *et al.*,^[136] Schlessinger *et al.*^[137] und Boeckman *et al.*^[138] unabhängig voneinander unter Verwendungen von Phosphono-Tetramsäure **98** synthetisiert (Abbildung 11). Einige Jahre später gelang auch die Synthese von Tirandamycin B (**100b**), wobei ein *N*-geschütztes Derivat von Tetramsäure **98** verwendet wurde.^[139] Auch für das strukturell ähnliche, aber weit komplexere Streptolydigin (**101**) wurden auf Phosphono-Tetramsäuren basierende Partialsynthesen entwickelt.^[140,141]

2.4.2 3-Arylierung

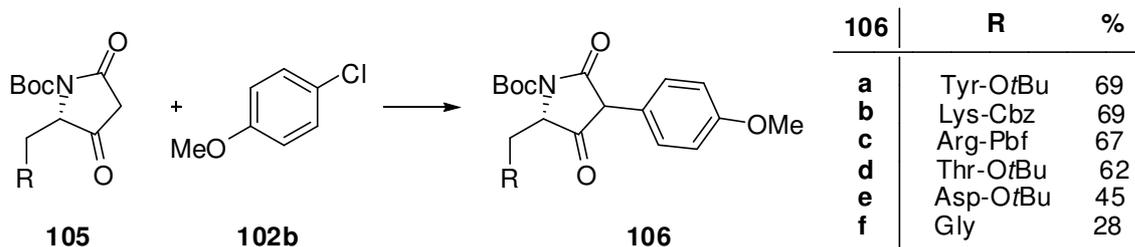
Die als Naturstoff weniger relevanten 3-Aryl-Tetramsäuren sind vor allem aufgrund ihrer kommerziellen Nutzung als Pestizide und Herbizide von Interesse.^[142] Die wenigen Beispiele für die Laborsynthese von 3-Aryl-Tetramsäuren erfolgten meist mittels Lacey-Dieckmann-Cyclisierung.^[67,143] Eine alternative Methode von Wood *et al.* verwendet eine Rhodium-katalysierte 3-Arylierung von Diazo-Tetramsäuren.^[144] Die erste wirklich allgemeine Methode zur racemisierungsfreien 3-Arylierung von Tetramsäuren wurde 2009 von Tanner *et al.* veröffentlicht.^[145] Diese ermöglichte eine Palladium-katalysierte Funktionalisierung der Phenylalanin-analogen, Boc-geschützte Tetramsäure **84d** mit diversen, substituierten Aromaten **102** (Schema 26).



Schema 26: 3-Arylierung von **84d** mit diversen substituierten Aromaten **102** nach Tanner *et al.*^[145]

Reagenzien und Bedingungen: 2% Pd(OAc)₂, ArCl, K₂CO₃, THF, 1h, 80 °C.

Hierbei ist besonders erwähnenswert, dass sämtliche Reaktionen mit Arylchloriden durchführbar sind und nicht auf die wesentlich teureren Bromide oder Iodide zurückgegriffen werden muss. Der präparative Wert dieser Methode wird zusätzlich dadurch gesteigert, dass eine breite Palette in 5-Position unterschiedlich substituierter, Boc-geschützter Tetramsäuren **105** erfolgreich mit **102b** funktionalisiert werden kann (Schema 27).



Schema 27: 3-Arylierung verschiedener Aminosäure-analoger Tetramsäuren nach Tanner *et al.*^[145]

Reagenzien und Bedingungen: 2% Pd(OAc)₂, K₂CO₃, THF, 1h – 16h, 80 °C. Pbf = 2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-ylsulfonyl

Besonders erwähnenswert sind hierbei die in der Literatur selten verwendeten, von Arginin **106c**, Asparaginsäure **106e** und Lysin **106b** abgeleiteten Tetramsäuren.

B Spezieller Teil

3. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die gezielte Untersuchung und anschließende totalsynthetische Anwendung von Reaktionen zur 3-Funktionalisierung von Tetron- und Tetransäuren. Die anhand von Testsystemen gewonnenen Erkenntnisse sollten anschließend für Schlüsselschritte in den Totalsynthesen der Naturstoffe Bakkenolid-A und Macrocidin A genutzt werden.

In Hinblick auf die Synthese von Bakkenolid-A sollten die Möglichkeiten einer regioselektiven und idealerweise auch enantioselektiven Tsuji-Trost-Reaktion von Pentadienen mit Tetransäure untersucht werden. Im Anschluss sollte eine formale, aber gleichzeitig wesentlich verbesserte Totalsynthese von Bakkenolid-A analog Back *et al.* erfolgen.^[146]

Als Voraussetzung für die erste Synthese von Macrocidin A sollte die 3-Acylierung von Tyrosin-analogen Tetransäuren nach Yoshii *et al.*^[110] eingehend untersucht werden. Hierbei sollte ein besonderes Augenmerk auf den Grenzen und Möglichkeiten dieser Methode liegen. Diese Ergebnisse sollten auf die Synthese von Macrocidin A übertragen werden, um Zugang zu Nor-Macrocidin A, einem vereinfachten Precursor des eigentlichen Naturstoffs, zu erhalten. Hierfür mussten geeignete Methoden für den Ringschluss des Makrocyclus sowie die enantioselektive Einführung der Epoxid-Einheit gefunden werden.

Zusätzlich sollten die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 3-Acyl-Tetransäuren auf ihre Bioaktivität untersucht werden, da diese Substanzklasse allgemein für ihre Cytotoxizität und antibiotische Wirkung bekannt ist.

Aim and Motivation

The aim of this thesis was the detailed examination of reactions giving flexible access to 3-functionalized tetronic and tetramic acids. Furthermore, the gathered insight on preliminary test systems should be used to facilitate key steps in the total synthesis of bakkenolid A and macrocidin A. In terms of bakkenolid A the possibility of a regioselective or ideally enantioselective Tsuji-Trost reaction of pentadienes and tetronic acid should be investigated. Subsequently an improved formal synthesis analogous to Back's^[146] should be achieved.

As a prerequisite for the first synthesis of macrocidin A, the 3-acylation of tyrosine analogous tetramic acids using the Yoshii protocol^[110] should be examined thoroughly with focus on scope and limitation of this method. The results should later facilitate the synthesis of macrocidin A. This was to be achieved by synthesizing the simplified test system nor-macrocidin A, a precursor of macrocidin A. To this end, methods must be found for enantioselective introduction of the epoxide moiety and for the macrocyclic ring closure.

Additionally, the tetramic acids being synthesized during the project were to be tested for bioactivity, which is a characteristic feature of this class of natural products.

4. Beiträge zur Totalsynthese von Bakkenolid-A

Ziel des in diesem Abschnitt beschriebenen Projekts war eine Totalsynthese von Bakkenolid-A **107**, einem zur Substanzklasse der Bakkane bzw. Bakkenolide gehörenden Sesquiterpen. Die Bakkane zeichnen sich durch ein *cis*-verknüpftes Hydrindan-System mit zwei quartären Kohlenstoffatomen (C-5 und C-7) und einer Isopropyl-Gruppe am C-7-Kohlenstoffatom aus (Abbildung 12).

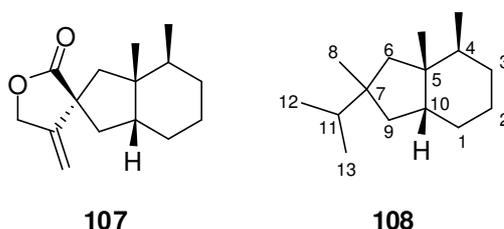


Abbildung 12: Grundstruktur von Bakkenolid-A (**107**) und Bakkan **108**.

Die Anwesenheit eines β -Methylen- γ -butyrolactons, wie es bei den meisten Bakkänen der Fall ist, wird als wichtigste Voraussetzung für die biologische Aktivität dieser Substanzen angenommen. Analog zu den Sesquiterpenoliden heißen solche Verbindungen Bakkenolide.^[147]

4.1 Die Substanzklasse der Bakkenolide

4.1.1 Entdeckung und Vorkommen

Der größte Teil der bekannten Bakkenolide wurde aus terrestrischen Pflanzen Asiens oder Europas extrahiert. Es gibt aber auch Beispiele von Vorkommen im Pazifischen Ozean. Der bekannteste und zugleich strukturell simpelste Vertreter der Bakkenolide ist Bakkenolid-A (**107**). Dieses wurde 1968 von zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander aus der Pestwurz *Petasites japonicus giganteus*, einer nur im Norden Japans auftretenden Pflanze, isoliert.^[148,149] Dem regionalen Namen der Pflanze entsprechend (Bakke) benannten Woods und Kitahara *et al.* die Verbindung Bakkenolid-A (**107**), während Naya *et al.* für dieselbe Verbindung den Namen Fukinanolid wählten. In der Literatur ist Bakkenolid die gebräuchliche Bezeichnung. Seit der Entdeckung der ersten Bakkenolide wurden bis heute über 50 weitere Verbindungen dieser Art, in der Regel aus *Petasites japonicus*^[150,151] oder *Petasites*

4. Beiträge zur Totalsynthese von Bakkenolid A

formosanus^[152,153], isoliert. Bei ihnen handelt es sich im Vergleich zu Bakkenolid-A (**107**) meist um höher funktionalisierte Substanzen (Abbildung 13).

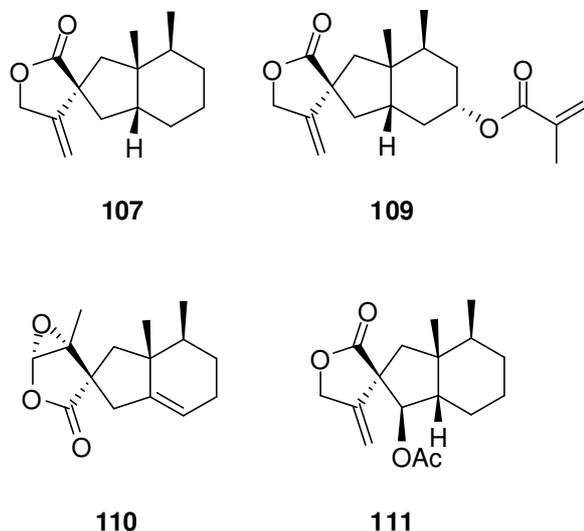


Abbildung 13: Eine Auswahl höher funktionalisierter Bakkenolide: Bakkenolid-A (**107**), Homogynolid-A (**109**), Palmosalid-C (**110**) und 9-Acetyoxyfukinanolid (**111**).

4.1.1 Biologische Wirkung

Das besondere Interesse für Bakkenolide und die damit verbundenen Bemühungen zur Isolierung von weiteren Verbindungen dieser Substanzklasse beruht unter anderem auf ihrer biologischen Aktivität. So ist eine cytotoxische Aktivität für die Verbindungen Bakkenolid-A (**107**),^[154,155] -D (**112**), -G (**113**), -H (**114**) und -Uc (**115**)^[152] anhand von Tests an normalen und transformierten Zelllinien nachgewiesen worden (Abbildung 14).

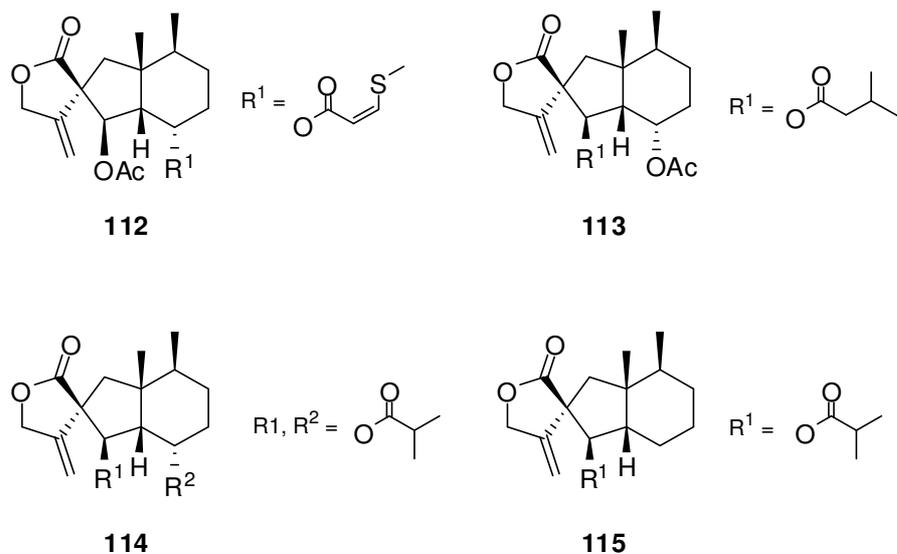
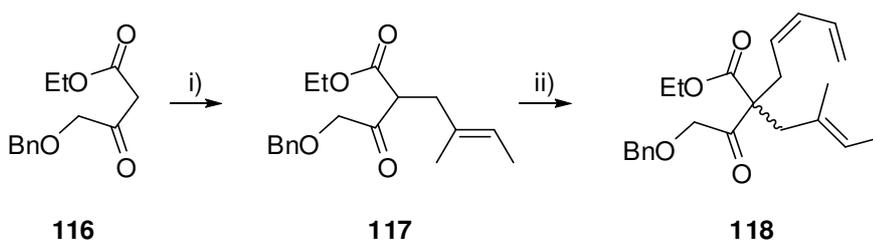


Abbildung 14: Eine Auswahl der wichtigsten bioaktiven Bakkenolide: Bakkenolid-D (**112**), -G (**113**), -H (**114**) und -Uc (**115**).

Des Weiteren verfügt **107** über eine fraßhemmende Wirkung gegenüber Insekten (z. B. Larven von *Leptinotarsa decemlineata*)^[156] und inhibiert das Wachstum von Larven.^[157,158] **113** und **114** wirken als Inhibitoren gegen einen Thrombozyten-Aktivierungsfaktor (PAF) in Hasen. **115** zeigt inhibitorische Wirkung gegen Arachidonsäure und Collagen.^[153]

4.2 Bekannte Totalsynthesen von Bakkenolid-A

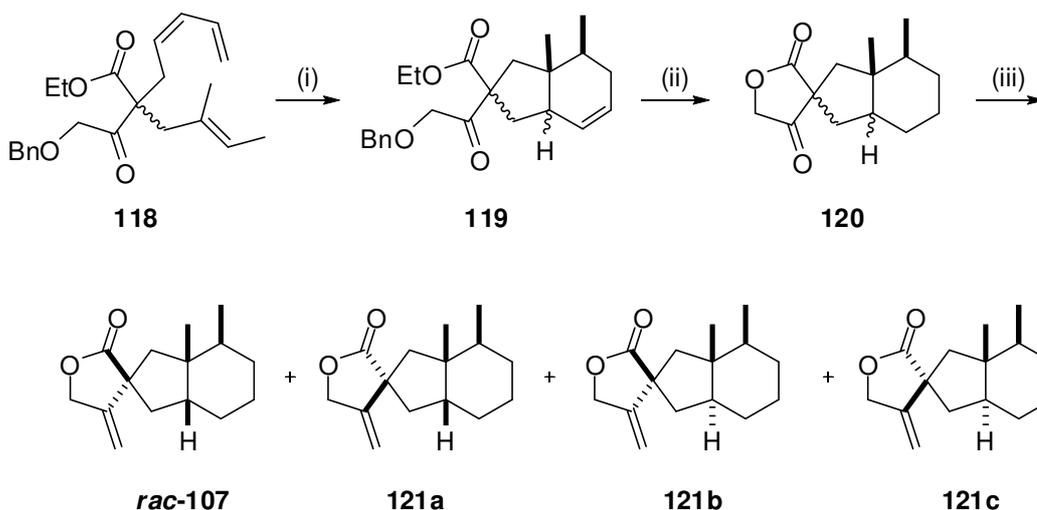
In den vergangenen 30 Jahren wurden diverse Totalsynthesen von Bakkenolid-A (**107**) publiziert, welche sich anhand der verwendeten Synthesestrategien in drei große Gruppen einteilen lassen.^[147] Bei der ältesten und am häufigsten angewandten Variante wird das *cis*-Hydrindan-System ausgehend von einem passend substituierten Sechsering aufgebaut. Anschließend erfolgt die Synthese des Spiro- β -methylen- γ -butyrolactons.^[159-163] Die zweite Variante verläuft analog zur vorherigen, allerdings wird das Hydrindan-System durch eine katalytische Ringkontraktion erzeugt.^[164-166] Bei der letzten, erst in den späten 90er Jahren aufgekommenen Methode wird das Hydrindan-System durch eine inter- bzw. intramolekulare Diels-Alder-Reaktion aufgebaut.^[146,167-169] Detailliert soll an dieser Stelle nur auf die Synthese nach Back *et al.*^[146] eingegangen werden, da sie als Anstoß für dieses Projekt diente (Schema 28 und Schema 29). In dieser erfolgt der Aufbau des *cis*-Hydrindan-Systems durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, ausgehend von β -Ketoester **118**, welcher in fünf linearen Stufen zugänglich ist (Schema 28).



Schema 28: Synthese von β -Ketoester **118** als zentralen Building-Block in der Bakkenolid-A-Synthese nach Back *et al.*^[146]

Reagenzien und Bedingungen: i) NaH, Tiglylbromid, THF, 18h, RT, 85%; ii) NaH, Pentadienylbromid, THF, 2h, RF, 92%.

Die Schwäche dieser Strategie liegt in der Tatsache, dass **118** racemisch entsteht und somit keine Stereokontrolle während der Diels-Alder-Reaktion im nachfolgenden Schritt möglich ist. Dies führte zu einer Diastereomeren-Mischung des Hydrindens **119** (Schema 29).



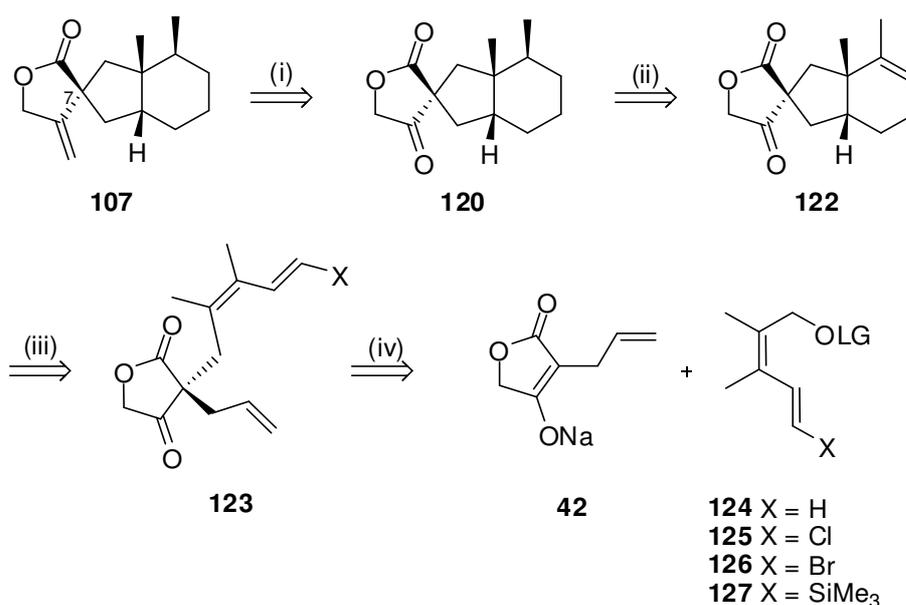
Schema 29: Bakkenolid-A-Synthese via intramolekularer Diels-Alder-Reaktion gemäß Back *et al.*

Reagenzien und Bedingungen: i) BHT, Toluol, 24h, 190 °C, 54%; ii) a) Pd/C (10%), EtOAc, H₂ (1 bar), 3d, RT; b) Dioxan, 6M HCl, 7h, RT, 93% über 2Stufen; iii) Ph₃P=CH₂, Et₂O, 2h, RT, 33%

Nach Hydrierung zu **120** und anschließender Wittig-Olefinierung gelingt die Isolierung von (+/-)-Bakkenolid-A (**rac-107**) nur via präparativer HPLC, wobei die Ausbeute des gewünschten Enantiomeren-Paars nur 33 % beträgt. Gleichzeitig werden die Diastereomere **121a/121b/121c** im Verhältnis ~ 4:3:2 in 28 % Gesamtausbeute erhalten. Unser Anreiz war die Verbesserung dieses Schwachpunkts in Backs Synthese durch stereoselektive 3-Allylierung der Tetronsäure-Einheit in Bakkenolid-A. Dies sollte mit Hilfe in unserer Gruppe entwickelter Grundlagen gelöst werden.^[45,52]

4.3 Retrosynthese

Der zentrale Punkt in der Retrosynthesestrategie von Bakkenolid-A war der Einsatz einer (enantioselektiven) Palladium-katalysierten Allylierung (Tsuji-Trost-Reaktion).^[57,58] Mit dieser sollte aus Natrium-Tetronat **42** und verschiedenen Pentadien Building-Blocks **124** bis **127** eine zweifach substituierten Tetrensäure **123** aufgebaut werden. Dies sollte später unter Verwendung chiraler Liganden auch enantioselektiv erfolgen (Schema 30).^[59-62]



Schema 30: Retrosynthesestrategie von Bakkenolid-A (**107**): i) Wittig-Olefinierung; ii) asymmetrische Hydrierung; iii) Diels-Alder-Reaktion; iv) Tsuji-Trost-Reaktion

Auf diese Weise könnte die größte Schwachstelle in der Synthese von Back *et al.*,^[146] die mangelhafte Stereokontrolle am C7-Kohlenstoff, elegant gelöst werden. Tetrensäure **123** sollte nach einer anschließenden Diels-Alder-Reaktion und asymmetrischer Hydrierung analog zu Backs Synthese via Wittig-Olefinierung in Bakkenolid-A (**107**) überführt werden. Ausgangsverbindung **42** ist in drei Stufen zugänglich,^[45,52] während eine Synthese für den Pentadien-Building-Block neu entwickelt werden musste. Um auf eventuell auftretende Regioselektivitäts-Probleme^[170-172] reagieren zu können, sollten verschiedene substituierte Pentadien-Einheiten synthetisiert und untersucht werden.

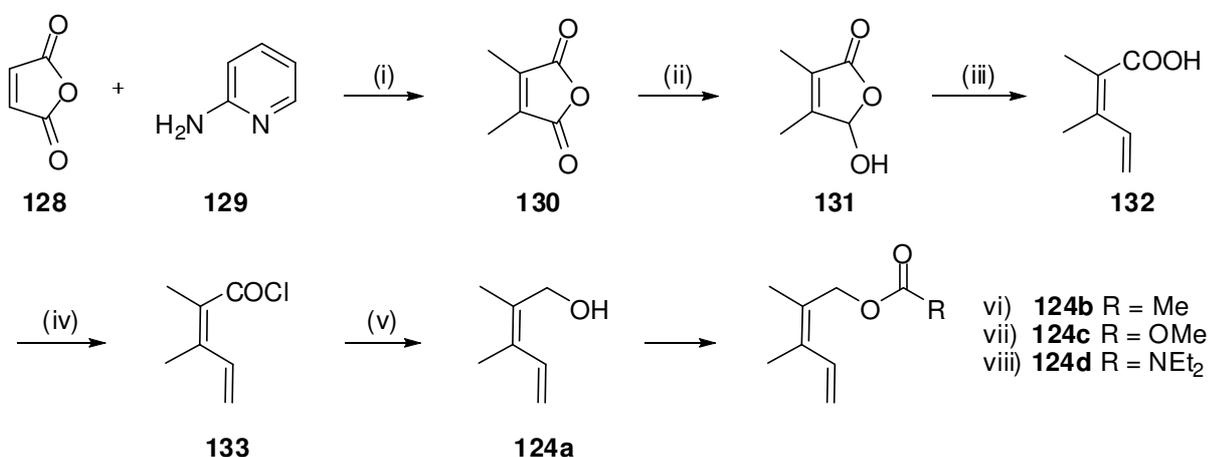
4.4 Pentadien-Building-Blocks und ihr Verhalten in Tsuji-Trost-Reaktionen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden diverse Pentadien-Building-Blocks synthetisiert, um eine Lösung für auftretende Regioselektivitäts-Probleme im Rahmen der Tsuji-Trost-Reaktion zu finden. Da deren Synthesen sich teilweise stark unterscheiden, wurde an dieser Stelle auf eine allgemeine Retrosynthese verzichtet. Eine detaillierte Beschreibung der auftretenden Regioisomere sowie eine mechanistische Betrachtung finden sich in Kapitel 4.4.1.

4.4.1 "Straight forward"-Pentadien

4.4.1.1 Pentadien-Synthese

Entsprechend der vorangegangenen retrosynthetischen Überlegungen sollte ein Zugang zu Pentadienol **124a** und dessen aktivierten Derivaten **124b** bis **124d** gefunden werden. Dies wäre die simpelste aller möglichen Varianten, da **124a** keinen Hetero-Substituenten am C5 aufweist und somit am einfachsten zugänglich ist.



Schema 31: Synthese des "Straight forward" Diens **124a** und seiner Derivate **124b** bis **124d**.

Reagenzien und Bedingungen: i) AcOH, 1,5h, RF, 55%; ii) LiAl(OtBu)₃, Et₂O/THF 2:1, 1h, -17 °C, 16h, RT, 81%; iii) Ph₃P=CH₂, THF, 17h, RT, 89%; iv) Hexachloroacetone, PPh₃, CH₂Cl₂, 1,5h, RT, quant.; v) LiAlH₄, Et₂O, 1,5h, RT, 66%; vi) Ac₂O, Pyridin, 1h, RT, 84%; vii) CH₃OCOC₂H₅, DMAP, CH₂Cl₂, 2h, RT, 80%; viii) KOtBu, NEt₂COCl, THF, 2h, 0 °C, 25h, RT, 64%

Die in Schema 31 gezeigte Synthese von **124a** konnte in 5 Stufen und einer Gesamtausbeute von 26 % realisiert werden, wobei die beiden ersten literaturbekannten Stufen^[173,174] maßgeb-

lich verbessert wurden. So konnte Anhydrid **130** durch eine in der Literatur nicht beschriebene Sublimation im 100 g Maßstab und einer sehr hohen Reinheit erhalten werden.^[173] Zur anschließenden Reduktion zu Lactol **131** wurde eine modifizierte Literatur-Vorschrift^[174] verwendet, da diese toxisches Dimethoxyethan (DME) als Lösungsmittel vorsieht. Des Weiteren konnte eine Kristallisationsmethode entwickelt werden, welche **131** in 81 % Ausbeute und zusätzlich röntgenfähige Kristalle liefert. An Hand der erhaltenen Einkristallstruktur (Abbildung 15) wird deutlich, dass **131** als Feststoff in seiner cyclischen Lactol-Form vorliegt.

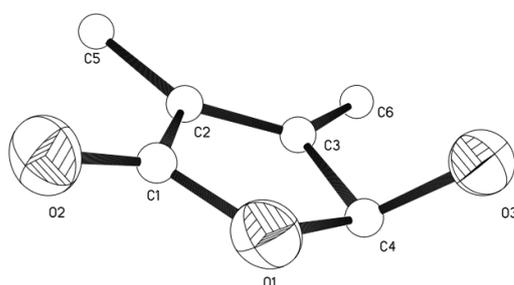
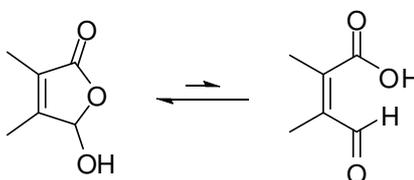


Abbildung 15: Einkristallstruktur von **131**.

Dies deckt sich mit den NMR-Daten, bei welchen in CDCl_3 -Lösungen keinerlei Signale der tautomeren Aldehyd-Form von **131** zu beobachten sind (Schema 32). Trotz dieser Befunde muss **131** zu einem mittels NMR-Spektroskopie nicht mehr nachweis- oder zeitlich nicht auflösbaren geringen Anteil in seiner offenkettigen Aldehyd-Form vorliegen. Anderenfalls wäre die Wittig-Reaktion^[175] von **131** zu Carbonsäure **132** nicht möglich. Ähnliche Tautomerengleichgewichte sind auch aus der Literatur bekannt.^[176,177]



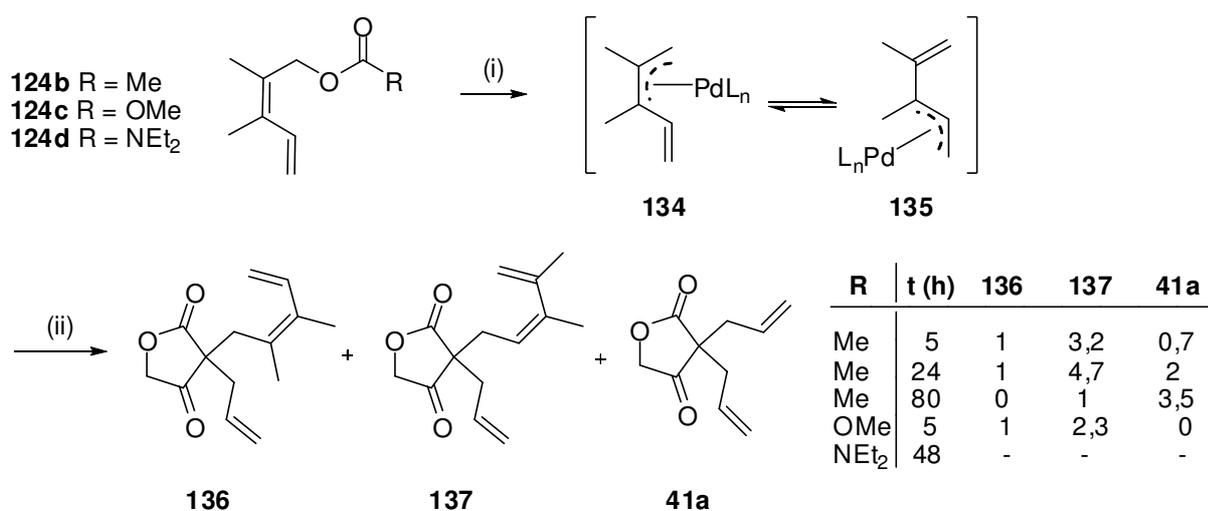
Schema 32: Tautomere-Formen von **131**.

Der Einfluss dieses Gleichgewichts auf die Chemie von **131** wird in Kapitel 4.4.4 und 4.4.5 eingehender diskutiert. Carbonsäure **132** wurde nach einem Protokoll von Villeneuve *et al.*^[178] in das entsprechende Säurechlorid **133** überführt, da die Verwendung von Thionyl- oder Oxalylchlorid zu einer Isomerisierung der Doppelbindung führte. Anschließende Reduk-

tion mittels LiAlH_4 lieferte Pentadienol **124a** in vertretbarer Ausbeute von 66 %. Um diesen als Allyl-Komponente in einer Tsuji-Trost Reaktion einsetzen zu können, musste die Alkoholfunktion in eine geeignete Abgangsgruppe überführt werden. Gängige Kandidaten hierfür sind Acetat, Carbonate, Carbamate, Halogene und andere.^[57,58] Entsprechend wurde Pentadienol **124a** mittels Standard-Methoden in seine Derivate **124b** bis **124d** überführt (Schema 31).

4.4.1.2 Tsuji-Trost-Reaktionen

Die in Kapitel 4.4.1.1 synthetisierten Pentadien-Derivate zeigten bei ihrem Einsatz in der Tsuji-Trost-Reaktion mit Natrium-3-Allyltetronat **42** (Schema 33) höchst unterschiedliches Verhalten. Carbat **124d** zeigte auch nach zwei Tagen Reaktionsdauer keinerlei Umsatz und wurde für weitere Versuche nicht mehr berücksichtigt. Acetat **124b** führte zu einer Mischung der beiden möglichen Regioisomere **136** und **137** sowie einem bereits beschriebenen^[45,52] Bisallyl-Produkt **41a**.

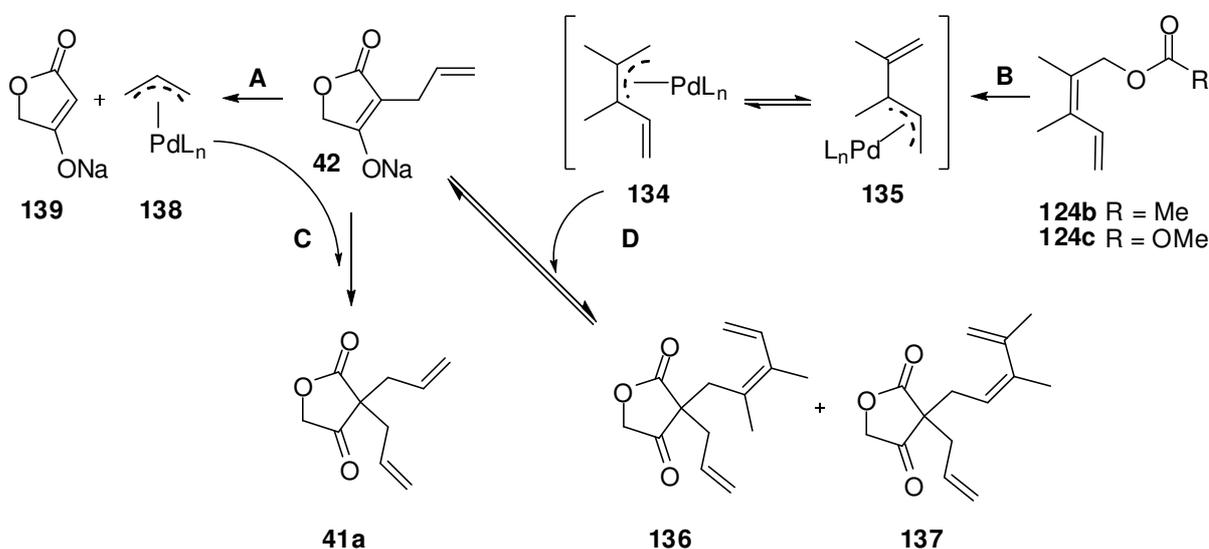


Schema 33: Tsuji-Trost-Reaktion der "Straight forward"-Pentadien-Verbindungen; Isomerenverhältnisse bestimmt mittels ¹H-NMR.

Reagenzien und Bedingungen: i) Pd(PPh₃)₄ 5mol%, THF/MeOH ~ 3:1; ii) Natrium-3-Allyltetronat, 5-80h, RT

Es fällt auf, dass die Bildung von Bisallyl-Verbindung **41a** mit steigender Reaktionsdauer stark begünstigt wird und auch durch optimierte Reaktionszeiten nicht völlig unterdrückt werden kann. Durch den Einsatz von Carbonat als Abgangsgruppe in **124c** wurde diese Nebenreaktion erfolgreich verhindert, was Rückschlüsse auf einen möglichen Mechanismus zulässt (Schema 34). So konkurriert im Fall von Acetat **124b** die Bildung der isomeren

(η^3 -Pentadienyl)-Palladium-Komplexe **134** und **135** via Reaktionsweg **B** mit der des (η^3 -Allyl)-Palladium-Komplexes **138** via Pfad **A**. Variante **A** ist möglich, da der Tetronsäure-Heterocyclus selbst eine gute Abgangsgruppe darstellt.^[47,64] Diese beiden Komplexe können nun wiederum mit Natrium-3-Allyltetronat **42** im Sinne einer Tsuji-Trost Reaktion reagieren, was über Pfad **C** zu Bisallyl-Tetronsäure **41a** oder via Pfad **D** zu den Regioisomeren **136** und **137** führt. Die Ergebnisse in Schema 33 legen nun nahe, dass es sich bei **136** und **137** um die kinetisch begünstigten Produkte handelt, welche mit Edukt **42** im Gleichgewicht stehen (Reaktionsweg **D**). Über dieses werden sie mit zunehmender Reaktionsdauer irreversibel in das thermodynamisch günstigere Bisallyl-Produkt **41a** überführt (Reaktionsweg **C**).



Schema 34: Vermuteter Mechanismus der Tsuji-Trost-Reaktion von Natrium-3-Allyltetronat (**42**).

Reagenzien und Bedingungen: Pd(PPh₃)₄ 5mol%, THF/MeOH ~ 3:1, 5-80h, RT

Durch den Einsatz der reaktiveren Carbonat-Abgangsgruppe^[57,58] ist der Reaktionsweg **B** gegenüber Pfad **A** stark bevorzugt. Dadurch bildet sich bei genauer Kontrolle der Reaktionsdauer ausschließlich eine Mischung der beiden Regioisomere **136** und **137**. Diese entstehen bei beiden Abgangsgruppen (unter optimierten Bedingungen) in einem Verhältnis von ca. 1:3, wobei das gewünschte Regioisomer **136** nur als Minderkomponente anfällt. Dieses Verhältnis ist durch äußere Einflüsse nicht veränderbar und legt die Vermutung nahe, dass es aus einem Gleichgewicht der beiden isomeren (η^3 -Pentadienyl)-Palladium-Komplexe **134** und **135** heraus entsteht. Dies ist insofern plausibel, als im Zuge einer Tsuji-Trost-Reaktion der nucleophile Angriff üblicherweise am sterisch günstigeren Ende erfolgt.^[57,58] Da **135** als Vorstufe von **137** formal niedriger substituiert und somit sterisch weniger gehindert ist, über-

rascht dessen vermehrtes Auftreten nicht.^[172] Dieses Phänomen und die Lösung des daraus resultierenden Selektivitätsproblems wird in den Kapiteln 4.4.2 und 4.4.5.2 weiterführend diskutiert. An dieser Stelle war somit klar, dass Acetat als Abgangsgruppe völlig ausscheidet und auch Carbonat **124c** mit Pd(PPh₃)₄ als Katalysator keine selektive Allylierung von Tetronat **42** ermöglicht. Allerdings konnten wichtige Einblicke in den Mechanismus der in Schema 34 gezeigten Reaktion gewonnen werden.

4.4.1.3 Tsuji-Trost-Reaktionen unter Nutzung des Memory-Effekts

Da sich in Kapitel 4.4.1.2 gezeigt hatte, dass die Tsuji-Trost-Reaktion von Natrium-3-Allyltetronat **42** und den Pentadien-Verbindungen **124b** und **124c** nur unbefriedigende Ergebnisse bezüglich ihrer Regioselektivität liefert, sollte nun eine Optimierung seitens des Katalysators erfolgen. Hierfür sollte der sogenannte *Memory-Effekt*^[179-182] genutzt werden. Dieser beschreibt die Tatsache, dass nucleophile Angriffe an dem Ende des η³-Palladium-Komplexes erfolgen, welches zuvor die Abgangsgruppe getragen hat.

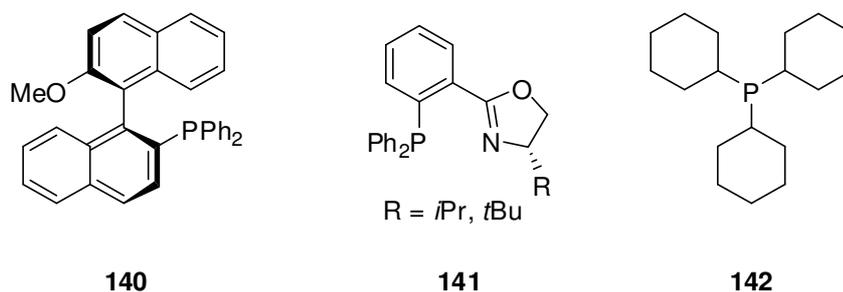
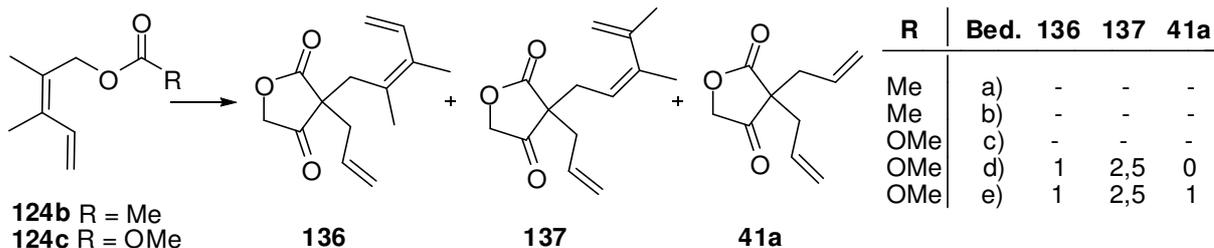


Abbildung 16: Sterisch anspruchsvolle Phosphin-Liganden, welche bereits erfolgreich in "Memory-Effekt"-Tsuji-Trost-Reaktionen verwendet wurden: MeOMOP (**140**), PHOX (**141**), PCy₃ (**142**).

Bekannte, sterisch anspruchsvolle Liganden mit dieser Eigenschaft sind unter anderem MeOMOP (**140**),^[183,184] PHOX (**141**)^[185] und PCy₃ (**142**)^[186] (siehe Abbildung 16).



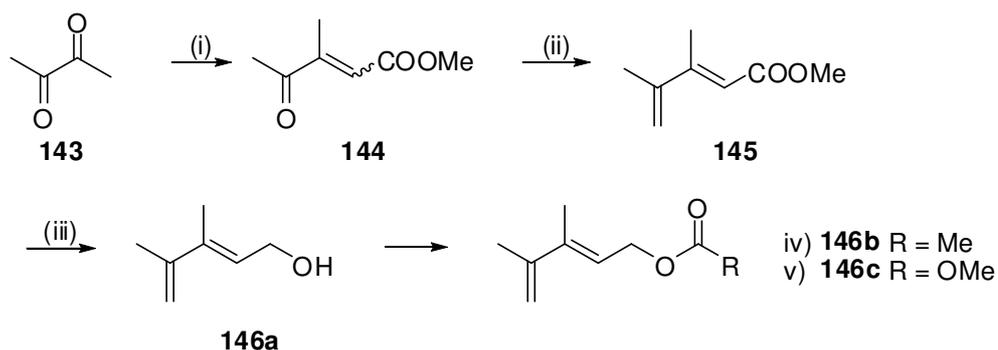
Schema 35: Tsuji-Trost-Reaktion unter Verwendung von MeOMOP (**140**).

Reagenzien und Bedingungen: **42**, **140**, $[\text{PdCl}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ a) THF, 20h, RT; b) THF, 6h, 50 °C; c) THF/MeOH 2:1, 20h, RT; d) THF/MeOH 2:1, 6h, 50 °C; e) DMF, 24h, 50 °C

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ausschließlich MeOMOP (**140**) als Ligand verwendet, welcher gemäß der Literatur hergestellt wurde.^[187,188] Unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen zum Einsatz von **140** bzw. einer leicht modifizierten Variante davon (Bedingungen a bzw. b in Schema 35)^[184] konnte keinerlei Umsatz erzielt werden, wahrscheinlich aufgrund der sehr geringen Löslichkeit von Tetronat **42** in purem THF. Die für die Tsuji-Trost Reaktion von Natrium-3-Allyltetronat (**42**) üblichen Reaktionsbedingungen (Bedingungen c bzw. d in Schema 35) führten jedoch bestenfalls zu ähnlichen Isomeren-Verhältnissen wie unter Einsatz von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Allerdings musste hierfür auf 50 °C erwärmt werden, da bei RT keinerlei Umsatz zu beobachten war. Auch der Versuch mit DMF ein polar aprotisches Solvent zu verwenden, führt zu keinerlei Verbesserung bezüglich der Isomeren-Verteilung, wobei hier zusätzlich noch die Bisallyl-Verbindung **41a** entstand.

4.4.2 Inverses Pentadien

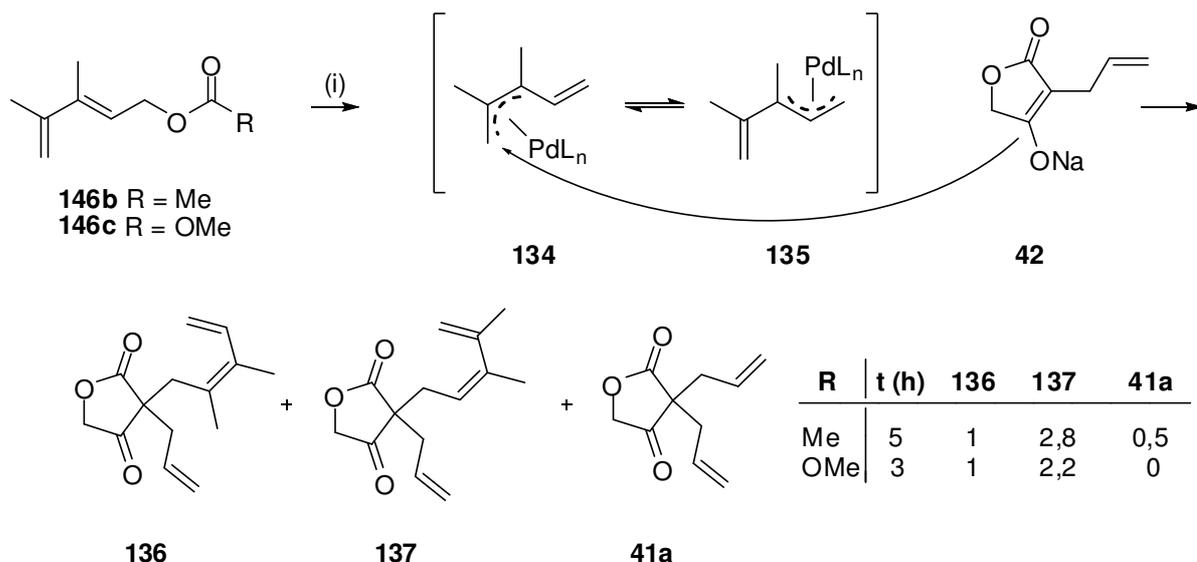
Um den in Kapitel 4.4.1 postulierten Mechanismus der Tsuji-Trost-Reaktion von Natrium-3-allyltetronat mit Pentadienen (Schema 34) weiter zu verifizieren, sollten der zu **124** "inverse" Pentadienol **146a** und dessen Derivate **146b** und **146c** synthetisiert werden. Invers bezieht sich hierbei auf die Position der Abgangsgruppe, welche im Vergleich zu **124** am anderen Ende des Pentadien-Systems lokalisiert ist. Diese Methode wird in der Literatur häufig für mechanistische Studien verwendet, zum Beispiel zur Überprüfung der Regioselektivität von Katalysatoren.^[57,58]



Schema 36: Synthese des "Inversen Pentadiens" **146**.

Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{Ph}_3\text{PCHCOOMe}$, CH_2Cl_2 , 44h, RT, 80%; ii) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, 28h, RT, 54%;
 iii) LiAlH_4 , Et_2O , 26h, RT, 89%; iv) Pyridin, Ac_2O , 1h, RT; v) CH_3OCOCl , DMAP, Pyridin, CH_2Cl_2 , 2h, RT,
 54%

Ausgehend von 2,3-Butadien (**143**) war eine 2:1 Mischung der *E/Z*-Isomere von **144** via Wittig-Reaktion zugänglich.^[189] Nach einer weiteren Wittig-Olefinierung und säulenchromatographischer Trennung der Isomere konnte Pentadien **145** erhalten werden. Nach Reduktion mit LiAlH_4 und anschließender Überführung in Acetat **146b** bzw. Carbonat **146c** konnten die Verbindungen für weitere Studien an der Tsuji-Trost-Reaktion eingesetzt werden. Im Rahmen dieser Untersuchung sollte ermittelt werden, ob die Position der Abgangsgruppe einen Einfluss auf die Mischung der gebildeten Regioisomere **136** und **137** und eventuell auch auf die Bildung von Bisallyl-Tetronat **41a** hat. So bestand die Hoffnung, dass der durch eine " $\text{S}_{\text{N}}2'$ -artige" Addition an **146a** / **146b** gebildete (η^3 -Pentadienyl)-Palladium-Komplex **134** bevorzugt entstehen bzw. reagieren könnte und somit vermehrt Zielverbindung **136** gebildet werden würde (Schema 37). Die gewonnenen Daten zeigten allerdings, dass die Regioisomere **136** und **137** in einer nahezu identischen Mischung wie bei der Verwendung des "straight-forward"-Dienes **124** (Schema 33) gebildet wurden. Auch der Anteil an gebildetem Bisallyl-Produkt **41a** ist vergleichbar.



Schema 37: Tsuji-Trost-Reaktion der "Inversen"-Pentadien-Verbindungen **146b** / **146c**; Isomerenverhältnisse bestimmt mittels $^1\text{H-NMR}$.

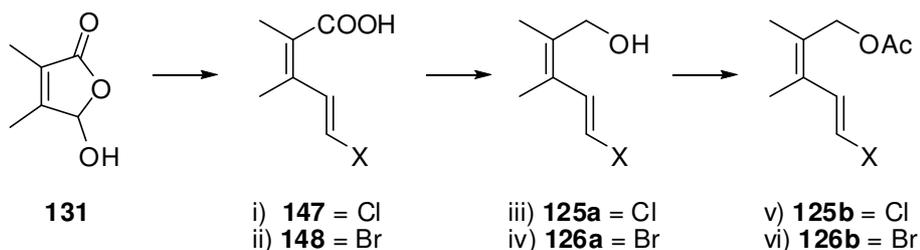
Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 5mol%, THF/MeOH ~ 3:1; 3-5h, RT

Dieser Befund ist ein deutlicher Beweis dafür, dass die beiden (η^3 -Pentadienyl)-Palladium-Komplexe **134** und **135** miteinander im Gleichgewicht stehen. Dieses stellt sich wohl unabhängig von der Position der Abgangsgruppe oder anderen äußeren Einflüssen ein. Somit konnte die Selektivität für eines der beiden Enden der Pentadien-Systems nur noch durch eine chemische Veränderung des Building-Blocks erreicht werden. Hierfür kam entweder eine komplett neue Strategie unter Verwendung eines En-in-Systems (Kapitel 4.4.4) oder die Einführung eines sperrigen Rests zur Abschirmung eines Endes des Pentadiens in Frage (Kapitel 4.4.5).

4.4.3 Vinyl-Halogen-Building-Block

4.4.3.1 Synthese der Vinyl-Halogen-Building-Blocks

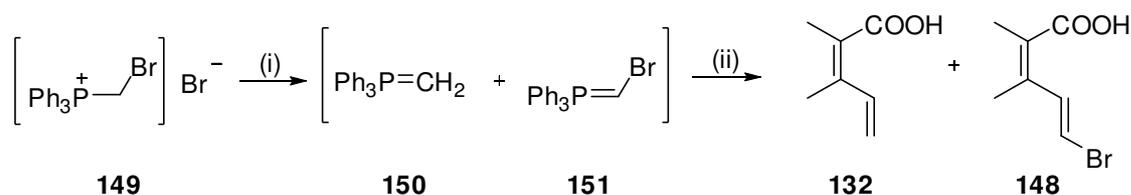
In den beiden vorangegangenen Kapiteln wurde deutlich, dass ohne eine strukturelle Variation des verwendeten Pentadiens **124** eine regioselektive Tsuji-Trost Reaktion von Tetronat **42** nicht realisierbar ist. Als mögliche Lösung sollte eine sterisch anspruchsvolle, aber gleichzeitig leicht wieder abspaltbare funktionelle Gruppe an der terminalen Doppelbindung von **124** eingeführt werden. Damit sollte die Zugänglichkeit zu (η^3 -Pentadienyl)-Palladium-Komplex **156** (siehe Schema 41) für das Tetronat reduziert, und somit die Regioselektivität zu Gunsten von **123a/123b** (Schema 41) erhöht werden.



Schema 38: Synthese der Vinyl-Halogene **125** und **126**.

Reagenzien und Bedingungen: i) NaHMDS, $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Cl}]\text{Cl}$, 2,5h -78°C , 16h, RT, 79%; ii) LiHMDS, $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}]\text{Br}$, 5h -47°C , 16h, RT, 72%; iii) a) Oxalylchlorid, CH_2Cl_2 , 1h, RT, quant.; b) LiAlH_4 , Et_2O , 1h, RT, 99%; iv) a) Oxalylchlorid, CH_2Cl_2 , 1h, RT, quant.; b) LiAlH_4 , Et_2O , 1h, RT, 88%; v) Ac_2O , Pyridin, 1,5h, RT, 75%; vi) Ac_2O , DMAP, Pyridin, 1h, RT, 50%

Analog zu den Schritten in Schema 31 sind die Vinyl-Halogene **125b** und **126b** ausgehend von Lactol **131** in drei Stufen zugänglich. Die Synthese der chlorierten Serie war "straight forward" und lieferte via Wittig-Reaktion, Reduktion mittels LiAlH_4 und Acetylierung **125b** in 59% Ausbeute über 3 Stufen. Für die Wittig-Reaktion, welche zur Bromo-Carbonsäure **148** führt, waren hingegen erhebliche Optimierungsschritte nötig. Zu Beginn musste das literaturbekannte Phosphoniumsalz **149**^[190] zusätzlich umkristallisiert werden,^[191] um es in geeigneter Reinheit zu erhalten. Des Weiteren konnte unter Literaturbedingungen^[192] die gewünschte Carbonsäure **148** nicht isoliert werden. Stattdessen wurde ausschließlich die dehalogenierte Carbonsäure **132** erhalten (Schema 39). Diese Tatsache deckt sich mit den Beobachtungen von Wolinsky und Erickson, welche dies mit der Bildungen von Ylid **150** und dessen Reaktion mit dem Aldehyd begründen.^[190]

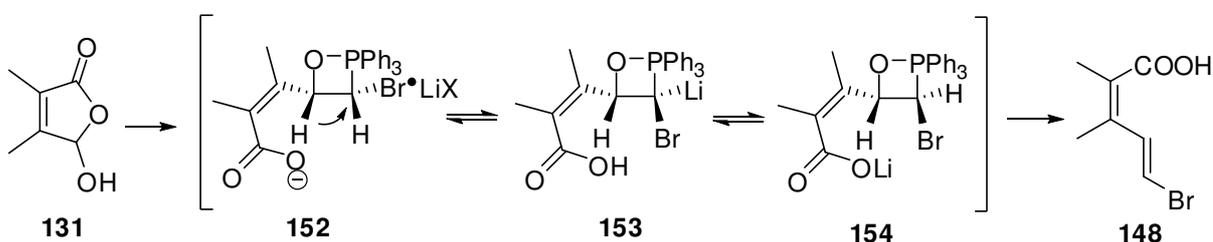


Schema 39: Nebenreaktion bei der Wittig-Reaktion von $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}]\text{Br}$ mit Lactol **131**.

Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, 1h, -78°C ; ii) Lactol **131**, 15h, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$

Nach einem "Screening" der gängigen Basen für Wittig-Reaktionen (NaHMDS , LiHMDS , $n\text{-BuLi}$, $\text{KO}t\text{Bu}$; jeweils -78°C in THF) zeigte sich, dass nur die Verwendung von LiHMDS reproduzierbar und selektiv das gewünschte Ylid **151** erzeugt. Da dieses thermisch sehr labil ist,^[192] kamen nur Reaktionsbedingungen weit unter Raumtemperatur in Frage. Allerdings konnte unter Literaturbedingungen (-78°C) keinerlei Umsatz erreicht werden. Erst eine

Reaktionsführung bei $-47\text{ }^{\circ}\text{C}$ (MeCN/CO₂) ermöglichte die Isolierung von **148** in 72 % Ausbeute. Hierbei fällt auf, dass **148** mit einem 4-*E/Z*-Verhältnis von ca. 19:1 (gemäß ¹H-NMR und GC) gebildet wird, was sehr unüblich für semi-stabile Ylide ist. Vergleichbare Beispiele für ungewöhnlich hohe *E*-Selektivität sind jedoch aus der Literatur bekannt. So erklären Salmond *et al.* die auffällig hohe *trans*-Selektivität in der Synthese eines 25-Hydroxy-Vitamin-D Metaboliten durch einen intramolekularen Schlosser-artigen Mechanismus.^[193] Ähnliches berichten Maryanoff *et al.* von Yliden welche eine Carboxylat-Gruppe tragen.^[194,195] Ein vergleichbarer siebengliedriger Übergangszustand **152** bis **154** lässt sich auch für **148** formulieren (Schema 40).



Schema 40: Möglicher Mechanismus der Synthese von Bromo-Pentadiensäure **148**.

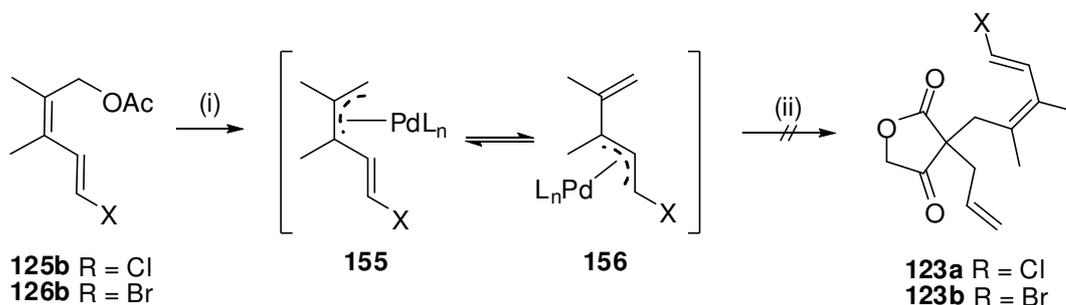
Reagenzien und Bedingungen: [Ph₃PCHBr]Br, LiHMDS, THF, 4h, $-47\text{ }^{\circ}\text{C}$, 16h RT, 72%.

Die Wittig-Schlosser-Reaktion beruht auf der Tatsache, dass durch die Anwesenheit von Lithium-Salzen das gebildete *cis*-Oxaphosphetan **152** in das entsprechende Betain überführt wird. Dieses kann anschließend via **153** zum *trans*-Oxaphosphetan **154** isomerisieren, welches letztlich zum *E*-Alken **148** zerfällt.^[196-198] Die Tatsache, dass unter Verwendung von NaHMDS statt LiHMDS das *E/Z*-Verhältnis von **148** nur noch ca. 3:1 beträgt, spricht somit ebenfalls dafür, dass dieses durch einen Schlosser-artigen Mechanismus gebildet wird. Eine eingehendere mechanistische Untersuchung und eine Studie bezüglich der Übertragbarkeit dieser *E/Z*-Selektivität auf andere Aldehyde wird in Kapitel 4.4.3.3 behandelt. Die beiden anschließenden Stufen (siehe Schema 38) verliefen analog zur chlorierten Serie und lieferten letztendlich Acetat **126b** in 32 % Ausbeute über 3 Stufen.

4.4.3.2 Tsuji-Trost-Reaktion der Vinyl-Halogen-Building-Blocks

Anschließend wurde untersucht, ob die Tsuji-Trost-Reaktion von **125b** bzw. **126b** mit Tetronat **42** regioselektiv verläuft. Die Hoffnung war hierbei, dass die sterisch anspruchsvollen Halogene an der terminalen Doppelbindung von **125b** und **126b** die Zugänglichkeit zu

(η^3 -Pentadienyl)-Palladium-Komplex **156** reduzieren. Hierdurch sollte die Regioselektivität zu Gunsten von **123a** bzw. **123b** erhöht werden.



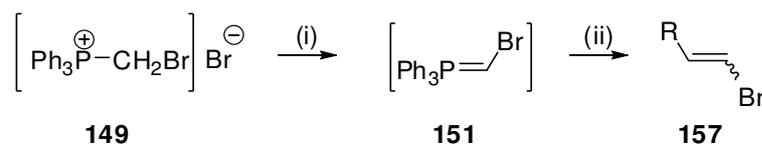
Schema 41: Tsuji-Trost-Reaktion der Vinyl-Halogen-Building-Blocks **125b** und **126b**.

Reagenzien und Bedingungen: i) Pd(PPh₃)₄ 5mol%, THF/MeOH ~ 3:1; ii) Tetronat **42**, 3-7d, RT

Diese Theorie konnte allerdings nicht überprüft werden, da bei beiden Pentadien-Verbindungen selbst nach Reaktionszeiten von bis zu sieben Tagen keinerlei Produktbildung beobachtet werden konnte. Dies ist vermutlich auf eine deaktivierende Wirkung der Halogene auf das Pentadien-System zurückzuführen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Untersuchungen in diese Richtung eingestellt.

4.4.3.3 Studien zur Selektivität von Ph₃P=CH₂Br

Da sich bei der Synthese von (2*Z*,4*E*)-5-Bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-diensäure **148** unter Verwendung von LiHMDS eine überraschend hohe 4-*E*-Selektivität (*E/Z* > 19:1) gezeigt hatte (siehe Kapitel 4.4.3.1), sollte das Potential von LiHMDS und [Ph₃PCH₂Br]Br (**149**) als *E*-selektives Wittig-Reagenz im Allgemeinen untersucht werden. Hierzu wurden einige gängige Aldehyde unter den in Schema 42 genannten Bedingungen umgesetzt. Des Weiteren wurden einige gezielt gewählte strukturelle Varianten der offenkettigen Form von Lactol **131** eingesetzt. Dies geschah mit der Intention, den in Schema 40 postulierten Mechanismus nach Möglichkeit weiter zu verifizieren. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

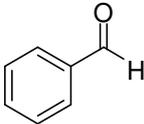
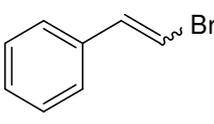
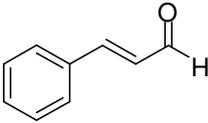
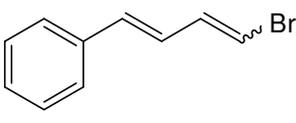
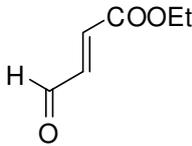
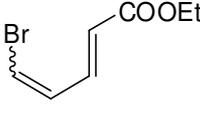
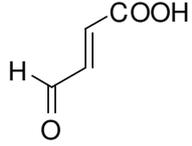
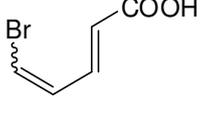
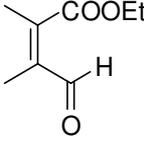
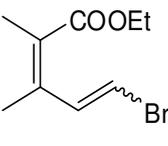
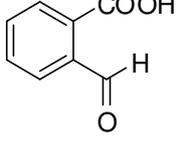
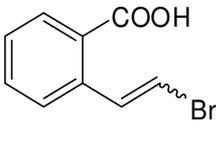


Schema 42: Untersuchung der *E*-Selektivität von LiHMDS / [Ph₃PCH₂Br]Br (**149**) an verschiedenen Aldehyden
Reagenzien und Bedingungen: i) LiHMDS, THF, 1h, -47 °C; ii) RCHO entsprechend Tabelle 1, 2h, -47 °C, 18h

RT

Ausgehend von Benzaldehyd (**158**) und Zimtaldehyd (**159**) zeigt sich bei **157a** und **157b** jene geringe *E/Z*-Selektivität, wie sie im Allgemeinen für semi-stabile Ylide wie **151** zu erwarten ist. Damit war sehr schnell klar, dass die bei Bromo-Carbonsäure **148** beobachtete Selektivität nicht vom Reagenz, sondern vom verwendeten Substrat ausgehen muss. So entstehen aus den beiden formalen *2-trans*-Analoge von Lactol **131**, Ester **160** und Säure **161** jeweils nahezu 1:1-Mischungen der *4-cis*- und *4-trans*-Produkte **157c/d**. Dies zeigt deutlich, dass die räumliche Nähe der Carboxyl-Gruppe zum Oxaphosphetan eine entscheidende Rolle spielt. Um zu beweisen, dass eine freie Carbonsäure für den in Schema 40 gezeigten Mechanismus notwendig ist, wurde γ -Formylester **162** ebenfalls mit Ylid **151** umgesetzt. Das für **157e** ermittelte *E/Z*-Verhältnis von ca. 4:1 deutet auch auf einen Einfluss der Ester-Funktion hin, allerdings ist dieser weit geringer als im Fall der freien Carbonsäure (Schema 38). Ebenso scheint der Abstand bzw. die Beweglichkeit der funktionellen Gruppen zueinander entscheidend zu sein. So erreicht **157f** trotz der scheinbar großen strukturellen Ähnlichkeit von **163** zu Lactol **131** bei weitem nicht dessen *E*-Selektivität. Zusammenfassend harmonieren die Ergebnisse sehr gut mit dem vermuteten Mechanismus für **148** (Schema 40). Allerdings scheint es sich in diesen Fall um reine Substratkontrolle zu handeln, sodass eine sinnvolle Anwendung auf andere Systeme wohl unmöglich sein dürfte.

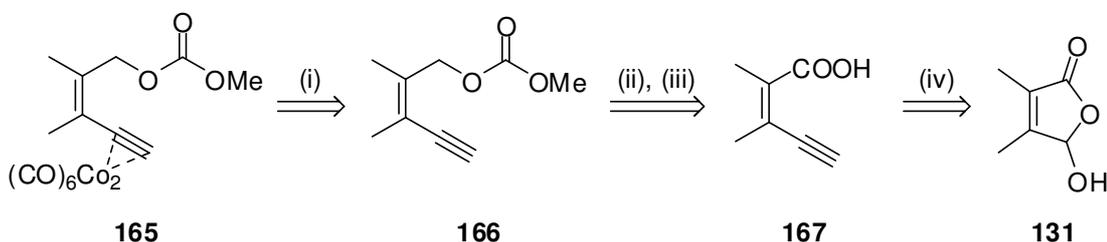
Tabelle 1: Untersuchung der *E*-Selektivität von LiHMDS / [Ph₃PCH₂Br]Br an verschiedenen Aldehyden; **a** *E/Z* bestimmt mittels ¹H-NMR; **b** *E/Z* bestimmt mittels GC; **c** Spektroskopische Ausbeute, bestimmt per ¹H-NMR aus Rohprodukt.

	Edukt	Produkt	<i>E/Z</i>	% ^c
158		157a 	33:67 ^a	65
159		157b 	53:47 ^a	72
160		157c 	58:42 ^b	41
161		157d 	44:56 ^a	42
162		157e 	79:21 ^a	54
163		157f 	39:61 ^b	54

4.4.4 En-in-Building-Block

Nachdem sich in den vorangegangenen Kapiteln gezeigt hatte, dass eine regioselektive Allylierung von Natrium-3-Allyltetronat (**42**) nicht ohne weiteres möglich ist, sollte dies durch eine gänzlich andere Strategie ermöglicht werden. Durch reversible Komplexbildung des Alkins in **166** mittels Co₂(CO)₈ (**164**) sollte eine regioselektive Tsuji-Trost-Reaktion von **42** mit **165** erreicht werden. Danach sollte der Cobalt-Komplex durch CAN gespalten und die Dreifachbindung zum Dien reduziert werden. Cobalt-Komplex **165** sollte in der Lage sein, das sich im Zuge einer Tsuji-Trost-Reaktion bildende Propargyl-Kation so zu stabilisieren, dass sich kein Allen bildet.^[199,200] Zusätzlich sollte der sterische Anspruch von Co₂(CO)₆ ei-

nen nucleophilen Angriff am Alkin-Terminus des Moleküls verhindern und somit für die gewünschte Regioselektivität sorgen.



Schema 43: Retrosynthese von Cobalt-Komplex **165**.

Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$; ii) ClCOOMe ; iii) Reduktion; iv) Alkinierung

Die letzten Stufen der in Schema 43 abgebildeten Retrosynthese sind entweder literaturbekannt oder wurden bereits mit sehr ähnlichen Molekülen im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich durchgeführt. Deshalb stellte die Überführung von Lactol **131** in Alkin **167** die größte Hürde im Rahmen dieser Synthese-Strategie dar.

4.4.4.1 Synthese mittels Bestmann-Ohira-Reagenz

Eine der gängigsten Methoden der Überführung eines Aldehyds in ein Alkin ist die Synthese nach Corey und Fuchs.^[201] Da diese aber zweistufig geführt werden muss, fiel die Wahl stattdessen auf das Bestmann-Ohira Reagenz.^[202,203] Hierfür verwendet man das in einem Schritt aus **168** erhältliche Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (**169**) eine Weiterentwicklung des Seyferth-Gilbert-Reagenzes (**170**).^[204-206]

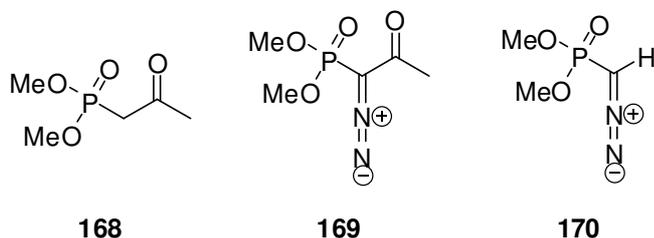
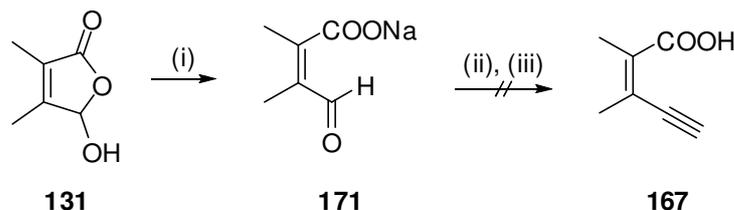


Abbildung 17: Bestmann-Ohira-Reagenz (**169**), dessen Vorstufe **168** und Seyferth-Gilbert-Reagenz (**170**).

Die Vorteile von **169** sind die bessere Zugänglichkeit und die Tatsache, dass es auch *in situ* erzeugt werden kann.^[203] Mechanistisch erfolgt bei der Umsetzung mit einem Aldehyd zuerst eine HWE-Reaktion, gefolgt von N_2 -Eliminierung zum Carben und [1,2]-Umlagerung des Aldehyd-Wasserstoffs.^[207]



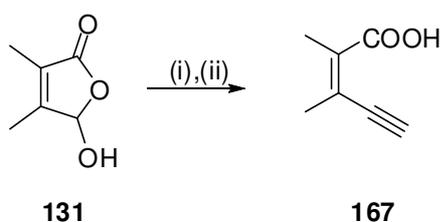
Schema 44: Versuch der Überführung von Lactol **131** in Alkin **167** mittels Bestmann-Ohira-Reagenz.

Reagenzien und Bedingungen: i) NaH, THF, 30 min, 0 °C; ii) K₂CO₃, TosN₃, **169**, MeCN, 2h, RT; iii) 8h, RT

Um sicherzustellen, dass Lactol **131** während der Reaktion mit dem Bestmann-Ohira Reagenz in seiner offenkettigen Form vorliegt, wurde dieses bei –17 °C mit Natriumhydrid in sein Natrium-Salz **171** überführt. Dessen Instabilität führte jedoch dazu, dass Alkin **167** auf diesem Weg nicht isoliert werden konnte.

4.4.4.2 Synthese unter Corey-Fuchs-artigen Bedingungen

Als Alternative zur gescheiterten Alkin-Synthese mittels Bestmann-Ohira-Reagenz sollte Säure **167** gemäß einer Methode nach Rassat *et al.*^[208] hergestellt werden, welche im Prinzip eine Eintopf-Version der Corey-Fuchs-Reaktion^[201] darstellt. Unter Verwendung von [Ph₃PCHBr₂]₂Br (**172**)^[209] erhält man als Intermediat ein Dibromo-Alken, welches durch weitere Basenzugabe direkt zum entsprechenden Alken **167** abreagiert.



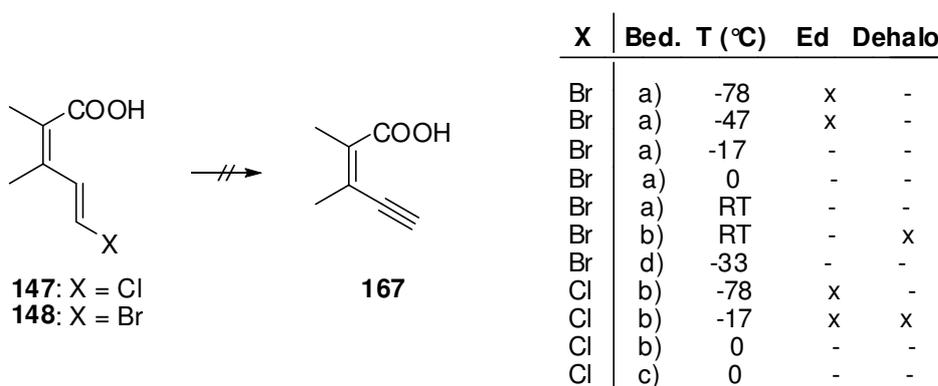
Schema 45: Versuch der Überführung von Lactol **131** in Alkin **167** nach Rassat *et al.*^[208]

Reagenzien und Bedingungen: i) [Ph₃PCHBr₂]₂Br, KO^tBu, THF, 15 min RT; ii) KO^tBu, 1h, RT

Obwohl durch die Wittig-Bedingungen eine offenkettige Form von **131** gewährleistet sein sollte, konnte unter den in Schema 45 beschriebenen Bedingungen keinerlei Alkin **167** isoliert werden. Es ist auch fraglich, ob unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen überhaupt eine Ylid-Bildung möglich war. Nach den im Rahmen dieser Arbeit gemachten Erfahrungen mit Halogen-Yliden (vgl. Kapitel 4.4.3) wäre eventuell eine Ylid-Erzeugung bei –78 °C erfolgversprechender.

4.4.4.3 Synthese via Eliminierung aus Vinyl-Halogenen

In den vorangegangenen Kapiteln 4.4.4.1 und 4.4.4.2 wurde deutlich, dass eine direkte Überführung von Lactol **131** in das entsprechende Alkin **167** nicht möglich ist, was nicht zuletzt am ungünstigen Gleichgewicht der offenkettigen und cyclischen Form von **131** liegen dürfte (vergleiche Schema 32). Als Alternative sollte untersucht werden, ob das gewünschte Alkin **167** im Zuge einer Eliminierung, ausgehend von den gut zugänglichen (siehe Kapitel 4.4.3) Vinyl-Halogen-Carbonsäuren **147** und **148**, synthetisiert werden könnte.



Schema 46: Versuch der Eliminierung von HX aus Säuren **147** und **148**; x = nach Aufreinigung gefunden, – nach Aufreinigung nicht gefunden.

Reagenzien und Bedingungen: a) KO^tBu, THF; b) *n*-BuLi, THF; c) MeLi, THF; d) Na/NH₃ (l)

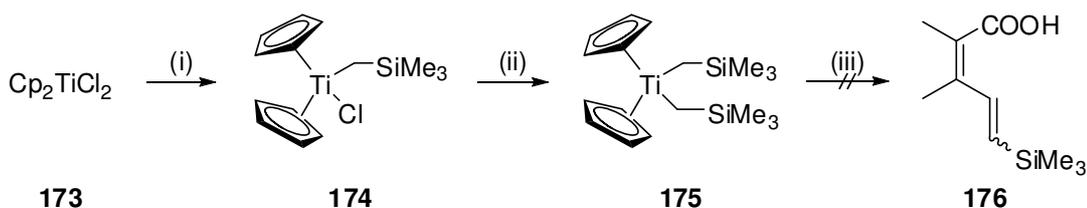
Trotz der Anwendung einer Literaturmethode (KO^tBu, THF, –78 °C) zur Eliminierung von HBr aus Vinyl-Halogenen^[192] konnte **148** nicht in Alkin **167** überführt werden. Da ausschließlich Edukt reisoliert werden konnte, wurde die Reaktionstemperatur sukzessive gesteigert, was allerdings bei einer Temperatur von –17 °C zur vollständigen Zersetzung des Edukts führte. Weder durch die Variation der Base (*n*-BuLi, Na/NH₃) noch durch die Verwendung von **147** zur Eliminierung von HCl (*n*-BuLi, MeLi^[210]) konnte Alkin **167** in nennenswerten Mengen isoliert werden. Da sich trotz des großen Aufwands keine Möglichkeit abzeichnete, **167** auf diesem oder den vorher beschriebenen Wegen herzustellen zu können, wurde die Strategie eines En-In-Building-Blocks nicht weiter verfolgt.

4.4.5 Vinyl-Silan-Building-Block

Aufgrund der bereits durchgeführten Versuche zur Tsuji-Trost-Reaktion war klar, dass die benötigte Regioselektivität nur durch eine strukturelle Veränderung des Pentadien-Building-Blocks möglich ist (siehe Kapitel 4.4.1 und 4.4.2). Im Zuge dessen war eine Strategie entwickelt worden, die Zugänglichkeit der beiden Enden der (η^3 -Pentadienyl)-Palladium-Komplexe durch einen sterisch anspruchsvollen Substituenten zu kontrollieren. Allerdings hatte sich gezeigt, dass Halogene für diese Aufgabe ungeeignet sind. Da sie das gesamte Pentadien deaktivieren, konnte auf diesem Wege keinerlei Umsatz mehr erreicht werden (Kapitel 4.4.3). Als Alternative bot sich ein Trimethylsilyl-Substituent an, welcher in der Literatur schon mehrfach erfolgreich mit Allyl-Systemen und unterschiedlichen Nucleophilen eingesetzt wurde.^[211-215] Die empirische Feststellung, dass ein SiMe_3 -Rest an einem Allyl-System stets zu einer nucleophilen Substitution am entgegengesetzten Ende des selbigen führt, ist in der Literatur als *silicon effect* bekannt. Dieses Phänomen wurde vor einigen Jahren auch ausgiebig theoretisch untersucht.^[216-219] Ein zusätzlicher Vorteil der SiMe_3 -Gruppe bestünde darin, dass sie nach erfolgreicher Tsuji-Trost-Reaktion unter milden Bedingungen abgespalten werden kann.^[220,221]

4.4.5.1 Synthese via Petasis-Reagenz

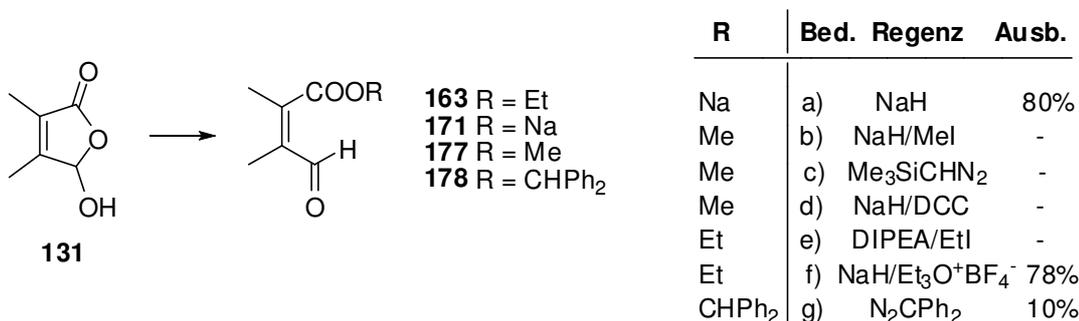
Den entscheidenden Schritt zur Synthese eines Vinyl-Silan-Building-Blocks stellte die Einführung der SiMe_3 -Gruppe dar, da die folgenden Stufen analog zu denen der bisher beschriebenen Pentadien-Building-Blocks erfolgen könnten. Ein direkter Zugang zu Carbonsäure **176** via Wittig-Reaktion unter Verwendung eines entsprechenden Silyl-Ylids schied allerdings aus. Da bekannt war, dass dieses statt einer Wittig-Reaktion eine Peterson-Olefinierung eingeht,^[222,223] sollte **176** durch Einsatz des Petasis-Reagenzes **175** hergestellt werden.^[224,225] Dieses wurde gemäß einer Literaturvorschrift^[226] über zwei Stufen in 88 % Ausbeute erhalten, wobei angemerkt werden muss, dass nur die Verwendung einer kommerziellen $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$ -Lösung (*Sigma-Aldrich*) zufriedenstellende Ergebnisse lieferte (Schema 47).



Schema 47: Versuch der Synthese von Säure **176** ausgehend von Lactol **131**.

Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$, Et_2O , $-47\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2h, 93%; ii) $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$, 1h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 0,5h, RT, 95%; iii) Lactol **131** Toluol, 23h, RF

Erste Versuche, Lactol **131** direkt in die silylierte Carbonsäure **176** zu überführen, waren erfolglos, wobei angenommen wurde, dass **131** unter den neutralen Reaktionsbedingungen eventuell in zu geringem Maße in seiner offenkettigen Form vorlag (vergleiche Schema 32). Da bereits in Kapitel 4.4.4.1 deutlich geworden war, dass das offenkettige Natrium-Salz **171** sehr instabil und zusätzlich in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich ist, sollte **131** in einen Ester überführt werden, um somit eine stabile, dauerhaft offenkettige Verbindung zu erhalten.

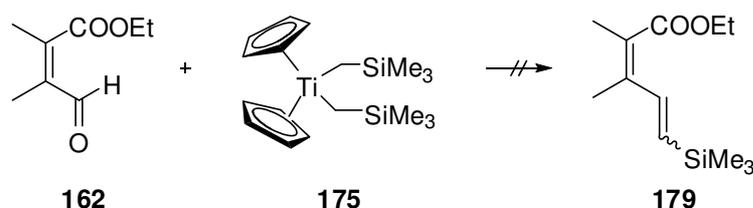


Schema 48: Überführung von Lactol **131** in verschiedene offenkettige Formen.

Reagenzien und Bedingungen: a) NaH, THF, 0,5h, $0\text{ }^\circ\text{C}$; b) NaH, MeI, Et_2O , 30h, RT; c) $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$, Et_2O , 3,5h, RT; d) NaH, DCC, DMAP, MeOH, 18h, RT; e) DIPEA, EtI, DMSO, 4h, RT; f) NaH, $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, CH_2Cl_2 , 3,5h, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2h, RT; g) N_2CPh_2 , CH_2Cl_2 , 24h, RF

Dies erwies sich als unerwartet schwierig, da selbst gängige Methoden für die Veresterung von Lactolen keine Ergebnisse erbrachten. So führten weder EtI/DIPEA ^[227] noch NaH/MeI ^[228] zur Bildung der gewünschten Ester **162** bzw. **177**. Auch der Einsatz von Diazomethan-Analoga oder der Steglich-Veresterung war nicht zielführend. Da auch die Verwendung des Meerwein-Salzes $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ eine literaturbekannte Methode zur Veresterung von Lactolen darstellt, sollte dies gemäß Solladié *et al.*^[229] durchgeführt werden. Deren beschriebene Methode in THF führt aber unweigerlich zur Polymerisation des Lösungsmittels

und ist somit völlig unbrauchbar! Auf die analoge Methode in HMPA als Lösungsmittel wurde aufgrund der Toxizität verzichtet.^[230] Erst durch die Vorschrift nach Guida *et al.*,^[231] welche CH₂Cl₂ als Lösungsmittel verwendet (Schema 48, Methode f), konnte **162** in guten Ausbeuten erhalten werden. Allerdings wurde stets eine nicht trennbare Mischung bestehend aus der Zielverbindung und ca. 20 % der O-methylierten-Form von **131** gefunden.



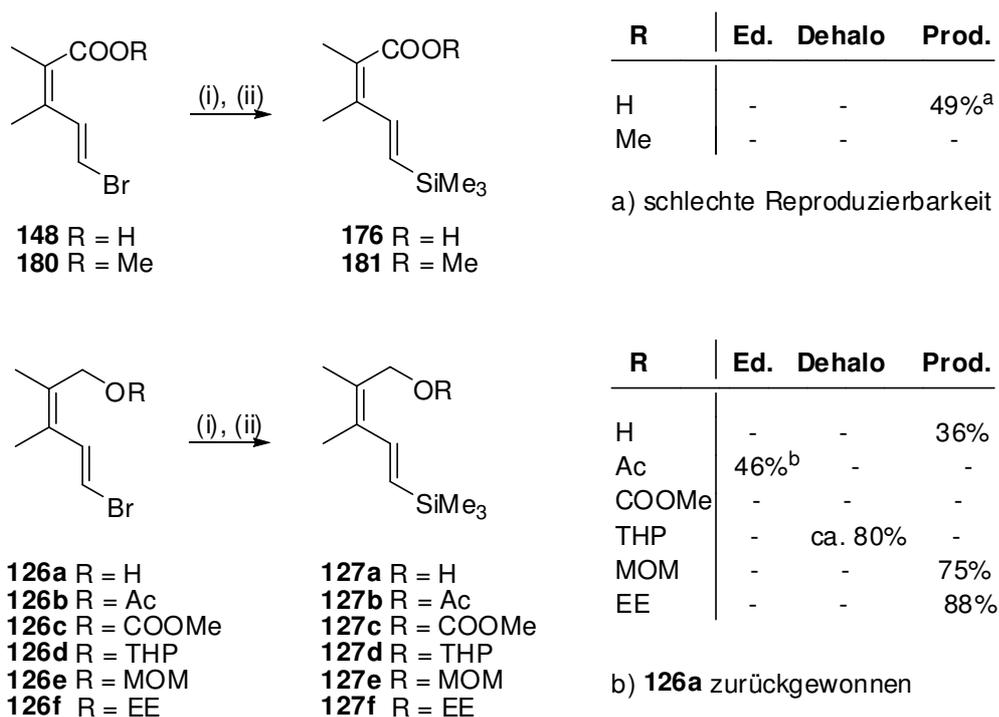
Schema 49: Versuch der Olefinierung von Aldehyd **162** mittels Petasis Reagenz (**175**).

Reagenzien und Bedingungen: Toluol, 22h, RF

Trotz großen Aufwands konnte auch Ester **162** nicht mittels Petasis Reagenz in Vinyl-Silan **179** überführt werden, da bei allen Versuchen nur die vollständige Zersetzung von **162** beobachtet werden konnte. Vermutlich sind die relativ harschen Reaktionsbedingungen ungeeignet für das ohnehin empfindliche Edukt. Die Tatsache, dass es sich bei **162** um ein Michael-System handelt, stützt diese These noch zusätzlich. Aufgrund der wenig erfolgversprechenden Aussichten dieser Synthese-Route und der Instabilität von **162** wurde darauf verzichtet, die anderen Varianten des Petasis-Reagenz zu testen.^[224,225] Diese erlauben zwar mildere Reaktionsbedingungen, hätten aber unter unverhältnismäßig großem Aufwand synthetisiert werden müssen.

4.4.5.2 Synthese via Lithium-Halogen-Austausch

Da die Einführung einer SiMe₃-Gruppe trotz der gescheiterten Synthese mittels Petasis-Reagenz weiterhin die beste Option für eine regioselektive Tsuji-Trost-Reaktion darstellte,^[211-215] sollte dieses Ziel mittels einer alternativen Syntheseroute erreicht werden. Hierfür wurde auf die gut zugängliche Carbonsäure **148** zurückgegriffen (vergleiche Kapitel 4.4.3.1), welche direkt oder in Form eines geeigneten Derivats via Lithium-Halogen Austausch silyliert werden sollte.^[232]

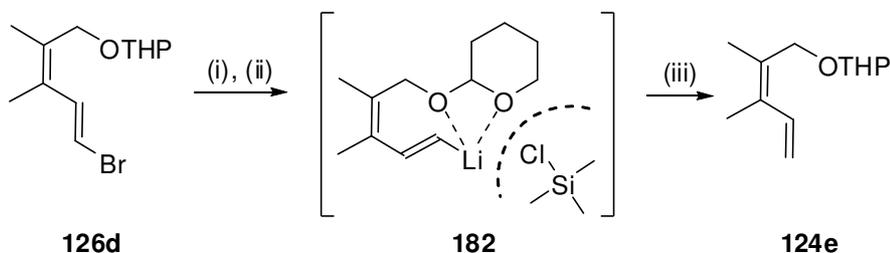


Schema 50: Optimierung des Lithium-Halogen-Austauschs durch Variation der Edukte; Dehalo entspricht dem jeweiligen Edukt, wobei Brom durch H ersetzt wurde.

Reagenzien und Bedingungen: i) *t*-BuLi (3 eq für R=H, sonst 2 eq), THF, 0,5h, -78°C ; ii) TMSCl, 1h, -78°C ;
MOM = Methoxymethyl; EE = Ethoxyethyl

Die direkte Überführung von Carbonsäure **148** führt zu brauchbaren, aber nicht zuverlässig reproduzierbaren Ausbeuten. Dies ist unter Anderem auf die unvermeidbare Bildung des Silyl-Esters von **148** zurückzuführen. Dessen partielle Spaltung während der chromatographischen Aufreinigung und die daraus resultierenden komplexen Mischungen machten eine weitere Optimierung wenig aussichtsreich. Da mit Alkohol **126a** ähnliche Schwierigkeiten auftraten und auch vergleichbare Ausbeuten erzielt wurden, lag nahe, dass ungeschützte, protische funktionelle Gruppen sich negativ auf den Reaktionsverlauf auswirken. Um dieses Problem zu lösen, sollten Ester **180** bzw. die geschützten Alkohole **126b** bis **126f** auf ihre Anwendbarkeit getestet werden. Ester **180** und Carbonat **126c** wurden unter den Reaktionsbedingungen vollständig zersetzt, so dass auf eine weitere Untersuchung verzichtet wurde. Da beim Einsatz von Acetat **126b** bestenfalls der freie Alkohol **126a** reisolieren werden konnte, schied auch dieses für weitere Versuche aus. Die vorangegangenen Verbindungen (Schema 50) waren meist deshalb für den Lithium-Halogen-Austausch ausgewählt worden, da sie entweder bereits gut zugänglich (**148**, **126a** und **126b**) oder im weiteren Verlauf der Synthese von direktem Nutzen waren (Carbonat **126c**). Da keine dieser Substanzen zu befriedigenden Ergebnissen führte, sollte mit THP eine Acetal-Schutzgruppe verwendet werden, wel-

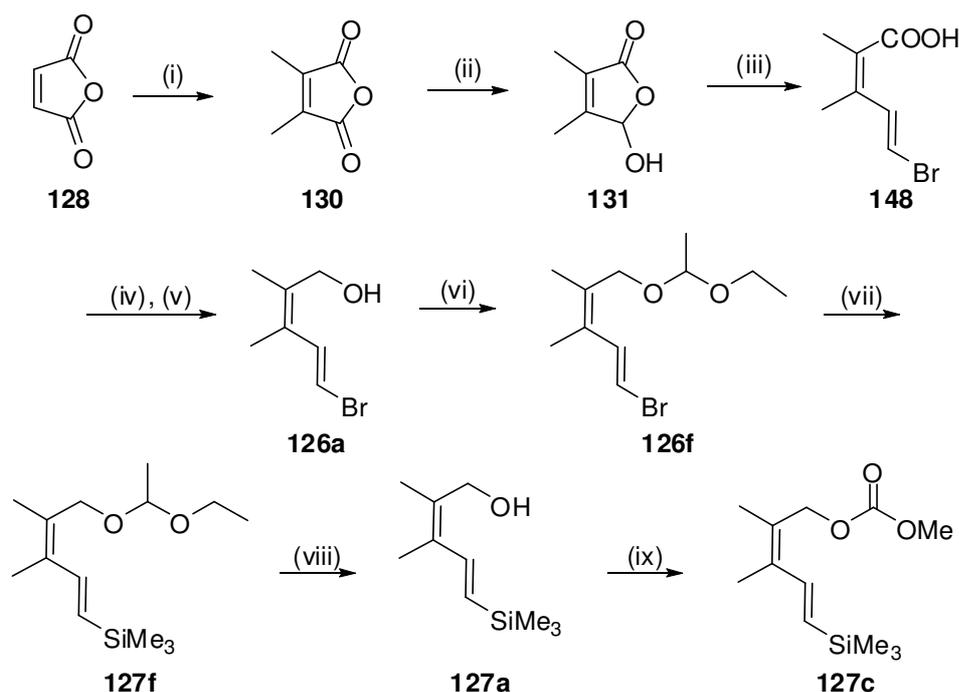
che speziell auf die basischen Reaktionsbedingungen des Lithium-Halogen Austauschs abgestimmt ist. Hierbei zeigte sich jedoch, dass ausgehend von **126d** keinerlei Zielverbindungen **127d**, sondern ausschließlich das dehalogenierte Edukt **124e** in sehr guten Ausbeuten isoliert werden konnte.



Schema 51: Vermuteter Mechanismus der Reaktion von **126d** unter den Bedingungen des Lithium-Halogen-Austauschs nach Seebach *et al.*^[232]

Reagenzien und Bedingungen: i) *t*-BuLi (2 eq), THF, 0,5h, -78°C ; ii) TMSCl, 1h, -78°C ; iii) ges. NaCl Lsg.

Mechanistisch ist dies am ehesten dadurch zu erklären, dass die beiden Sauerstoff-Atome der rigiden THP-Gruppe das Lithium-Organyl **182** desaktivieren bzw. vor einem elektrophilen Angriff der TMSCl-Gruppe abschirmen (Schema 51). Statt durch SiMe_3 substituiert zu werden, reagiert Komplex **182** letztlich mit einem wesentlich kleineren Proton (aus ges. NaCl-Lsg.) ab, was zu **124e** führt. Im Prinzip war somit klar, dass Acetal-Schutzgruppen bezüglich ihrer Stabilität optimal für diese Reaktionsbedingungen (Schema 50) geeignet sind. Allerdings musste ein flexibleres Acetal gefunden werden, welches keine zu starken Wechselwirkungen mit dem intermediären Lithium-Organyl aufbauen kann. Ein idealer Kandidat hierfür sollte die MOM-Schutzgruppe sein, welche der kleinste und somit hoffentlich beweglichste Vertreter ihrer Art ist. Analog dem Vorgehen zur Synthese der THP-Verbindung **126d** wurde dessen MOM-Analogon **126e**^[233] tatsächlich in guten Ausbeuten in das SiMe_3 -Derivat **127e** überführt. Dies bekräftigt die in Schema 51 postulierte Theorie, da die frei bewegliche MOM-Gruppe für einen Komplex ungeeignet sein sollte. Allerdings zeigte sich sehr schnell, dass mit der MOM-Gruppe letztlich nicht die richtige Wahl getroffen wurde. Trotz des Einsatzes verschiedenster gängiger Methoden (TMSBr,^[234] ZrCl_4 ,^[235] TiCl_4 , SiO_2 , CBr_4 ,^[236] TosOH, PPTS,^[237] InI_3 ^[238] und Thermolyse^[239]) konnte die Schutzgruppe im Fall von **127e** entweder gar nicht, oder nur unter gleichzeitiger Abspaltung der SiMe_3 -Gruppe entfernt werden.



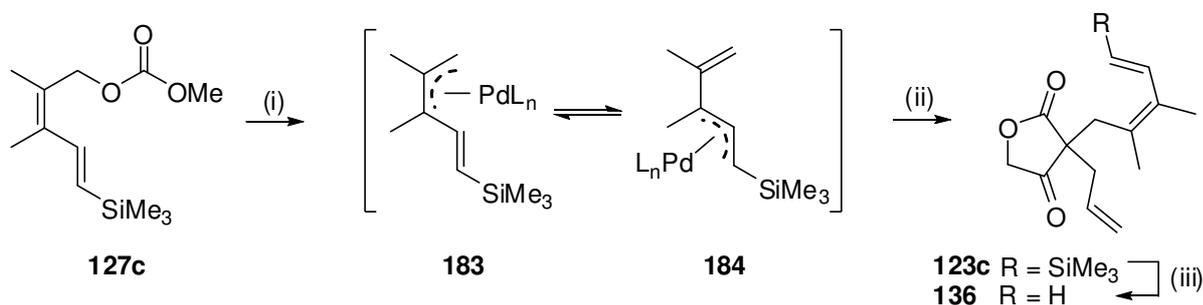
Schema 52: Finale Synthese des Vinyl-Silan-Building-Blocks mittels Lithium-Halogen Austausch.

Reagenzien und Bedingungen: i) 2-Amino-Pyridin, AcOH, 1,5h, RF, 55%; ii) $\text{LiAl}(\text{O}t\text{Bu})_3$, $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ 2:1, 1h, -17°C , 16h, RT, 81%; iii) LiHMDS , $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}]\text{Br}$, 5h, -47°C , 16h, RT, 72%; iv) Oxalylchlorid, CH_2Cl_2 , 1h, RT, quant.; v) LiAlH_4 , Et_2O , 1h, RT, 99%; vi) Ethylvinylether, PPTS, 2h, RT, 82%; vii) 1) *t*-BuLi, THF, 0,5h, -78°C ; 2) TMSCl , 1h, -78°C , 88%; viii) *p*-TosOH, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 10:1, 40h, RT, 95%; ix) ClCOOMe , Pyridin, CH_2Cl_2 , 2h, 0°C , 84%

Letztlich konnte die Synthese erst durch die Verwendung einer Ethoxyethyl-Schutzgruppe (EE) für **126f** erfolgreich beendet werden, welche unter den Bedingungen des Lithium-Halogen-Austauschs ebenso stabil wie die anderen Acetal-Gruppen ist. Allerdings ist sie wesentlich säurelabiler und kann deshalb unter Erhalt der SiMe_3 -Funktion durch *p*-TosOH von **127f** abgespalten werden. Zu diesen in Schema 52 gezeigten Schritten sind einige Hinweise nötig: So gelingt die Einführung der EE-Schutzgruppe (vi) ausschließlich mit PPTS als Katalysator; bereits TosOH führt zu kompletter Zersetzung von **126a**. Des Weiteren ist es essenziell, dass sowohl das geschützte Bromid **126f** (Kugelrohrdestillation) als auch das für den Lithium-Halogen-Austausch benutzte TMSCl absolut trocken sind (Destillation über CaH_2 direkt vor der Verwendung)! Durch Entschützung unter sehr milden Bedingungen kann anschließend der freie Alkohol **127a** erhalten werden. Nach einer Überführung in das entsprechende Carbonat erhält man den gewünschten Vinyl-Silan-Building-Block **127c** in 18 % Ausbeute über acht lineare Stufen.

4.4.5.3 Tsuji-Trost-Reaktion des Vinyl-Silan-Building-Blocks

Nach den Fehlschlägen in den vorangegangenen Kapiteln sollte durch den Vinyl-Silan-Building-Block **127c** endlich eine regioselektive Tsuji-Trost-Reaktion mit Natrium-Allyltetronat (**42**) möglich sein. Die Hoffnung auf einen Erfolg beruhte auf dem in der Literatur als *silicon effect* bezeichneten Phänomen, gemäß welchem ein SiMe₃-Rest an einem Allyl-System stets zu einer nucleophilen Substitution am entgegengesetzten Ende desselbigen führt.^[211-215]



Schema 53: Regioselektive Tsuji-Trost-Reaktion des Vinyl-Silans **127c** mit Natrium-Allyltetronat (**42**).

Reagenzien und Bedingungen: i) Pd(PPh₃)₄ 5mol%, THF/MeOH 3:1; ii) **42** 48h, RT, 47%; iii) TFA, CH₂Cl₂, 75 min, RT, 91%

Obwohl der *silicon effect* bei Pentadienen bis dato in der Literatur noch nicht beschrieben war, konnte die in Schema 53 abgebildete Tsuji-Trost-Reaktion tatsächlich ohne weitere Modifikationen regioselektiv durchgeführt werden. Es wurde ausschließlich Isomer **123c** erhalten. Anscheinend führen sterische oder elektronische Effekte,^[213] hervorgerufen durch die SiMe₃-Gruppe, dazu, dass die Reaktion des nucleophilen Natrium-3-Allyltetronats (**42**) ausschließlich mit (η³-Pentadienyl)-Palladium-Komplex **183** erfolgt. Ob dies aufgrund einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen den isomeren Komplexen **183** und **184** oder einer Präferenz für einen der beiden Termini beim nucleophilen Angriff erfolgt, ist jedoch unklar. **123c** konnte im Anschluss problemlos mittels TFA in einer sehr guten 91 % Ausbeute in **136** überführt werden. Damit war der Beweis erbracht, dass eine SiMe₃-Gruppe optimal geeignet ist, die Regioselektivität einer Tsuji-Trost Reaktion auch bei Pentadienen zum sterisch ungünstigeren Isomer zu verschieben. Durch die Abspaltung unter milden Bedingungen kann sie als reversible "Schutzgruppe" für den unter normalen Reaktionsbedingungen bevorzugten Terminus eines Allyl- und Pentadien-Systems verwendet werden.

Nach diesem wichtigen Erfolg (Schema 53) sollte eine Möglichkeit gefunden werden, um den quartären C3-Kohlenstoff der Tetronsäure in **123c** unter analogen Bedingungen enantioselektiv aufzubauen. Beispiele für stereoselektive Allylierung unter Verwendung chiraler Liganden finden sich reichlich in der aktuellen Literatur.^[59-62,240] Es muss allerdings angemerkt werden, dass üblicherweise ein Stereozentrum in der Allyl-Komponente und nicht im Nucleophil aufgebaut wird. Das Problem der Stereokontrolle im Nucleophil wird dort meist durch den Einsatz symmetrischer Malonate umgangen. Die vergleichsweise seltenen Literaturbeispiele, welche prochirale Nucleophile verwenden, gehen häufig von Ketonen statt von weicheren β -Ketoestern aus.^[241-243]

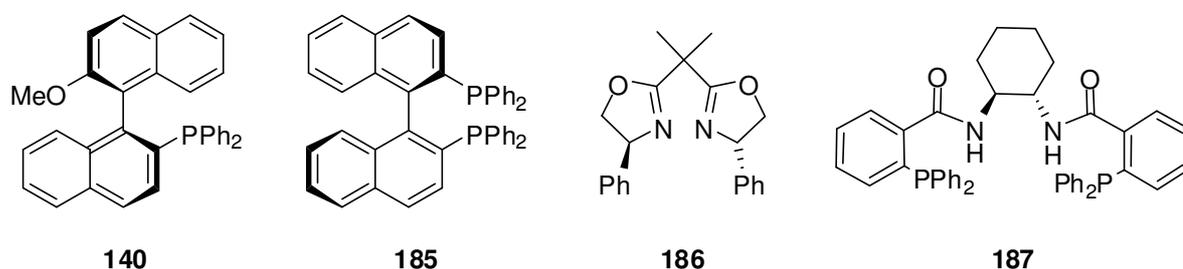
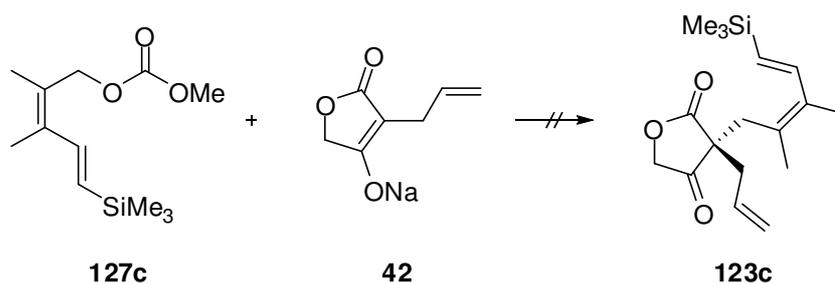


Abbildung 18: Zur asymmetrischen Tsuji-Trost-Reaktion verwendete chirale Liganden: (*R*)-MeOMOP (**140**), (*R*)-Binap (**185**), (*S*)-PhBOX (**186**) und (*S,S*)-DACH-Phenyl-Trost-Ligand (**187**).

Durch den Einsatz etablierter Liganden wie MeOMOP (**140**),^[183] BINAP (**185**),^[241] PhBOX (**186**)^[244] oder dem DACH-Phenyl-Trost-Liganden (**187**)^[245] (Abbildung 18) sollte versucht werden, eine asymmetrische Variante der in Schema 53 gezeigten Reaktion zu etablieren.



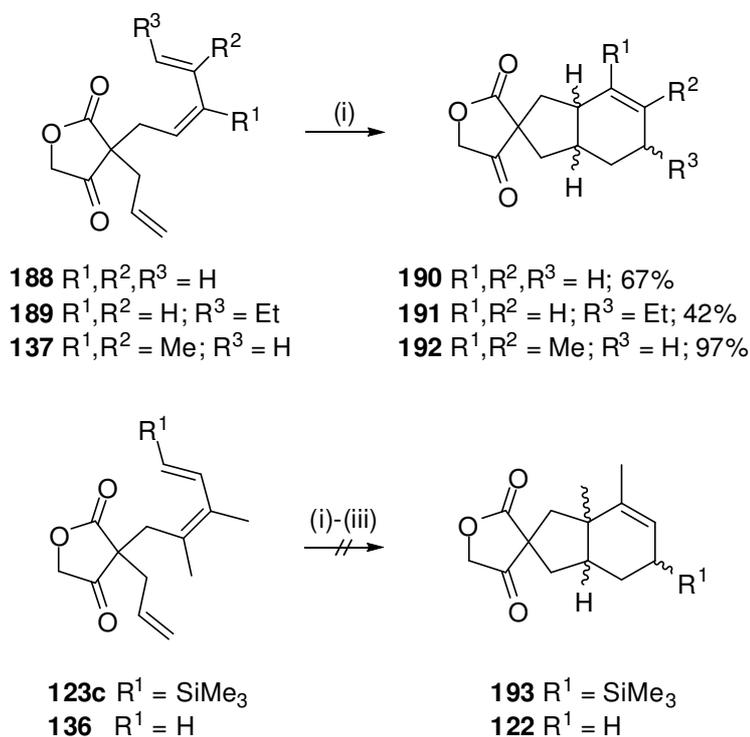
Schema 54: Versuch einer asymmetrischen Tsuji-Trost-Reaktion mit unterschiedlichen chiralen Liganden. Reagenzien und Bedingungen: $[\text{PdClC}_3\text{H}_5]_2$ 2,5 mol%, THF/MeOH 3:1 a) MeOMOP (**140**) 5 mol%, 7d, RT; b) BINAP (**185**) 5 mol%, 4d, RT; c) DACH (**187**) 5 mol%, 4d RT; d) PhBOX (**186**) 5 mol%, 20h, RT.

Trotz intensiver Versuche konnte unter keiner der in Schema 54 gezeigten Bedingungen Bisallyl-Tetronat **123c**, geschweige denn eine enantiomer-angereicherte Form, erhalten werden. Nur bei Verwendung von BINAP konnte überhaupt Umsatz erzielt werden. Allerdings

wurde ausschließlich das Bisallyl Tetronat **41a** erhalten, welches durch Reaktion von zwei Molekülen **42** miteinander entsteht (vergleiche Schema 34). Wahrscheinlich ist dieser Befund darauf zurückzuführen, dass die verwendeten chiralen Liganden alle wesentlich rigider und sterisch anspruchsvoller als das zuvor erfolgreich benutzte Tetrakistriphenylphosphin sind. So ist entweder Pentadien **127c** nicht mehr ausreichend zugänglich für die Bildung eines (η^3 -Allyl)-Palladium-Komplexes oder aber dieser kann von Tetronat **42** nicht mehr effektiv nucleophil angegriffen werden. In beiden Fällen wäre für eine Lösung des Problems ein sehr umfangreiches Liganden-Screening nötig, sodass an dieser Stelle auf weitere Versuche zur enantioselektiven Tsuji-Trost-Reaktion verzichtet wurde.

4.5 Diels-Alder-Reaktionen 3-bisallylierter Tetronsäuren

Mit dem richtigen Regioisomer **136** in Händen sollte nun die für die Totalsynthese von Bakkenolid-A benötigte (Schema 30) Diels-Alder-Reaktion realisiert werden. Vorversuche mit einfachen Pentadien-Systemen^[246] (**188** und **189**) sowie dem schon früh zugänglichen falschen Regioisomer **137** waren bereits analog der Bedingungen von Back *et al.*^[146] erfolgreich durchgeführt worden. In der Regel wurden hierbei gute bis ausgezeichnete Ausbeuten erhalten.



Schema 55: Diels-Alder-Reaktionen verschiedener Bisallyl-Tetronsäuren.

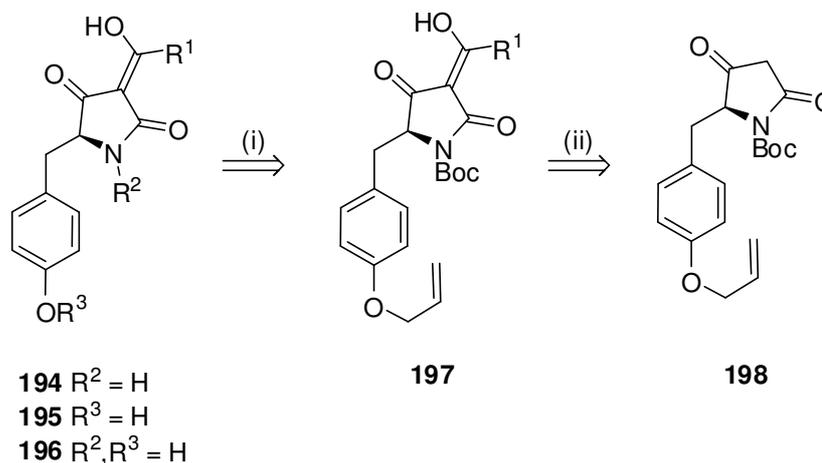
Reagenzien und Bedingungen: i) BHT, Toluol, 24h, 190 °C; ii) BHT, Toluol, Mikrowelle 1h, 190 °C, 300W; iii) Yb(Tf)₃, BHT, Toluol, 2h, 190 °C, 300W

Allerdings konnten diese positiven Ergebnisse weder mit **123c** noch mit dessen entschütztem Analogon **136** reproduziert werden. Da die mit 190 °C bereits harschen Bedingungen nicht ohne weiteres steigerbar waren, wurde versucht, durch Mikrowellen-Einsatz, Lewis-Säure-Zugabe und Kombinationen aus beidem eine Diels-Alder-Reaktion zu erzwingen. Letztlich führten aber alle Versuche entweder zur Zersetzung (bei Verwendung von Yb(Tf)₃) oder Reisolierung der jeweiligen Edukte. Aufgrund der extrem unterschiedlichen Reaktionsverläufe in Schema 55 liegt es nahe, dass die Methyl-Gruppe in **123c** bzw. **136**, welche im entspre-

chenden Diels-Alder-Produkt **193** bzw. **122** Teil des quartären Stereozentrums ist, der Grund für das Scheitern der Diels-Alder-Reaktion ist. Da jene Methyl-Gruppe aber für die Struktur von Bakkenolid-A zwingen erforderlich ist, konnte dieses Problem nicht mehr durch die Wahl anderer Building-Blocks gelöst werden. Aus diesen Gründen wurde die bisherige Strategie sowie die gesamte Totalsynthese von Bakkenolid-A ab diesem Zeitpunkt nicht mehr weiter verfolgt.

5. Struktur-Wirkungs-Beziehung Tyrosin-abgeleiteter Tetramsäuren

Das Auftreten von Bioaktivität bei natürlichen Tetramsäuren ist weit verbreitet und in der Regel stark abhängig von einer Acylierung in der 3-Position. Auch Macrocidin A (**60a**) zeigt potentiell interessante herbizide Eigenschaften.^[105] Da es sich hierbei aber um einen komplexen Naturstoff handelt, wäre es wünschenswert, seine Struktur, unter Erhaltung der Wirksamkeit möglichst weit zu reduzieren. Da bereits die Tyrosin-abgeleitete Tetramsäure **198** eine Substruktur von Macrocidin A darstellt, sollten ihre 3-Acyl-Derivate **197** und eine systematische Auswahl ihrer entschützten Derivate **194** bis **196** synthetisiert und auf Bioaktivität untersucht werden.



Schema 56: Retrosynthese einer Bibliothek Tyrosin-abgeleiteter 3-Acyl-Tetramsäuren: i) selektive Entschützung; ii) 3-Acylierung.

Fernziel war eine mögliche Ableitung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung durch Variation verschiedener Reste R^1 bzw. selektive Entschützung einzelner oder beider funktionellen Gruppen. Des Weiteren sollten die Feinheiten der 3-Acylierung von **198** nach Yoshii *et al.*^[110] untersucht werden, da diese je nach Tetramsäure-Grundkörper erfahrungsgemäß sehr starken Schwankungen unterworfen sein kann. Ein tieferes Verständnis oder zumindest empirische Erfahrungswerte wären von großem Interesse hinsichtlich der Anwendung des Yoshii-Protokolls in der Totalsynthese von Macrocidin A (**60a**).

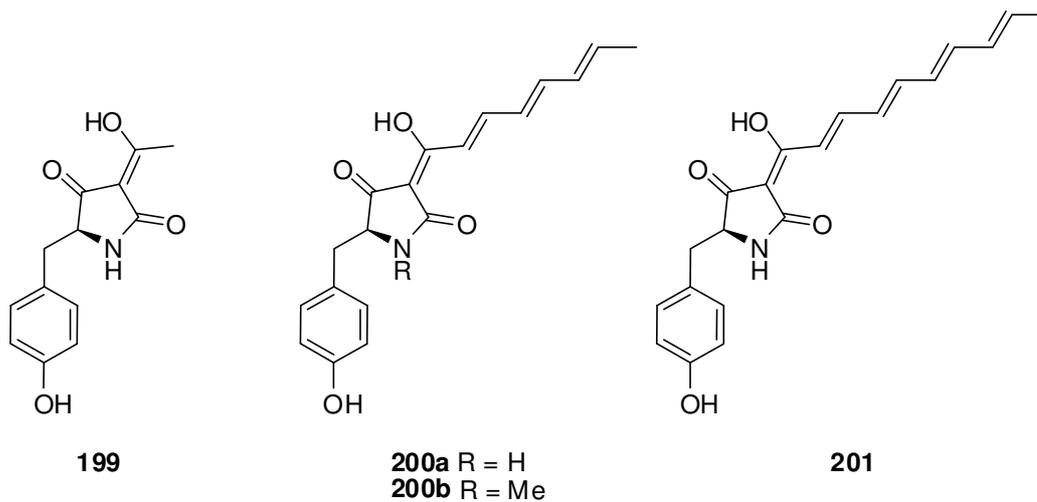
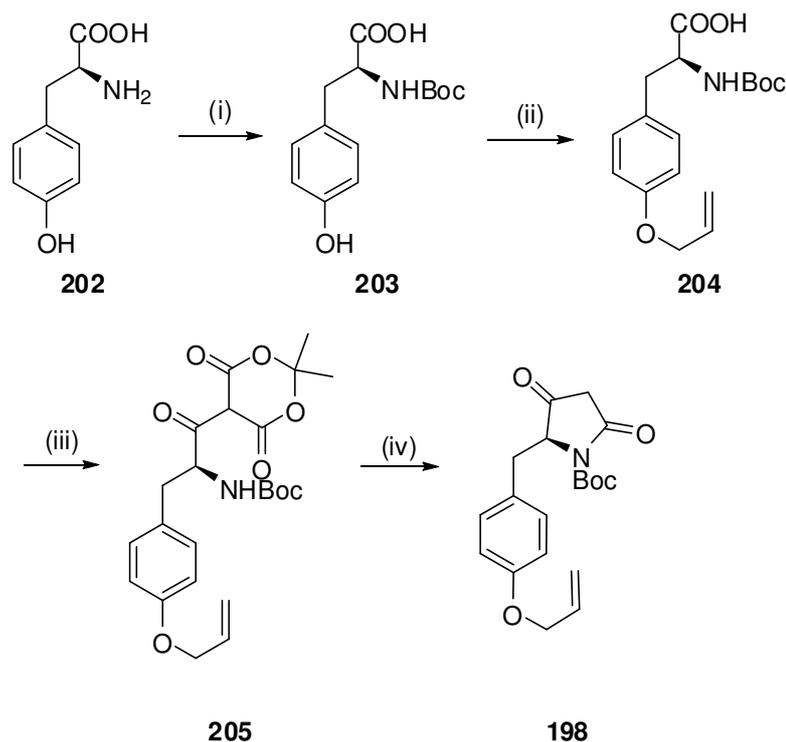


Abbildung 19: Aus *Leocarpus fragilis* isolierte, L-Tyrosin-abgeleiteter Tetramsäuren.

Ein zusätzlicher Anreiz für den Aufbau dieser Substanzbibliothek war die Tatsache, dass die aus den Myxomyceten *Leocarpus fragilis* isolierten und bis heute nur teilweise synthetisierten^[247] L-Tyrosin-abgeleiteter Tetramsäuren **199** bis **201**^[248] auf diesem Weg ebenfalls leicht zugänglich sein sollten.

5.1 Synthese einer Tyrosin-abgeleiteten Tetramsäure

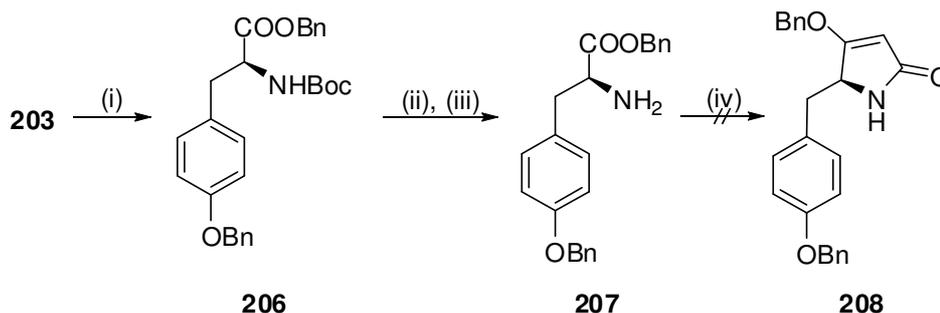
Tetramsäure **198** kann ausgehend vom kommerziell erhältlichen, zweifach geschützten Tyrosin-Derivat **204** in einer Stufe erhalten werden.^[183] Aus wirtschaftlichen Gründen wurden größere Mengen **198** aber auch nach Literaturmethoden,^[249,250] ausgehend von L-Tyrosin (**202**), über 3 Stufen hergestellt.



Schema 57: Synthese einer L-Tyrosin-analogen Tetramsäure **198**.

Reagenzien und Bedingungen: i) Boc_2O , NaOH, Dioxan/ H_2O 2:1, 16h, RT, 76 %; ii) Allylbromid, KI, KOH, DMSO/ H_2O 2:1, 27h, 60 °C, 98%; iii) DCC, DMAP, Meldrumsäure, CH_2Cl_2 , 16h, RT; iv) Ethylacetat, 2,5h, RF, 83% über 2 Stufen

Hierbei wird **202** zuerst Boc-^[249] und anschließend Allyl-geschützt.^[250] Nach Umsetzung mit Meldrumsäure unter Steglich-Bedingung^[183] erhält man zunächst das stabile Intermediat **205**, welches durch Erhitzen in die Zielverbindung **198** überführt werden kann. Dies erfolgt in exzellenter Ausbeute und liefert **198** ohne weitere Aufreinigung bereits analysenrein.

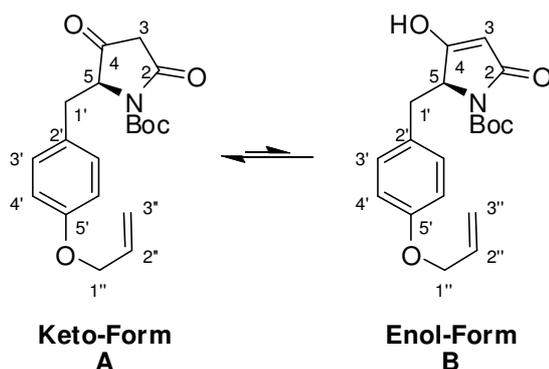


Schema 58: Alternative Synthese der L-Tyrosin-abgeleiteten Tetramsäure **208**.

Reagenzien und Bedingungen: i) BnBr, K₂CO₃, Aceton, 6h, 60 °C; ii) TFA, CH₂Cl₂, 2,5h RT; iii) Na₂CO₃, CH₂Cl₂/H₂O 1:1, 15 min RT; iv) **74**, THF, 20h, RF

Eine alternative Route (Schema 58) sollte ausgehend von **207**^[251] unter Verwendung von Ketenylditriphenylphosphoran (**74**) zum Benzyl-geschützten Tetramat **208** führen. Aufgrund ungelöster Probleme bei der Aufreinigung und der ausgezeichneten Ausbeuten bei Verwendung der Methode nach Jouin *et al.*^[183] (Schema 57) wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt.

Tetramsäure **198** zeigt bei NMR-spektroskopischen Untersuchungen einige für Tetramsäuren typische Phänomene,^[108,109] welche im Anschluss eingehend erläutert werden sollen. Diese beruhen auf dem in Schema 59 gezeigten Tautomeren-Gleichgewicht, welches stark vom jeweiligen Lösungsmittel abhängig ist.



Schema 59: Tautomere Formen der L-Tyrosin-abgeleiteten Tetramsäure **198**.

Bei ¹H-NMR-Messungen in CDCl₃ liegt erfahrungsgemäß eine Mischung von Keto-Form und Enol-Form (ca. 3:1) vor, wobei dies am Verhältnis der H-3 Protonen der Keto-Form zum Gesamtintegral der aromatischen oder ausgewählter allylischer Protonen bestimmt werden kann (Abbildung 20). Wird MeOH-d₄ als Solvent verwendet, ergibt sich ein völlig anderes Bild, da **198** vollständig in seiner Enol-Form vorliegt, was an der Abwesenheit der Signale im Bereich

5. Struktur-Wirkungs-Beziehung einiger Tyrosin analoger Tetramsäuren

von 2,20 bis 2,90 ppm zu erkennen ist. Allerdings wird auch für H-3 und H-4 der Enol-Form kein Signal beobachtet, da diese durch Austausch mit MeOH-d₄ vollständig deuteriert vorliegen (Abbildung 21). Dieses Phänomen lässt sich durch massenspektroskopische Untersuchungen beweisen (Abbildung 22) und ist durch Lösen in MeOH vollständig reversibel. Ähnliche Austausch-Phänomene treten auch bei 3-Acyl-Tetramsäuren auf. Diese werden in Kapitel 5.3.3 eingehender diskutiert.

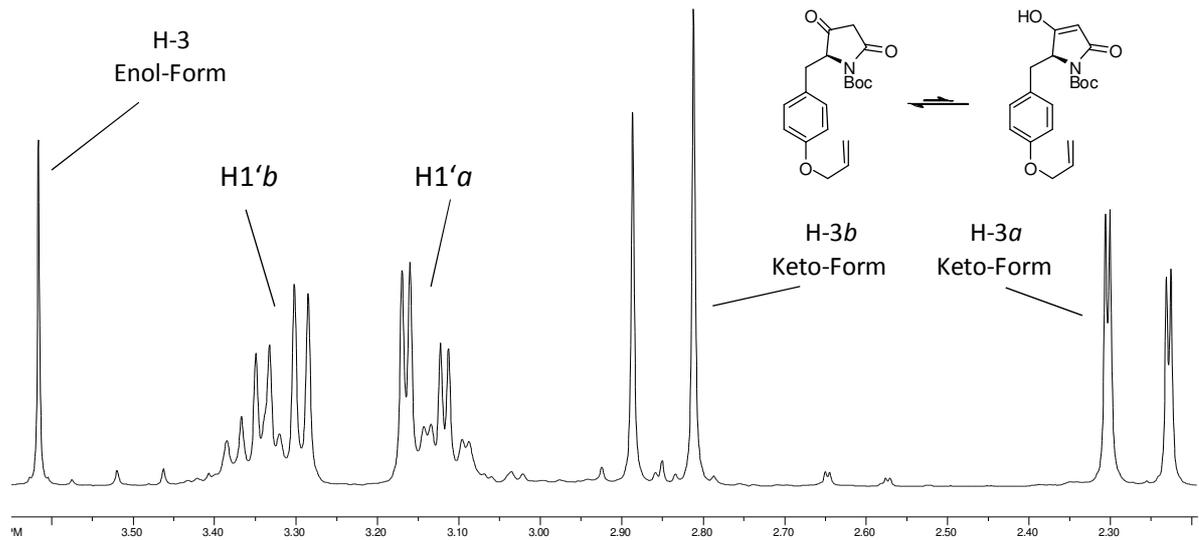


Abbildung 20: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR Spektrum von **198**, gemessen in CDCl₃ bei 300 MHz.

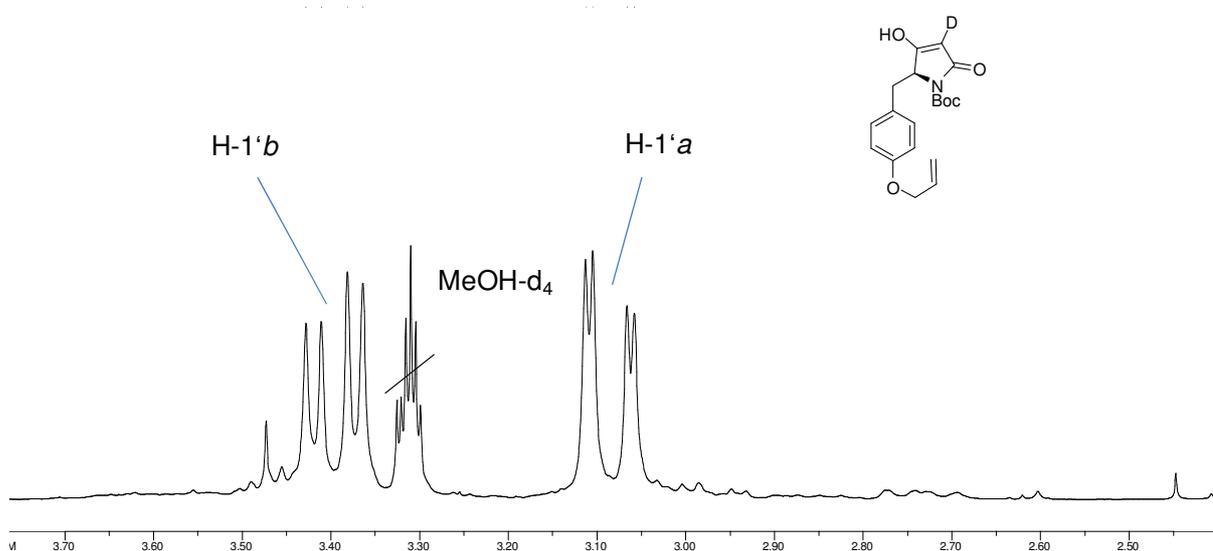


Abbildung 21: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR Spektrum von **198**, gemessen in MeOH-d₄ bei 300 MHz.

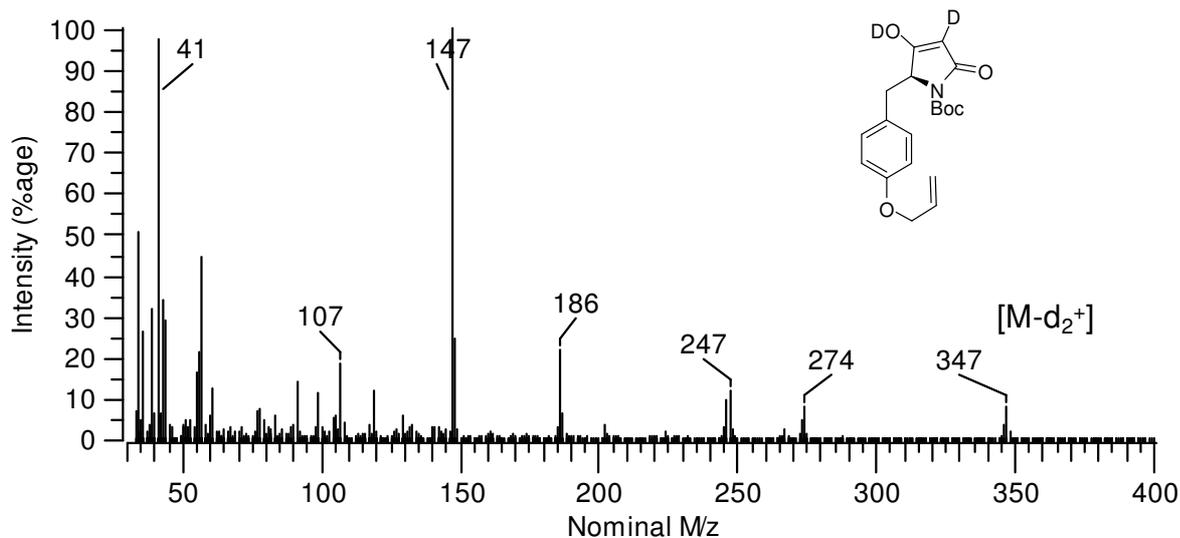
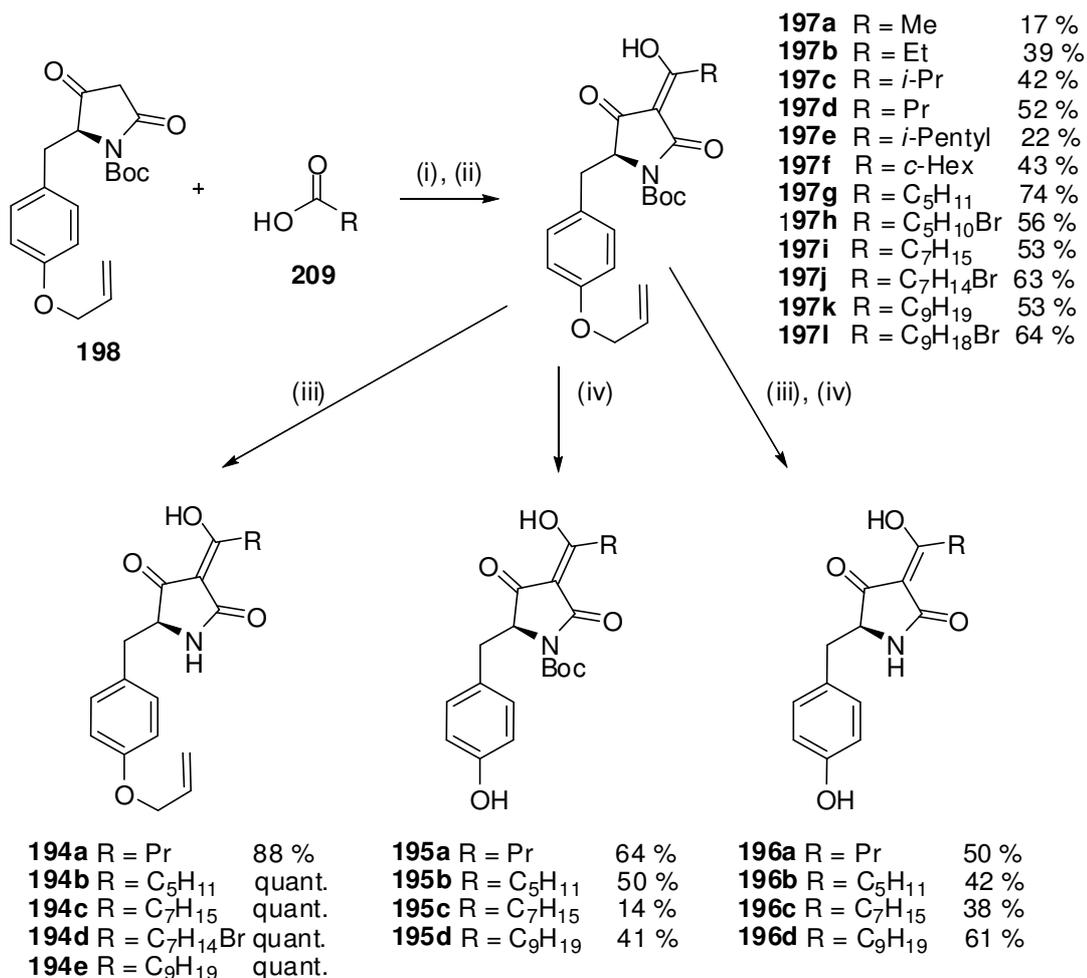


Abbildung 22: Massenspektrum der zweifach deuterierten Tetramsäure **198**.

Messungen in DMSO- d_6 führen ebenfalls zu gut interpretierbaren NMR-Spektren, da auch dort nur die Enol-Form, allerdings inklusive H-3, beobachtet wird. In der Regel wurde MeOH- d_4 für sämtliche NMR-Messungen von Tetramsäuren verwendet, da dieses sich wesentlich schonender und schneller entfernen lässt als DMSO- d_6 . Des Weiteren ist der Wassergehalt von kommerziellem DMSO- d_6 oft so hoch, dass ohne vorhergehende Trocknung im Bereich von ca. 3,40 bis 3,70 ppm keine Signale beobachtet werden können.

5.2 Synthese einer Bibliothek von Tyrosin-abgeleiteten 3-Acyl-Tetramsäuren

Basierend auf der Retrosynthese in Schema 56 wurde eine Bibliothek von 3-Acyl-Tetramsäuren **197** synthetisiert, deren Substanzen alle auf dem Tyrosin-analogen Tetramsäure-Grundkörper **198** basieren, aber in der Seitenkette flexibel substituiert werden können. Hierfür bietet sich das Protokoll nach Yoshii *et al.*^[110] an, da dieses theoretisch eine Acylierung mit den meisten Carbonsäuren zulässt.



Schema 60: Flexible Synthese einer Bibliothek von L-Tyrosin-abgeleiteter 3-Acyl-Tetramsäuren.

Reagenzien und Bedingungen: i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 1,5h, RT; ii) NEt₃, 16-24h RF; iii) TFA, CH₂Cl₂, 2h, RT; iv) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, THF/MeOH 5:1, 24h, RF

Die Schutzgruppen wurden orthogonal zueinander gewählt (Boc, Allyl), um eine selektive Entschützung der beide funktionellen Gruppen (Amid, Phenol) zu ermöglichen. Eine Abspaltung der Boc-Gruppe unter Verwendung von TFA führt zu den freien Amidin **194**, während eine Entschützung unter Palladium-Katalyse^[252] die freien Phenole **195** zugänglich macht. Eine Kombination beider Methoden liefert die voll entschützten Verbindungen **196**. Eine detaillierte Diskussion der einzelnen Reaktionen erfolgt in den jeweiligen anschließenden Kapiteln.

5.3 Besondere Eigenschaften von 3-Acyl-Tetramsäuren

Es sollte angemerkt werden, dass alle erhaltenen 3-Acyl-Tetramsäuren einige Besonderheiten aufweisen. Diese erschweren deren Handhabung teilweise merklich (NMR-Spektroskopie), bringen aber auch Vorteile mit sich (Chromatographie, Kristallisation).

5.3.1 Polarität / Säulenchromatographie von 3-Acyl-Tetramsäuren

Die Polarität der 3-Acyl-Tetramsäuren, bezogen auf ihre Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, stellt üblicherweise kein Problem dar. NMR-Messungen in CDCl_3 sind ohne weiteres möglich, wenn auch nicht empfehlenswert (aufgrund der wesentlich komplexeren Signale in den ^1H -Spektren). Gerade bei der Synthese der 3-Acyl-Tetramsäuren gemäß dem Yoshii-Protokoll ist es aufgrund des sich stöchiometrisch bildenden DHU sehr empfehlenswert, mit möglichst unpolaren Lösungsmitteln (ideal Et_2O , falls nötig CH_2Cl_2) zu extrahieren, da somit die Menge an DHU schon vor der säulenchromatographischen Reinigung merklich reduziert werden kann. Genauso ist das Lösen der Rohprodukte in *c*-Hexan / Essigester 1:1 für chromatographische Zwecke unkritisch. Im Kontrast hierzu zeigen die 3-Acyl-Tetramsäuren jedoch eine extrem hohe Affinität gegenüber Silicagel. Diese beruht auf ihrer sehr starken Neigung zur Komplex-Bildung mit zweiwertigen Metall-Kationen. Vermutlich bilden sich solche Metall-Chelate sofort, wenn die 3-Acyltetramsäuren (im Zuge der chromatographischen Aufreinigung) mit handelsüblichen Silicagel (Macherey-Nagel, Kieselgel 60, 63-200 μm) und den darin enthaltenen metallischen Verunreinigungen in Kontakt kommen.^[6] Dies führt dazu, dass die nun wesentlich polarerer Metall-Chelate nicht mehr mit den üblichen *c*-Hexan/Essigester Mischungen eluiert werden können. Hierin liegt der große Vorteil dieses Phänomens, da die bei der Yoshii-Methode anfallenden Verunreinigungen problemlos mittels *c*-Hexan/Essigester-Mischungen eluiert werden können, während das gewünschte Produkt auf der Säule verweilt. Zur kontrollierten Elution der 3-Acyltetramsäuren haben sich *c*-Hexan/EtOH Mischungen bewährt, wobei die protische OH-Funktion eine essentielle Rolle spielt (MeOH und IPA liefern ebenfalls gute Ergebnisse, aber aus Gründen der Toxizität bzw. Viskosität wurde EtOH verwendet.). Das Produkt fällt teilweise in zwei diskreten, fluoreszierenden Fraktionen gleicher Reinheit an. Vermutlich handelt es sich hierbei um die Komplexe der *Z/E*-Isomere der exocyclischen Doppelbindung (Massen-Verhältnis entspricht grob dem im ^1H -NMR beobachteten Isomeren-Verhältnis). Erfahrungsgemäß zeigt sich, dass der vorrangend beschriebene Effekt immer mehr abnimmt, je länger das verwen-

dete Silica-Gebinde geöffnet war, vermutlich aufgrund von Desaktivierung durch Wasseraufnahme aus Luftfeuchtigkeit. Deshalb empfiehlt es sich, das für die Chromatographie von 3-Acyl-Tetramsäuren verwendete Silicagel stets verschlossen zu halten bzw. vor der Verwendung durch Ausheizen im Vakuum zu aktivieren.

5.3.2 NMR-Spektroskopie von 3-Acyl-Tetramsäuren

Die nach der chromatographischen Aufreinigung an Silicagel erhaltenen 3-Acyl-Tetramsäuren sind in der Regel gelbe, amorphe Feststoffe, welche sich für NMR-spektroskopische Zwecke äußerst schlecht eignen (siehe Abbildung 23). Dies beruht auf der Tatsache, dass es sich bei diesen Verbindungen nicht um die freien Tetramsäuren, sondern um undefinierte Metall-Chelate (gebildet mit metallischen Verunreinigungen des Silicagels) ihrer Stammverbindungen handelt. Um die nach der chromatographischen Aufreinigung erhaltenen Metall-Komplexe in die freien 3-Acyl-Tetramsäuren zu überführen, hat sich folgende Methode bewährt.^[253] Das Metall-Chelat wird in Essigester (30 – 50 ml) gelöst und mit Na₂EDTA-Lsg. (30 ml, 0,05 M, pH 4,75) und H₂O (30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die weitestgehend metallfreien Stammverbindungen als orange, hoch viskose Öle. Diese lassen sich völlig normal NMR-spektroskopisch vermessen, wobei MeOH-d₄ bzw. DMSO-d₆ als Lösungsmittel verwendet werden sollte, da CDCl₃ zu schwer interpretierbaren ¹H-NMR-Spektren führt.

5. Struktur-Wirkungs-Beziehung einiger Tyrosin analoger Tetramsäuren

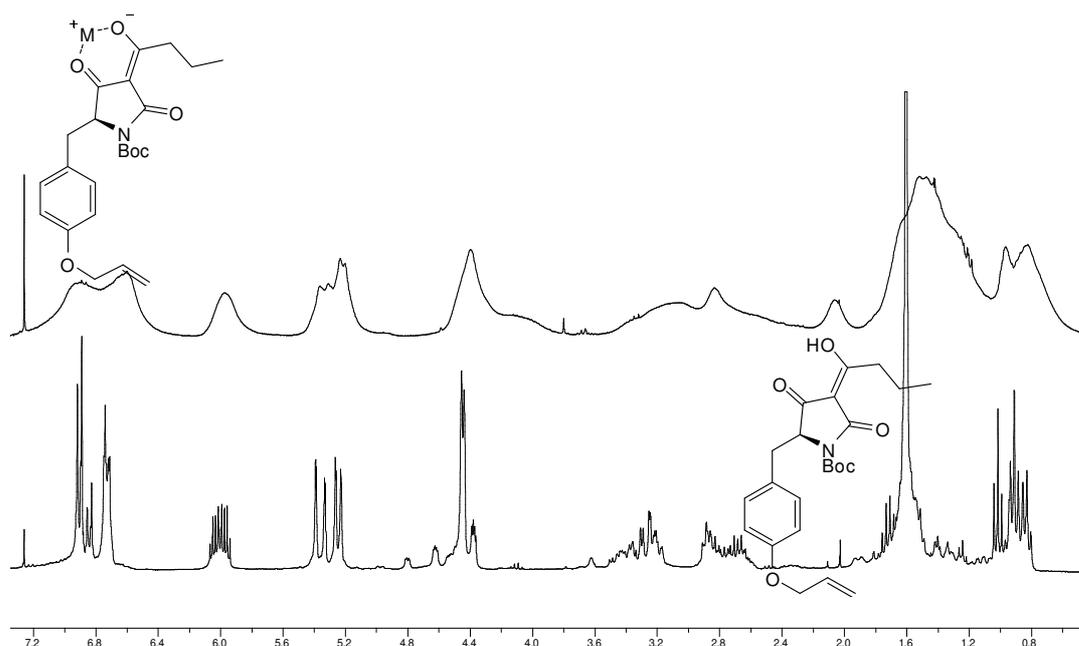
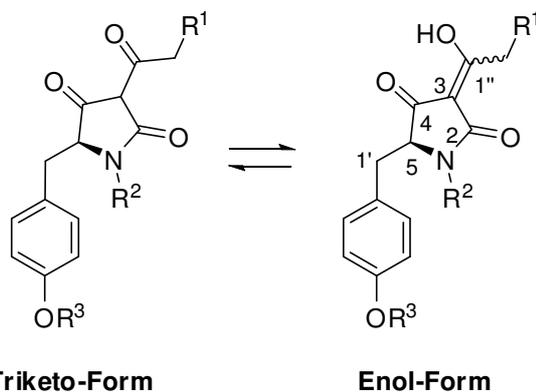


Abbildung 23: Einfluss von Metall-Chelaten auf die Auflösung von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 3-Acyl-Tetramsäuren (oben: als Metall-Chelat von **197d**; unten: freie Tetramsäure **197d**; jeweils gemessen in CDCl_3 bei 300 MHz).

Auch die metallfreien 3-Acyl-Tetramsäuren sind aus mehreren Gründen nicht unbedingt ideal für die NMR-Spektroskopie geeignet. Die Tatsache, dass die tautomeren Formen der Verbindungen per NMR-Spektroskopie zu verfolgen sind, ist seit langem bekannt.^[113,114] Durch die Verwendung von MeOH-d_4 als Solvent lassen sich die sichtbaren Tautomere auch auf ein erträgliches Maß reduzieren. Allerdings muss bei der Interpretation der Spektren stets die Möglichkeit des Auftretens von Tautomeren in Betracht gezogen werden.



Schema 61: Beobachtete tautomere Formen von Tyrosin-analogen 3-Acyl-Tetramsäuren **194** bis **197**.

Für die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten vollgeschützten Tetramsäuren **197** ($R^2 = \text{Boc}$, $R^3 = \text{Allyl}$) wird in den meisten Fällen ein Isomerenverhältnis der Exo-Enol-Form in einer Größenordnung von 2:1 bis 10:1 beobachtet (vgl. Abbildung 24).

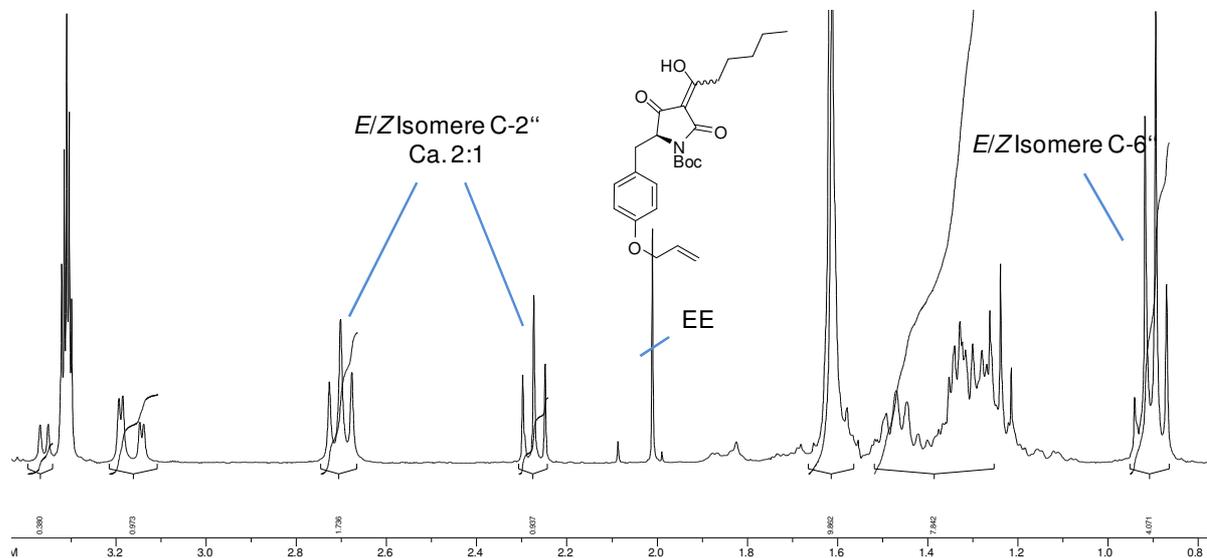


Abbildung 24: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der voll geschützten 3-Acyl-Tetramsäure **197g**, gemessen in MeOH-d_4 bei 300 MHz.

Für die Boc-entschützten Verbindungen **194** ($R^2 = \text{H}$) werden allerdings auch häufig *E/Z*-Verhältnisse von ca. 2:1 beobachtet, wobei eine exakte Zuordnung der Signale zu dem jeweiligen Isomer unmöglich ist. Die freien Phenole **195** ($R^3 = \text{H}$) liegen häufig in beachtlichem Maß in ihrer Tri keto-Form vor (Keto- / Enol-Form 3:1 bis 1:3), erkenntlich an einem Singulett bzw. Multipllett bei ca. 3,60 ppm im $^1\text{H-NMR}$ bzw. einem Signal bei ca. 71,5 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ (vgl. Abbildung 25).

5. Struktur-Wirkungs-Beziehung einiger Tyrosin analoger Tetramsäuren

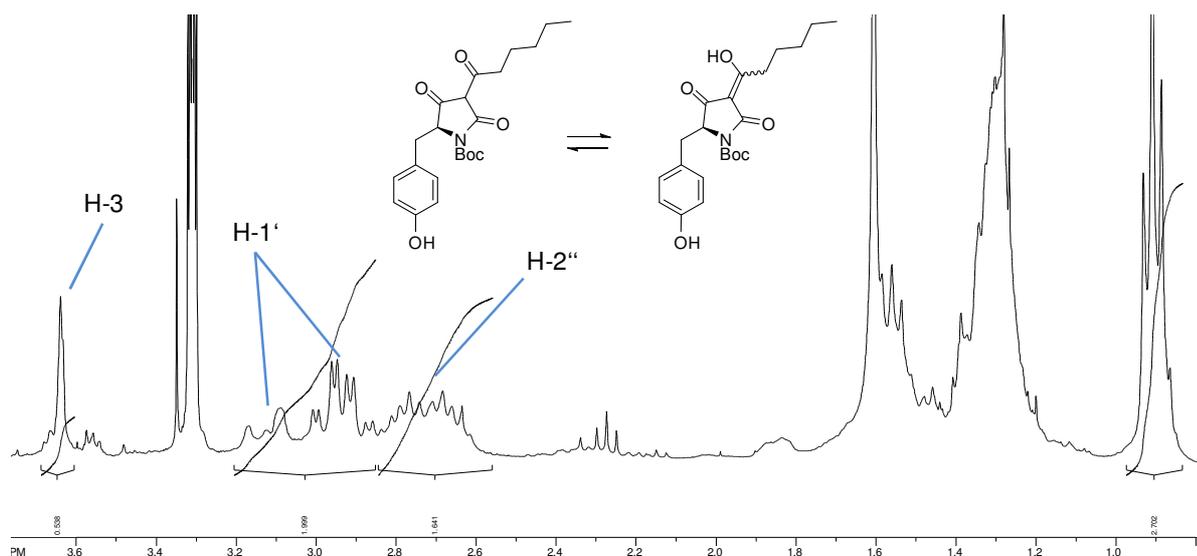


Abbildung 25: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR Spektrum der OH-entschützten 3-Acyl-Tetramsäure **195b**, gemessen in MeOH-d₄ bei 300 MHz.

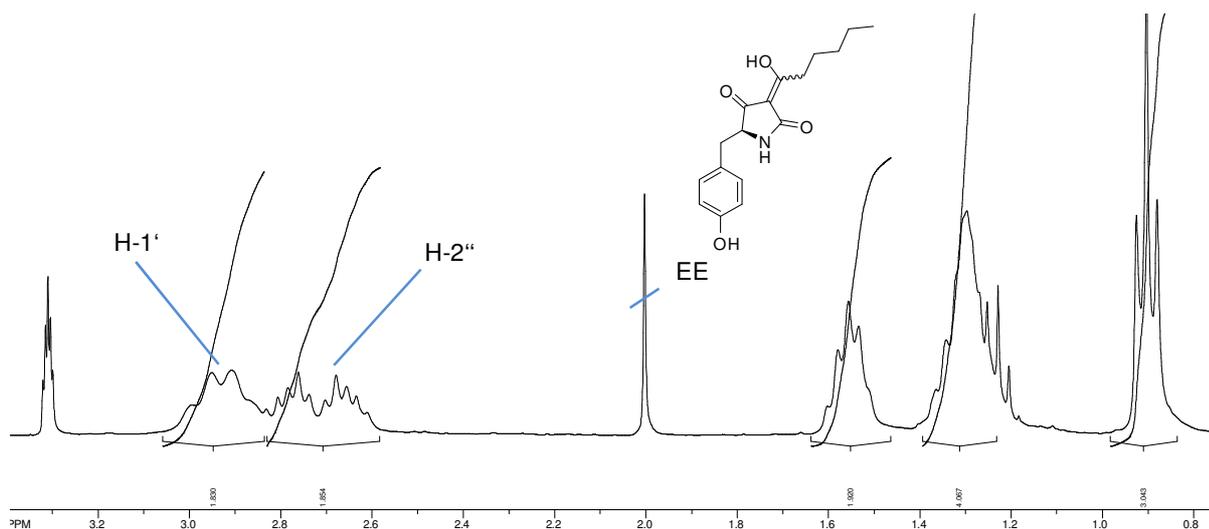


Abbildung 26: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR Spektrum der voll entschützten 3-Acyl-Tetramsäure **196b**, gemessen in MeOH-d₄ bei 300 MHz.

Die voll entschützten Verbindungen **196** neigen zu einem uneinheitlichen Verhalten von ausschließlich Keto- bis ausschließlich Enol-Form. Sie zeigen, ähnlich wie die nur Boc-entschützten Verbindungen **194**, eine starke Hochfeld-Verschiebung der H-1'-Protonen (vgl. Abbildung 26).

Bedingt durch die eben diskutierten Tautomerie-Phänomene sind ¹³C-NMR Messungen aller in dieser Arbeit behandelten 3-Acyl-Tetramsäuren deutlich erschwert. Auch wenn die Tautomere in ¹³C-NMR Spektren seltener beobachtet werden (oft nur die CH₂-Gruppen der Seitenkette) als in ¹H-NMR Spektren, so führt doch die Verteilung der Signal-Intensität eines jeden

Kohlenstoff-Atome auf alle seine tautomeren Formen zu einem ungewöhnlich schlechten Signal-Rausch-Verhältnis. Besonders wird dies bei allen quartären Kohlenstoffen, aber speziell bei den Carbonyl-Kohlenstoffen im Heterocyclus deutlich. Selbst Proben mit Konzentrationen von 100 mg/ml in MeOH-d₄ benötigen in der Regel 10 Stunden Messzeit, um brauchbare Spektren zu liefern. Gut aufgelöste JMOD-Messungen sind aus denselben Gründen kaum realisierbar (Abbildung 27).

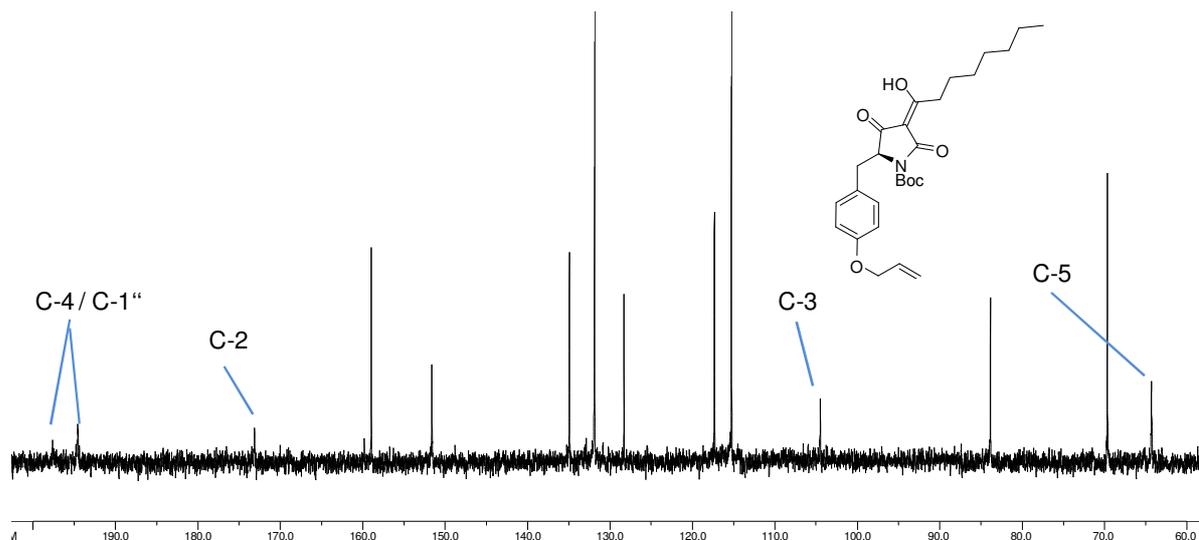


Abbildung 27: Ausschnitt aus dem Tieffeld Bereich eines "guten" ¹³C-NMRs der 3-Acyl-Tetramsäure **197i**, gemessen in MeOH-d₄ bei 75 MHz.

Bei sehr guten Messungen (24 bis 48 Stunden) sind die Kohlenstoffatome im Heterocyclus eindeutig als breite Signale zu erkennen; diese Signale sind im Experimentellen Teil mit einem für ¹³C-NMR Spektren unüblichen "br." gekennzeichnet. Dies trifft in der Regel auf C-2, C-3, C-4, C-5, C-1'' und C-2'' zu.

5.3.3 Massenspektrometrie von 3-Acyl-Tetramsäuren

Zusätzlich zu den bereits genannten NMR-spektroskopischen Phänomenen zeigen (vor allem entschützte) 3-Acyl-Tetramsäuren auch eine Besonderheit bei massenspektrometrischen Messungen. Bedingt durch die aciden Protonen an der Phenol- und Enol-Funktion erfolgt bei NMR-Messungen in MeOH-d₄ stets ein Austausch der Protonen gegen Deuterium. Zusätzlich ist vermutlich auch ein Austausch des Amid-Protons möglich. Werden die MS-Proben nun direkt aus den in MeOH-d₄ präparierten NMR-Proben entnommen, so wird dieser Austausch im Massenspektrum sichtbar (Abbildung 28).

5. Struktur-Wirkungs-Beziehung einiger Tyrosin analoger Tetramsäuren

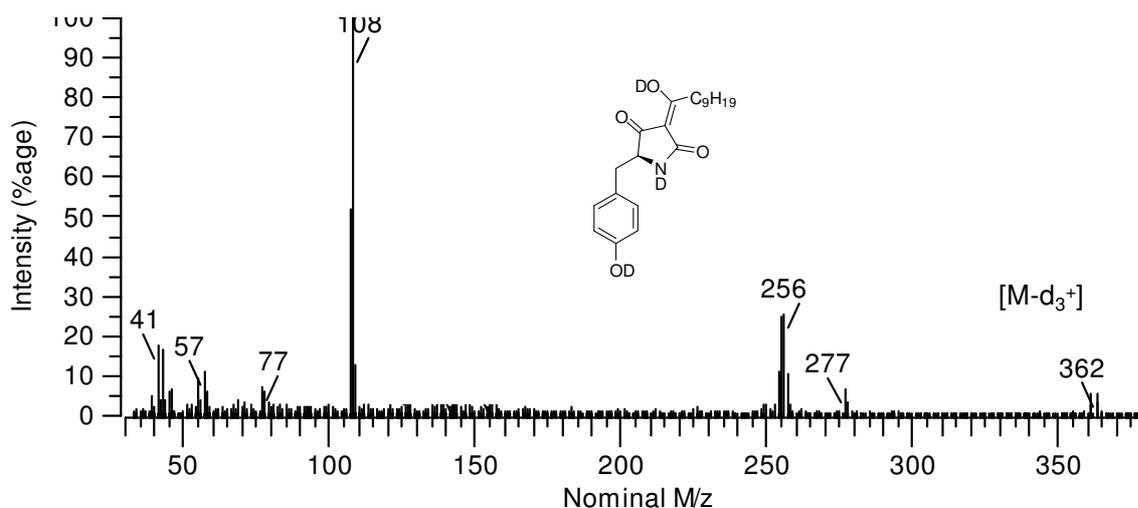


Abbildung 28: Massenspektrum der 3-Acyltetramsäure **196d** nach Probenpräparation in MeOH-d_4 .

Diese "Deuterierung" ist völlig reversibel, indem die Proben vollständig eingedampft und anschließend wieder in MeOH aufgenommen werden. Durch den Überschuss an Protonen erhält man die ursprüngliche Verbindung zurück, was auch im Massenspektrum verfolgt werden kann (Abbildung 29). Aus diesem Grund sollten MS-Proben grundsätzlich nicht in protonischen deuterierten Lösungsmitteln präpariert werden.

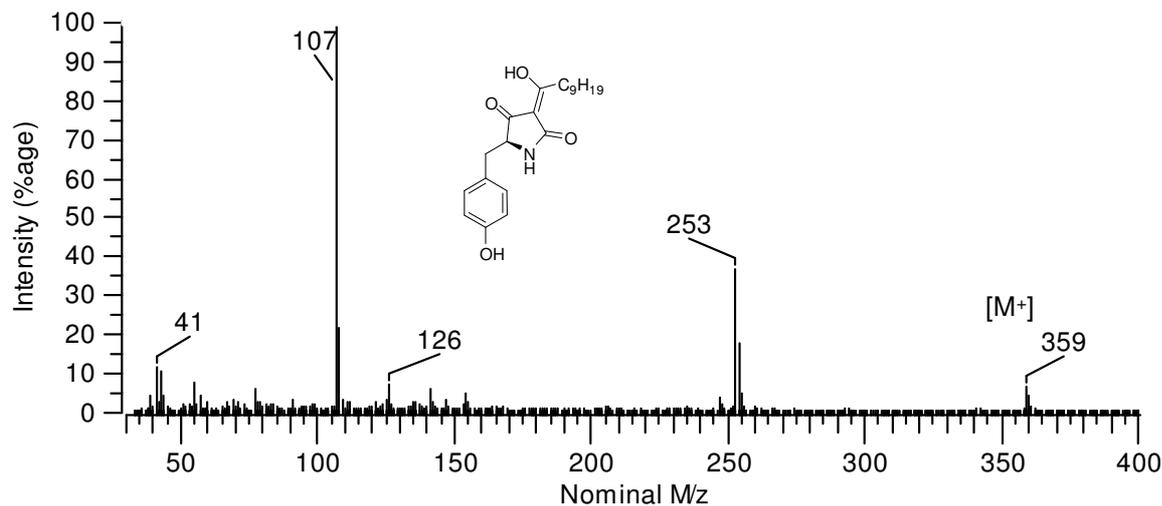
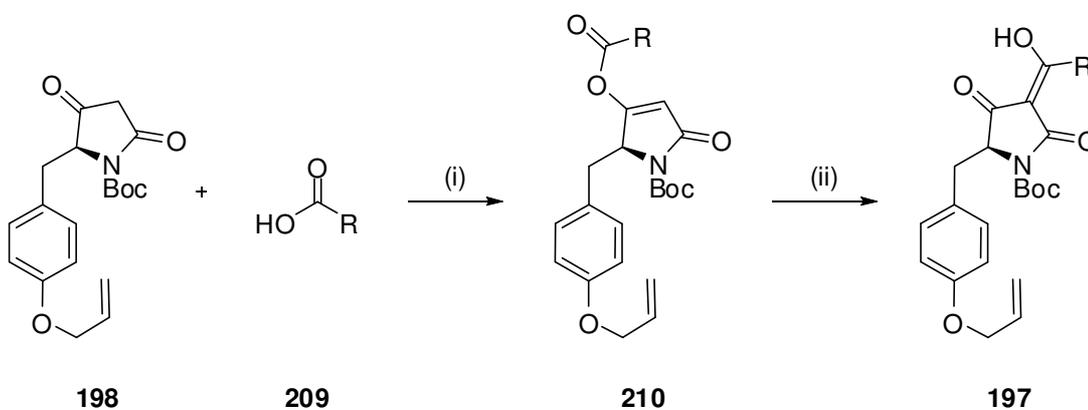


Abbildung 29: Massenspektrum derselben 3-Acyltetramsäure **196d** wie in Abbildung 28 (exakt gleiche Probe), nach Entfernen des MeOH-d_4 und erneutem Lösen in MeOH .

5.4 3-Acylierung einer Tyrosin-abgeleiteten Tetramsäure

Für eine effiziente nachträgliche 3-Acylierung von Tetramsäuren sind in der Literatur nur die Methoden nach Jones *et al.*^[109] und Yoshii *et al.*^[110] bekannt. Während erstere in $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ als Lösungsmittel durchgeführt werden muss, sind die Bedingungen bei der Variante nach Yoshii denen einer Steglich-Veresterung vergleichbar. Hinsichtlich der Tatsache, dass die hier optimierte Methode später auch in der Totalsynthese von Macrocidin A Anwendung finden sollte, schied die Jones-Acylierung an dieser Stelle aus. Die harschen, Lewis-sauren Bedingungen sind mit den hierfür benötigten Schutzgruppen nicht kompatibel.



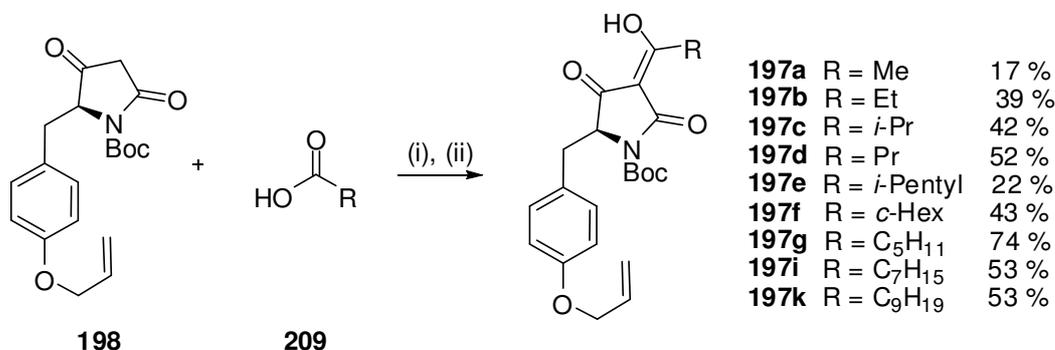
Schema 62: Einzelne Schritte der 3-Acylierung nach Yoshii *et al.*

Reagenzien und Bedingungen: i) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 1,5h, RT; ii) NEt_3 , 16-24h RF;

Der genaue Ablauf der 3-Acylierung nach Yoshii ist nicht eindeutig geklärt. Sicher ist aber, dass die durch DCC aktivierte Carbonsäure unter DMAP Katalyse zuerst *O*-Acyl-Verbindung **210** bildet, welche dann durch Zugabe von Triethylamin zur gewünschten 3-Acyl-Verbindung **197** umlagert. Die Bildung der *O*-Acyl-Verbindung lässt sich in der Regel gut per DC kontrollieren, da diese wesentlich unpolarer als die freie Tetramsäure ist. Im Gegensatz zu den Literaturbedingungen wurde die Umlagerung von **210** zu **197** statt bei RT immer unter Rückfluss durchgeführt, da anderenfalls innerhalb von 24 Stunden kein vollständiger Umsatz erzielt werden konnte.

5.4.1 3-Acylierung mit Alkyl-Carbonsäuren

Durch Anwendung des Yoshii-Protokolls ließen sich die vollgeschützten Tetramsäuren **197** in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten, wobei sich ein gewisser Trend in Abhängigkeit von der Kettenlänge abzeichnete.

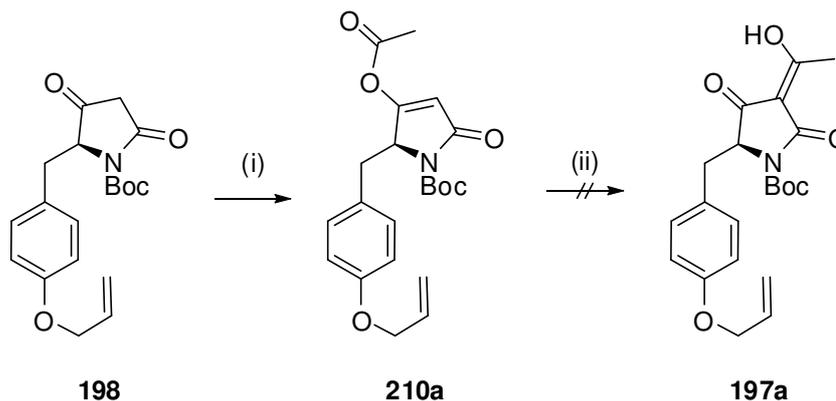


Schema 63: Synthese der 3-Acyl-Tetramsäuren **197a** bis **197i** unter Verwendung von Alkyl-Carbonsäuren **209**.

Reagenzien und Bedingungen: i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 1,5h, RT, ii) NEt₃, 16-24h RF

So lagen die Ausbeuten ab einer (linearen) Kettenlänge von sechs Kohlenstoff in der Regel zwischen 50 und 60 %. Wurde allerdings Essigsäure zur Acylierung herangezogen, welche den geschützten Precursor für Naturstoff **199** liefern würde, war die Ausbeute für **197a** mit 17% durchweg enttäuschend. Die naheliegende Vermutung, dass die Ergebnisse vom pKs der verwendeten Carbonsäuren abhängen, konnte an dieser Stelle nicht überprüft werden. Eventuell könnte dies aber durch Versuche mit perfluorierten Säuren gleicher Kettenlänge verifiziert werden.

Da die Acetyl-substituierte Tetramsäure **199** einen literaturbekannten Naturstoff^[248] darstellt, für welchen zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeiten noch keine Synthese bekannt war, sollten noch andere Möglichkeiten der Synthese untersucht werden. Der Versuch, **199** unter Jones-Bedingungen zu erhalten (BF₃×Et₂O, 20h RF), führte nur zur Zersetzung des Edukts und wurde nicht weiter untersucht. Stattdessen wurde **198** mit Acetylchlorid gezielt in die *O*-Acyl-Tetramsäure **210a** überführt, um an dieser Verbindung die Möglichkeiten einer Lewis-sauer katalysierten "Fries-Verschiebung" zu testen. Diese Methode wäre auch allgemein von Interesse, da immer wieder Fälle auftreten, bei denen das Yoshii-Protokoll überraschend versagt und so den Zugang zu manchen Klassen von Tetramsäuren unmöglich macht.



Schema 64: Versuch der Synthese von 3-Acetyl-Tetramsäure **197a** mittels Fries-Verschiebung.

Reagenzien und Bedingungen: i) Acetylchlorid, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 1,5h RT ii) Bedingungen siehe Tabelle 2

O-Acyl-Tetramsäure **210a** wurde für sämtliche Versuche als Rohprodukt eingesetzt, da eine Aufreinigung durch Säulenchromatographie ausschließlich die freie Tetramsäure **198** lieferte. Die Ergebnisse der einzelnen Lewis-Säuren sind in Tabelle 2 dargestellt.

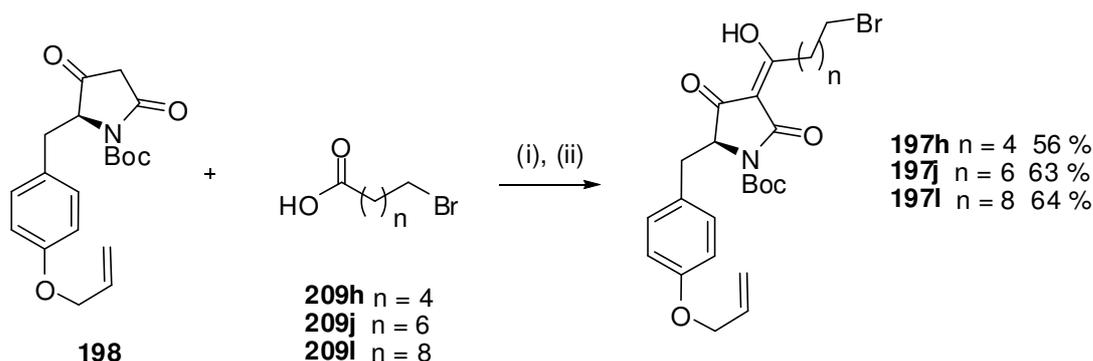
Tabelle 2: Umsetzung von *O*-Acyl-Tetramsäure **210a** mit verschiedenen Lewis-Säuren unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.

Lewis-Säure	Eq	Bedingungen	Ergebnis
ZnCl_2	2	MeCN , 16 h, RF	Boc-entschützte 198
$\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$	solvent	20 h, RF	Zersetzung
AlCl_3	5	CHCl_3 , 16 h, RF	Zersetzung
AlCl_3	1	CH_2Cl_2 , 21 h, RT	Boc-entschützte 198
AlCl_3	1,1	CH_2Cl_2 , 22 h, RF	Boc-entschützte 198

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sämtliche Versuche entweder zur vollständigen Zersetzung des Edukts führten oder Boc-entschütztes Edukt in sehr guten Ausbeuten zurückgewonnen wurde. Dieses Ergebnis war zwar nicht beabsichtigt, ist aber zumindest hinsichtlich der noch ausstehenden finalen Entschützung von Macrocidin A (**60a**) von Interesse. Nach diesen Ergebnissen wurden die Versuche bezüglich Verbindung **197a** eingestellt, da Walsh *et al.* dessen Synthese nach der Lacey-Dieckmann-Methode publiziert hatten.^[247] Abschließend lässt sich sagen, dass auf diesem Weg wohl kein alternativer Zugang zu 3-Acyl-Tetramsäuren möglich ist.

5.4.2 3-Acylierung mit ω -Bromocarbonsäuren

Da für die geplante Synthese von Macrocidin A ein terminales Bromid nötig ist, wurde die Yoshii-Reaktion auch auf ihre Kompatibilität mit ω -Bromocarbonsäuren **209h**, **209j** und **209i** überprüft. Es zeigt sich, dass die Bromid-Funktion ohne weiteres toleriert wurde. In der Regel waren die Ausbeuten sogar etwas höher als bei den entsprechenden Alkansäuren (Schema 65).



Schema 65: Synthese von ω -Bromo-3-Acyl-Tetramsäuren.

Reagenzien und Bedingungen i) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , 1,5h, RT; ii) NEt_3 , 16-24h RF

Trotz der eigentlich zufriedenstellenden Ausbeuten wurde versucht, die Synthese dieser Moleküle weiter zu optimieren, da sie wichtige Testsysteme für die Synthese von Macrocidin A darstellen. Hierfür wurde überprüft, ob eine verlängerte Reaktionszeit vor der Zugabe von Triethylamin (Abbildung 30 und Abbildung 32) bzw. der Einsatz von EDCI statt DCC (Abbildung 31) zu verbesserten Ausbeuten oder einer vereinfachten Aufreinigung führen könnte. Die Ergebnisse waren insofern überraschend, als die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zusätzlich zu den erwarteten jeweils 2 neue Signale aufwiesen. Diese sind in Abbildung 30 bis Abbildung 32 mit **A** und **B** gekennzeichnet. Während Triplet **B** noch ohne Weiteres durch die bekannte Neigung der 3-Acyl-Tetramsäuren zur Tautomerisierung^[113,114] erklärbar wäre, fällt eine Deutung des vermeintlichen duplizierten Dubletts **A** schwer. Die bei Verbindung **XX** (Abbildung 31) gemessene starke Tieffeld-Verschiebung von **B** im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zu 47,5 ppm (bestimmt via HSQC) anstatt der erwarteten 34,1 ppm ist ebenfalls schwer erklärlich. Da es sich trotz dieser widersprüchlichen NMR-Spektren um durch Säulenchromatographie aufgereinigte und gemäß DC-Analytik auch reine Substanzen handelte, wurden die Substanzen weiter umgesetzt. Sie lieferten dieselben Ergebnisse wie Edukte, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren die Signale **A** und **B** nicht aufwiesen. Somit liegt es trotzdem nahe, eine tautomere Form für die beiden Signale verantwortlich zu machen. Diese müssen, in welcher Form auch immer,

durch die ω -Bromo-Funktion hervorgerufen werden, da diese Phänomene bei anderen 3-Acyl-Tetramsäuren nicht beobachtet wurden. Möglicherweise handelt es sich um eine Wechselwirkung des Halogens mit einer der Oxo-Funktionen der Tetramsäure. Die dabei entstehende Ringgröße könnte evtl. auch ein Grund für die Unterschiede in der Signalintensität bei den einzelnen ω -Bromo-Tetramsäuren sein. Diese Vermutung müsste allerdings noch durch weitere Experimente, wie z.B. Variation der Kettenlänge und/oder des Halogens, bewiesen werden.

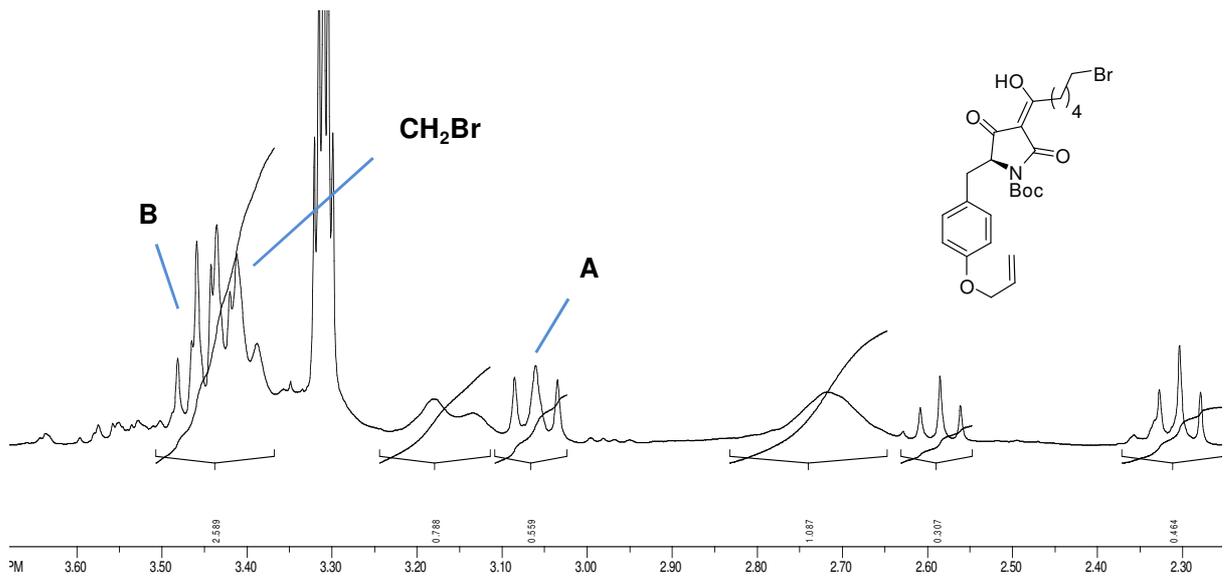


Abbildung 30: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-Acyl-Tetramsäure **197h**. In diesem Fall wurde die Reaktionsmischung vor Zugabe von NEt_3 20h bei RT gerührt. Gemessen in MeOH-d_4 bei 300 MHz.

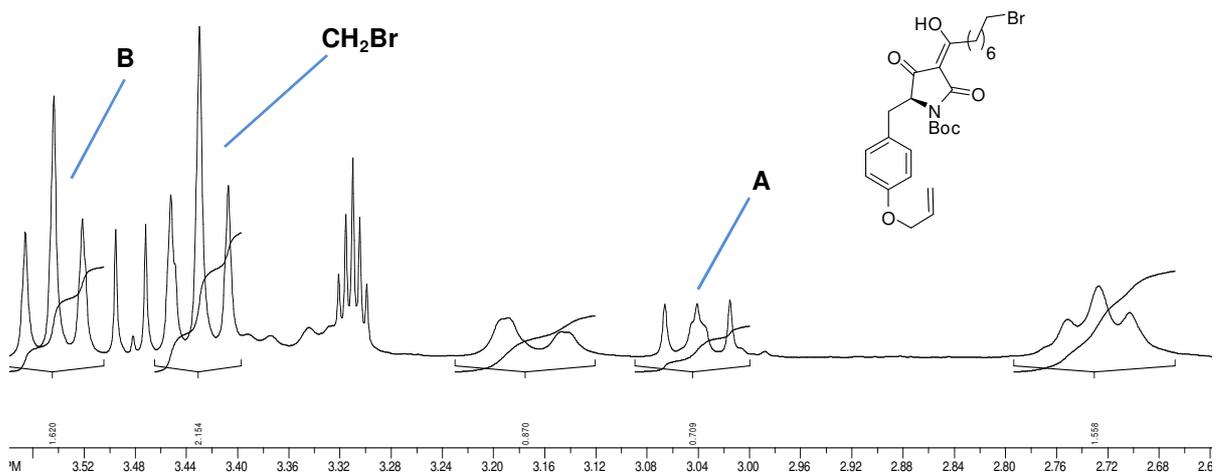


Abbildung 31: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 3-Acyl-Tetramsäure **197j**. Die Reaktion wurde wie im experimentellen Teil beschrieben durchgeführt, allerdings mit EDCl statt DCC . Gemessen in MeOH-d_4 bei 300 MHz.

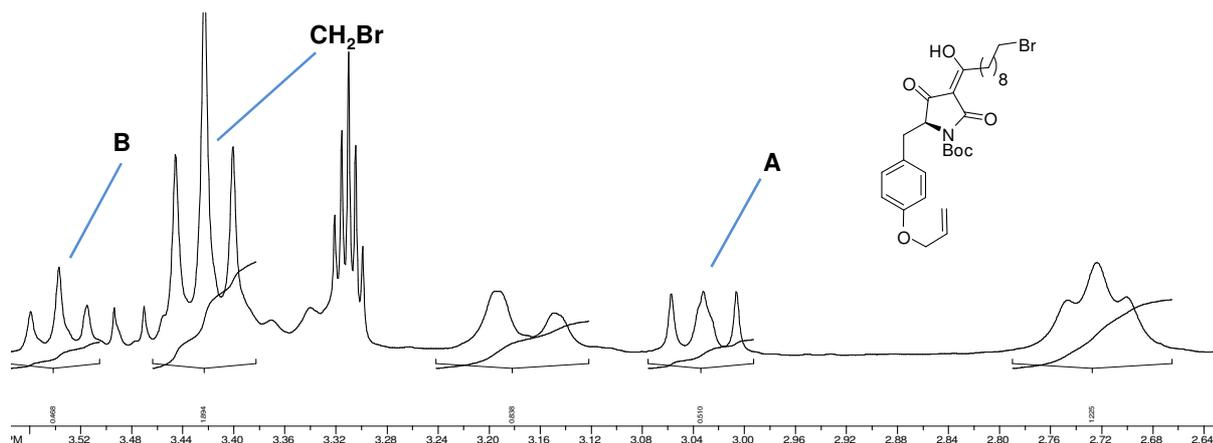
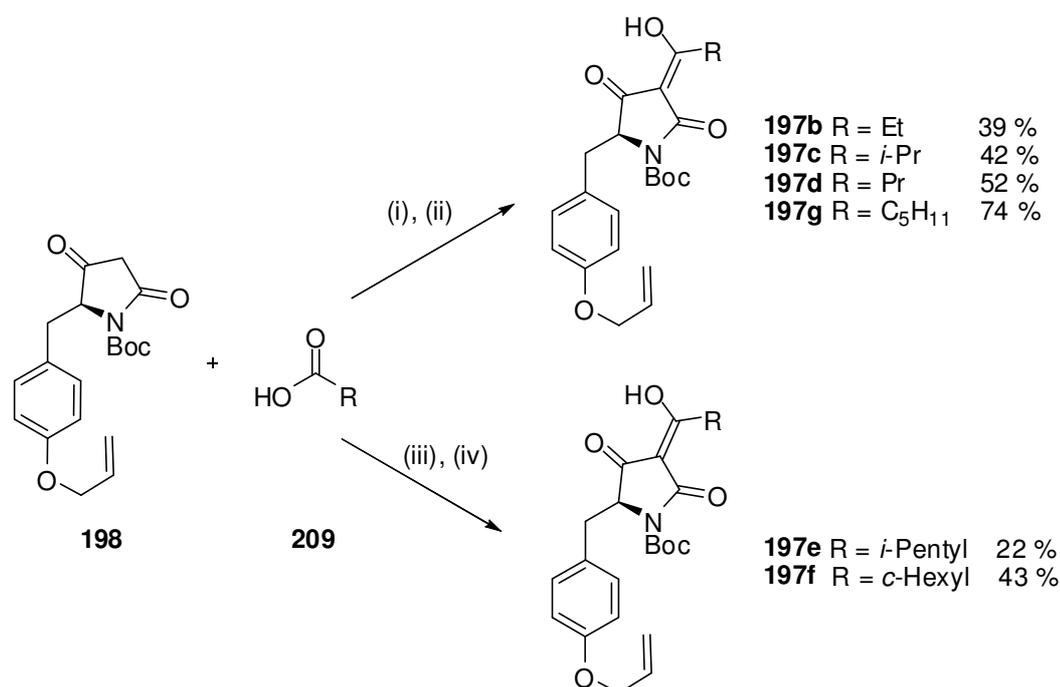


Abbildung 32: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von 3-Acyl-Tetramsäure **1971**. In diesem Fall wurde die Reaktionsmischung vor Zugabe von NEt₃ 20h bei RT gerührt. Gemessen in MeOH-d₄ bei 300 MHz.

Des Weiteren wäre es notwendig, die Möglichkeiten eines Einsatzes von EDCI statt DCC eingehend zu untersuchen. Die teilweise sehr mühsame Abtrennung von DHU durch Säulenchromatographie könnte durch das wasserlösliche Folgeprodukt von EDCI stark vereinfacht werden oder im Idealfall ganz entfallen. Um diese Möglichkeiten weiter zu untersuchen, würden sich allerdings Systeme ohne Halogen-Funktion in der Carbonsäure anbieten.

5.4.3 3-Acylierung mit Sekundären Carbonsäuren

Da für die Synthese von Macrocidin A die 3-Acylierung mit einer sekundären Carbonsäure erfolgen muss, wurde diese Substanzklasse speziell untersucht. Erste Versuche mit *iso*-Buttersäure **209c** zeigten prinzipiell dasselbe Bild wie im Fall der vergleichbaren Buttersäure **209d**. Um auch ein Modell für sterisch ungünstigere sekundäre Carbonsäure zu haben, wurden 2-Ethyl-Buttersäure **209e** und *c*-Hexyl-Carbonsäure **209f** verwendet.



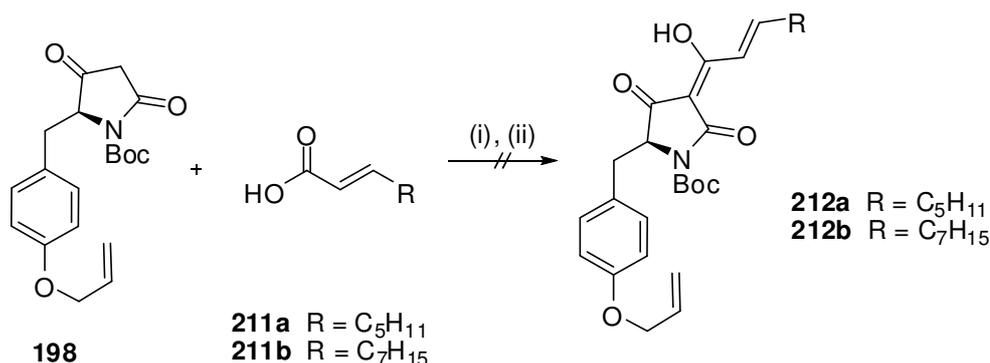
Schema 66: Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren unter Verwendung sekundärer Carbonsäuren.

Reagenzien und Bedingungen: i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 1,5h RT, ii) NEt₃ 20h RF, iii) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 20h RT; iv) NEt₃ 20h RF

Hier zeigte sich (DC-Kontrolle), dass nach 1,5 Stunden Reaktionszeit vor der Triethylamin-Zugabe nur ein Bruchteil von **198** zur entsprechenden *O*-Acyl-Verbindung **210** umgesetzt war. Erst durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 Stunden konnte ein kompletter Umsatz erreicht werden. Diese Bedingungen lieferten die sterisch stark gehinderten 3-Acyl-Tetramsäuren **197e** und **197f** in akzeptablen Ausbeuten, welche grob denen der vergleichbaren primären Carbonsäuren entsprechen.

5.4.4 3-Acylierung mit α - β -ungesättigten Carbonsäuren

Da drei der vier L-Tyrosin-analogen Naturstoffe in Abbildung 19 α - β -ungesättigte Carbonsäuren als Seitenkette tragen, sollte untersucht werden, ob diese ebenfalls erfolgreich via Yoshii-Protokoll zugänglich sind. Dies war fraglich, da bereits in der Originalliteratur^[110] die Ausbeuten für diese Verbindungen in der Regel deutlich geringer sind.



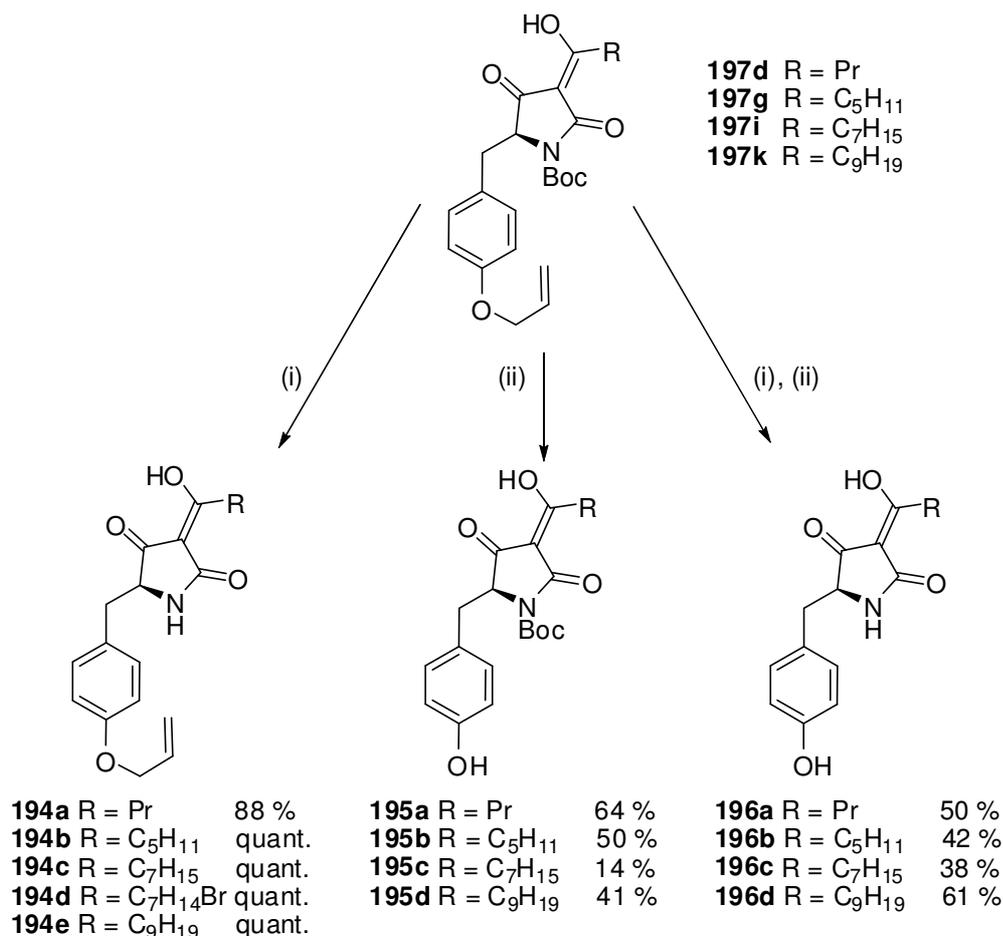
Schema 67: Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren unter Verwendung α - β -ungesättigter Carbonsäuren.

Reagenzien und Bedingungen: i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 1,5h, RT, ii) NEt₃, 16-24h RF

Es zeigte sich, dass die beiden kommerziell erhältlichen Testsysteme *trans*-Octensäure **211a** und *trans*-Decensäure **211b** unbefriedigende Ergebnisse lieferten (Schema 67). Während mit *trans*-Decensäure zumindest 27 % spektroskopische Ausbeute (gemäß ¹H-NMR) bestimmt werden konnten, wurde mit *trans*-Octensäure keinerlei Umsatz erzielt. Aufgrund dieser eindeutig negativen Ergebnisse wurden keine weiteren Versuche mit α - β -ungesättigten Carbonsäuren mehr durchgeführt.

5.5 Selektive Entschützung der 3-Acyl-Tetramsäuren

Von der Vielzahl der in Kapitel 5.4 synthetisierten 3-Acyl-Tetramsäuren sollte eine repräsentative Auswahl sowohl global als auch selektiv entschützt werden, um anhand dieser Verbindungen eventuell Hinweise auf eine Struktur-Wirkungsbeziehung erhalten zu können. Im Idealfall könnte somit ermittelt werden, welche der funktionellen Gruppen Einfluss auf die Cytotoxizität der Verbindungen hat (Schema 68).



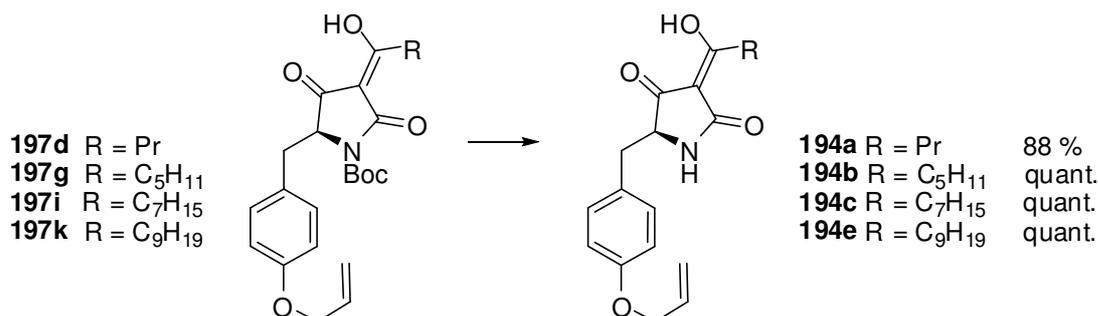
Schema 68: Globale und selektive Entschützung L-Tyrosin-abgeleiteter 3-Acyl-Tetramsäuren.

Reagenzien und Bedingungen: i) TFA, CH₂Cl₂, 2h, RT, ii) K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄ 2 mol%, THF/MeOH 5:1, 24h, RF

Die Wahl fiel auf die Alkyl-substituierten Verbindungen **197d**, **197g**, **197i** und **197k**, welche als Seitenkette die natürlichen Fettsäuren Buttersäure, Capronsäure, Caprylsäure und Caprinsäure tragen. Aus chemischer Sicht sind diese zuverlässig via Yoshii Protokoll^[110] zugänglich. Aus Sicht der biologischen Wirksamkeit stellen die natürlichen Fettsäuren allgemein eine naheliegende Wahl dar. Sie bieten zusätzlich die Möglichkeit, einen möglichen Einfluss der Kettenlänge auf die Cytotoxizität direkt zu verfolgen.

5.5.1 Selektive N-Entschützung

Die selektive N-Entschützung der 3-Acyl-Tetramsäuren **197d**, **197g**, **197i** und **197k** erfolgte nach üblichem Standard-Vorgehen zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen,^[254,255] im konkreten Fall durch überstöchiometrische Mengen TFA in einer CH₂Cl₂ Lösung (Schema 69).



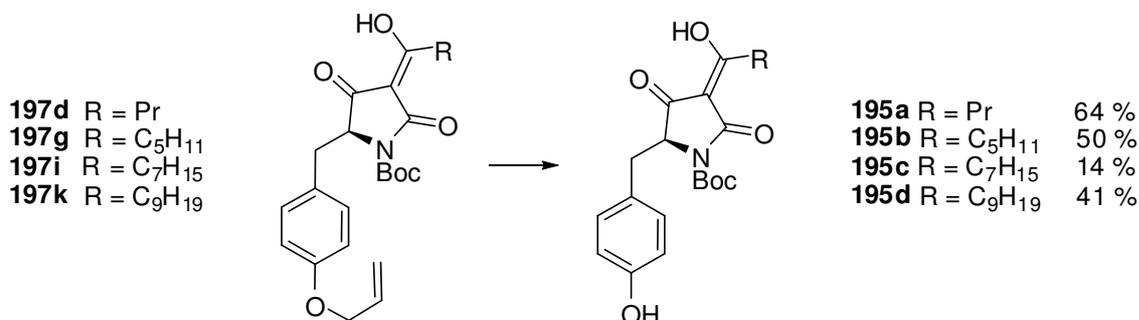
Schema 69: Selektive Boc-Entschützung L-Tyrosin analoger 3-Acyl-Tetramsäuren.

Reagenzien und Bedingungen: TFA, CH₂Cl₂, 2h, RT

Nach azeotropem Entfernen der überschüssigen TFA mittels Toluol erhält man direkt die freien Amide in meist quantitativen Ausbeuten.

5.5.2 Selektive O-Entschützung

Die selektive Entschützung der Phenol-Funktion erfolgte durch katalytische Abspaltung der Allyl-Gruppe unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin) Pd(PPh₃)₄. Hierfür wurde eine modifizierte Variante der Methode nach Thayumanavan *et al.* verwendet (Schema 70).^[252]



Schema 70: Selektive Allyl-Entschützung L-Tyrosin-abgeleiteter 3-Acyl-Tetramsäuren.

Reagenzien und Bedingungen: K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄ 2 mol%, THF/MeOH 5:1, 24h, RF

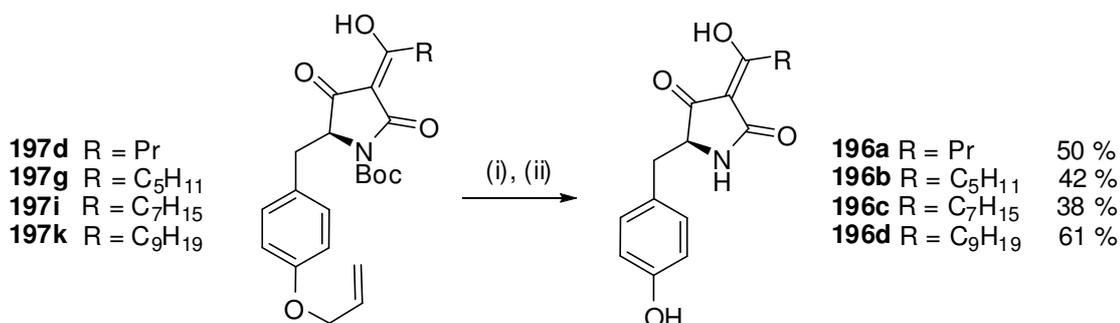
Anstatt einer Reaktionsführung in reinem Methanol wurde eine Mischung von THF/Methanol 5:1 verwendet, um eventuelle Löslichkeitsprobleme auszuschließen. Außerdem wurden die Reaktionen grundsätzlich 24 Stunden lang unter Rückfluss durchgeführt, da thermische Stabilität bei 3-Acyl-Tetramsäuren allgemein kein Problem darstellt und eine zuverlässige DC- oder GC-Analytik dieser Reaktion nicht möglich war. Ein besonderer Vorteil der erhaltenen, freien Phenole **195a** bis **195d** war, dass sich diese bereits mit 1M NaOH in die wässrige Phase

überführen lassen und somit eine Abtrennung aller organischen Verunreinigungen erlauben. Eine weitere Aufreinigung durch Säulenchromatographie war in keinem Fall nötig. Diese Art der Aufarbeitung könnte der Grund dafür sein, dass die Ausbeuten mit steigender Kettenlänge abnahmen. Da aber in diesem Fall der Fokus nur auf dem prinzipiellen Zugang zu den Verbindungen **195a** bis **195d** und nicht auf der Optimierung ihrer Ausbeute lag, wurde diese Tatsache in Kauf genommen. Letztlich wurden alle Verbindungen bis auf **195c** in vernünftigen, nicht optimierten Ausbeuten erhalten.

Mechanistisch erfolgt die Abspaltung der Allyl-Schutzgruppe vermutlich gemäß einer Tsuji-Trost-Reaktion,^[57,58] bei der das Phenolat als Abgangsgruppe fungiert. Das hierbei formal entstehende Allyl-Kation bildet einen η^3 -Komplex mit dem Palladium-Katalysator, welcher mit Methanol abreagiert und somit das Palladium wieder dem Katalyse-Zyklus zuführt. Alternative Methoden verwenden Nukleophile wie Morpholin^[256] oder Dimedon^[20] für diesen Schritt, was in diesem Fall allerdings nicht in Frage kam. Diese Reagenzien wären wohl inkompatibel mit den ω -Bromo-3-Acyl-Tetramsäuren **197h**, **197j** und **197l**, auf welche diese Methode später noch angewendet werden sollte.

5.5.3 Globale Entschützung

Zur Synthese der vollentschützten 3-Acyl-Tetramsäuren **196a** bis **196d** wurden die in Kapitel 5.5.1 und 5.5.2 vorgestellten Methoden nacheinander angewandt (Schema 71). In diesem Fall konnte allerdings trotz der Möglichkeit, die vollentschützten Verbindungen mittels 1M NaOH in die wässrige Phase zu überführen, nicht auf säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet werden. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass Butanon als organisches Lösungsmittel verwendet werden musste, welches sich in nicht unbeträchtlichen Mengen in der wässrigen Phase löst und somit teilweise organische Verunreinigungen verschleppt.



Schema 71: globale Entschützung L-Tyrosin-analoger 3-Acyl-Tetramsäuren.

Reagenzien und Bedingungen: i) TFA, CH₂Cl₂, 2h, RT, ii) K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄ 2 mol%, THF/MeOH 5:1, 24h, RF

Insgesamt konnten die vollentschützten Verbindungen **196a** bis **196d** in durchweg befriedigenden Ausbeuten (über zwei Stufen) isoliert werden. Des Weiteren lag auch in diesem Fall das Hauptaugenmerk nicht auf optimalen Ausbeuten, sondern einem schnellen und simplen Zugang zu den für die Zelltests benötigten Verbindungen.

5.6 Untersuchungen zur biologischen Aktivität

Von den in Kapitel 5.4 und 5.5 beschriebenen 3-Acyl-Tetramsäuren wurde eine repräsentative Auswahl von Dr. Randi Diestel am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig biologisch untersucht. Bei der Auswahl der Verbindungen lag das Hauptaugenmerk darauf, den Einfluss der variierenden Kettenlänge (von C4 bis C10) im Zusammenhang mit den unterschiedlichen funktionellen Gruppen zu untersuchen (Abbildung 33).

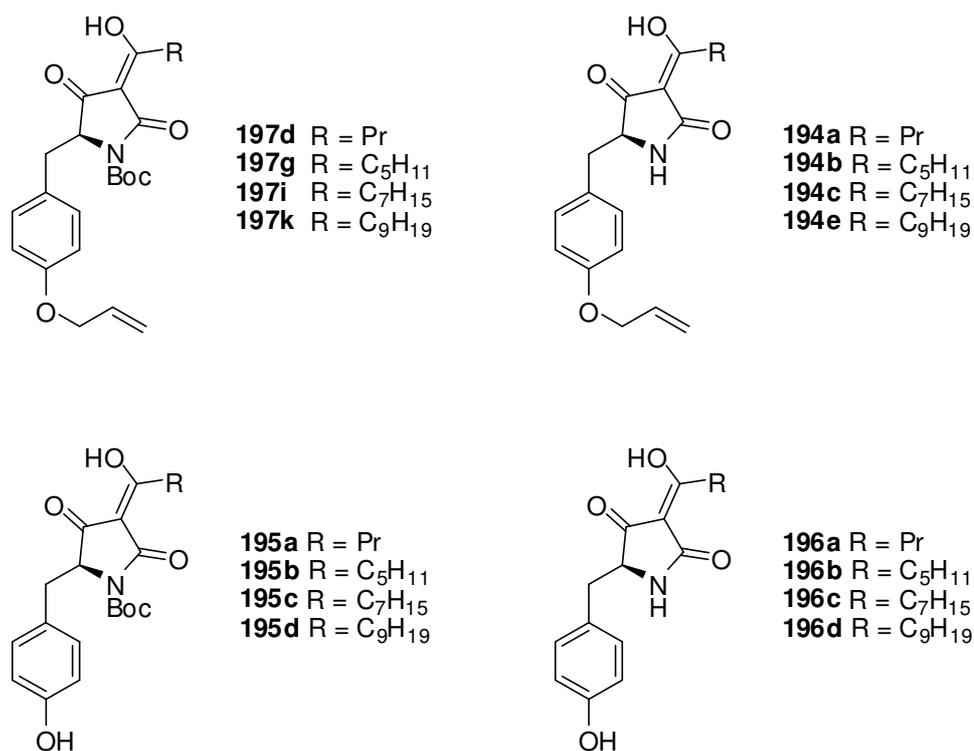
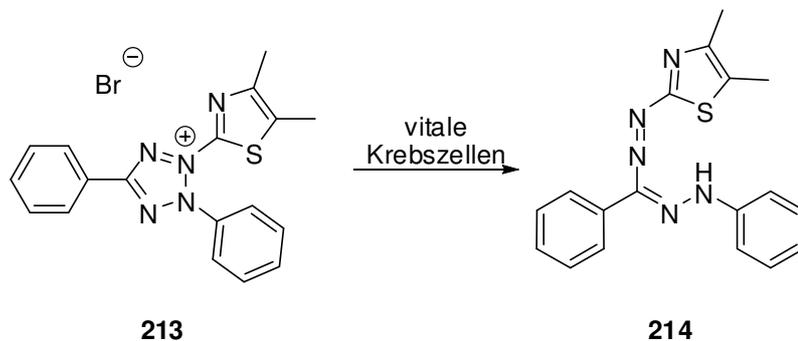


Abbildung 33: Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung mikrobiologisch untersuchte Verbindungen.

Hierfür wurden diese in allen möglichen Kombinationen selektiv bzw. global entschützt. Als Ziel sollte im Idealfall eine Struktur-Wirkungs-Beziehung bezüglich einer dieser Variablen abgeleitet werden können.

5.6.1 MTT-Tests

Die Cytotoxizität der 3-Acyl-Tetramsäuren (Abbildung 33) gegenüber Tumorzelllinien bzw. Mausfibroblasten wurde mittels MTT-Test^[257] ermittelt, mit Hilfe dessen sich die Anzahl an lebensfähigen Zellen nach Inkubation mit mutmaßlich antitumoralen Verbindungen spektroskopisch bestimmen lässt. Grundlage hierfür ist die Umwandlung des gelben MTT [3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] (**213**) in ein violette Formazan **214** durch mitochondriale Dehydrogenasen metabolisch aktiver Tumorzellen (Schema 72). Die einzelnen Verbindungen wurden jeweils an den Zelllinien A-498 (humaner Nierenkrebs), KB-3-1 (Gebärmutterhals-Karzinom), U-937 (Leukämie-Zellen) sowie L929 (Mausfibroblasten) getestet. Hierfür wurden die Zellen 120 Stunden bei 37 °C mit den potentiellen Wirkstoffen inkubiert, und anschließend die Absorption bei $\lambda = 595 \text{ nm}$ bestimmt. Zur Bestimmung des prozentualen Anteils an lebensfähigen Zellen, nach Inkubation mit den Testverbindungen, wird der Quotient aus der gemessenen Absorption (abzüglich Referenz) und dem Wert der Negativkontrolle gebildet. Die Substanzkonzentration, bei der nur noch 50% vitale Zellen im Vergleich zur Negativkontrolle sichtbar sind, wird als IC_{50} -Konzentration (μM) angegeben.



Schema 72: Intrazelluläre Umwandlung von MTT (**213**) in Formazan **214**.

Die in Tabelle 3 angegebenen Werte zeigen kein völlig einheitliches Bild, welches die Ableitung einer direkten Struktur-Wirkungs-Beziehung ermöglichen würde. Allerdings lässt sich ein gewisser Trend dahingehend erkennen, dass höhere Kettenlängen in der Regel in einer höheren Aktivität resultieren. So weisen innerhalb der vollgeschützten Verbindungen **197** jene mit C6- **197g** und C8-Seitenkette **197i**, bei den Boc-geschützten **195** jene mit C6- **195b** und C10-Seitenkette **195d** und sowohl bei den Allyl-geschützten **194** als auch bei den vollentschützten Verbindungen **196** jene mit C8- und C10-Seitenkette die niedrigsten IC_{50} -Werte auf. Zusätzlich fällt die stark abfallende Aktivität der vollentschützten Verbindungen

196 auf, welche eventuell auf deren hohe Polarität zurückgeführt werden kann. Diese könnte ein Passieren der Zellmembran erschweren und somit die intrazelluläre Konzentration dieser Substanzen reduzieren. Diese Überlegung deckt sich auch mit der Tatsache, dass unter den vollentschützten Verbindungen jene mit den längeren (**196c** und **196d**) und damit unpolareneren Seitenketten noch die vergleichsweise wirksamsten sind. Allgemein ist die Selektivität der Wirkung auf Tumorzellen im Vergleich zu den Mausfibroblasten allenfalls mäßig. Wobei die vollentschützten Verbindungen hier am meisten Potential aufweisen. Für weitere Versuche würden sich Derivate dieses Typs mit noch längeren Fettsäure-Seitenketten anbieten. Auch ungesättigte Fettsäuren könnten hierfür in Frage kommen.

5. Struktur-Wirkungs-Beziehung einiger Tyrosin analoger Tetramsäuren

Tabelle 3: Ergebnisse der MTT-Tests an den in Kapitel 5.4 und 5.5 synthetisierten 3-Acyl-Tetramsäure Derivaten: Alle IC₅₀-Werte sind in µM angegeben. Als Berechnungsgrundlage dient die Anzahl (Durchschnitt zweier paralleler Experimente) an lebensfähigen Zellen nach 120 h Inkubation bei 37 °C im Vergleich zu den Kontroll-experimenten (100%). Abkürzungen: Boc-Allyl = vollständig geschützt; Allyl = nur Allyl-geschützt; Boc = nur Boc-geschützt; nur Cn = voll entschützt; C4 bis C10 steht jeweils für die entsprechende Länge der Alkyl-Seitenkette.

Substanz	L-929	KB-3-1	A-498	U-937
	Mausfibroblasten	Zervixkrebs	Nierenkrebs	Leukämie
Stammverb. 198	>107	23	87	58
Boc-Allyl C4 197d	52	26	29	24
Boc-Allyl C6 197g	27	15	19	17
Boc-Allyl C8 197i	30	8,5	15	8
Boc-Allyl C10 197k	>74	44	20	13
Allyl C4 194a	41	16	13	70
Allyl C6 194b	64	29	26	15
Allyl C8 194c	22	7	12	22
Allyl C10 194e	25	8	13	14
Boc C4 195a	64	22	53	27
Boc C6 195b	50	17	32	22
Boc C8 195c	46	30	46	24
Boc C10 195d	15	5	14	7
C4 196a	>130	>130	>130	39
C6 196b	>40	>130	>130	76
C8 196c	22	45	54	60
C10 196d	22	45	64	72

5.6.2 Agar-Diffusions-Tests

Parallel zu den Cytotoxizitäts-Untersuchungen via MTT-Test wurden Agar-Diffusions-Tests durchgeführt, um die antibiotische Wirkung der 3-Acyl-Tetramsäure-Derivate zu ermitteln (Tabelle 4). Hierfür wurden mit den entsprechenden Mikroorganismen beimpfte Agar-Platten mit einem 6 mm großen, die entsprechende Verbindung tragenden (20 µl, 1mg/ml) Cellulose-Scheibchen bei 30 °C inkubiert. Nach 24 Stunden Inkubationszeit wurde die in Tabelle 4 angegebene Größe der Hemmhöfe bestimmt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Agar-Diffusions Tests an den in Kapitel 5.4 und 5.5 synthetisierten 3-Acyl-Tetramsäuren: Die Substanzen wurden auf 6 mm große Cellulose-Scheiben aufgebracht; sämtliche Angaben über die Größe der Hemmhöfe sind in mm und wurden nach 24 h Inkubation bei 30 °C bestimmt. Abkürzungen: Boc = nur Boc-geschützt; Allyl = nur Allyl-geschützt; C4 bis C10 steht jeweils für die entsprechende Länge der Alkyl-Seitenkette.

Bakterienstamm	Allyl C4	Allyl C6	Allyl C8	Boc C4	Boc C10
	194a	194b	194c	195a	195d
<i>E. coli tolC</i>	10	9	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	11	0	0	8
<i>Micrococcus luteus</i>	0	11	7	0	9
<i>Mycobacterium phlei</i>	8	11	8	8	9
<i>Candida albicans</i>	0	0	0	0	0
<i>Hansenula anomala</i>	–	–	–	0	0
<i>Aspergillus niger</i>	–	–	–	0	0
<i>Pythium debaryanum</i>	–	–	–	0	0

Alle in Tabelle 4 nicht aufgeführten 3-Acyl-Tetramsäuren zeigten keinerlei Wirkung. Insgesamt fällt auf, dass die vollentschützten Verbindungen **196**, ähnlich wie beim MMT-Test, aber auch die vollgeschützten Verbindungen **197** keinerlei Wirkung zeigen. Die wirksamste Substanzklasse stellen die Boc-entschützten Verbindungen **194** dar, zu welchen auch die mit Abstand aktivste Substanz **194b** gehört. Mit einem sichtbaren Effekt bei vier unterschiedlichen Stämmen zeigt diese auch die breiteste Wirksamkeit. Jede weitere Interpretation wäre rein spekulativ und müsste erst durch weitere Untersuchungen abgesichert werden.

5.6.3 Fluoreszenzfärbungen

Als alternative Möglichkeit, die Bioaktivität von Wirkstoffen qualitativ zu untersuchen, wurde die Beobachtung von Actinfilamenten bzw. Mikrotubuli mittels Fluoreszenzmikroskopie herangezogen. Hierfür wurden PtK2-Zellen (*Potorous tridactylis kidney cells*; Nierenzellen gewonnen aus der Beutelratte) mit 10 µg/ml der jeweiligen Substanz (entspricht 21 µM für **197i** bzw. 23 µM für **215a**) inkubiert, fixiert und letztlich angefärbt.

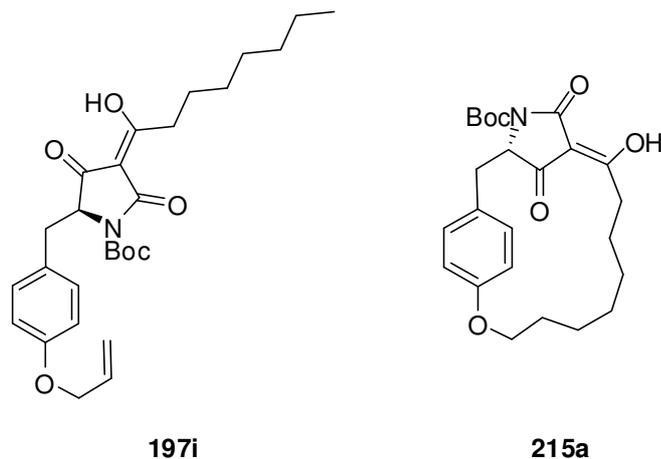


Abbildung 34: Für die Fluoreszenzfärbung verwendete 3-Acyl-Tetramsäuren.

Die folgenden Bilder zeigen deutliche, durch die Inkubation mit der jeweiligen Testsubstanz hervorgerufene Effekte auf die Struktur der PtK2-Zellen. So ist in der Negativ-Kontrolle (Abbildung 35) die Anzahl der Zellen allgemein höher und diese weisen "scharfe" Zellränder auf. In den mit **197i** bzw. **215** inkubierten Ansätzen (Abbildung 36 bzw. Abbildung 37) ist die Zellanzahl wesentlich geringer. Zusätzlich scheint die Zugabe der 3-Acyl-Tetramsäuren zu einer deutlichen Kontraktion der Zellen zu führen. Diese geht einher mit einem "Ausfransen" der Zellränder, was evtl. auf zurückbleibende Reste von Actinfilamenten bzw. Mikrotubuli zurückzuführen ist. Dies könnte als eine frühe Stufe der allgemein toxischen Effekte der Testsubstanzen interpretiert werden. Leider ist eine schlüssige und belastbare Deutung der Ergebnisse im Moment noch unmöglich, sodass weitere Untersuchungen in diese Richtung erfolgen sollten.

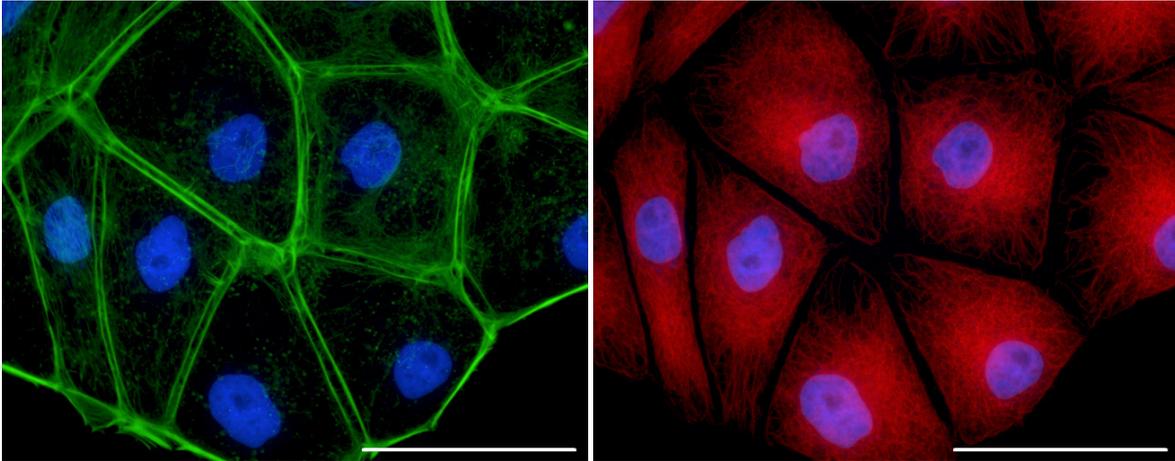


Abbildung 35: PtK2-Zellen, Negative-Kontrolle (MeOH); Actinfilamente grün, Mikrotubuli rot, Zellkerne blau, Maßstabsbalken = 50 μm .

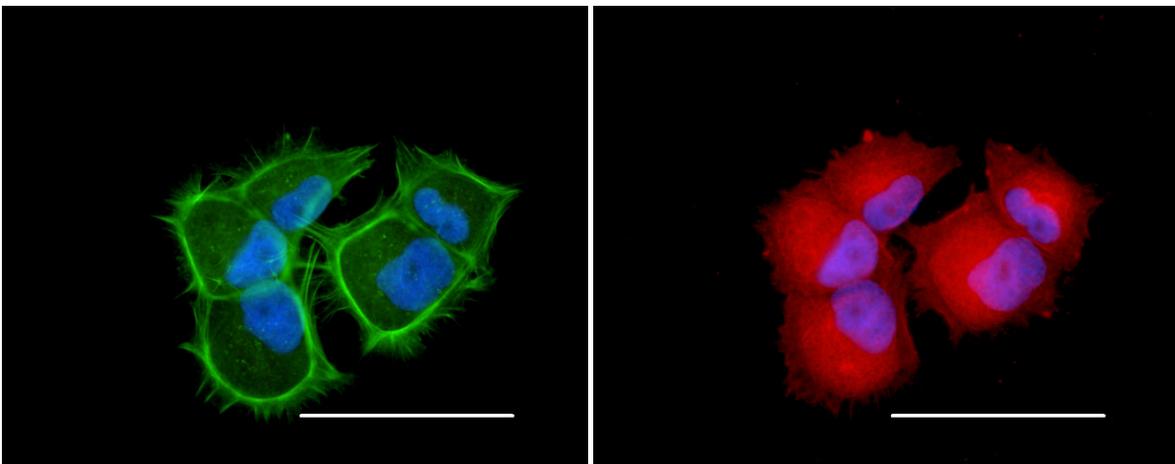


Abbildung 36: PtK2-Zellen nach der Behandlung mit **197i** (10 $\mu\text{g/ml}$ für 2 Tage); Actinfilamente grün, Mikrotubuli rot, Zellkerne blau, Maßstabsbalken = 50 μm .

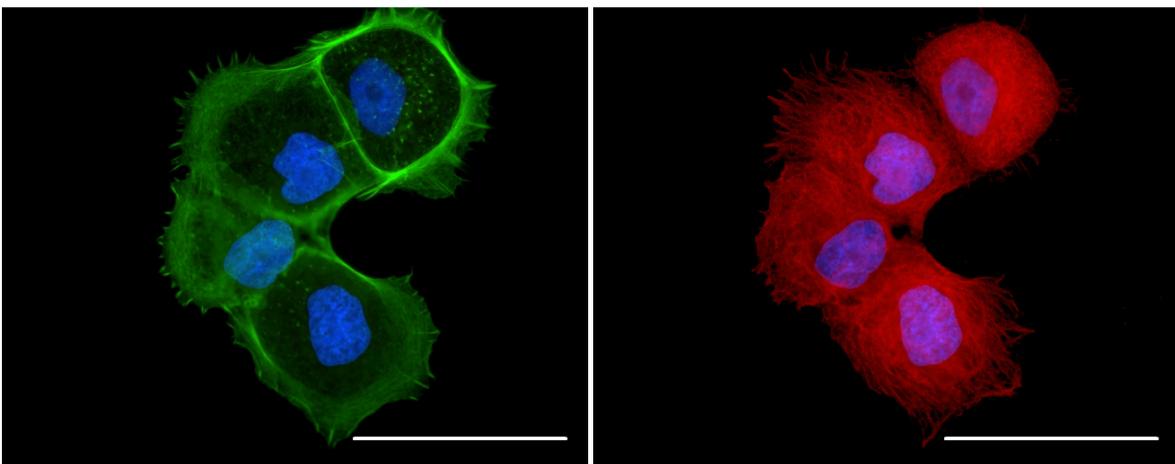


Abbildung 37: PtK2-Zellen nach der Behandlung mit **215a** (10 $\mu\text{g/ml}$ für 2 Tage); Actinfilamente grün, Mikrotubuli rot, Zellkerne blau, Maßstabsbalken = 50 μm .

6. Beiträge zur Totalsynthese von Macrocidin A

Ziel des in diesem Abschnitt beschriebenen Projekts war die Totalsynthese von Macrocidin A (**60a**) bzw. von dessen vereinfachtem Precursor Nor-Macrocidin A (**60c**). Die beiden makrocyclischen Tetramsäuren Macrocidin A (**60a**) und B (**60b**) sind die ersten und bisher einzigen Vertreter einer neuen Substanzklasse mit herbizider Wirkung.^[105]

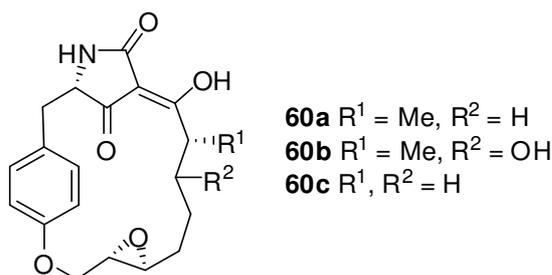
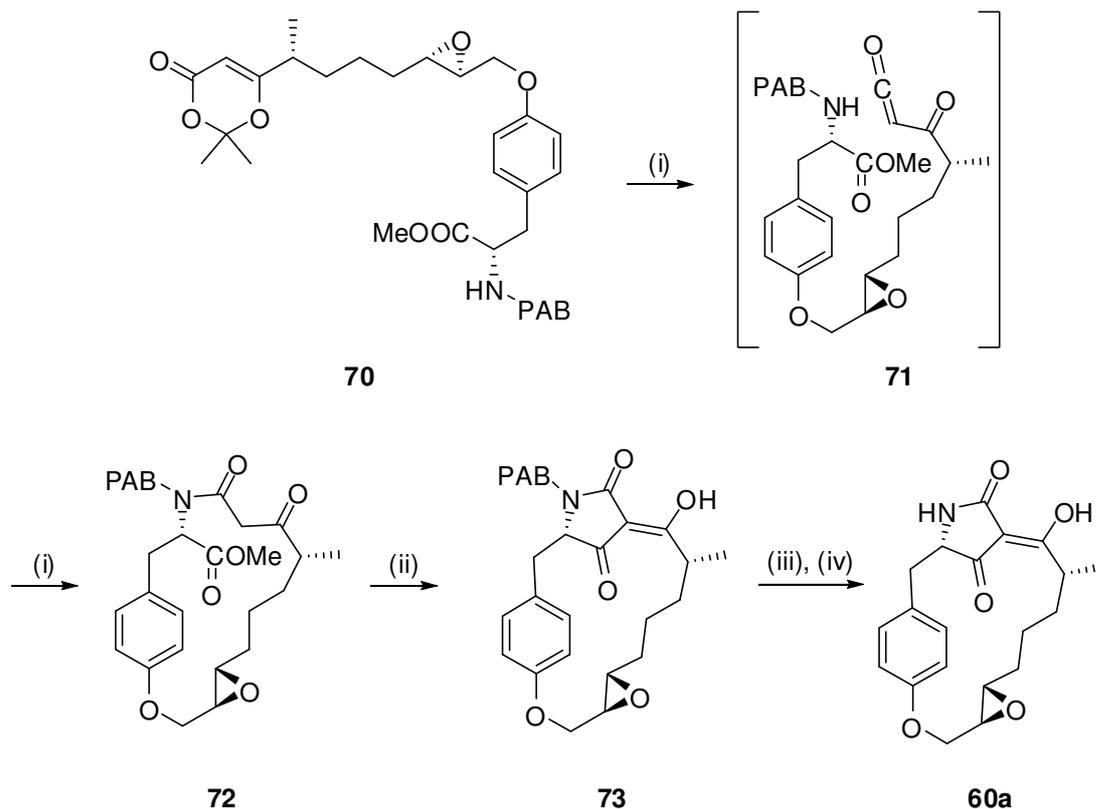


Abbildung 38: Struktur-Formel von Macrocidin A (**60a**), B (**60b**) und Nor-Macrocidin A (**60c**).

Ihr Potential als Leitstruktur für eine neue Klasse von Herbiziden macht eine Totalsynthese dieser Substanzfamilie besonders reizvoll. Diese Aspekte sowie einige andere exemplarische makrocyclische Tetramsäuren und deren Totalsynthesen wurden bereits in Kapitel 2.1.4 im Detail behandelt.

6.1 Bekannte Synthesen von Macrocidin A

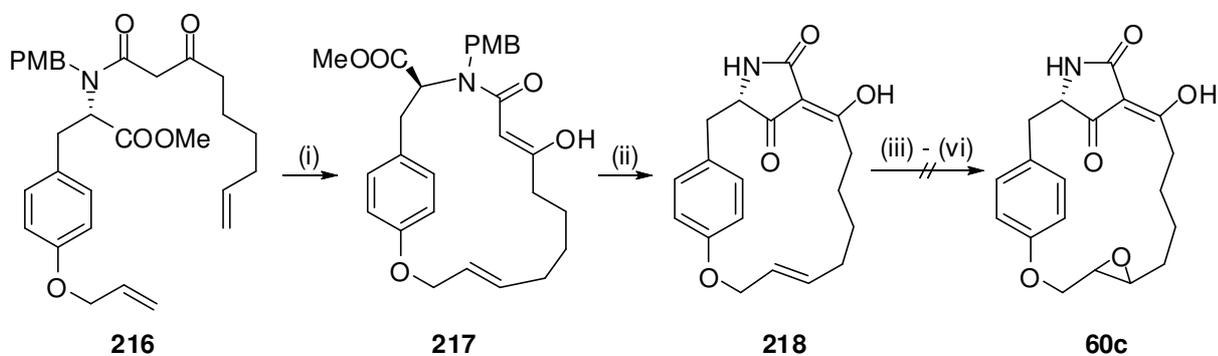
Zu Beginn dieses Jahres gelang Pfaltz *et al.* die erste Totalsynthese von Macrocidin A (**60a**) sowie die Bestimmung von dessen absoluter Konfiguration.^[107] Schlüsselschritte dieser Synthesestrategie waren der Aufbau von Buildingblock **70** durch eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion (Schema 73), welcher thermisch via Keten-Intermediat **71** in das Makrolactam **72** überführt wurde. Die anschließende Lacey-Dieckmann-Cyclisierung lieferte Tetramsäure **73**, aus welcher nach Entschützen **60a** erhalten wurde. Der Schwachpunkt dieser Syntheseroute liegt in der Tatsache, dass die labile Epoxid-Funktion sehr früh eingeführt werden muss, was im späteren Verlauf für große Probleme sorgt. So waren eine temporäre Überführung des Epoxids in das entsprechende Iodhydrin und anschließend ein erneuter Ringschluss notwendig. Anderenfalls war die stereoselektive Hydrierung zur Einführung des letzten Stereozentrums in **70** nicht ohne Zersetzung des Epoxids möglich.



Schema 73: Totalsynthese von Macrocidin A (**60a**) nach Pfaltz *et al.*^[107]

Reagenzien und Bedingungen: i) Toluol, 2h, RF, 86%; ii) KOtBu, *t*-BuOH, THF, 0,5h, RT, 87%; iii) H₂, 10% Pd/C, MeOH, THF, 2h, RT; iv) DDQ, H₂O, THF, 0,5h, RT 78% über 2 Stufen; PAB = *p*-Azidobenzyl

Bereits 2006 waren Ramana *et al.* mit ihrer Synthesestrategie für Nor-Macrocidin kurz vor Erreichen der Zielverbindung gescheitert.^[106] Ausgehend vom über Dioxenon-Chemie aus einem Tyrosin Derivat erhaltenen Buildingblock **216** erfolgte die Makrocyclisierung zu **217** mittels RCM (Schema 74). Eine Lacey-Dieckmann-Cyclisierung führte anschließend zur makrocyclischen Tetransäure **218**.



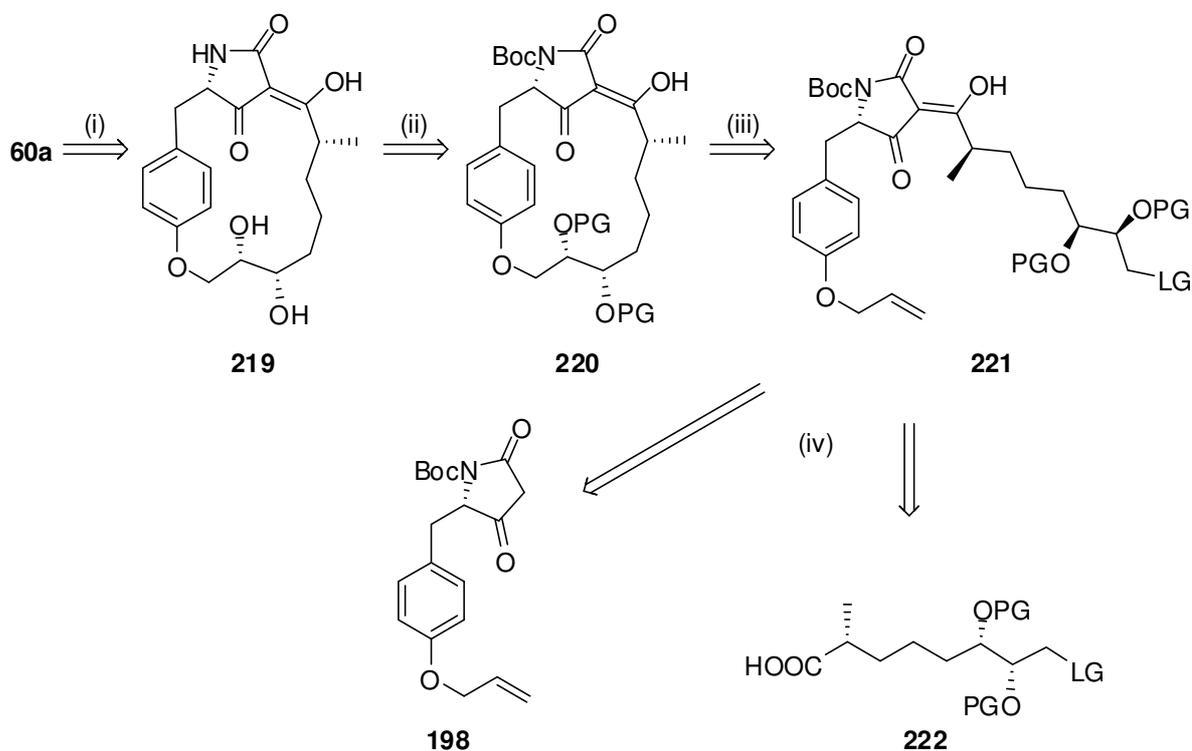
Schema 74: Versuch der Synthese von Nor-Macrocidin (**60c**) gemäß Ramana *et al.*^[106]

Reagenzien und Bedingungen: i) Grubbs 1. Generation 10 mol%, CH_2Cl_2 , 36h, RF, 63%; ii) $\text{KO}t\text{Bu}$, $t\text{-BuOH}$, 0,5h, RT, 56%; iii) MCPBA, iv) Oxone®, v) H_2O_2 , vi) Sharpless Epoxidierung

Allerdings konnte die abschließende Epoxidierung zu **60c** mit keinem gängigen Reagenz erreicht werden. Sämtliche Versuche führten letztlich zu Rückgewinnung oder Zersetzung des Edukts. Überraschenderweise versäumten es Ramana *et al.* an dieser Stelle, die Möglichkeit einer zweistufigen enantioselektiven Epoxidierung mittels AD-Mix^[258] und anschließendem Ringschluss zum Epoxid^[259] zu testen.

6.2 Retrosynthese von (Nor-) Macrocidin A

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Ramana *et al.*^[106] und Vorarbeiten aus unserer eigenen Gruppe^[260,261] wurde die in Schema 75 und Schema 76 gezeigte Retrosynthesestrategie entwickelt. Kern dieser Strategie ist eine konvergente Synthese des zentralen Buildingblocks **221** aus der Tetramsäure-Einheit **198** und einer Carbonsäure (Seitenkette) **222**.



Schema 75: Retrosynthese von Macrocidin A (**60a**).

i) Epoxidierung des Diols; ii) globale Entschützung; iii) Ringschluss; iv) 3-Acylierung nach Yoshii

Diskussion der jeweils sinnvollen und letztlich zielführenden Schutzgruppen-Strategie findet in den anschließenden Kapiteln statt.

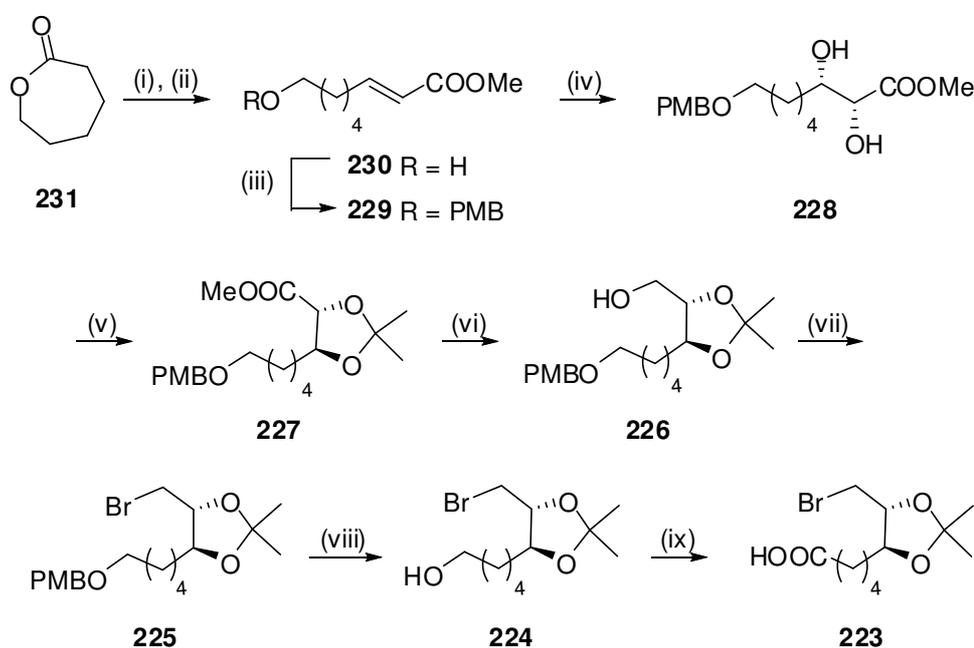
6.3 Synthese der Seitenkette von Nor-Macrocidin A

Aufgrund der Ergebnisse von Ramana *et al.*^[106] war klar, dass eine direkte Einführung der Epoxid-Funktion in Gegenwart der 3-Acyl-Tetramsäure nicht möglich ist. Wahrscheinlich erfolgt im Fall der von Ramana beschriebenen Zersetzung eine Oxidation des C-3-Kohlenstoffs zum Alkohol. Die Alternative, das Epoxid auf einer früheren Stufe in einem geeigneten Seitenketten-Buildingblock einzuführen, wurde in der Bachelorarbeit von Marc-André Schneider untersucht.^[261] Hier zeigte sich allerdings, dass die Labilität der Epoxid-Funktion anschließende Reaktionen sehr erschweren bzw. unmöglich machen würde. Als Lösung für diese beiden bekannten Probleme sollte die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless *et al.* dienen.^[258] Sie ermöglicht die enantioselective Überführung einer *trans*-Doppelbindung in den korrespondierenden *syn*-Diol. Dieser ist wesentlich stabiler als eine Epoxidfunktion, kann aber auf einer späteren Stufe in eben diese überführt werden. Dies gelingt mit einer Methode nach Sharpless und Kolb unter Retention der beiden Stereozentren.^[259] In Schema 77 ist die finale Synthese der für Nor-Macrocidin A benötigten Seitenkette abgebildet. Die Entwicklung der einzelnen Stufen sowie die verwendete Schutzgruppen-Strategie werden im Anschluss im Detail diskutiert.

Die Synthese des α - β -ungesättigten Esters **230** gelingt durch Kombination zweier Literaturvorschriften,^[263,264] wobei allerdings einige Anmerkungen notwendig sind. So neigt das aus ϵ -Caprolacton (**231**) mittels DIBAL-H Reduktion erhaltene Lactol **232** sehr stark zur Polymerisation und sollte auf keinen Fall gelagert werden. Durch Lösen in CH_2Cl_2 ist dessen Stabilität soweit gewährleistet, dass eine sofortige Umsetzung mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ ohne Komplikationen zu **230** führt. Der α - β -ungesättigte Ester selbst neigt unter den für dessen Destillation notwendigen Bedingungen ebenfalls zur Polymerisation. Dieses nicht immer beobachtete Phänomen kann allerdings durch die Zugabe einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure zuverlässig unterdrückt werden.

Erste Versuche, **230** direkt mittels AD-Mix α in den entsprechenden Triol zu überführen, waren nicht zielführend, da dessen hohe Wasserlöslichkeit eine Isolierung nach der notwendigen wässrigen Aufarbeitung unmöglich macht. Um dieses Problem zu lösen, sollte die Alkohol-

Funktion in **230** als Ether geschützt werden. Überraschenderweise schlugen Versuche, **230** mit gängigen Methoden (BnBr, NaH, TBAI bzw. BnBr, Ag₂O) in den Benzyl-Ether zu überführen, fehl. Als Alternative sollte die Schützung durch ein Trichloroacetimidat-Derivat gelingen. Um später mehrere Entschützungsmethoden zur Wahl zu haben, wurde statt des Benzyl-^[265] das *p*-Methoxybenzyl-Trichloroacetimidat (**233**)^[266] gewählt. Dieses lieferte ausgehend von **230** dessen PMB-Ether **229** in guten Ausbeuten. Die Wahl der PMB-Gruppe beruhte auch darauf, dass sie orthogonal zu allen gängigen Diol-Schutzgruppen ist. Diese werden in der Regel sauer hydrolysiert und sollten somit unter den oxidativen Bedingungen der PMB-Abspaltung völlig stabil sein.



Schema 77: Synthese der Seitenkette von Nor-Macrocidin A.

Reagenzien und Bedingungen: i) DIBAL-H, CH₂Cl₂/THF 1:1, 0,5h, -78 °C; ii) Ph₃PCHCOOMe, CH₂Cl₂, 23h, RT, 76% über 2 Stufen; iii) 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloroacetimidat (**233**), PPTS, *n*-Hexan/CH₂Cl₂ 2:1, 20h, RT 78%; iv) AD-mix α , *p*-Methylsulfonamid, H₂O/*t*-BuOH 1:1, 3d, 0 °C, 84%; v) Dimethoxypropan, *p*-TosOH, CH₂Cl₂, 20 min, RT, 95 %; vi) LiAlH₄, Et₂O, 3h, RT, 99 %; vii) a) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0,5h, 0°C, 1,5h, RT; b) LiBr, Aceton, 2,5d, RF, 87% über 2 Stufen; viii) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O 20:1, 1,5h, RT, 77%; ix) PDC, DMF, 17h, RT, 94%.

Die asymmetrische Dihydroxylierung von **229** gemäß Sharpless *et al.*^[258] lieferte Diol **228** anfangs in mäßigen Ausbeuten von 50 bis 60 % innerhalb einer Reaktionszeit von mehr als vier Tagen. Durch scheinbar triviale Modifikationen konnte die Ausbeute aber auf 84 % innerhalb von drei Tagen gesteigert werden: Da es sich beim AD-Mix-Protokoll um eine Pha-

sentransfer-Reaktion handelt, ist es entscheidend für eine optimale Reaktionsdauer, dass die Reaktionsmischung sehr effizient gerührt wird. In der Praxis wurde dies durch die Verwendung möglichst großer, leistungsstarker Rührfische und Erlenmeyerkolben als Reaktionsgefäß erreicht. Die Ausbeute wird in erster Linie durch die wässrige Extraktion limitiert. So zeigte sich, dass simples Verdünnen der (nach der Zugabe von Na_2SO_3 übersättigten) wässrigen Phase der entscheidende Faktor ist. In Kombination mit fünf Ethylacetat-Extraktionszyklen erhält man auf diesem Weg **228** in der maximal möglichen Ausbeute. Der Enantiomerenüberschuss (*ee*) des Produkts konnte auf dieser Stufe weder per GC noch per HPLC bestimmt werden. Erst auf der Stufe von Acetonid **227** gelang eine Trennung mittels chiraler HPLC (*Macherey-Nagel Cyclodextrin- β PM*; MeOH/H₂O 60:40; 1 ml/min; 140 bar; 226 nm; RT). Im Vergleich mit einer mittels KMnO_4 hergestellten racemischen Probe konnte ein *ee* von 95% bestimmt werden.

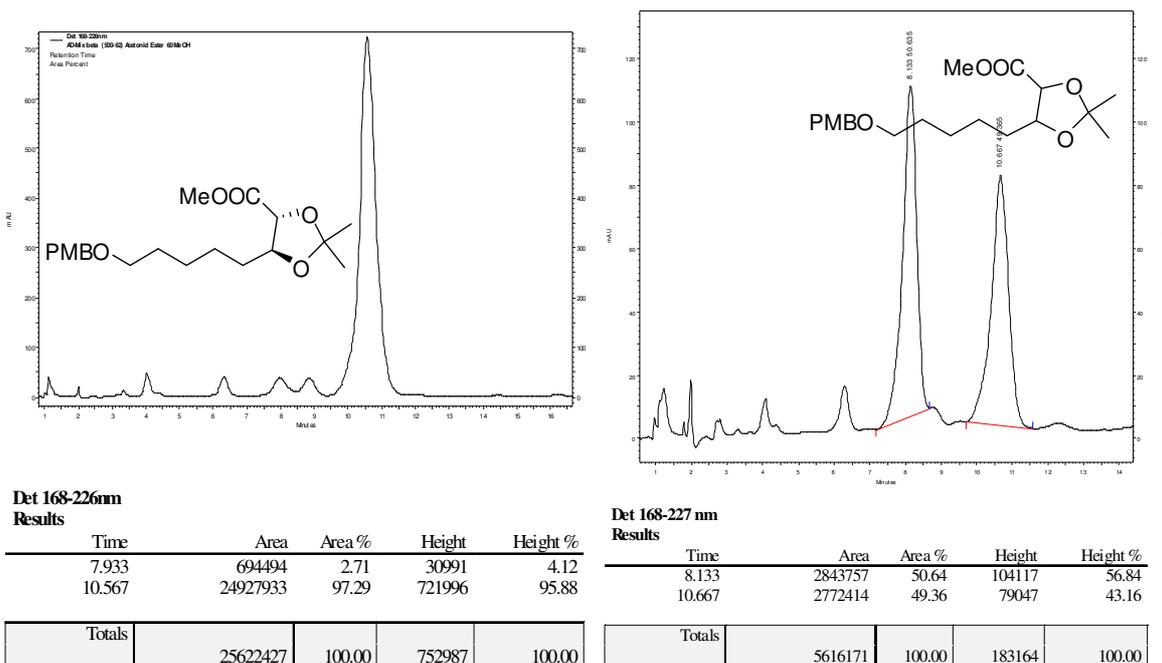


Abbildung 39: *ee*-Bestimmung von Acetonid **227** links: Produkt der Dihydroxylierung unter Verwendung von AD-Mix α ; rechts: *rac*-**227**, hergestellt unter Verwendung von KMnO_4 ; Bedingungen der Trennung: *Macherey-Nagel Cyclodextrin- β PM*; MeOH/H₂O 60:40; 1 ml/min; 140 bar; 226 nm; RT.

Die Überführung von **228** in Acetonid **227** gelingt unter Standardbedingungen in hervorragender Ausbeute. Die Tatsache, dass Acetonide in der Regel durch saure Hydrolyse gespalten werden und somit orthogonal zur bereits eingeführten PMB-Gruppe sind, macht sie zum idealen Kandidaten für die gesamte Schutzgruppen-Strategie von Macrocidin A. Zusätzlich sollte

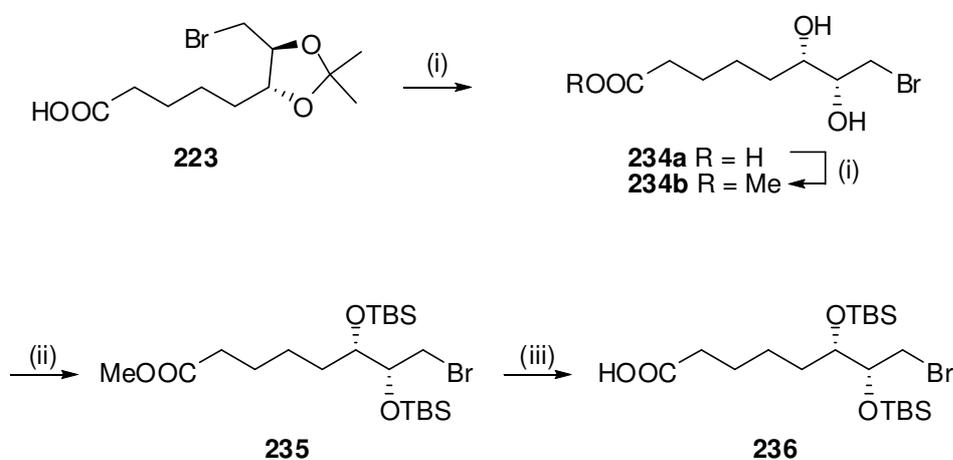
hiermit die in der Retrosynthese geplante globale Entschützung (siehe Schema 75) problemlos möglich sein, da auch die Boc-Gruppe durch saure Bedingungen abgespalten wird.

Die Reduktion von Ester **227** zu Alkohol **226** konnte mit LiAlH_4 in ausgezeichneten Ausbeuten erreicht werden. Dessen Überführung in das entsprechende Bromid **225** gestaltete sich allerdings schwieriger als erwartet. Alle gängigen, einstufigen Methoden (PBr_3 , Pyridin / Br_2 , PPh_3 , Imidazol / CBr_4 , PPh_3) führten zur Zersetzung des Edukts. Dieses Problem konnte erst durch eine zweistufige Variante gelöst werden. Eine Mesylierung von **226**, gefolgt von mehrtägigem Erhitzen in einer Lithiumbromid-Lösung, liefert letztlich **225** in sehr guter Ausbeute. Die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe von **225** gelang erst nach mehreren Anläufen in guten Ausbeuten. Erste Versuche einer kombinierten Entschützung-Oxidationsreaktion mittels PDC direkt zu Carbonsäure **223** waren nicht zielführend. Unter diesen Bedingungen konnte nur Edukt reisoliert werden. Die Verwendung von $\text{CAN}^{[267]}$ als Oxidationsmittel lieferte Alkohol **224** in 61 % Ausbeute, allerdings erst nachdem die Reaktion im leicht alkalischen durchgeführt wurde (CAN , K_2CO_3 , KOAc = 4:3:6). Andernfalls wurde die Ausbeute durch eine ungewollte Spaltung der Acetonid-Schutzgruppe weiter reduziert.^[268] Letztlich konnten durch den Einsatz von DDQ die bestmöglichen Ausbeuten an **224** erhalten werden,^[269] auch wenn die Abtrennung des gebildeten Anisaldehyds mittels Säulenchromatographie relativ aufwändig ist.

Die Oxidation von Alkohol **224** mittels $\text{PDC}^{[270]}$ verlief wie geplant und lieferte Carbonsäure **223** in exzellenten Ausbeuten. Es muss allerdings angemerkt werden, dass eine wässrige Extraktion zwingend notwendig ist! Eine wie sonst bei PDC-Oxidationen übliche Filtration über Florisil[®]/SiO₂ führte zu wesentlich schlechteren Ausbeuten.

Der letztlich erhaltene Buildingblock **223** ist ein wichtiger Precursor sowohl für Nor-Macrocidin A (**60c**) als auch für die Seitenkette von Macrocidin A (**60a**) selbst. Seine weitere Verwendung wird in Kapitel 6.5 behandelt. Da im späteren Verlauf der Synthese auftretende Probleme eine Umschützung von **223** erforderlich machten (siehe Kapitel 6.6), soll darauf bereits an dieser Stelle im Detail eingegangen werden. Aufgrund der Vermutung, dass die besagten Probleme auf die rigide Struktur der Acetonid-Gruppe in **223** zurückzuführen sind, sollte diese durch eine flexiblere und/oder kleinere Schutzgruppe ersetzt werden. Die hierfür notwendige Abspaltung des Acetonids stellte ein überraschend großes Problem dar. Da anzunehmen war, dass die von Carbonsäure **223** abgeleitete ungeschützte Form **234a** äußerst polar und damit schwer zu handhaben sein würde, sollte sie nicht isoliert werden, vor allem nicht

durch wässrige Extraktion. Stattdessen sollte das erhaltene Rohprodukt direkt in eine andere, geschützte Form überführt werden. Allerdings scheiterten mehrere Anläufe, bevor eine geeignete Methode gefunden werden konnte. So führte eine Kombination von TFA/CH₂Cl₂, gefolgt von einer Acetylierung (Ac₂O, Pyridin, CH₂Cl₂) stets zum entsprechenden gemischten Anhydrid in schlechten Ausbeuten. Der Einsatz von Ethylvinylether zur Einführung der EE-Gruppe führte zu hochkomplexen NMR-Spektren, die eine Identifizierung des vermeintlichen Produkts unmöglich machten. Auch bei einer Variante, welche das Acetonid durch wässrige TFA (THF/H₂O 10:1) abspaltet, scheiterte die anschließende TBS-Schätzung unter Standardbedingungen (TBSCl, Imidazol, DMF).^[271]



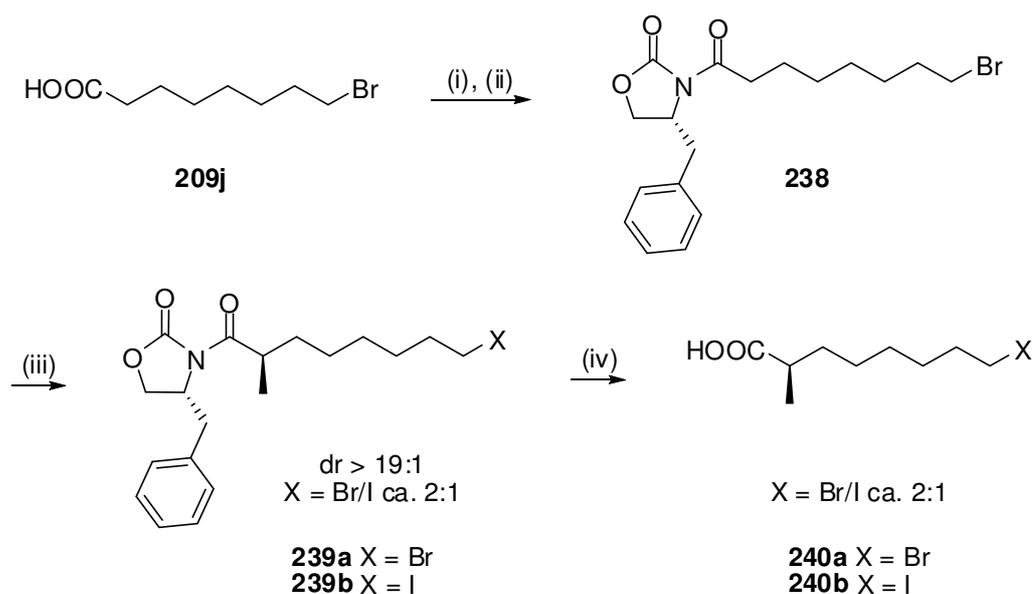
Schema 78: Umschätzung von Acetonid **223** zur TBS-geschützten Säure **236**.

Reagenzien und Bedingungen: i) Amberlyst 15[®], MeOH, 2d, RT; ii) TBSOTf, 2,6-Lutidin, THF, 2h, RT, 51% über 2 Stufen; iii) LiOH, THF/MeOH/H₂O 2:1:1, 3h, 40 °C, 86%.

Die geeignete Methode konnte erst durch einen glücklichen Zufall gefunden werden (Schema 78): Beim Versuch, **223** durch das stark saure Austauscherharz Amberlyst 15[®] zu entschützen, erfolgte gleichzeitig eine Veresterung zum korrespondierenden Methyl ester **234b**. Dieser ließ sich aufgrund der im Vergleich zu **234a** wesentlich geringeren Polarität problemlos handhaben und ermöglichte eine TBS-Schätzung mittels TBS-Triflat in vertretbaren Ausbeuten.^[272] Nach erfolgreicher Verseifung von **235** konnte die umgeschützte Carbonsäure **236** letztlich in guter Ausbeute erhalten werden.

6.4 Synthese der Seitenkette von Macrocidin A

Nach der erfolgreichen Synthese der Nor-Macrocidin-A-Seitenkette **223** (siehe Kapitel 6.3) sollte nun auch die Synthese des für den eigentlichen Naturstoff benötigten Buildingblocks erfolgen. Gemäß der Retrosynthese-Strategie (Schema 76) sollte dies unter Verwendung eines geeigneten Evans-Auxiliars möglich sein.^[262] Die Umsetzbarkeit dieser Strategie sollte anhand der kommerziell erhältlichen ω -Bromocarbonsäure **209j** überprüft werden.^[273] Hierfür wurde **209j** zuerst mittels Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt und anschließend unter basischen Bedingungen mit einem geeigneten Evans Auxiliar **237** ((*R*)-4-Benzyloxazolidin-2-on) umgesetzt. Das in guten Ausbeuten erhaltene Produkt **238** wurde mittels NaHMDS in sein Natrium-Enolat überführt und mit Methyljodid methyliert. Hierbei trat eine Finkelstein-Reaktion auf, welche zu einer Produktmischung aus Bromid **239a** und Iodid **239b** führte.



Schema 79: Enantioselective Einführung der α -Methylgruppe in **209j** mittels Evans Auxiliar **237**.

Reagenzien und Bedingungen: i) Oxalylchlorid, CH_2Cl_2 , 2h, RT; ii) (*R*)-4-Benzyloxazolidin-2-on (**237**), *n*-BuLi, THF, 1h, -78°C , 1h, RT, 75% über 2 Stufen; iii) NaHMDS, MeI, THF, 1h, -78°C , 19h, RT, 64%; iv) LiOH, H_2O_2 , THF/ H_2O 3:1, 3h, 0°C , 73 %.

Da das erhaltene Iodid bei den später angestrebten Reaktionen eher von Vorteil als von Nachteil sein sollte, wurden keine Versuche unternommen, die Finkelstein Reaktion zu unterbinden. Für Elementaranalyse und Ausbeutenbestimmung von **239** wurde die per $^1\text{H-NMR}$ bestimmte "gemittelte Molmasse" bzw. "gemittelte Summenformel" verwendet. Das

Diastereomerenverhältnis (*dr*) von **239** konnte problemlos per $^1\text{H-NMR}$ bestimmt werden. Hierfür wurden die Integrale der diastereomeren Methylprotonen herangezogen (Abbildung 40). Es zeigte sich, dass im Zuge der Reaktion nur ein *dr* von ca. 10:1 erreicht wurde (bestimmt aus Rohprodukt). Allerdings konnte dieser auf Kosten der Gesamtausbeute mittels Säulenchromatographie auf einen Wert von deutlich über 19:1 gesteigert werden. Die Abspaltung und Rückgewinnung (94 %) des Auxiliars **237** gelang unter den üblichen Bedingungen (LiOH , H_2O_2), wenn auch mit unterdurchschnittlicher 73 % Ausbeute für Säure **240**.

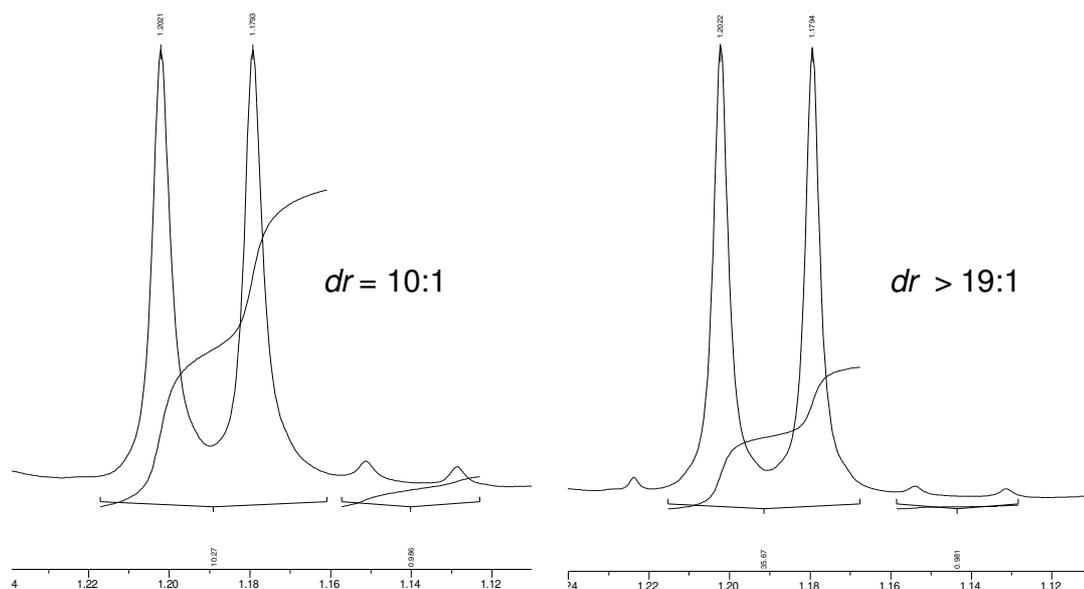


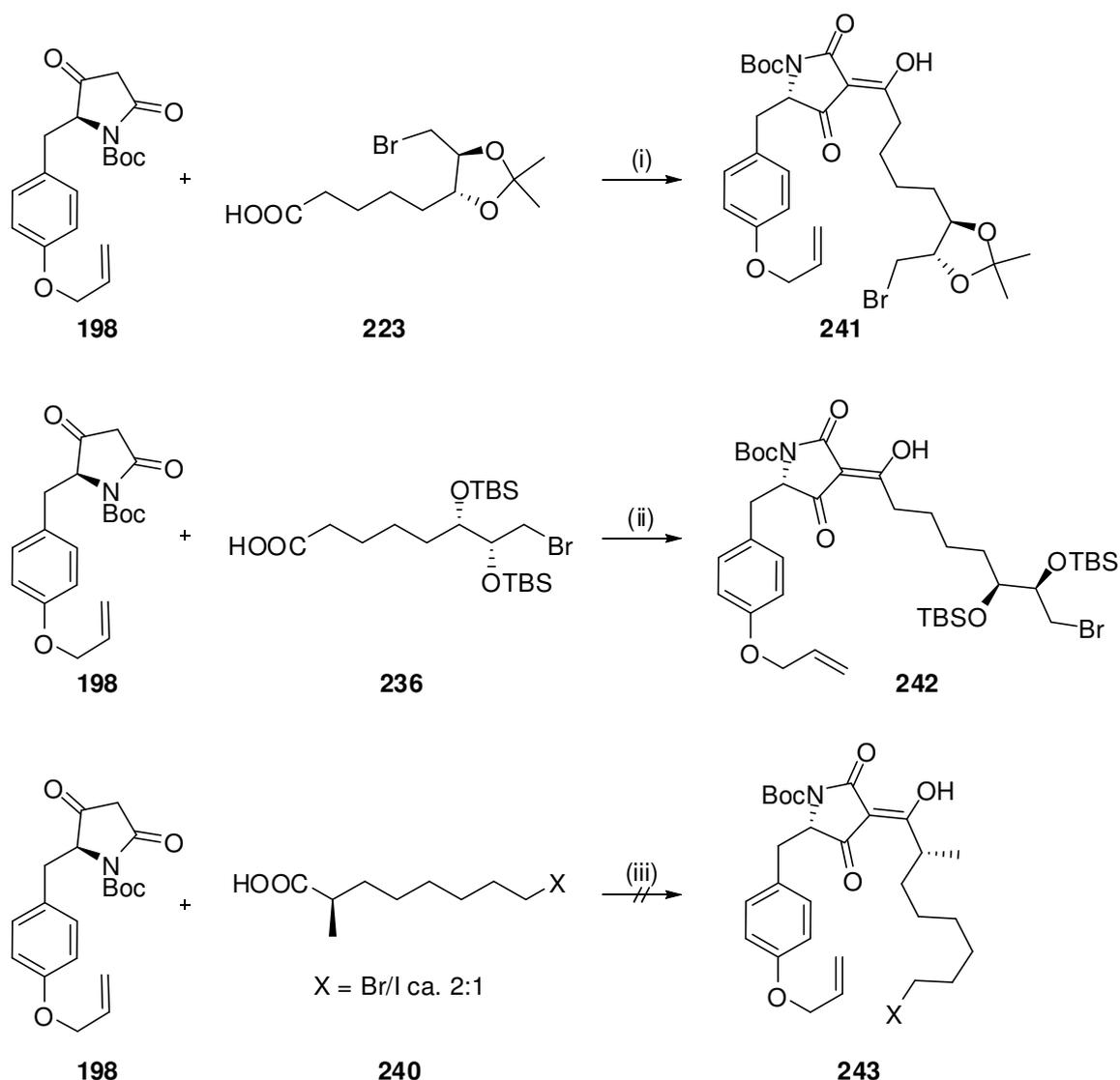
Abbildung 40: Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von **239** mittels $^1\text{H-NMR}$: Ausschnitte aus den $^1\text{H-NMR}$ Spektren des Rohprodukts von **239** (links) und des durch Säulenchromatographie aufgereinigten Produkts von **239** (rechts).

Bevor die in diesem Kapitel entwickelte Methodik auch auf den finalen Macrocidin-A-Buildingblock **222** übertragen wurde, sollte Testsystem **240** den üblichen Yoshii-Bedingungen ausgesetzt werden (siehe Kapitel 6.5). Da diese Untersuchungen ausschließlich negative Ergebnisse lieferten, wurden keine Versuche mehr in diese Richtung unternommen.

6.5 3-Acyl-Tetramsäuren als Nor-Macrocidin-A-Precursor

Die in den vorangegangenen beiden Kapiteln synthetisierten Carbonsäure-Buildingblocks **223**, **236** und **240** sollten nun gemäß der Methode nach Yoshii *et al.*^[110] zur 3-Acylierung der Tyrosin-analogen Tetramsäure **198** verwendet werden. Die Synthesen von **241** und **242** liefen, trotz der wesentlich komplexeren Strukturen und der Anwesenheit weiterer funktioneller

Gruppen, mit 58 % bzw. 70 % Ausbeute völlig im erwarteten Rahmen ab (Schema 80). Überraschenderweise zeigt sich beim Versuch der Synthese von **243** ein gänzlich anderes Bild. Zwar war erfahrungsgemäß (vergleiche Kapitel 5.4.3) durch den Einsatz einer sekundären Carbonsäure eine geringere Ausbeute zu erwarten. Aber mit nur 18 % blieb diese doch weit hinter den Erwartungen zurück.



Schema 80: 3-Acylierung der Tyrosin-abgeleiteten Tetraam säure **198** durch die Seitenketten-Buildingblocks **223**, **236** und **240**; nach Yoshii *et al.*^[110]

Reagenzien und Bedingungen: i) a) DMAP, DCC, CH₂Cl₂, 1,5h, RT, b) NEt₃, 19h, RF, 58%; ii) a) DMAP, DCC, CH₂Cl₂, 1,5h, RT, b) NEt₃, 24h, RF, 70 %; iii) a) DMAP, DCC, CH₂Cl₂, 15h, RT, b) NEt₃, 9h, RF, 18%, Racemisierung.

Des Weiteren waren die erhaltenen NMR-Spektren von **243** so komplex, dass die große Anzahl an Signal-Sätzen auch durch Tautomerie-Phänomene und eine Mischung von Brom- und

Iod-Spezies alleine nicht mehr erklärbar ist. Die plausibelste Erklärung hierfür wäre wohl eine Racemisierung der α -ständigen Methylgruppe in **243**. Bis heute sind keine Literaturbeispiele für die Verwendung von enantiomerenreinen, in α -Position ein Stereozentrum tragenden Carbonsäuren im Rahmen der Yoshii-Reaktion bekannt. Daher dürfte dies der erste Hinweis auf eine solche Racemisierung und damit eventuell auch auf den bis dato ungeklärten Mechanismus der Yoshii-Reaktion sein. Für eine gezielte Aufklärung dieses Phänomens wäre es sinnvoll, racemische Tetransäuren mit enantiomerenreinen, in α -Position ein Stereozentrum tragenden Carbonsäuren umzusetzen. Dies würde eine Kontrolle der Racemisierung mittels Polarimeter ermöglichen.

Nach dem faktischen Scheitern dieser Acylierungs-Methode im Fall von **243** wurde untersucht, inwieweit die Anwendung einer modifizierten Methode nach Jones *et al.*^[109] zur Synthese von **243** nutzbar wäre. Hierfür wurden anstatt als Lösungsmittel nur fünf Äquivalent $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ in CH_2Cl_2 eingesetzt. Zusätzlich wurde nur eines statt der in der Literatur beschriebenen 2–3 Äquivalente von Carbonsäure **240** verwendet. Aber auch unter diesen Bedingungen konnten bestenfalls Spuren von Zielverbindungen **243** per NMR identifiziert werden. Für weitere Versuche wäre ein Überschuss der Tetransäure **198** überlegenswert. Eventuell könnten hierdurch bessere Ausbeuten erzielt werden, ohne mit hohen Überschüssen von Seitenkette **240** arbeiten zu müssen. In jedem Fall könnten auf diese Weise nur Boc-entschützte 3-Acyl-Tetransäuren erhalten werden, da die Boc-Gruppe unter diesen Bedingungen definitiv abgespalten wird. Ähnliches dürfte im Hinblick auf (Nor-) Macrocidin A auch für etwaige (Lewis-)säurelabile Schutzgruppen in der Seitenkette (Acetonid, TBS) gelten. Zusammenfassend ist die hier beschriebene Methode der 3-Acylierung von Tetransäuren nach Yoshii *et al.*^[110] nach momentanem Stand nur für die Synthese von Nor-Macrocidin A (**60c**), nicht aber für Macrocidin A (**60a**) geeignet. Für erstere stellt sie allerdings die Methode der Wahl dar. Die weitere Nutzung der 3-Acyl-Tetransäuren **241** und **242** wird im folgenden Kapitel beschrieben.

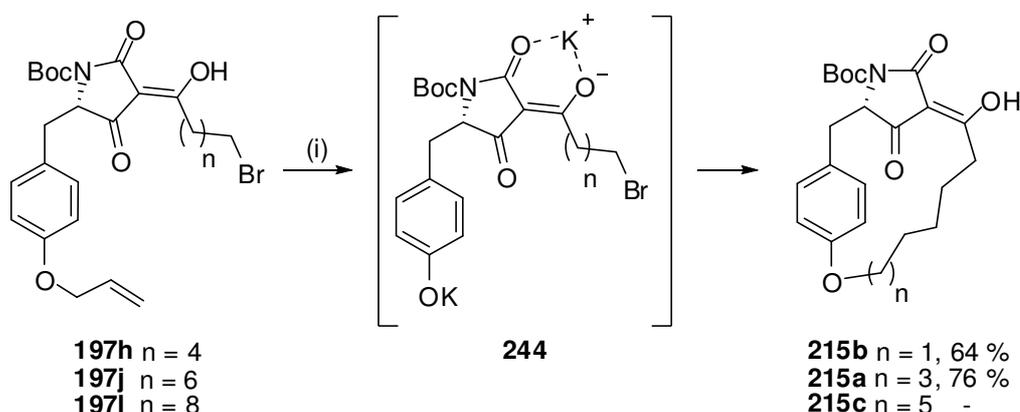
6.6 Ringschlussreaktionen mittels Williamson-Ether-Synthese

Eine Cyclisierung der in Kapitel 6.5 beschriebenen 3-Acyl-Tetransäuren **241** und **242** würde theoretisch direkt das makrocyclische Grundgerüst von Nor-Macrocidin A liefern. Daher sollten die Möglichkeiten einer solchen bis dato nicht bekannten Reaktion untersucht werden. Als Vorversuch geschah dies mit der vereinfachten 3-Acyl-Tetransäure **197j** (Schema 81). Diese

weist dieselbe potentielle Ringgröße wie Macrocidin auf, ist aber ausgehend von Tetramsäure **198** und kommerziell erhältlicher ω -Bromooctansäure **209j** in einer Stufe zugänglich (siehe Kapitel 5.4).

6.6.1 Ringschlussreaktionen einfacher 3-Acyl-Tetramsäuren

Ursprünglich geplant war eine Entschützung der Phenol-Funktion von 3-Acyl-Tetramsäure **197j** nach Thayumanavan *et al.*^[252] Davon ausgehend sollten die nötigen Reaktionsbedingungen bzw. alternative Abgangsgruppen für einen Ringschluss zu **215a** gefunden werden. Inspiriert war dieser Ansatz durch Leys Synthese von Rapamycin,^[274] welche bisher das einzige Beispiel für eine Makroveretherung als Ringschlussreaktion (ausgenommen Diarylether) war.



Schema 81: Unerwartete makrocyclische Ringschlussreaktion von ω -Bromo-3-Acyl-Tetramsäuren **197** zu makrocyclischen Macrocidin-Analoga **215**; inkl. vermuteten Übergangszustand **244**.

Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 2–5 mol%, K_2CO_3 , THF/MeOH 5:1, 27–44h, RF

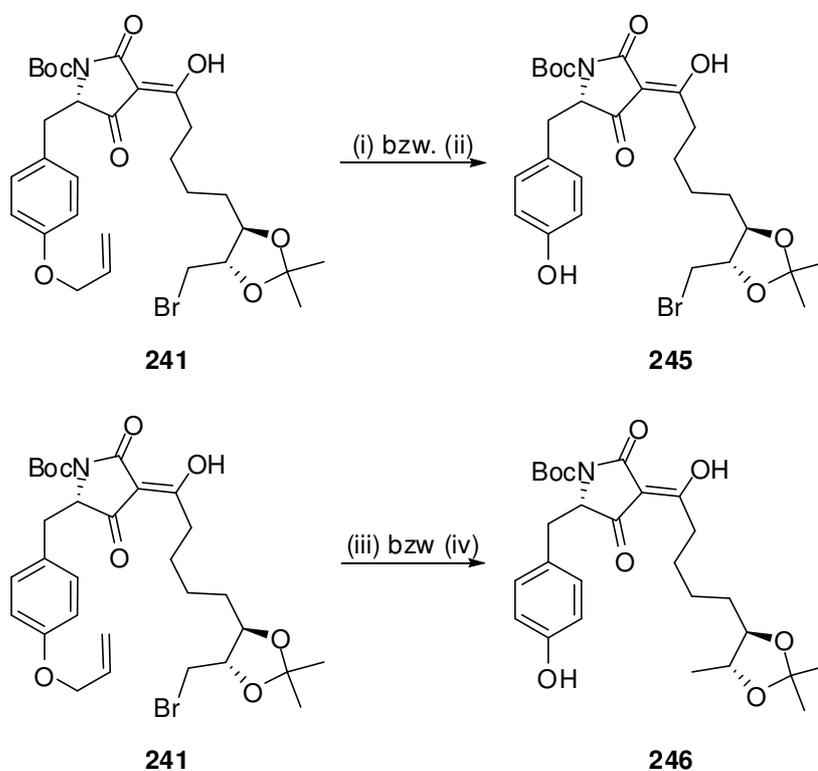
Völlig überraschend konnte nach Abspaltung der Allyl-Schutzgruppe aber nicht das freie Phenol **244**, sondern stattdessen direkt Makrocyclus **215a** in außergewöhnlich guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 81). Somit kann an dieser Stelle eine völlig neuartige Methode zum Aufbau makrocyclischer Ringsysteme beschrieben werden. Die Generalität dieser Methode wurde anhand variierender Ringgrößen getestet. Wie in Schema 81 ersichtlich, gelang eine Übertragung auf das um zwei Kohlenstoffe kürzere System **215b** in sehr guten Ausbeuten, während beim zwei Kohlenstoffe längeren **215c** keinerlei Produkt isoliert werden konnte. Mit diesen Beispielen waren die Möglichkeiten einer Untersuchung mittels kommerziell zugänglicher Chemikalien erschöpft. Eine weitere Untersuchung in diese Richtung sollte in Zukunft noch erfolgen. Die genauen mechanistischen Hintergründe des Ringschlusses konnten

bisher nicht geklärt werden. Allerdings hatten Experimente mit dem bereits entschützten Phenol von **197j** (dessen Isolierung bei einer analogen Reaktionsführung, allerdings bei Raumtemperatur, problemlos möglich ist) gezeigt, dass ein Ringschluss in Abwesenheit des Palladium-Katalysators nicht möglich ist. Somit kann es sich zwar mechanistisch nicht um eine "klassische" Williamson-Ethersynthese handeln, im weiteren Verlauf wird diese aber der Einfachheit halber als solche titulierte werden.

6.6.2 Ringschlussreaktionen der Nor-Macrocidin-Precursor

6.6.2.1 Ringschluss unter Verwendung von Acetonid **241**

Nach den vielversprechenden Ergebnissen aus dem vorangegangenen Kapitel sollte die neu entwickelte Ringschlussmethode mittels Veretherung auch auf Nor-Macrocidin-A-Precursor **241** angewendet werden. Hierfür wurde **241** unter analogen Bedingungen wie für die Ringschlüsse der vereinfachten Testsysteme **197h** bzw. **197j** (siehe Kapitel 6.6.1) umgesetzt. Diese führten allerdings nicht zum erhofften Ringschluss, sondern blieben stets auf der Stufe des deallylierten Phenols **245** stehen (Schema 82).

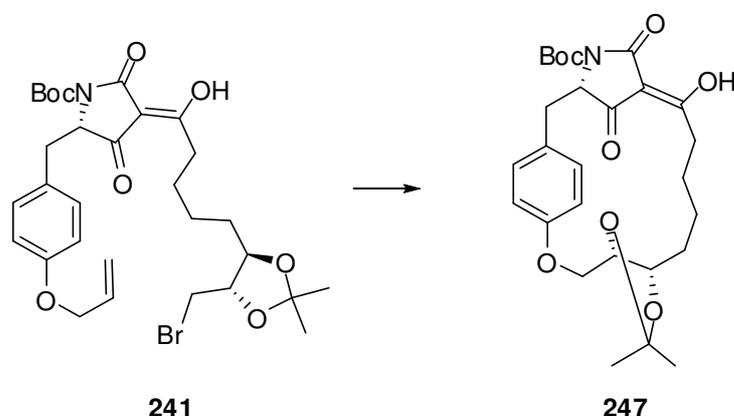


Schema 82: Versuch der Übertragung des Ringschlusses via Williamson-Ethersynthese auf Nor-Macrocidin-A-Precursor **241**.

6. Beiträge zur Totalsynthese von Macrocidin A

Reagenzien und Bedingungen: i) Pd(PPh₃)₄ 5 mol%, K₂CO₃, THF/MeOH 5:1, 27–44h, RF; ii) Pd(PPh₃)₄ 5 mol%, K₂CO₃, KI, THF/MeOH 5:1, 23h, RF; iii) Pd(PPh₃)₄ 5 mol%, Cs₂CO₃, THF/MeOH 5:1, 48h, RF; iv) Pd(PPh₃)₄ 5 mol%, Cs₂CO₃, KI, THF/MeOH 5:1, 48h, RF

Auch durch die Zugabe von Kaliumiodid (um evtl. durch eine *in situ* Finkelstein-Reaktion die Reaktivität der Abgangsgruppe zu erhöhen.) konnte keine Ringschlussreaktion erzielt werden. Als Alternative wurde Cs₂CO₃ als Base verwendet, in der Hoffnung, dass der weichere Charakter des Cäsium-Kations die Löslichkeit des intermediären Dianions erhöhen und einen Ringschluss des Phenolats begünstigen würde.^[275] Die unter diesen Bedingungen erhaltenen Rohprodukte schienen auf den ersten Blick sehr vielversprechend. Gemäß 2D-NMR-Messungen waren die Signale der Allyl-Gruppe sowie die der CH₂Br-Gruppe nicht mehr detektierbar. Da die Aufarbeitung sich als sehr schwierig erwies, war eine genauere Strukturbestimmung, auch aufgrund geringer Substanzmengen, erst relativ spät möglich. Hier zeigte sich leider anhand von besseren NMR-Daten und in Kombination mit ESI-MS Messungen, dass es sich um die dehalogenierte Verbindung **246** (Schema 82) und nicht um den gewünschten Makrocyclus **247** handelte. Vermutlich ist eine Palladium-katalysierte, reduktive Dehalogenierung der Grund für die Bildung von **246**. Dieser Reaktionstyp wird in der Literatur selten beschrieben und ist eigentlich nur für aromatische Systeme bekannt. Dort dient Natriummethanolat als eigentliches Reduktionsmittel, welches das verwendete Pd(PPh₃)₄ wieder dem katalytischen Zyklus zuführt.^[276] Es ist in unserem Fall vorstellbar, dass Cs₂CO₃ in der Lage ist, ausreichende Mengen Cäsiummethanolat zu erzeugen, um eine ähnliche Reaktion zu ermöglichen. Um diese zu unterbinden, sollte die Reaktion im nicht oxidierbaren *t*-Butanol als Solvent durchgeführt werden.



Schema 83: Makroveretherung von 3-Acyl-Tetramsäure **241** zu Nor-Macrocidin-Precursor **247**, unter modifizierten Bedingungen.

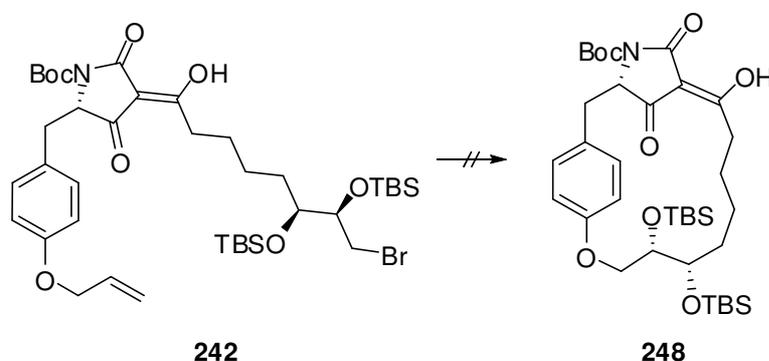
Reagenzien und Bedingungen: K_2CO_3 , 18-Krone-6, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 5 mol%, *t*-BuOH, 3d, RF, 25%.

Hierbei ergab sich allerdings das Problem, dass die sehr geringe Löslichkeit von Cs_2CO_3 in *t*-BuOH eine sinnvolle Reaktionsführung unmöglich machte. Erst durch die Kombination von K_2CO_3 und 18-Krone-6 (für Cs_2CO_3 steht kein geeigneter Kronenether zur Verfügung) konnte auch in *t*-BuOH eine ausreichende Löslichkeit der Reagenzien erreicht werden. Unter diesen Bedingungen führte dreitägiges Erhitzen unter Rückfluss letztlich in 25 % Ausbeute zum Ringschluss von **247** (Schema 83). Diese mäßigen Ausbeuten sind wahrscheinlich auf Probleme bei der Reaktionskontrolle sowie die sehr schwierige Aufreinigung zurückzuführen. Eine vernünftige Kontrolle des Reaktionsfortschritts war nur mittels 2D-NMR (relativ großer Substanzverlust) oder RP-DC möglich. Beide Methoden führen teilweise zu uneinheitlichen Ergebnissen und sollten in Zukunft durch eine geeignete HPLC-Methode ersetzt werden. Die Aufreinigung des auf diese Weise erhaltenen Rohprodukts erwies sich als sehr schwierig. Versuche einer Trennung auf SiO_2 führten reproduzierbar zum kompletten Verlust der Substanz, da selbst mit purem Methanol eine Elution unmöglich war. Dieses Phänomen ist vermutlich auf eine Chelat-Komplex-Bildung von **247** mit im Silica-Gel enthaltenen Metallverunreinigungen zurückzuführen (siehe Kapitel 5.3.1). Nachdem sämtliche Versuche einer Kristallisation ebenfalls scheiterten, gelang letztlich eine Aufreinigung mittels Reversed Phase Chromatographie an *Lichroprep*[®] *RP-18* (Merck) und $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 3:1 als Laufmittel. Selbst nach dieser musste Makrocyclus **247** aber erst mittels Na_2EDTA -Lsg. aus seinen Salzen freigesetzt werden. Zusätzlich ist anzumerken, dass der Rückdruck, welcher bereits bei sehr kleinen Säulendimensionen durch das Säulenmaterial aufgebaut wird, einen Upscale sehr erschweren würde. Zur Optimierung sollten evtl. andere RP-Phasen (z.B. C8 zur Verringerung des H_2O Anteils) oder MPLC-Methoden in Erwägung gezogen werden. Durch eine Optimierung der beschriebenen Probleme bei Reaktionskontrolle bzw. Aufreinigung sollte jedenfalls noch Steigerungspotential für diese Reaktion vorhanden sein.

6.6.2.2 Ringschluss unter Verwendung des TBS-geschützten Diols **242**

Nachdem der Ringschluss zu **247** zwar erreicht werden konnte, aber in seiner Effektivität doch sehr zu wünschen übrig ließ, sollte nach Optimierungspotential in Edukte **241** gesucht werden. Die Vermutung lag nahe, dass die rigide Acetonid-Gruppe in **241** der Grund für eine sterische Hinderung beim Ringschluss zu **247** sein könnte (Schema 82). Falls dies der Fall sein sollte, müsste durch eine kleinere und/oder flexiblere Schutzgruppe eine Ausbeutenstei-

gerung erreicht werden. Im Idealfall wäre vielleicht eine erfolgreiche Anwendung der ursprünglichen Ringschluss-Methode (K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, THF/MeOH) möglich, welche aus praktischer Sicht vorzuziehen wäre. Falls eine flexiblere Schutzgruppe keine Verbesserung bezüglich der Reaktivität mit sich brächte, wäre anzunehmen, dass die verringerte Reaktivität durch die allgemeine Anwesenheit der Oxo-Funktionen in α - und β -Position zur Abgangsgruppe verursacht wird. Diese Theorie sollte anhand der TBS-geschützten 3-Acyl-Tetramsäure **242** überprüft werden. Die TBS-Gruppe war trotz ihrer nicht gerade geringen Größe ausgewählt worden, da die Einführung von Acetyl und Ethoxyethyl nicht ohne weiteres realisierbar war (siehe Kapitel 6.3). In jedem Fall sollte durch die Wahl der TBS-Gruppe eine freie Drehbarkeit der Seitenkette in **242** gewährleistet sein.



Schema 84: Versuch eines Ringschlusses zu **248**, ausgehend von der vermeintlich weniger sterisch gehinderten, TBS-geschützten 3-Acyl-Tetramsäure **242**.

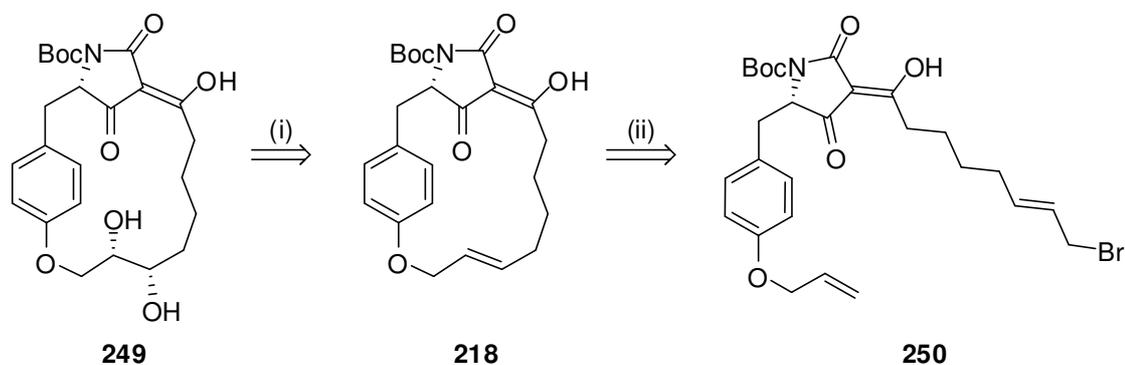
Reagenzien und Bedingungen: K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$ 5 mol%, THF/MeOH 5:1, 2d, RF.

Leider zeigt sich, dass auch bei Verwendung einer TBS-Schutzgruppe der Ringschluss unter den ursprünglichen Bedingungen auf der Stufe des deallylierten Edukts stehen blieb (Schema 84). Versuche unter modifizierten Ringschluss-Bedingungen (K_2CO_3 , 18-Krone-6, $Pd(PPh_3)_4$, *t*-BuOH) konnten aufgrund von Materialmangel nicht mehr durchgeführt werden, sollten aber für die Zukunft ins Auge gefasst werden. Dies gilt besonders, da die unpolare TBS-Schutzgruppe das Verhalten von **242** gegenüber Silica wesentlich verbessert. Das ließe folglich auch auf eine bessere Handhabbarkeit von **248** hoffen. Alternativ könnten mit MOM oder TMS noch die kleinstmöglichen Schutzgruppen getestet werden, wobei erstere aufgrund ihrer Toxizität und letztere wegen ihrer Labilität wenig verlockend erscheint. Auch der Einsatz eines im Vorfeld entschützten Diols dürfte aufgrund seiner extrem hohen Polarität wenig erfolgversprechend sein. Versuche, den freien Diol der Seitenkette bereits vor der Yoshii-Reaktion^[110] in das entsprechende Epoxid zu überführen^[259], waren erfolgreich. Aufgrund

dessen hoher Labilität (ca. 20 % Zersetzung während Säulenchromatographie) scheint eine Einführung des Epoxids zum spätestmöglichen Zeitpunkt sehr wünschenswert. Am interessantesten wäre wohl der Versuch, andere Abgangsgruppen als Bromid (I, OTos, OMs, OTf) in Kombination mit Acetonid- oder TBS-Schutzgruppe zu testen.

6.6.2.3 Ringschluss unter Verwendung von Allylbromid **250**

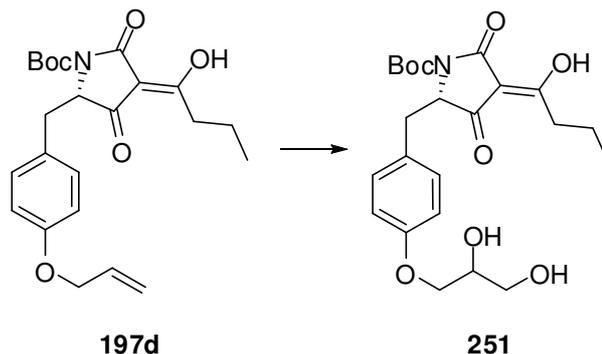
Aufgrund der in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen suboptimalen Ergebnisse sollte die Machbarkeit einer völlig neuen Strategie überprüft werden. Diese sah die Synthese von **249** durch nachträgliche Dihydroxylierung des ungesättigten Makrocyclus **218** vor (Schema 85).



Schema 85: Retrosynthese-Strategie einer späten Einführung der Diol-Funktion in Makrocyclus **249**.

Reagenzien und Bedingungen: i) AD-Mix Dihydroxylierung; ii) Makroveretherung

Da in unserer Gruppe bekannt war, dass der Versuch einer Epoxidierung von 3-Acyl-Tetramsäuren in der Regel zur Oxidation des C-3-Kohlenstoffs des Heterocyclus führt, sollte die Machbarkeit einer Dihydroxylierung zuerst an einem Testsystem überprüft werden. Hierfür wurde 3-Acyl-Tetramsäure **197d** ausgewählt, deren Allyl-Schutzgruppe mittels AD-Mix in den korrespondierenden Diol **251** überführt werden sollte.



Schema 86: Dihydroxylierung von **197d**, unter Erhalt des C-3 Kohlenstoffs im Heterocyclus

Reagenzien und Bedingungen: AD-mix α , *p*-Methylsulfonamid, H_2O/t -BuOH 1:1, 2,5d, 0 °C, 79% spektroskopische Ausbeute (1H -NMR).

Dies gelang völlig problemlos unter den für AD-Mix Dihydroxylierungen üblichen Standard-Bedingungen (Schema 86). Auch wenn eine Aufreinigung via Säulenchromatographie an Silica aufgrund der extremen Polarität des freien Diols scheiterte, konnte **251** mit 79 % spektroskopischer Ausbeute (bestimmt per 1H -NMR) erhalten werden.

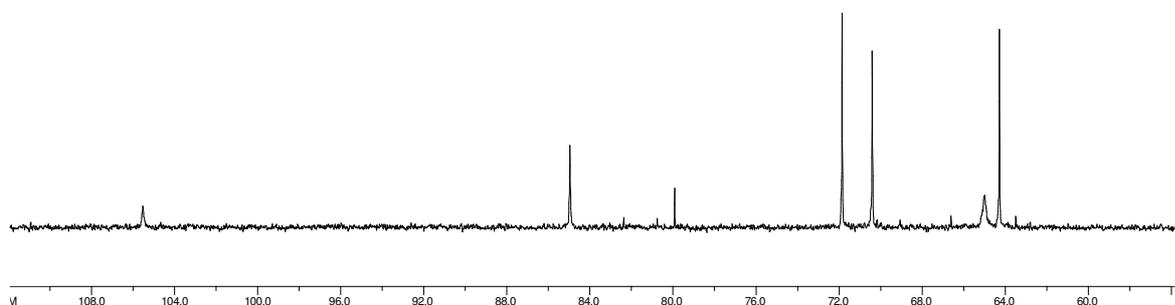
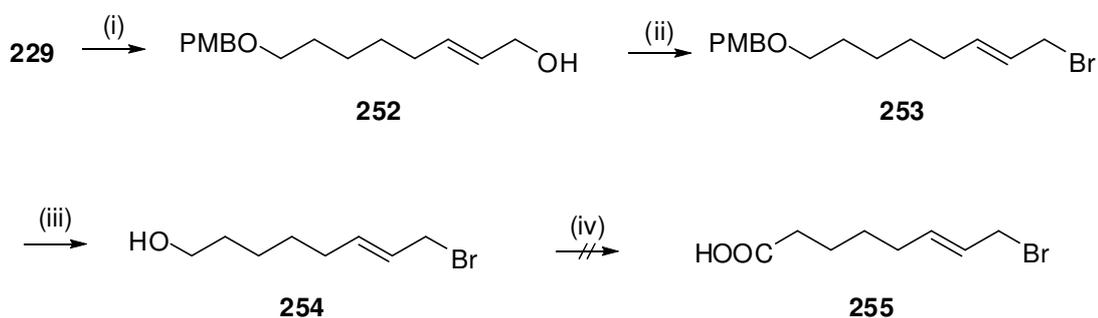


Abbildung 41: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR des Rohprodukts von Diol **251**, gemessen in $MeOH-d_4$ bei 75 MHz.

Anhand des ^{13}C -NMR Spektrums des Rohprodukts von **251** (Abbildung 41) konnte zweifelsfrei bewiesen werden, dass sowohl der Diol eingeführt wurde (70,4; 71,9 ppm) als auch der C-3 Kohlenstoff des Heterocyclus (105,5 ppm) erhalten blieb. Somit war der Beweis erbracht, dass eine nachträgliche Einführung des Epoxids durch Dihydroxylierung eines geeigneten Makrocyclus möglich ist.

Um diese vielversprechenden Ergebnisse zu nutzen, musste ein Zugang zu 3-Acyltetramsäure **250** (Schema 85) gefunden werden, wobei an dieser Stelle darauf hingewiesen werden muss, dass nicht klar ist, ob ein Ringschluss mittels Makroveretherung in diesem Fall möglich ist.

Die Allyl-Stellung des Bromids sollte den Ringschluss an sich begünstigen, aber es ist nicht absehbar, ob das Allylbromid nicht evtl. mit dem Palladium-Katalysator im Sinne einer Tsuji-Trost-Reaktion regieren könnte. Trotz allem sollte Carbonsäure **255** synthetisiert werden, um diese Möglichkeiten anhand von 3-Acyl-Tetramsäure **250** überprüfen zu können. Auch wenn die in Schema 87 abgebildete Syntheseroute sicherlich nicht die effizienteste für **255** darstellt, wurde sie dennoch gewählt, da der α - β -ungesättigte Ester **229** aus der Synthese des Nor-Macrocidin-Buildingblocks **223** bereits vorhanden war. Des Weiteren waren alle folgenden Schritte im Prinzip aus der Synthese des selbigen bekannt und dort erfolgreich angewendet worden.



Schema 87: Versuch der Synthese von Säure **255** als Seitenkette für 3-Acyl-Tetramsäure **250**.

Reagenzien und Bedingungen: i) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , 0,5h, -78°C , 96%; ii) a) NEt_3 , MsCl, THF, 1,5h, -78°C , 1h, RT; b) LiBr, 1h, RT, 69% über 2 Stufen; iii) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 20:1, 1,5h, RT, 65%; iv) PDC, DMF, 19h, RT.

Die Synthese verlief bis auf die finale PDC-Oxidation^[270] von **254** erwartungsgemäß erfolgreich (Schema 87). Bei dieser zeigte sich allerdings, dass Allylbromid **254** unter oxidativen Bedingungen nicht stabil ist, da nur Zersetzungsprodukte isoliert werden konnten. Da auf diesem Weg ein Zugang zu Carbonsäure **255** nicht möglich ist, sollte in der Zukunft nach alternativen Methoden gesucht werden. Dies wäre notwendig, um die in Schema 85 abgebildete Synthesestrategie auf ihre Machbarkeit zu überprüfen.

6.7 Bioaktivität verschiedener makrocyclischer 3-Acyl-Tetramsäuren

6.7.1 Cytotoxizität

Da 3-Acyl-Tetramsäuren allgemein für ihre Bioaktivität (cytostatisch, antibiotisch) bekannt sind, sollten auch die in Kapitel 6.6 beschriebenen makrocyclischen Tetramsäuren in dieser Hinsicht untersucht werden. Dies geschah, analog zu den in Kapitel 5.6 beschriebenen Me-

thoden, durch Dr. Randi Diestel am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. Es zeigt sich allerdings, dass nur Makrocyclus **215a** IC₅₀-Werte in einem relevanten Bereich aufweisen kann. Die beiden anderen Verbindungen können quasi als inaktiv angesehen werden (Tabelle 5). Aufgrund der wenigen Testsubstanzen ist eine seriöse Interpretation an dieser Stelle nicht möglich. Es wäre aber interessant, zukünftige Makrocyclen unterschiedlicher Ringgröße ebenfalls auf ihrer Bioaktivität zu untersuchen, um gegebenenfalls einen Einfluss der Ringgröße auf deren Wirksamkeit abzuleiten.

Tabelle 5: Ergebnisse der MTT-Tests an den in Kapitel 6.6 synthetisierten, makrocyclischen 3-Acyl-Tetramsäuren: Alle IC₅₀-Werte sind in μM angegeben. Als Berechnungsgrundlage dient die Anzahl (Durchschnitt zweier paralleler Experimente) an lebensfähigen Zellen nach 120 h Inkubation bei 37 °C im Vergleich zu den Kontrollexperimenten (100%).

	215b	215a	247
L-929	>100	70	>80
KB-3-1	>100	30	>80
A-498	>100	23	>80
U-937 (WST)	50	23	64

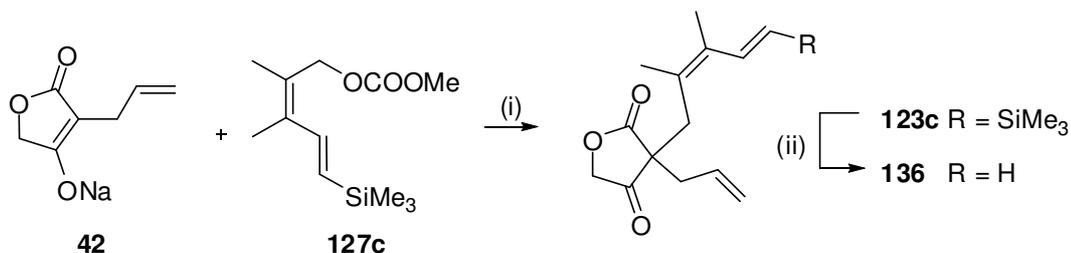
6.7.2 Herbizide Wirkung

Macrocidin A verfügt über die für Tetramsäuren sehr seltene Eigenschaft, Chlorose selektiv an einkeimblättrigen Pflanzen hervorzurufen.^[105] Da Makrocyclus **215a** aufgrund seiner Ringgröße eine vereinfachte Vorstufe von Macrocidin A darstellt, sollte dieser auch auf eine mögliche herbizide Wirkung getestet werden. Dies geschah am Lehrstuhl Pflanzenphysiologie (Prof. S. Clemens) der Universität Bayreuth. Durchgeführt wurden die Tests durch Dipl. Biochem. Carsten Kissinger. Hierfür wurden jeweils etwa 10 Samen von *Arabidopsis thaliana* Ecotyp Columbia (Col-0) in 50 ml Greiner-Röhrchen zum Keimen gebracht. (Medium: 20 ml Hoagland-Medium) Die Anzucht und der weitere Versuch erfolgten auf einem Schütteltisch bei 24°C unter Langtagbedingungen (16 h Licht, 8 h Dunkel). Die 10 Tage alten Keimlinge wurden mit unterschiedlicher Konzentration von **215a** gelöst in DMSO inkubiert (100 μM , 10 μM , 1 μM , 0 μM bezogen auf 20 ml Medium; 4 Ansätze pro Konzentrationsstufe). Nach drei Wochen Anzucht in den entsprechenden Medien konnten weder phänotypische Veränderungen noch eine Wachstumseinschränkung beobachtet werden. Die Pflanzen unterschieden sich nicht von den Kontrollpflanzen, welche mit reinem DMSO als Kontrolle

inkubiert worden waren. Da somit eine herbizide Wirkung von **215a** wohl auszuschließen ist, liegt die Vermutung nahe, dass das in Macrocidin A vorhandene Epoxid eine wichtige Rolle für dessen Wirksamkeit spielt.

7. Zusammenfassung

Ziel des ersten Projekts dieser Arbeit war die Totalsynthese von Bakkenolid A (**107**) (Abbildung 42). Der Schlüsselschritt hierfür war die Entwicklung einer regioselektiven Methode zur 3-Funktionalisierung von Tetronat **42** mittels Pentadienyl-Verbindungen.



Schema 88: Regioselektive 3-Allylierung von Tetronat **42** mittels Pentadien-Buildingblock **127c**.

Reagenzien und Bedingungen: i) Pd(PPh₃)₄ 5mol%, THF/MeOH 3:1, 48h, RT, 47%; ii) TFA, CH₂Cl₂, 75 min, RT, 91%

Bis zur Realisierung der in Schema 88 gezeigten Reaktion waren detaillierte Untersuchungen bezüglich deren Reaktionsmechanismus und der damit einhergehenden Regioisomere nötig. Durch die Synthese diverser Pentadien-Buildingblocks konnte letztlich mit **127c** der optimale Reaktionspartner für eine regioselektive Tsuji-Trost-Reaktion gefunden werden. Eine vollständige Synthese von Bakkenolid A scheiterte jedoch aufgrund unüberwindbarer, sterischer Hinderung bei der anschließenden Diels-Alder Reaktion.

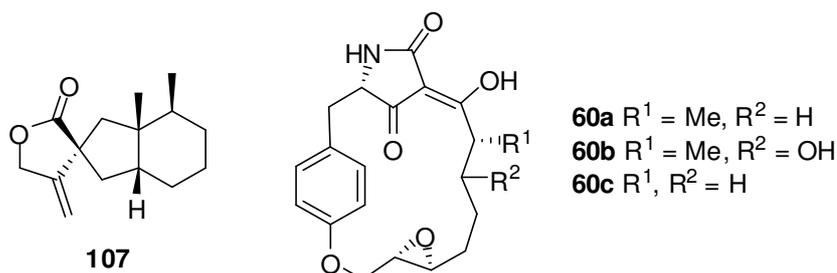
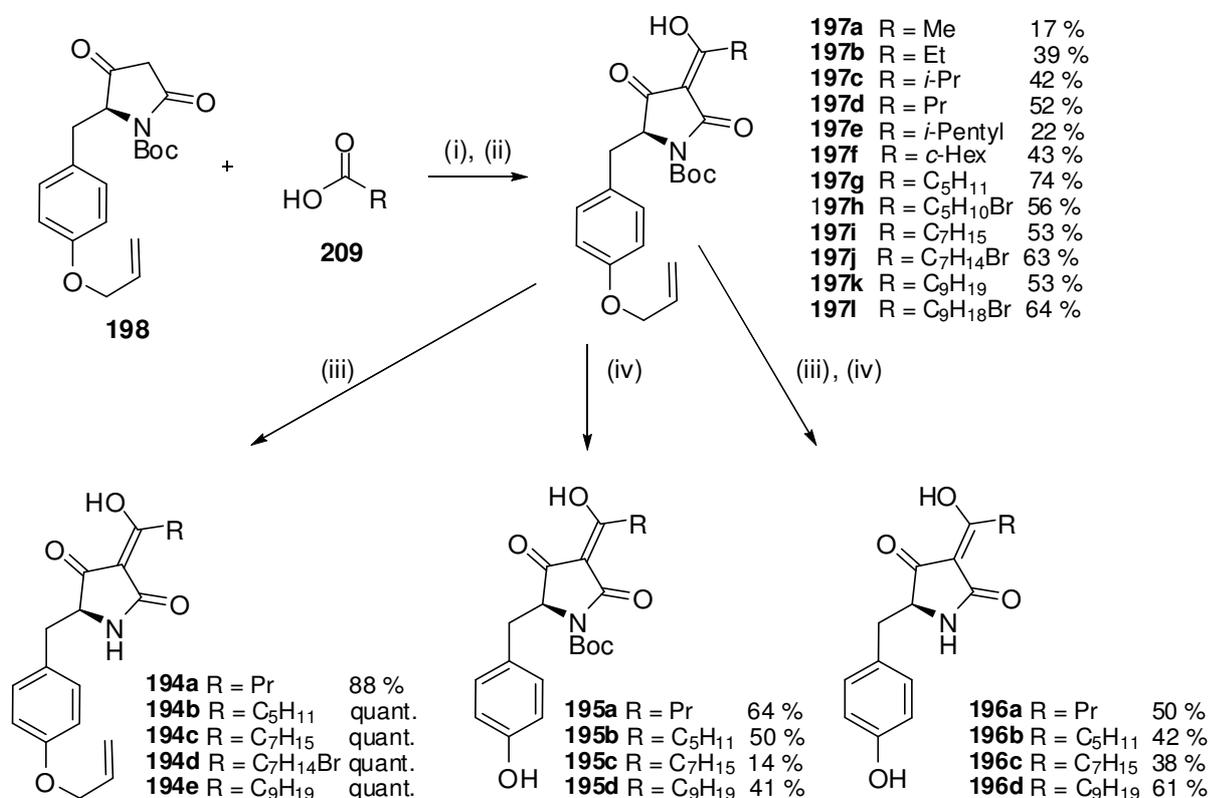


Abbildung 42: Strukturen von Bakkenolid A (**107**), Macrocin A (**60a**), Macrocin B (**60b**) und Nor-Macrocin A (**60c**).

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Totalsynthese von Macrocin A (**60a**) (Abbildung 42) angestrebt. Ein zentraler Teil der Retrosynthese-Strategie beruhte auf der erfolgreichen 3-Acylierung von Tetramsäure **198** gemäß Yoshii *et al.*^[110] Da die Ausbeuten dieser Methode

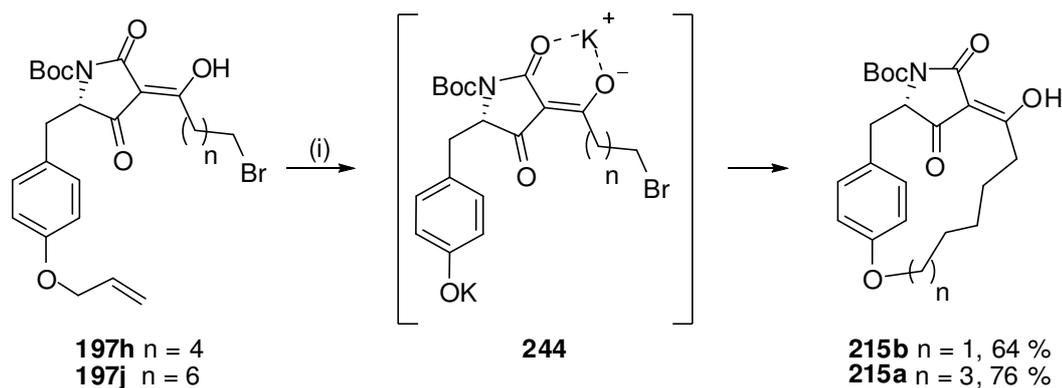
aufgrund des bis heute ungeklärten Mechanismus sehr schwer vorherzusagen sind, wurden deren Möglichkeiten detailliert untersucht (Schema 89). Hierbei zeigte sich eine starke Abhängigkeit von der Kettenlänge und v.a. dem Verzweigungsgrad in α -Position der verwendeten Carbonsäure. Die so erhaltenen 3-Acyl-Tetramsäuren **197** wurden in ihre partiell bzw. global entschützten Derivate **194** bis **196** überführt und somit eine Substanzbibliothek aufgebaut. Diese wurde bezüglich ihrer cytotoxischen bzw. antibakteriellen Wirksamkeit untersucht. Hierbei konnten einige Verbindungen mit IC_{50} -Werten im einstelligen μM -Bereich identifiziert werden. Die Erstellung einer eindeutigen Struktur-Wirkungs-Beziehung gelang allerdings nicht.



Schema 89: Flexible Synthese einer Bibliothek von L-Tyrosin-analogen 3-Acyl-Tetramsäuren.

Reagenzien und Bedingungen: i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 1,5h, RT; ii) NEt₃, 16-24h RF; iii) TFA, CH₂Cl₂, 2h, RT; iv) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, THF/MeOH 5:1, 24h, RF

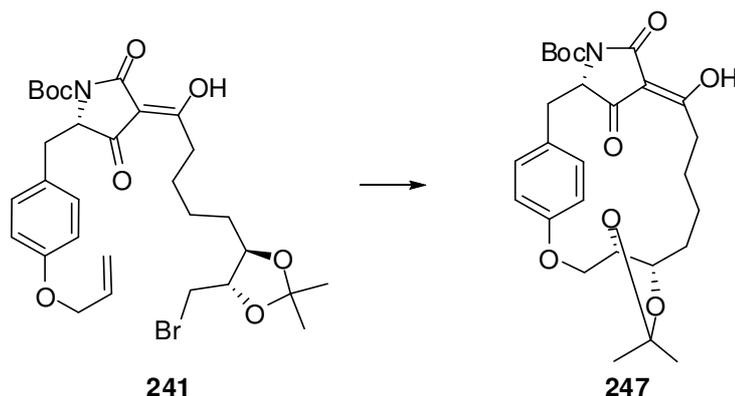
Der entscheidende nächste Schritt in Richtung Totalsynthese von Macrocidin A war der Ringschluss zum 17-gliedrigen Makrocyclus. Ursprünglich nur als Entschützung der Phenol-Funktion in **197j** geplant,^[252] gelang unter den in Schema 90 gezeigten Bedingungen der direkte Ringschluss von **215a** / **215b**. Hierbei handelt es sich um eine bis dato unbekannte Methode zur Synthese von Makrocyclen.



Schema 90: Makrocyclische Ringschlussreaktion von ω -Bromo-3-Acyl-Tetramsäuren zu Macrocidin A Analoga; inkl. vermuteten Übergangszustand **244**.

Reagenzien und Bedingungen: i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 2–5 mol%, K_2CO_3 , THF/MeOH 5:1, 27–44h, RF

Diese könnte von hohem präparativen Wert sein, da eine Tendenz zur allgemeinen Anwendbarkeit erkennbar ist. Formal lässt sich diese als Williamson-artige Veretherung beschreiben, auch wenn Experimente gezeigt haben, dass die Anwesenheit des Palladium-Katalysators essentiell für einen erfolgreichen Ringschluss ist.



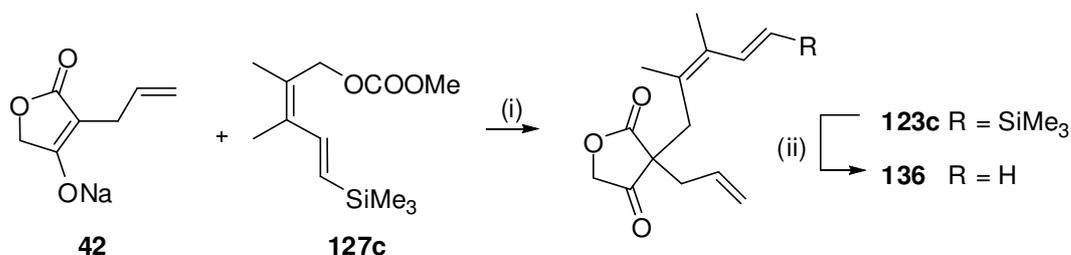
Schema 91: Makroveretherung von 3-Acyl-Tetramsäure **241** zu Nor-Macrocidin-A-Precursor **247**.

Reagenzien und Bedingungen: K_2CO_3 , 18-Krone-6, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 5 mol%, *t*-BuOH, 3d, RF, 25%.

Durch leichte Modifikationen ließ sich die neuartige Makrocyclisierung auch auf 3-Acyl-Tetramsäure **241** übertragen (Schema 91). Auf diese Weise konnte Makrocyclus **247** erhalten werden, welcher ein wichtiger Precursor für die Synthese von Nor-Macrocidin darstellt (Abbildung 42). Auch wenn aufgrund der extrem schwierigen Aufarbeitung **247** nur in mäßigen Ausbeuten erhalten werden konnte, ist mit dessen Synthese sicherlich ein entscheidender Schritt in Richtung Nor-Macrocidin A (**60c**) und damit letztlich auch Macrocidin A (**60a**) gelungen.

Summary

A crucial objective of the work presented herein was the total synthesis of bakkenolid-A (Figure 1). To this end, a regioselective 3-functionalization of tetronate **42** using pentadiene **127c** was established.



Scheme 1: Regioselective 3-allylation of tetronate **42** using pentadienyl building block **127c**.

Reagents and conditions: i) Pd(PPh₃)₄ 5mol%, THF/MeOH 3:1, 48h, RT, 47%; ii) TFA, CH₂Cl₂, 75 min, RT, 91%

For the refinement of the reaction depicted in scheme 1, extensive experiments concerning its reaction mechanism and regio-control had to be done, necessitating for instance the synthesis of various pentadienyl buildingblocks. Finally, **127c** was identified as the ideal compound, facilitating the desired Tsuji-Trost reaction giving **123c** as the sole isomer. The synthesis of bakkenolid-A could not be completed, due to significant steric hindrance during the final Diels-Alder step.

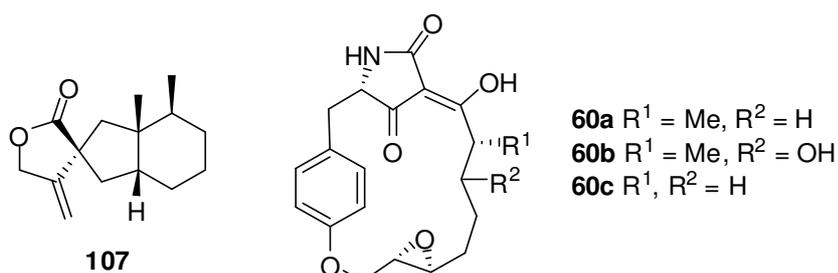
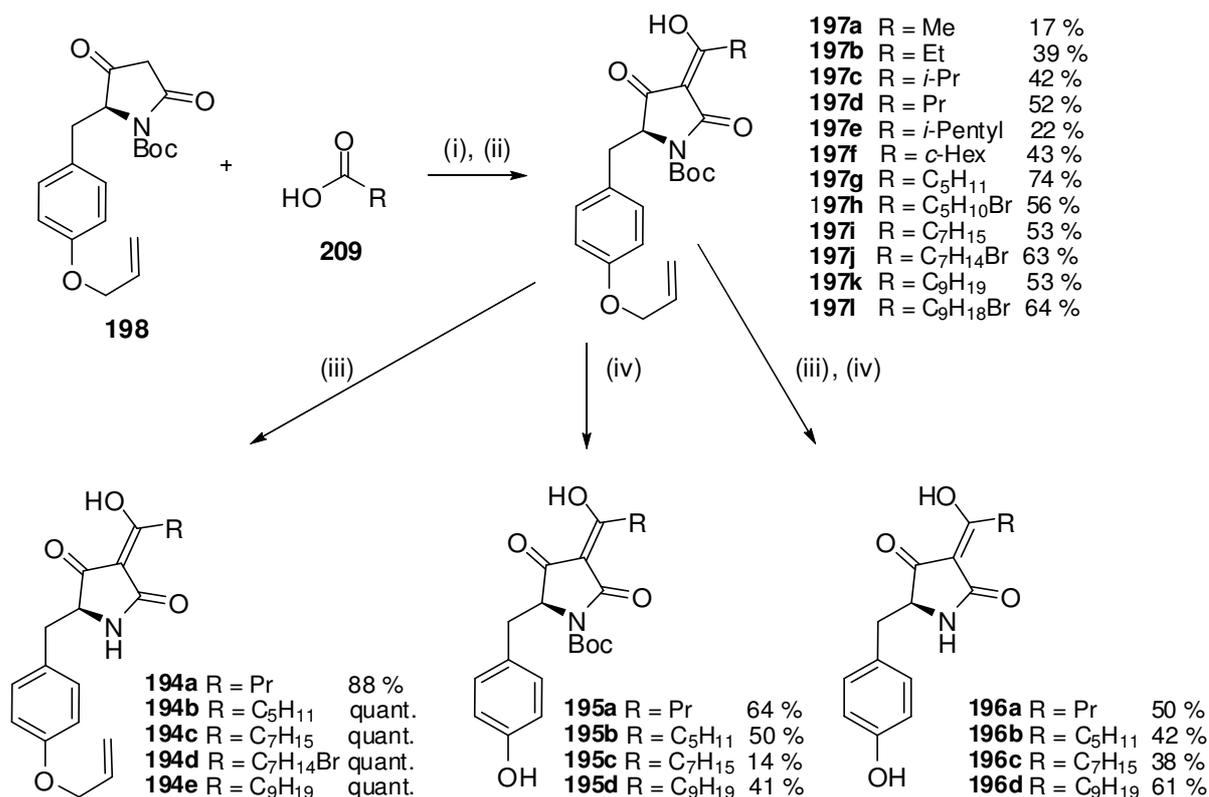


Figure 1: Structure of bakkenolid-A (**107**), macrocidin A (**60a**), macrocidin B (**60b**) and nor-macrocidin A (**60c**).

The second part of this work dealt with the total synthesis of macrocidin A (**60a**). A fundamental part of the retrosynthetic analysis was the 3-acylation of tetramic acid **198** using Yoshii's protocol.^[110] Since its yields tend to be unpredictable due to its still unknown mechanism, scope and limitation were to be examined in detail (Scheme 2). A thorough screening showed the yields to be highly depending on chain length and degree of α -branching of the

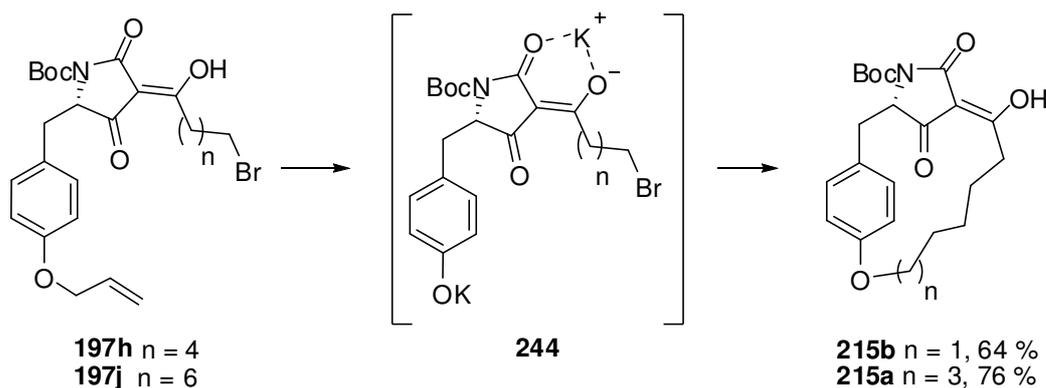
used carboxylic acids. The 3-acyl-tetramic acids **197** thus obtained were subsequently deprotected either partially or globally giving access to a library of 3-acyl-tetramic acids **194** – **196**. These were tested for cytotoxic and antibiotic properties. Some compounds showed IC₅₀ values of less than 10 μM. However, a stringent structure-activity-relationship could not be established.



Scheme 2: Flexible synthesis for a library of L-tyrosine based 3-acyl-tetramic acids.

Reagents and conditions: i) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 1,5h, RT; ii) NEt₃, 16-24h RF; iii) TFA, CH₂Cl₂, 2h, RT; iv) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, THF/MeOH 5:1, 24h, RF

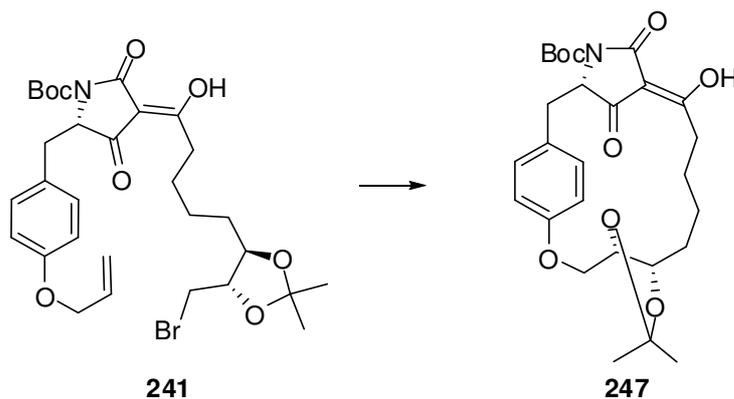
The next crucial step en route to a total synthesis of macrocidin A was the closure of its 17-membered macrocycle. Originally only meant for deprotection of the phenol-function in **197j**,^[252] direct ring closure of simplified test systems **215a** / **215b** could be achieved under the conditions shown in Scheme 3. To our great delight, by this a completely new type of macrocyclization has been discovered. This is the more valuable since it shows first signs of generality. The mechanism could so far be described as a formal Williamson type etherification; although further experiments showed the presence of palladium to be crucial for ring closure.



Scheme 3: Unexpected macrocyclic ring closure of ω -bromo-3-acyltetramic acids; incl. presumed intermediate **244**.

Reagents and conditions: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 2–5 mol%, K_2CO_3 , THF/MeOH 5:1, 27–44h, RF

Slight modifications to the newly found macrocyclization method also facilitated the ring closure of 3-acyltetramic acid **241** (Scheme 4), thus giving access to macrocycle **247**, an important precursor of nor-macrocidin A (**60c**).



Scheme 4: Macroetherification of 3-acyltetramic acid **241** giving nor-macrocidin A precursor **247**.

Reagents and conditions: K_2CO_3 , 18-crown-6, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 5 mol%, *t*-BuOH, 3d, RF, 25%.

Beside an extremely laborious purification, that leads to unsatisfactory yields of **247**, this newly found reaction could be a milestone towards a synthesis of the macrocidins. Both, nor-macrocidin A (**60c**) and macrocidin A (**60a**) might finally be accessible using this new macroetherification strategy.

C Experimenteller Teil

8. Materialien und Methoden

Sämtliche Reaktionen bei denen die Verwendung absoluter Lösungsmittel (abs.) oder Luftausschluss notwendig war wurden unter Argon-Atmosphäre (5.9) durchgeführt. Als Reaktionsgefäße dienten im Ölpumpenvakuum (ca. 0,02 mbar) ausgeheizte Standard-Schlenk-Kolben. Alle anderen Reaktionen wurden (falls nicht anders angegeben) mit Lösungsmitteln des Reinheitsgrads p.a. und ohne Schutzgas-Techniken durchgeführt.

Lösungsmittel: Alle technischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Lösungsmittel vom Reinheitsgrad p.a. wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Zur Trocknung wurden die Lösungsmittel unter Argon-Atmosphäre und über Lösungsmittel-abhängigen Reagenzien destilliert. Et₂O und THF wurden über CaH₂ vorgetrocknet und anschließend über Natrium-Kalium-Legierung absolutiert. Toluol, Benzol und *c*-Hexan wurde über Natrium, Methanol über Magnesium, DMF und CHCl₃ über CaH₂ sowie DCM über P₂O₅ getrocknet. Für die Chromatographie wurden ausschließlich destillierte Lösungsmittel verwendet.

Chemikalien: Alle kommerziell erworbenen Chemikalien stammen ausschließlich von den Firmen *ABCR, Aldrich, Fluka, Acros, Alfa Aesar Merck und AK Scientific*. Sie wurden, wenn nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Sämtliche verwendeten Amine (NEt₃, DIPEA, Pyridin, HMDS, 2,6-Lutidin) wurden über CaH₂ getrocknet und bei Normaldruck abdestilliert.

Dünnschichtchromatographie: Reaktionskontrollen und die Detektion der säulenchromatographischen Aufreinigung erfolgte auf Aluminium-geträgerten *DC Kieselgel 60 F₂₅₄* Fertigfolien der Firma *Merck*. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch UV-Licht ($\lambda=254$ nm und 366 nm), Iod-Dampf oder mittels Anfärben durch eine Lösung aus konz. H₂SO₄ (6 ml), Ce(SO₄)₂ (1,0 g) und 12MoO₃ × H₃PO₄ (2,5 g) in Wasser (94 ml). In wenigen Ausnahmefällen wurden *RP-18 W/UV254* Reversed Phase DC-Platten der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Hier erfolgte die Detektion ausschließlich mittels UV-Licht.

Chromatographie: Bei der Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase entweder MN Kieselgel 60 der Korngröße 63–200 μm oder 25–40 μm der Firma *Marchery-Nagel* verwendet. Präperative Dünnschichtchromatographie wurde auf 20 cm x 20 cm großen Glasplatten durchgeführt, welche vorher mit *Merck Silica Gel 60 F₂₅₄* beschichtet wurden.

NMR-Spektroskopie: NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker DRX 300* bzw. *DRX 500* aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 ($\delta = 7.26; 77.0$ ppm), Methanol- d_4 ($\delta = 3.31; 49.0$ ppm) DMSO- d_6 ($\delta = 2.50; 39.5$ ppm) und Aceton- d_6 ($\delta = 2.09; 30.6$ ppm) verwendet. Die chemische Verschiebung (δ) ist relativ zum Lösungsmittelsignal in [ppm] angegeben.^[277] Die Kopplungskonstanten J sind in [Hz] angegeben. Für die Auswertung der ^1H -NMR Daten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = dupliziertes Dublett, t = Triplett, q = Quartett, hept = Heptett, m = Multiplett. Pseudotriplets wurden in der Regel als dd angegeben. Die genaue Zuordnung einzelner Atome erfolgte durch Standard 2D-Experimente (HSQC, HMBC, H,H COSY)

Die bei Tetramsäuren häufig auftretenden Tautomere sind im experimentellen Teil folgendermaßen kenntlich gemacht: 26.7; 26.9* ($2 \times \text{CH}_2$, C-2") bzw. 1.62; 1.67*; ($2 \times \text{s}$, 9H, CH_3 -Boc) = zwei Tautomere desselben Protons oder Kohlenstoffs. Hierbei ist zu beachten, dass in der Regel nicht bei allen Atomen dieselbe Anzahl Tautomere beobachtet werden kann. Das Haupttautomer ist (wenn möglich) mit * gekennzeichnet. Diese Art der Markierung wurde auch für das Hauptprodukt bei *E/Z*-Isomeren verwendet.

IR-Spektroskopie: Alle IR-Spektren wurden auf einem *Spectrum One FT-IR-Spektrometer* der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Absorptionen sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = strong, m = medium, w = weak.

Massenspektrometrie: EI-MS Analysen wurden mit einem *Finnigan MAT 8500* mit Datensystem *MAT SS 300*, Ionisierungsenergie 70 eV durchgeführt. Dies geschah (wie jeweils angegeben) entweder durch Direkteinlass oder über eine angeschlossene *Hewlett Packard 5890 Series II* GC-Einheit. (HR)-ESI-MS Analysen wurden von der Analytik-Abteilung der Universität Stuttgart mit einem *microTOFq* der Firma *Bruker Daltonics* oder vom Lehrstuhl Pflanzenphysiologie der Universität Bayreuth durchgeführt. Die relativen Signalintensitäten sind bezogen auf den Basispeak (100 %) in Klammern in Prozent angegeben.

Gaschromatographie: Für die Gaschromatographie wurde ein *Carlo Erba HRGC 5160* mit DB-5 Silicasäule ($l = 30$ m und $\varnothing = 0.32$ mm; *J&W Scientific*) verwendet. Die Starttemperatur betrug 80 °C und wurde mit 5 °C/min auf 280 °C Detektortemperatur erhitzt.

HPLC: Analytische HPLC Messungen wurden auf einer *Beckmann System Gold Module 126* Anlage mit *Diode Array Detector Module 168* durchgeführt. Verwendete Säulen und Parameter sind bei den jeweiligen Messungen angegeben.

Drehwerte: Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmer Polarimeter 343* ($\lambda = 589$ nm und $c = 1,0$ entspricht 10 mg/ml) gemessen.

Mikrowellenreaktionen: Sämtliche Mikrowellenreaktionen wurden in einer *CEM Discover* Mikrowelle durchgeführt.

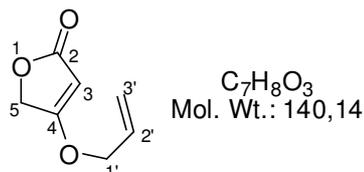
Schmelzpunktbestimmung: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem *Electrothermal 9100* Gerät bestimmt und sind unkorrigiert.

Elementaranalyse: CHN-Analysen wurden durch die Analytik Abteilung der Universität Stuttgart mit einem *Elemental Analyzer Model 1106* der Firma *Carlo Erba Strumentazione* bestimmt.

9. Bakkenolid A

9.1 Synthese der Tetronsäure-Einheit

9.1.1 4-(Allyloxy)-furan-2(5H)-on (25)^[52]



Zu Tetronsäure (5,0 g 50 mmol) suspendiert in Benzol abs. (150 ml) werden Allylalkohol (6,6 ml; 100 mmol) und katalytische Menge konz. H_2SO_4 zugegeben. Nach 16 h Rühren unter Rückfluss (unter Verwendung eines Wasserabscheiders) wird auf ein Volumen von ca. 50 ml eingengt und über SiO_2 (6-8 cm) filtriert. Nach Waschen mit Et_2O (100 ml), Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 40 cm, \varnothing = 3 cm, Et_2O) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 5,0 g (35,7 mmol, 71 %) farbloses Öl.

R_f (SiO_2) = 0,53 (Et_2O)

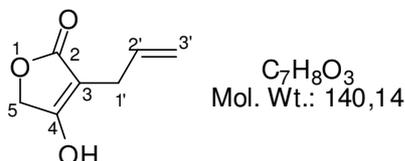
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ = 4.46 (dt, 2H, H-1', $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 4.51 (d, 2H, H-5, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz); 4.99 (t, 1H, H-3, $^4J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz); 5.23 (ddt, 1H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz); 5.29 (ddt, 1H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 2.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 5.85 (ddt, 1H, H-2', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ = 67.4 (CH_2 , C-5); 72.8 (CH_2 , C-1'); 88.9 (CH, C-3); 119.6 (CH_2 , C-3'); 130.0 (CH, C-2'); 173.0 (C^{q} , C-4); 178.7 (C^{q} ; C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 1774 (s); 1739 (s); 1617 (s); 1314 (s); 1046 (s); 970 (s); 880 (s); 800 (s).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 140 (21) [M^+]; 122 (89) [$M-H_2O$] $^+$; 112 (5); 97 (14); 82 (82); 66 (23); 54 (100); 39 (68).

9.1.2 3-Allyl-4-hydroxyfuran-2(5H)-on (26)^[52]



4-(Allyloxy)-furan-2(5H)-on (**25**) (1,03 g; 7,35 mmol) wird in 14 ml Toluol abs. gelöst und gleichmäßig auf zwei druckresistente Mikrowellen-Gefäße verteilt. Diese werden bei maximal 300 W innerhalb von 3 Minuten auf 190 °C erhitzt und für 10 Minuten auf dieser Temperatur gehalten. Anschließend werden die Reaktionsgefäße auf RT gekühlt, ihre Inhalte vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 30 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/ Et_2O 1:4 → Et_2O) erhält man die Zielverbindung als farblose Kristalle.

Ausbeute: 658 mg (4,7 mmol, 64 %) farblose Kristalle.

R_f (SiO_2) = 0,36 (Et_2O)

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_7H_8O_3$: 140,0473 g/mol; gefunden: 140,0473 g/mol

Smp.: 100 °C (Lit. 105 °C)^[52]

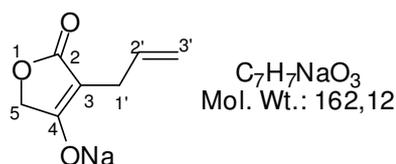
1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 2.99 (d, 2H, H-1', $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz); 4.66 (s, 2H, H-5); 5.12 (ddd, 1H, H-3', $^3J_{H,H}$ = 10.1 Hz, $^2J_{H,H}$ = 2.9 Hz); $^4J_{H,H}$ = 1.4 Hz); 5.18 (ddt, 1H, H-3', $^3J_{H,H}$ = 17.1 Hz, $^2J_{H,H}$ = 3.2 Hz); $^4J_{H,H}$ = 1.6 Hz); 5.90 (ddt, 1H, H-2', $^3J_{H,H}$ = 17.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 10.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.4 Hz); 9.47 (br. s, 1H, -OH).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 25.1 (CH_2 , C-1'); 68.0 (CH_2 , C-5); 99.0 (C^q , C-3); 115.8 (CH_2 , C-3'); 133.7 (CH , C-2'); 175.2 (C^q , C-2); 178.7 (C^q , C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2982 (m); 2701 (m); 1717 (m); 1643 (s); 1573 (s); 1389 (s); 1034 (s); 922 (m).

MS (GC-Einlass, El, 70 eV); *m/z* (%): 140 (34) [M⁺]; 122 (54) [M-H₂O]⁺; 111 (10) [M-CO]⁺; 94 (10) [M₁₂₂-CO]⁺; 82 (83) [M-C₂H₂O]⁺; 66 (45); 59 (18); 54 (100); 41 (32); 39 (81).

9.1.3 Natrium 3-Allyltetronat (42)^[52]



Zu 3-Allyl-4-hydroxyfuran-2(5*H*)-on (**26**) (0,43 g; 3,07 mmol), gelöst in MeOH abs. (10 ml), wird Natriummethanolat (166 mg; 3,07 mmol) gegeben und der Ansatz wird für 2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Hochvakuum erhält man die Zielverbindung als blassgelbe Kristalle.

Ausbeute: quantitativ, farblose/hellgelbe Kristalle.

Smp.: Zersetzung bei 178 – 180 °C (Lit. 180 °C)^[52]

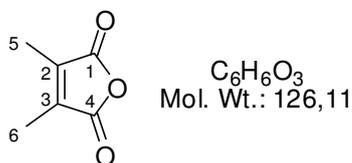
¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 2.82 (ddd, 2H, H-1', ³*J*_{H,H} = 5.9 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.9 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.8 Hz); 4.29 (s, 2H, H-5); 4.87 (ddt, 1H, H-3', ³*J*_{H,H} = 10.0 Hz; ²*J*_{H,H} = 2.2 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.5 Hz); 5.01 (ddt, 1H, H-3', ³*J*_{H,H} = 17.0 Hz, ²*J*_{H,H} = 2.2 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.8 Hz); 5.85 (ddt, 1H, H-2', ³*J*_{H,H} = 17.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 10.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.0 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 26.7 (CH₂, C-1'); 71.9 (CH₂, C-5); 91.6 (C^q, C-3); 114.2 (CH₂, C-3'); 138.6 (CH, C-2'); 184.4 (C^q, C-2); 191.6 (C^q, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 1691 (m); 1549 (s); 1452 (s), 1028 (s); 910 (m); 703 (s).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); *m/z* (%): 140 (9) [M⁺]; 122 (19) [M-H₂O]⁺, 112 (5) [M-CO]⁺; 95 (10) [M-CO₂]⁺, 82 (61); 66 (31); 54 (100); 39 (98).

9.2 "Straight forward"-Pentadien

9.2.1 3,4-Dimethylmaleinsäureanhydrid (**130**)^[173]

Zu einer siedenden Lösung von 2-Aminopyridin (**129**) (94,1 g; 1,0 mol) in AcOH (200 ml) wird eine Lösung von Maleinsäureanhydrid (**128**) (196,2 g; 2,0 mol) in AcOH (300 ml) innerhalb von 1 h zugetropft. Hierbei ist starke CO₂-Entwicklung zu beobachten. Es wird für weitere 2,5 h unter Rückfluss erhitzt und die Essigsäure anschließend mittels einer Claisen-Brücke abdestilliert. Nach Zugabe von 2M H₂SO₄ (600 ml) wird weitere 2 h unter Rückfluss gerührt. Die nach dem Abkühlen ausfallenden Kristalle werden abfiltriert und mit 2M H₂SO₄ (3 × 50 ml) und H₂O (2 × 50 ml) gewaschen. Die nach 24 h im Exsikkator (P₂O₅) erhaltenen hellbraunen Schuppen werden bei 60 °C und 0,02 mbar sublimiert.

Ausbeute: 68,0 g (0,54 mmol, 54 %) farblose Kristalle

R_f (SiO₂) = 0,46 (*c*-Hexan/EE 1:1)

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₆H₆O₃: 126,03169 g/mol; gefunden: 126,03170 g/mol

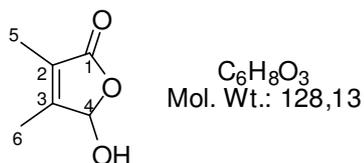
Smp.: 91 – 92 °C (Lit. 95 °C)^[173]

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 2.02 (s, 6H, H-6, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 9.2 (CH₃, C-5, C-6); 140.7 (CH, C-2, C-3); 166.0 (C^q, C-1, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 1860 (w); 1815 (m); 1791 (m); 1734 (s); 1687 (m); 1278 (s); 1123 (s); 915 (s); 879 (s); 721 (s), 669 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); *m/z* (%): 126 (15) [M⁺]; 82 (38) [M-CO₂]⁺; 54 (91); 50 (30); 39 (100).

9.2.2 5-Hydroxy-3,4-dimethylfuran-2(5H)-on (**131**)^[174]

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (3,34 g; 88 mmol) in THF abs. (160 ml) wird eine Lösung von *t*-Butanol abs. (25,1 ml; 264 mmol) in Et_2O abs. (80 ml) gegeben. Die erhaltene Suspension wird innerhalb von 20 min zu einer auf $-17\text{ }^\circ\text{C}$ (Eis/ NaCl) gekühlten Lösung von 3,4-Dimethylmaleinsäureanhydrid (**130**) (10,09 g; 80 mmol) in Et_2O abs. (300 ml) zugetropft. Anschließend wird eine weitere Stunde bei $-17\text{ }^\circ\text{C}$ und 16 h bei RT gerührt. Der Ansatz auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und es wird 2M H_2SO_4 (300 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 \times 80 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt bei RT in CHCl_3 gelöst und durch Zugabe von Pentan gefällt. Nach 18 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$, Filtration und Waschen mit Pentan erhält man die Zielverbindung in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 8,29 g (64,7 mmol, 81 %) farblose Kristalle

R_f (SiO_2) = 0,41 (Et_2O)

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$: 128,0473 g/mol; gefunden: 128,0473 g/mol

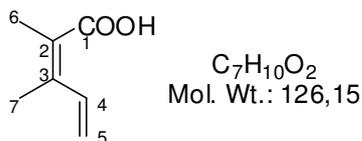
Smp.: $80\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit. $81 - 82\text{ }^\circ\text{C}$)^[174]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 1.75$ (s, 3H, H-5); 1.95 (d, 3H, H-6, $^4J_{\text{H,H}} = 1.0$ Hz); 5.80 (br. s, 1H, -OH); 5.86 (br. s, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 8.1$ (CH_3 , C-5); 11.3 (CH_3 , C-6); 98.7 (CH, C-4); 125.5 (C^q , C-2); 156.6 (C^q , C-3); 173.6 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3350 (br. m); 1729 (s); 1694 (m); 1439 (m), 1338 (m); 1079 (s); 966 (s); 930 (s); 755 (s).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 128 (1) [M^+]; 100 (100) [M-CO] $^+$, 83 (41); 55 (67); 39 (33).

9.2.3 (Z)-2,3-Dimethylpenta-2,4-diensäure (132)^[175]

Zu Methylidentriphenylphosporan (16,71 g; 60,5 mmol) in THF abs. (300 ml) wird Lactol **131** (3,68 g; 28,7 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 17 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit einer $NaHCO_3$ -Lsg. (200 ml; 10 %) aufgenommen und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und unter Eiskühlung mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt. Anschließend wird mit Et_2O (3 × 50 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als blassgelbe bis farblose Kristalle.

Ausbeute: 3,21 g (25,5 mmol, 89 %) farblose Kristalle

R_f (SiO_2) = 0,58 (Et_2O)

HRMS (ED): m/z berechnet für $C_7H_{10}O_2$: 126,0681 g/mol ; gefunden: 126,0681 g/mol

Smp. : 46 – 47 °C

Isomerenverhältnis: ≥ 99 % (2Z) gemäß NMR

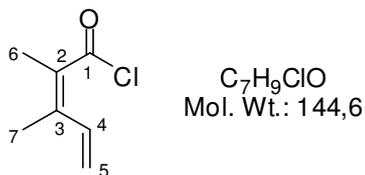
1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.96 (s, 3H, H-7) 2.02 (s, 3H, H-6); 5.27 (d, 1H, H-5, $^3J_{H,H}$ = 11.1 Hz); 5.46 (d, 1H, H-5, $^3J_{H,H}$ = 17.4 Hz); 7.37 (dd, 1H, H-4, $^3J_{H,H}$ = 17.4 Hz, $^3J_{H,H}$ = 11.1 Hz); 11.29 (s, br, H-1).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 15.4 (CH_3 , C-7); 16.6 (CH_3 , C-6); 117.3 (CH_2 , C-5); 125.2 (C^q , C-2); 136.0 (CH , C-4); 143.3 (C^q , C-3); 174.0 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2927 (br. s); 2612 (m); 1673 (s); 1578 (m); 1404 (m); 1292 (m); 1252 (s); 1129 (m); 916 (m).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 126 (100) [M^+]; 125 (62) [$M-1$] $^+$; 111 (75); 96 (33); 83 (43) [$M-COOH$] $^+$; 81 (38); 79 (64); 55 (62); 53 (68); 41 (71); 39 (85).

9.2.4 (Z)-2,3-dimethylpenta-2,4-dienoylchlorid (133)



Säure **132** (2,92 g; 23,1 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 abs. (120 ml), wird mit Hexachloroacetone (1,75 ml; 11,6 mmol) versetzt und der Ansatz anschließend auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Triphenylphosphin (6,06 g; 23,1 mmol) wird 1,5 h gerührt (IR-Kontrolle). Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Ausbeute: quantitativ, farblose Flüssigkeit

Sdp.: 93 – 95 °C (11 mbar)

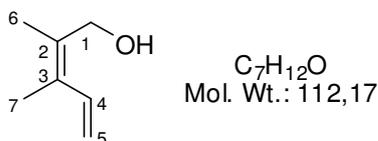
Isomerenverhältnis: $\geq 99\%$ (Z) gemäß NMR

1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.95 (s, 3H, H-7); 2.10 (s, 3H, H-6); 5.35 (d, 1H, H-5, $^3J_{H,H}$ = 11.0 Hz); 5.54 (d, 1H, H-5, $^3J_{H,H}$ = 17.1 Hz); 6.92 (dd, 1H, H-4, $^3J_{H,H}$ = 17.1 Hz, $^3J_{H,H}$ = 11.0 Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 15.1 (CH_3 , C-7); 17.0 (CH_3 , C-6); 119.5 (CH_2 , C-5); 130.2 (C^q , C-2); 134.7 (CH, C-4); 142.3 (C^q , C-3); 168.5 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2926 (w); 1764 (s); 1569 (m); 1171 (m); 984 (m); 907 (s); 749 (s).

9.2.5 (Z)-2,3-Dimethylpenta-2,4-dien-1-ol (124a)



Zu Säurechlorid **133** (640 mg; 4,75 mmol), gelöst in Et₂O abs. (80 ml), wird LiAlH₄ (210 mg; 1,15 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 1,5 h bei RT gerührt. Nach Kühlen auf 0 °C wird 2M H₂SO₄ (50 ml) zugegeben und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 ml) extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung (20 ml; 10 %) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 25 cm, Ø = 3 cm, *c*-Hexan/Et₂O 2:1) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 350 mg (3,13 mmol, 66 %) farbloses Öl

R_f (SiO₂) = 0,23 (*c*-Hexan/Et₂O 2:1)

HRMS (ED): *m/z* berechnet für C₇H₁₂O: 112,0888 g/mol; gefunden: 112,0888 g/mol

Sdp.: 110 °C (19 mbar)

Isomerenverhältnis: ≥ 99 % (2Z) gemäß NMR

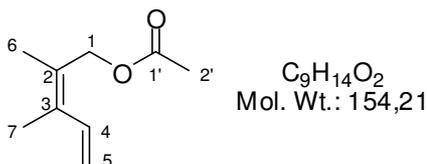
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.81 (s, 3H, H-6); 1.90 (s, 3H, H-7); 2.89 (br. s, 1H, OH); 4.28 (s, 2H, H-1); 5.07 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 10.9 Hz); 5.23 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 17.1 Hz); 6.88 (dd, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 17.1 Hz, ³J_{H,H} = 10.9 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃, C-6); 17.9 (CH₃, C-7); 62.9 (CH₂, C-1); 113.4 (CH₂, C-5); 131.0 (C^q, C-2 / C-3); 133.5 (C^q, C-3 / C-2); 134.3 (CH, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3348 (br. m); 2925 (s); 1709 (w); 1380 (m); 1000 (s); 897 (s, CH₂).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); *m/z* (%): 112 (39) [M⁺]; 97 (71) [M-CH₃]; 94 (42) [M-H₂O]⁺; 83 (56); 79 (60); 77 (40); 69 (28); 67 (27); 55 (74); 53 (36); 43 (90); 41 (100); 39 (45).

9.2.6 (Z)-2,3-dimethylpenta-2,4-dienylacetat (124b)



Zu Alkohol **124a** (1,92 g; 17,1 mmol), gelöst in Pyridin (40 ml), wird Acetanhydrid (6,80 ml; 68,4 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung eine Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von MeOH (20 ml) wird weiter 30 min bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser (40 ml) aufgenommen und mit CH_2Cl_2 (3 \times 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2M HCl (3 \times 50 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 30 cm, \varnothing = 3 cm, *c*-Hexan/ Et_2O 9:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2,22 g (14,4 mmol, 84 %) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,40 (*c*-Hexan/EE 9:1)

HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: 154,0994 g/mol; gefunden: 154,0988 g/mol

Isomerenverhältnis: ≥ 99 % (2Z) gemäß NMR

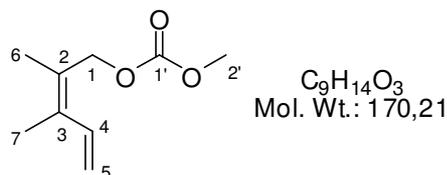
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ = 1.77 (s, 3H, H-6); 1.79 (s, 3H, H-7); 2.00 (s, 3H, H-2'); 4.68 (s, 2H, H-1), 5.04 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}}$ = 11.0 Hz); 5.19 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}}$ = 17.0 Hz); 6.79 (dd, 1H, H-4, $^3J_{\text{H,H}}$ = 17.0 Hz, $^3J_{\text{H,H}}$ = 11.0 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ = 14.5 (CH_3 , C-6); 18.3 (CH_3 , C-7); 21.2 (CH_3 , C-2'); 64.6 (CH_2 , C-1); 114.3 (CH_2 , C-5); 128.7 (C^q , C-2 / C-3); 133.4 (C^q , C-2 / C-3); 134.6 (CH , C-4); 171.4 (C^q , C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2926 (w); 1736 (s); 1375 (m); 1224 (s); 1021 (m); 986 (m); 903 (m).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 154 (7) [M^+]; 112 (15) [M-Ac^+]; 97 (8); 94 (31) [M-AcOH^+]; 79 (100) [94-CH_3^+]; 77 (38); 67 (13); 55 (17); 53 (11); 43 (53) [Ac^+].

9.2.7 Methyl (Z)-2,3-dimethylpenta-2,4-dienylcarbonat (124c)



Zu einer Lösung von Pyridin (1,6 ml; 20 mmol), DMAP (130 mg; 1 mmol) und Alkohol **124a** (561 mg; 5 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (20 ml) wird Chlorameisensäuremethylester (5,4 ml; 69,2 mmol) langsam zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wird der Reaktionsansatz mit MeOH (2 ml) und anschließend 2M HCl (30 ml) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 30 ml) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit 2M HCl (30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/Et₂O 9:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 682 mg (4,0 mmol, 80 %) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,30 (*c*-Hexan/Et₂O 9:1)

Isomerenverhältnis: ≥ 99 % (2*Z*) gemäß NMR

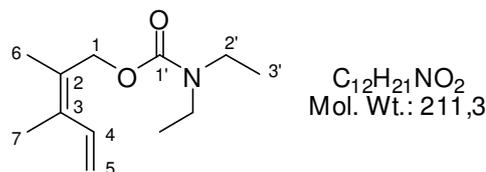
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.81; 1.85 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.76 (s, 3H, H-2'); 4.79 (s, 2H, H-1); 5.11 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 10.9 Hz); 5.24 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 17.1 Hz); 6.86 (dd, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 17.1 Hz, ³J_{H,H} = 10.9 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): 14.2 (CH₃, C-6); 17.8 (CH₃, C-7); 54.7 (CH₃, C-2'); 67.8 (CH₂, C-1); 114.4 (CH₂, C-5); 127.8 (C^q, C-2 / C-3); 133.7 (C^q, C-2 / C-3); 134.2 (CH, C-4); 155.9 (C^q, C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2960 (w); 1746 (s); 1442 (m); 1253 (s); 983 (w); 935 (m); 903 (w).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 170 (20) [M⁺]; 111 (15) [M-COOMe]⁺; 95 (42) [M-OCOOMe]⁺; 94 (53); 79 (100); 77 (47); 67 (24); 59 (15); 55 (32); 44 (17).

9.2.8 (Z)-2,3-dimethylpenta-2,4-dienyldiethylcarbammat (124d)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **124a** (102 mg; 0,91 mmol) in THF abs. (10 ml) werden nacheinander Kalium-*t*-butanolat (115 mg; 1,0 mmol) und Diethylcarbamyldiethylchlorid (0,12 ml; 0,91 mmol) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0 °C und weiteren 25 h bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lsg. (20 ml; 10 %) abgebrochen. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 1,5 cm, *c*-Hexan/Et₂O 4:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 123 mg (0,58 mmol, 64 %) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,27 (*c*-Hexan/Et₂O 4:1)

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₂H₂₁NO₂: 211,5723 g/mol; gefunden: 211,5690 g/mol

Isomerenverhältnis: ≥ 99 % (2Z) gemäß NMR

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.09 (t, 6H, H-3', ³J_{H,H} = 7.1 Hz); 1.81; 1.83 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.25 (br. s, 4H, H-2'); 4.73 (s, 2H, H-1); 5.06 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 11.0 Hz); 5.20 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 17.1 Hz); 6.90 (dd, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 17.1 Hz, ³J_{H,H} = 11.0 Hz).

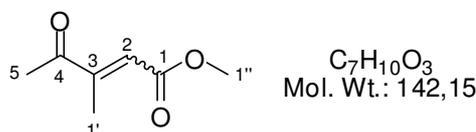
¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 13.8 (br. CH₃, C-3'); 14.1 (CH₃, C-6); 17.8 (CH₃, C-7); 41.4 (br. CH₂, C-2'); 64.8 (CH₂, C-1); 113.4 (CH₂, C-5); 129.6 (C^q, C-2 / C-3); 132.0 (C^q, C-2 / C-3); 134.6 (CH, C-4); 156.1 (C^q, C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2975 (w); 1696 (s); 1476 (m); 1424 (m); 1379 (m); 1270 (s), 1166 (s); 1062 (m); 993 (m); 900 (m).

9. Experimentelle Daten Bakkenolid A

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); *m/z* (%): 212 (3) [M+H]⁺; 211 (23) [M⁺]; 118 (34); 100 (71);
95 (100); 79 (50); 72 (24) [NEt₂]⁺; 67 (39).

9.3 Inverses Pentadien

9.3.1 3-Methyl-4-oxopent-2-ensäuremethylester (144)^[189]

Zu einer Lösung von Carbomethoxymethyltriphenylphosphoran (16,72 g; 50 mmol) in CH₂Cl₂ (200 ml) wird innerhalb einer Stunde 2,3-Butandion (4,35 ml; 50 mmol), gelöst in CH₂Cl₂, (20 ml), zugetropft. Nach 44 h rühren bei RT wird das Lösungsmittel sowie überschüssiges 2,3-Butandion zuerst am Rotationsverdampfer und anschließend unter HV entfernt. Nach Filtration über SiO₂ und (8 cm) Nachwaschen mit *c*-Hexan/Et₂O 4:1 (350 ml) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 5.90 g (40,4 mmol, 80 %) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,30 (*trans*) 0,17 (*cis*) (*c*-Hexan/Et₂O 2:1)

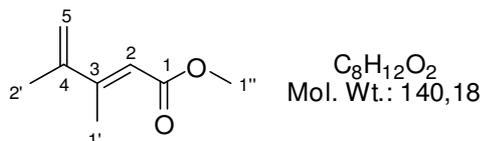
Isomerenverhältnis: 69 % (*2E*) gemäß NMR

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.97 (d, 3H, H-1', ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz); 2.18* (d, 3H, H-1', ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 2.33 (s, 3H, H-5-); 2.36* (s, 3H, H-5-); 3.68 (s, 3H, H-1''-); 3.76* (s, 3H, H-1''-); 5.68 (q, 1H, H-2-, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz); 6.55* (q, 1H, H-2, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 13.0*; 20.1 (CH₃, C-1'); 26.1*; 28.4 (CH₃, C-5); 51.6; 51.7* (CH₃, C-1''); 116.5; 125.9* (CH, C-2); 150.7*; 157.5 (C^q, C-3); 165.5; 166.5* (C^q, C-1); 199.7 (C^q, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2954 (w); 1722 (s); 1683 (s); 1642 (s); 1435 (m); 1364 (m); 1242 (s); 1197 (s); 1181 (s); 1163 (s); 1106 (m); 1040 (m); 1010 (w); 970 (w); 933 (w); 874 (m).

MS (GC-Einlass, El, 70 eV); m/z (%): 142 (1) [M⁺]; 127 (100) [M-CH₃]; 111 (34) [M-OMe]; 110 (31); 99 (21) [M-Ac]⁺; 85 (20); 69 (21); 59 (24), 43 (81) [Ac⁺].

9.3.2 (*E*)-3,4-Dimethylpenta-2,4-diensäuremethylester (145)

Zu einer Lösung von $H_2C=PPh_3$ (7,04 g; 25,5 mmol) in THF abs. (100 ml) wird eine Lösung von Ester **144** (3,30 g; 23,2 mmol; 69% *2E*) in THF abs. (30 ml) zugegeben, woraufhin sich der Reaktionslösung weinrot färbt. Nach 28 h rühren bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Filtration über SiO_2 (8 cm) und Nachwaschen mit *c*-Hexan/ Et_2O 2:1 (300 ml) erhält man die Zielverbindung als gelbliche Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,67 g (11,9 mmol, 74 % bezüglich *E*-Edukt) gelbliche Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,57 (*c*-Hexan/ Et_2O 2:1)

Elementaranalyse berechnet für $C_8H_{12}O_2$: C, 68,55; H, 8,63 gefunden C, 68,74; H, 8,56

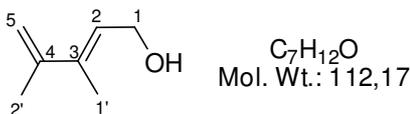
Isomerenverhältnis: ≥ 99 % (*2E*) gemäß NMR

1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.93 (s, 3H, H-2'), 2.32 (d, 3H, H-1', $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz); 3.71 (s, 3H, H-1''); 5.23 (s, 1H, H-5); 5.42 (s, 1H, H-5); 5.90 (q, 1H, H-2, $^4J_{H,H} = 1.1$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 15.0 (CH_3 , C-1'); 20.6 (CH_3 , C-2'); 51.0 (CH_3 , C-1''); 115.7 (CH, C-2); 118.1 (CH_2 , C-5); 144.1 (C^q , C-4); 154.2 (C^q , C-3); 167.7 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2950 (w); 1717 (s); 1625 (m); 1606 (m); 1294 (m); 1177 (s); 1127 (s); 1048 (m); 902 (m, CH_2); 869 (m).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 140 (94) [M^+]; 139 (90) [$M-1$] $^+$; 125 (100) [$M-CH_3$] $^+$; 109 (77) [$M-OMe$] $^+$; 81 (92); 79 (67); 53 (37); 43 (31); 41 (44).

9.3.3 (*E*)-3,4-dimethylpenta-2,4-dien-1-ol (146a)

Zu Ester **145** (701 mg; 5,0 mmol), gelöst in Et₂O abs. (30 ml), wird LiAlH₄ (216 mg; 5,7 mmol) gegeben und der Ansatz für 1 Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt, 2M H₂SO₄ (50 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 30 ml) extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. (30 ml), Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 25 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/Et₂O 1:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 315 mg (2,8 mmol, 56 %) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,32 (*c*-Hexan/Et₂O 1:1)

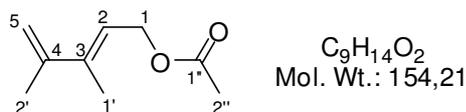
Isomerenverhältnis: ≥ 99 % (*E*) gemäß NMR

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.79 (s, 3H, H-1'); 1.89 (s, 3H, H-2'); 2.52 (br. s, 1H, OH); 4.26 (d, 2H, H-1, ³J_{H,H} = 6.5 Hz); 4.94 (s, 1H, H-5); 5.05 (s, 1H, H-5); 5.72 (t, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 6.5 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 13.7 (CH₃, C-1'); 20.6 (CH₃, C-2'); 59.7 (CH₂, C-1); 112.6 (CH₂, C-5); 126.2 (CH, C-2); 136.8 (C^q, C-3 / C-4); 143.9 (C^q, C-3 / C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3326 (br. m); 2949 (m); 1609 (m); 1441 (m); 1375 (m, CH₃); 1089 (w); 1016 (s); 998 (s); 886 (s).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 112 (18) [M⁺]; 97 (43) [M-CH₃]; 94 (56) [M-H₂O]⁺; 91 (25); 83 (76) [97-CH₃]⁺; 79 (100); 77 (58); 69 (16) [C₅H₉]⁺; 67 (26) [C₅H₇]⁺; 55 (65) [C₄H₇]⁺; 53 (33) [C₄H₅]⁺; 43 (27).

9.3.4 (*E*)-3,4-Dimethylpenta-2,4-dienylacetat (146b)

Zu Alkohol **146a** (109 mg; 0,97 mmol), gelöst in Pyridin (10 ml), wird Acetanhydrid (0,4 ml; 4 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung eine Stunde bei RT gerührt. Es wird Methanol (5 ml) zugegeben, eine weitere halbe Stunde bei RT gerührt und anschließend das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Zugabe von 2M HCl (30 ml) wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 2M HCl (30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 17 cm, Ø = 1,5 cm, *c*-Hexan/Et₂O 9:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 75 mg (0,48 mmol, 49 %) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,49 (*c*-Hexan/Et₂O 9:1)

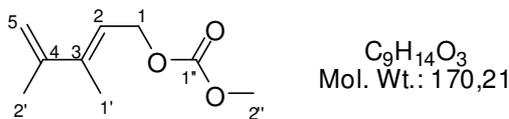
Isomerenverhältnis: ≥ 99 % (*2E*) gemäß NMR

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.83; 1.89 (s, 3H, H-1' / H-2''); 2.04 (s, 3H, H-2''); 4.71 (d, 2H, H-1, ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 4.97; 5.09 (s, 1H, H-5); 5.66 (t, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 6.8 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃, C-1'); 20.6 (CH₃; C-2''); 20.9 (CH₃; C-2'); 61.7 (CH₂, C-1); 113.4 (CH₂, C-5); 120.8 (CH, C-2); 139.3; 143.6 (C^q, C-3 / C-4); 170.9 (C^q, C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2926 (w); 1734 (s); 1456 (w); 1375 (m); 1231 (s); 1124 (w); 1072 (w); 1037 (m); 890 (m).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 154 (17) [M⁺]; 112 (72) [M-Ac]⁺; 97 (28) [112-Me]⁺; 94 (59) [M-AcOH]⁺; 83 (34); 79 (100); 77 (49); 67 (26); 55 (43); 53 (19); 43 (93) [Ac]⁺.

9.3.5 Methyl (*E*)-3,4-dimethylpenta-2,4-dienylcarbonat (146c)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Pyridin (0,32 ml; 4,0 mmol), DMAP (25 mg; 0,20 mmol) und Alkohol **146a** (112 mg; 1,0 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (10 ml) wird Chlorameisensäuremethylester (1,24 ml; 16,0 mmol) langsam zugegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von MeOH (2 ml) abgebrochen und anschließend mit 2M HCl (20 ml) versetzt. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) werden die vereinigten organischen Phasen mit 2M HCl (30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 17 cm, Ø = 1,5 cm, *c*-Hexan/Et₂O 9:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 92 mg (0,54 mmol, 54 %) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,40 (*c*-Hexan/Et₂O 2:1)

Isomerenverhältnis: ≥ 96 % (2*E*) gemäß NMR

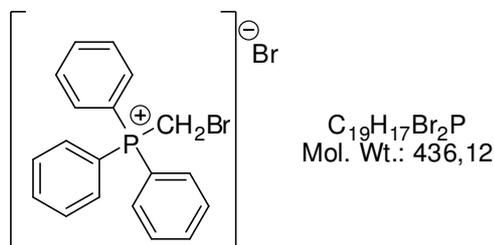
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.87; 1.90 (s, 3H, H-1' / H-2'); 3.78 (s, 3H, H-2''); 4.80 (d, 2H, H-1, ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 5.00 (s, 1H, H-5); 5.12 (s, 1H, H-5); 5.70 (t, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 6.8 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃, C-1'); 20.6 (CH₃, C-2'); 54.7 (CH₃, C-2''); 65.2 (CH₂, C-1); 113.7 (CH₂, C-5); 120.2 (CH, C-2); 140.1 (C^q, C-3 / C-4); 143.7 (C^q, C-3 / C-4); 155.8 (C^q, C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2956 (w); 1744 (s); 1611 (w); 1442 (m); 1373 (m); 1248 (s); 938 (m); 894 (m); 792(m).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 170 (21) [M⁺]; 111 (33) [M-COOMe]⁺; 95 (53) [M-OCOOMe]⁺; 94 (63); 91 (23); 79 (100); 77 (47); 67 (28); 59 (21); 55 (45); 44 (16).

9.4 Vinyl-Halogen-Building-Block

9.4.1 Bromomethyltriphenylphosphoniumbromid (149)^[190,191]

Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (26,23 g; 100 mmol) in Toluol abs. (250 ml) wird Dibromomethan (14,0 ml; 200 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird für eine Stunde auf 0 °C abgekühlt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Toluol (3 × 30 ml) gewaschen. Die Mutterlauge wird erneut für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird analog eine zweite Charge Feststoff gewonnen. Das erhaltene Rohprodukt wird bei RT in Methanol gelöst und durch vorsichtige Zugabe von Ethylacetat gefällt. Nach zwei bis drei Tagen bei -20 °C, Filtrieren und Waschen mit Et₂O (3 × 30 ml) erhält man die Zielverbindung als farblose Kristalle.

Ausbeute: 26,17 g (60 mmol, 60 %) farblose Kristalle

Smp.: 232 °C (Lit. 232 – 235 °C)^[190]

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 5.85 (d, 2H, H-1, ²J_{P,H} = 5.8 Hz); 7.64 - 7.72 (m, 6H, Ar-*ortho/meta*); 7.76 - 7.84 (m, 3H, Ar-*para*); 7.89 - 7.99 (m, 6H, Ar-*ortho/meta*).

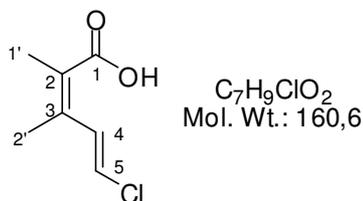
¹³C-NMR (75 MHz MeOD): δ = 16.8 (CH₂, C-1, ¹J_{P,C} = 56.8 Hz) 118.5; (d, Ar-*ipso*, ¹J_{P,C} = 89.3 Hz); 131.7 (d, Ar-*ortho*, ²J_{P,C} = 13.1 Hz); 135.5 (d, Ar-*meta*, ³J_{P,C} = 10.0 Hz); 137.1 (d, Ar-*para*, ⁴J_{P,C} = 3.1 Hz).

³¹P-NMR (121.5 MHz CDCl₃): δ = 23.25.

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3047 (w); 3004 (w); 2989 (w); 2966 (w); 2910 (w); 2854 (w); 2768 (w); 1588 (w); 1583 (w); 1481 (w); 1436 (s); 1395 (w); 1341 (w); 1182 (w); 1117 (s); 995 (m); 821 (m); 783 (m); 761 (m); 740 (s); 723 (s); 690 (s); 681 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 277 (100) $[M-2Br]^+$; 262 (15) $[277-Me]^+$; 242 (10); 201 (22) $[277-Ph]^+$; 183 (31); 152 (14); 108 (6) $[PPh]^+$; 77 (24) $[Ph]^+$; 51 (16).

9.4.2 (2Z, 4E)-5-Chloro-2,3-dimethylpenta-2,4-diensäure (147)



Zu einer Suspension von Natriumamid (774 mg; 19,85 mmol) in THF abs. (135 ml) wird HMDS (4,30 ml; 19,85 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 90 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Aceton/ CO_2) gekühlt und Chloromethyltriphenylphosphoniumchlorid (5,78 g; 16,65 mmol) wird zugegeben. Nach einer Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird 5-Lactol **131** (1,02 g; 7,93 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für weiter 2,5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und anschließend für 16 h bei RT gerührt. Dann wird $KHCO_3$ -Lsg. (60 ml, 10 %) zugegeben, die wässrige Phase mit Ethylacetat (3×100 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden mit $KHCO_3$ -Lsg. (60 ml, 10 %) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten wässrigen Phasen mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt und mit Et_2O (3×60 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt in Ethylacetat gelöst und mit Pentan gefällt. Nach zwei bis drei Tagen Lagerung bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$, Filtrieren und Waschen mit Pentan (3×30 ml) erhält man die Zielverbindung als farblose Kristalle.

Ausbeute: 1,01 g (6,26 mmol, 79 %) farblose Kristalle

R_f (SiO_2) = 0,56 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Smp.: $85\text{ }^\circ\text{C}$

Isomerenverhältnis: 100 % 2Z; 4E gemäß NMR

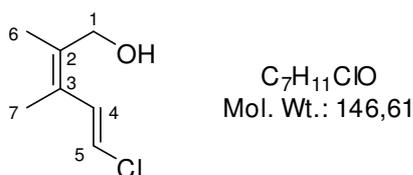
1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.95 (s, 3H, H-1'); 2.02 (s, 3H, H-2'); 6.49 (d, 1H, H-5, $^3J_{H,H}$ = 13.5 Hz); 7.66 (d, 1H, H-4, $^3J_{H,H}$ = 13.5 Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 16.1 (CH_3 , C-1'); 16.4 (CH_3 , C-2'); 123.2 (CH, C-5); 125.5 (C^q , C-2); 133.1 (CH, C-4); 140.4 (C^q , C-3); 174.0 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 2860 (br. s); 2600 (w); 1664 (s); 1601 (m); 1567 (m); 1410 (m); 1399 (m); 1290 (m); 1260 (s); 1238 (s); 1123 (w); 1087 (m) 933 (s); 836 (m).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 160 (5) [M^+]; 143 (4); 126 (37); 125 (100) [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$; 97 (13); 79 (49); 77 (53); 69 (17); 63 (12); 53 (34); 51 (39); 43 (44); 41 (43).

9.4.3 (2Z,4E)-5-Chloro-2,3-dimethylpenta-2,4-dien-1-ol (125a)



Zu Säure **147** (120 mg; 0,75 mmol) gelöst in CH_2Cl_2 abs. (20 ml) wird Oxalylchlorid (0,16 ml; 1,88 mmol) gegeben und eine Stunde bei RT gerührt (IR-Kontrolle). Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand in Et_2O abs. (30 ml) aufgenommen. Nach Zugabe von LiAlH_4 (30 mg; 0,79 mmol) wird eine Stunde bei RT gerührt und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 2M H_2SO_4 abgebrochen (20 ml). Die wässrige Phase wird mit Et_2O (2 \times 30 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit KHCO_3 -Lsg (20 ml, 10 %) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 111 mg (0,75 mmol, 99 %)

R_f (SiO_2) = 0,40 (*c*-Hexan / EE 1:1)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % (2Z, 4E)

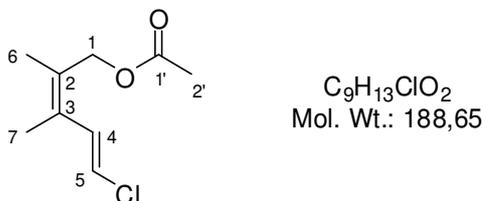
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ = 1.77; 1.85 (s, 3H, H-6 / H-7); 4.19 (s, 2H, H-1); 6.17 (d, 1H, H-4, $^3J_{\text{H,H}}$ = 13.2 Hz); 6.94 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}}$ = 13.2 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ = 14.7; 17.6 (CH_3 , C-6 / C-7); 62.6 (CH_2 , C-1); 118.2 (CH; C-5); 127.7 (C^q , C-2 / C-3); 131.5 (CH; C-4); 134.3 (C^q , C-2 / C-3);

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 3306 (s); 2924 (w); 1574 (m); 1437 (m); 1383(m); 992 (s); 926 (s); 830 (s); 784 (m) 747 (m).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 146 (37) [M^+]; 131 (11) [$M-Me^+$]; 111 (100) [$M-Cl^+$]; 94 (52); 91 (67); 79 (56), 77 (81); 67 (80); 53 (44); 43 (70).

9.4.4 (2Z,4E)-5-Chloro-2,3-dimethylpenta-2,4-dienylacetat (125b)



Zu Alkohol **125a** (110 mg; 0,75 mmol), gelöst in Pyridin abs. (8 ml), wird Acetanhydrid (0,30 ml; 3,0 mmol) gegeben und für 1,5 h bei RT gerührt. Anschließend wird Methanol (5 ml) zugegeben und eine weitere halbe Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2M HCl (40 ml) wird mit Et₂O (3 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phase werden mit 2M HCl (2 × 20 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 105 mg (0,56 mmol, 75 %) gelbe Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,65 (*c*-Hexan/EE 2:1)

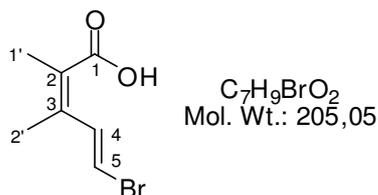
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.78; 1.80 (s, 3H, H-6 / H-7); 2.05 (s, 3H, H-2'); 4.65 (s, 2H, H-1); 6.19 (d, 1H, H-5, ³ $J_{H,H}$ = 13.2 Hz); 6.92 (d, 1H, H-4, ³ $J_{H,H}$ = 13.2 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 14.8; 17.8 (CH₃, C-6 / C-7); 20.8 (CH₃, C-2'); 64.3 (CH₂, C-1); 119.1 (CH; C-5); 129.4; 130.0 (C^q, C-2 / C-3); 131.5 (CH; C-4); 171.0 (C^q, C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2938 (w); 1736 (s); 1439 (w); 1374 (m); 1224 (s); 1040 (m); 1023 (m); 929 (m); 836 (m); 789 (w); 753 (w).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 188 (24) [M^+]; 128 (23) [$M-AcOH^+$]; 111 (18); 93 (91); 77 (57); 65 (15); 53 (16); 42 (100) [Ac^+].

9.4.5 (2Z)-5-Bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-diensäure (148)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von HMDS (6,50 ml; 29,4 mmol) in THF abs. (120 ml) wird *n*-BuLi (11,7 ml; 2,4M in Hexan; 28,0 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird auf –47 °C (MeCN/CO₂) gekühlt und Wittig-Salz **149** (6,72 g; 15,4 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde bei –47 °C wird Lactol **131** (1,78 g; 13,89 mmol) zugegeben und der Ansatz für weitere 4 h bei dieser Temperatur sowie anschließend 16 h bei RT gerührt. Dann wird die Reaktion durch Zugabe von KHCO₃-Lsg (100 ml; 10 %) abgebrochen und das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 × 100 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden mit KHCO₃-Lsg. (2 × 50 ml; 10 %) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten wässrigen Phasen mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt und mit Et₂O (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Et₂O-Phasen werden über SiO₂ (l = 4 cm, Ø = 3 cm) filtriert und mit Et₂O (80 ml) nachgewaschen. Nach Entfernen der Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als gelbliche Kristalle. Um analysenreine Proben zu erhalten, wurde das Rohprodukt in wenig CHCl₃ gelöst und mit Pentan versetzt. Nach 24 h bei –20 °C, Filtrieren und Waschen mit Pentan (2 × 20 ml) erhält man die Zielverbindung als farblose Kristalle.

Ausbeute: 2,05 g (10,0 mmol, 72 %) gelbliche / farblose Kristalle

R_f (SiO₂) = 0,49 (*c*-Hexan/Et₂O 1:1; + AcOH 0,5 % (v/v))

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₇H₉BrO₂: 205,9765 g/mol; gefunden: 205,9776 g/mol

Smp.: 81 – 82 °C (CHCl₃/Pentan)

Isomerenverhältnis: 100 % 2Z; >95 % 4E gemäß NMR und GC

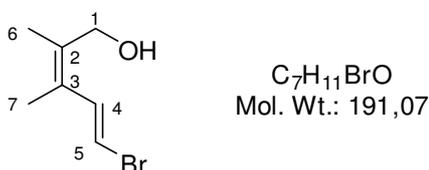
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.94; 1.98 (s, 3H, H-6 / H-7); 6.63 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 13.8 Hz); 7.89 (d, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 13.8 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 15.8$; 16.3 (CH_3 , C-6 / C-7); 111.4 (CH , C-5); 125.7 (C^q , C-2); 136.6 (CH , C-4); 141.0 (C^q , C-3); 173.0 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2870 (br. s); 2616 (w); 1676 (s); 1627 (m); 1576 (m); 1410 (m); 1376 (w); 1292 (m); 1261 (s); 1215 (m); 1131 (w); 1087 (m); 940 (s); 784 (m); 699 (m).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 205 (6) [M^+]; 189 (9); 125 (100) [M-Br^+]; 80 (17); 79 (16); 77 (19); 53 (13); 43 (34); 41(42).

9.4.6 (2Z,4E)-5-Bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-dien-1-ol (126a)



Zu Säure **148** (1,95 g; 9,50 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 abs. (50 ml), wird Oxalylchlorid (2,01 ml; 23,75 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung eine Stunde bei RT gerührt (IR-Kontrolle). Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand in Et_2O abs. (75 ml) aufgenommen und LiAlH_4 (378 mg; 9,98 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von 2M H_2SO_4 (40 ml) abgebrochen. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 \times 30 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg (40 ml) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 24 cm, $\varnothing = 3$ cm, c-Hexan/EE 3:1) erhält man die Zielverbindung als gelbliche Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,59 g (8,32 mmol, 88 %) gelbliche Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,24 (c-Hexan/EE 3:1)

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}$: C, 44,00; H, 5,80 gefunden C, 43,76; H, 5,55

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % 2Z; 94 % 4E

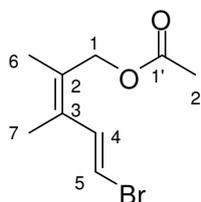
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 1.75$; 1.81 (s, 3H, H-6 / H-7); 2.54 (s br., 1H, OH); 4.16 (s, 2H, H-2); 6.26 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 13.5$ Hz); 7.18 (d, 1H, H-4, $^3J_{\text{H,H}} = 13.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 14.6$; 17.7 (CH_3 , C-6 / C-7); 62.5 (CH_2 , C-1); 106.3 (CH , C-5); 128.8; 134.7 (C^{q} ; C-2 / C-3); 135.5 (CH , C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3310 (s, br); 2921 (w); 1579 (w); 1439 (m); 1382 (m); 1211 (m); 992 (s); 927 (s); 783 (s); 769 (s).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 192 (3) [M^+]; 190 (3) [M^+]; 174 (5) [$\text{M-H}_2\text{O}^+$]; 172 (5) [$\text{M-H}_2\text{O}^+$], 111 (27) [M-Br^+]; 93 (33); 91 (48); 77 (25); 65 (9); 43 (11); 36 (100).

9.4.7 (2Z)-5-Bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-dienylacetat (126b)



$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_2$
Mol. Wt.: 233,10

Zu Alkohol **126a** (620 mg; 3,24 mmol), gelöst in Pyridin abs. (10 ml), wird Acetanhydrid (1,30 ml; 12,96 mmol) und DMAP (~ 20 mg) gegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird Methanol (1,0 ml) zugegeben und weitere 15 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2M HCl (40 ml) wird mit Et_2O (3 \times 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phase werden mit 2M HCl (2 \times 30 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 17 cm, $\varnothing = 1,5$ cm, *c*-Hexan/ Et_2O 2:1) erhält man die Zielverbindung als gelbliche Flüssigkeit.

Ausbeute: 377 mg (1,62 mmol, 50 %) gelbliche Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,48 (*c*-Hexan/ Et_2O 2:1)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % 2Z; 94 % 4E

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 1.71^*$; 1.76; 1.78* (s, 3H, H-6 / H-7); 2.00; 2.02* (s, 3H, H-2'); 4.49; 4.62* (s, 2H, H-1); 6.20 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz); 6.29* (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 13.5$ Hz); 6.75 (d, 1H, H-4; $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz); 7.15* (d, 1H, H-4; $^3J_{\text{H,H}} = 13.5$ Hz).

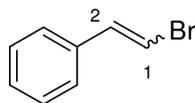
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 14.7$; 17.8 (CH_3 , C-6 / C-7); 20.9 (CH_3 , C-2'); 64.3 (CH_2 , C-1); 107.3 (CH , C-5); 129.7; 131.4 (C^{q} , C-2 / C-3); 135.3 (CH , C-4); 171.0 (C^{q} , C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2923 (w); 1735 (s); 1441 (w); 1220 (s); 1020 (m); 972 (m); 931 (m); 786 (w); 773 (w); 721 (w).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): nicht messbar mit EI

9.5 Studien zur Selektivität von $Ph_3P=CH_2Br$ **Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Vinyl-Bromiden mittels Wittig Olefinierung**

HMDS (1,05 eq) wird in THF abs. (40 ml) vorgelegt, die Lösung auf 0 °C gekühlt und *n*-BuLi (1,05 eq) zugegeben. Nach 30 bis 60 min bei RT wird die leicht gelbliche Lösung auf -47 °C gekühlt (MeCN/Trockeneis) und mit Bromomethyltriphenylphosphoniumbromid (**149**) (1,05 eq) versetzt. Nach einer Stunde bei -47 °C wird der entsprechende Aldehyd zu der gelben Ylid-Lösung gegeben, welche sich daraufhin langsam entfärbt. Nach zwei Stunden bei dieser Temperatur lässt man die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Im Fall von unpolaren Produkten wird der Hauptteil des entstandenen Triphenylphosphinoxids durch Zugabe von Pentan gefällt, abfiltriert und mit Pentan gewaschen. Produkte, die eine Säure-Funktion enthalten, wurden analog zu (2*Z*)-5-Bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-diensäure aufgearbeitet. Die Ausbeutebestimmung erfolgte aus den Rohprodukten per ¹H-NMR, die Bestimmung der *E/Z*-Isomeren per ¹H-NMR bzw. GC. Die NMR-Signale des Hauptisomers sind (wenn möglich) mit * gekennzeichnet.

9.5.1 Synthese von 2-Bromostyrol (157a)

C_8H_7Br
Mol. Wt.: 183,05

Die Zielverbindung wird ausgehend von Benzaldehyd (1,06 g; 10 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Synthese von Vinyl-Bromiden mittels Wittig Olefinierung erhalten.

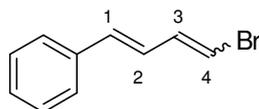
Ausbeute: 1,19 g (6,50 mmol, 65 %)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): (*E/Z*) 33:67

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 6.40* (d, 1H, H-1 ³*J*_{H,H} = 8.1 Hz); 6.77 (d, 1H, H-1, ³*J*_{H,H} = 14.0 Hz); 7.04* (d, 1H, H-2, ³*J*_{H,H} = 8.1 Hz); 7.13 (d, 1H, H-2, ³*J*_{H,H} = 14.0 Hz); 7.25 – 7.55 (m, 4H, H-Ar); 7.78 – 7.84 (m, 1H, H-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 105.9^*$; 106.2 (CH, C-1); 127.8; 127.9; 128.0; 128.1; 128.3; 128.5 (CH, C-Ar); 131.8 * ; 136.6 (CH, C-2); 136.7; 136.9 (C^q , C-*ipso*).

9.5.2 [(1*E*)-4-Bromobuta-1,3-dienyl]benzol (157b)



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}$
Mol. Wt.: 209,08

Die Zielverbindung wird ausgehend von Zimtaldehyd (674 mg; 5,0 mmol) analog der allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Vinyl-Bromiden mittels Wittig Olefinierung erhalten.

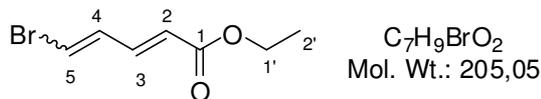
Ausbeute: 750 mg (3,59 mmol, 72 %)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): (*E/Z*) 53:47

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 6.21$ (d, 1H, H-4, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz); 6.38 * (d, 1H, H-4, $^3J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz); 6.52 * (d, 1H, H-1, $^3J_{\text{H,H}} = 15.6$ Hz); 6.61 * (dd, 1H, H-2, $^3J_{\text{H,H}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.3$ Hz); 6.73 (d, 1H, H-1, $^3J_{\text{H,H}} = 15.7$ Hz); 6.76 (dd, 1H, H-3, $^3J_{\text{H,H}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz); 6.85 * (dd, 1H, H-3, $^3J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.3$ Hz); 7.17 (dd, 1H, H-2, $^3J_{\text{H,H}} = 15.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.0$ Hz); 7.22 – 7.56 (m, 5H, H-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 108.2$; 108.7 * (CH, C-4); 123.9; 125.6 * (CH, C-2,); 126.2; 126.5; 127.7; 128.0; 128.1; 128.3 (CH, C-Ar); 132.5 (CH, C-3); 133.0 * ; 135.9 (CH, C-1); 136.2; 136.3 (C^q , C-*ipso*); 137.3 * (CH, C-3).

9.5.3 (2E)-5-Bromopenta-2,4-diensäureethylester (157c)



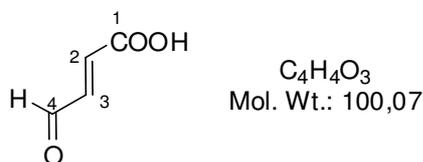
Die Zielverbindung wird ausgehend von (*E*)-Ethyl-4-oxobut-2-enoat (667 mg; 5,0 mmol) analog der allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Vinyl-Bromiden mittels Wittig Olefinierung erhalten.

Ausbeute: 418 mg (2,05 mmol, 41 %)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): (*E/Z*) 58:42

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.23 (t, 3H, H-2', ³J_{H,H} = 7.1 Hz); 4.14; 4.17 (q, 2H, H-1', ³J_{H,H} = 7.1 Hz); 5.86* (d, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 15.3 Hz); 6.02 (d, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 15.6 Hz); 6.50 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 7.3 Hz); 6.70 (dd, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 10.8 Hz, ³J_{H,H} = 7.3 Hz); 6.72 – 6.82* (m, 2H, H-4, H-5); 7.11* (dd, 1H, H-3, ³J_{H,H} = 15.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.3 Hz); 7.54 (dd, 1H, H-3, ³J_{H,H} = 15.6 Hz, ³J_{H,H} = 10.8 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃, C-2'); 60.3; 60.4 (CH₂, C-1'); 116.3; 117.5* (CH, C-5); 122.0*; 125.0 (CH, C-2); 130.4; 135.1* (CH, C-4); 138.5; 140.7* (CH, C-3).

9.5.4 (*E*)-4-Oxobut-2-ensäure (256)

(*E*)-Ethyl-4-oxobut-2-enoat (667 mg; 5,0 mmol) wird in THF/H₂O 1:1 (100 ml) vorgelegt und LiOH×H₂O (234 mg; 5,5 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT wird die wässrige Phase mittels konz. HCl auf pH 2 eingestellt und mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als gelben Feststoff.

Ausbeute: 190 mg (1,90 mmol, 38 %)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): (*E/Z*) 99:1

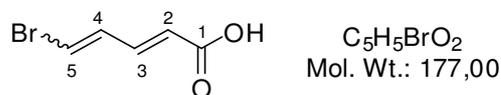
¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆): δ = 6.70 (dd, 1H, H-3, ³J_{H,H} = 15.8 Hz, ³J_{H,H} = 7.8 Hz); 6.90 (d, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 15.8 Hz); 9.73 (d, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 7.8 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz DMSO-d₆): δ = 139.7; 141.5 (CH, C-2 / C-3); 166.6 (C^q, C-1); 194.9 (CH; C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3064 (w); 3030 (s, br.); 2849 (w); 1672 (s); 1624 (m); 1429 (m); 1301 (m); 1283 (m); 1266 (m); 1107 (m); 1001 (m); 914 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 100 (100) [M⁺]; 83 (10) [M-OH]⁺; 72 (46) [M-CO]⁺; 55 (58) [M-COOH]⁺.

9.5.5 (2*E*)-5-Bromopenta-2,4-diensäure (157d)



Die Zielverbindung wird ausgehend von Säure **256** (200 mg; 2 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Synthese von Vinyl-Bromiden mittels Wittig Olefinierung erhalten.

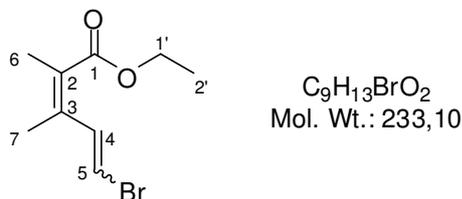
Ausbeute: 150 mg (0,85 mmol, 42 %)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): (*E/Z*) 44:56

¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆): δ = 6.03; 6.24* (d, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 15.0 Hz); 6.95* (dt, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz); 7.06 (dd, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 13.2 Hz, ³J_{H,H} = 11.1 Hz); 7.07* (dd, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ³J_{H,H} = 7.1 Hz); 7.19 (dd, 1H, H-3, ³J_{H,H} = 15.0 Hz, ³J_{H,H} = 11.1 Hz); 7.26 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 13.1 Hz); 7.38* (ddt, 1H, H-3, ³J_{H,H} = 15.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz); 9.65 (s br., 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz DMSO- d_6): $\delta = 117.3^*$; 118.5 (CH, C-5); 123.3; 126.5* (CH, C-2); 130.7*; 135.6 (CH, C-4); 138.1*; 141.0 (CH, C-3); 167.2; 167.3 (C^q , C-1).

9.5.6 (2Z)-5-Bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-diensäureethylester (157e)



Die Zielverbindung wird ausgehend von Ester **162** (260 mg; 1,0 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Synthese von Vinyl-Bromiden mittels Wittig Olefinierung erhalten.

Ausbeute: 125 mg (0,54 mmol, 54 %)

R_f (SiO_2) = 0,33 (*c*-Hexan/ Et_2O 19:1)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): (*E/Z*) 79:21

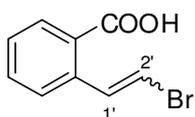
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 1.30$ (t, 3H, H-2', $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz); 1.32* (t, 3H, H-2', $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz); 1.87* (q, 3H, H-6 / H-7, $^3J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz); 1.89 (m, 3H, H-6 / H-7); 1.93* (q, 3H, H-6 / H-7, $^3J_{\text{H,H}} = 1.1$ Hz); 1.97 (m, 3H, H-6 / H-7); 4.18 (q, 3H, H-1', $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz); 4.23* (q, 3H, H-1', $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz); 6.16 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz); 6.51* (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 13.8$ Hz); 7.18 (d, 1H, H-4, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz); 7.60* (d, 1H, H-4, $^3J_{\text{H,H}} = 13.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 14.2^*$; 15.0 (CH_3 , C-2'); 15.1*; 15.4; 16.5*; 19.1 (CH_3 , C-6 / C-7); 60.7; 60.8* (CH_2 , C-1'); 105.8; 109.8* (CH, C-5); 127.5*; 127.8 (C^q , C-2); 136.9* (CH, C-4); 137.3* (C^q , C-3); 140.3 (CH, C-4); 140.7 (C^q , C-3); 169.0 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2982 (w); 1704 (s); 1445 (w); 1383 (w); 1302 (m); 1286 (m); 1232 (s); 1203 (s); 1108 (s), 1085 (s); 1023 (m); 941 (m); 838 (w).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 233 (8) [M^+]; 232 (8) [M^+]; 205 (24) [$M-Et$] $^+$; 203 (22) [$M-Et$] $^+$; 153 (55) [$M-Br$] $^+$; 125 (100) [$153-Et$] $^+$; 97 (41); 79 (33); 69 (30); 43 (24).

9.5.7 2-(2-Bromovinyl)benzoesäure (157f)



$C_9H_7BrO_2$
Mol. Wt.: 227,05

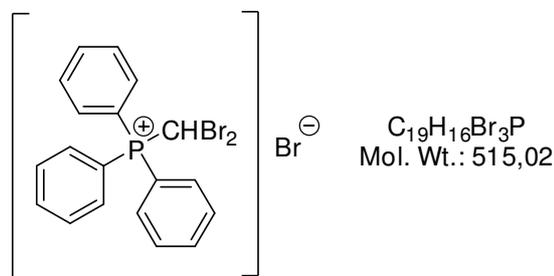
Die Zielverbindung wird ausgehend von 2-Formyl-Benzoesäure (766 mg; 5,0 mmol) analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Synthese von Vinyl-Bromiden mittels Wittig Olefinierung erhalten.

Ausbeute: 615 mg (2,70 mmol, 54 %)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): (*E/Z*) 39:61

1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 6.54* (d, 1H, H-2', $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz); 6.69 (d, 1H, H-2', $^3J_{H,H}$ = 13.9 Hz); 7.37 – 7.74 (m, 5H, Ar); 8.01 (d, 1H, H-1', $^3J_{H,H}$ = 13.9 Hz); 8.14* (d, 1H, H-1', $^3J_{H,H}$ = 7.9 Hz) 10.64 (s, br., 1H, H-1).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 107.9*; 108.7 (CH, C-2'); 126.5; 127.4 (C^q , C-*ipso*); 127.8; 128.1; 128.2; 130.8 (CH, C-Ar); 131.5* (CH, C-1'); 131.7; 132.8; 133.2; 133.4 (CH, C-Ar); 136.4 (CH, C-1'); 137.4; 138.3 (C^q , C-*ipso*); 172.1; 172.2 (C^q , C-1).

9.6 *En-in-Building-Block*9.6.1 Dibromomethyltriphenylphosphoniumbromid^[209] (172)

Zu Triphenylphosphin (26,23 g; 100 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 (240 ml), wird CBr_4 (16,58 g; 50 mmol) gegeben und die Lösung für 20 min bei RT gerührt. Dann wird H_2O (8 ml) zugegeben, für weitere 15 min bei RT gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von Acetonitril (50 ml) wird das Rohprodukt bei 0 °C gefällt, abfiltriert und mit Acetonitril (2 × 20 ml) gewaschen. Nach Umfällen aus siedendem Acetonitril (300 ml) erhält man die Zielverbindung als farblosen amorphen Feststoff.

Ausbeute: 19,69 g (38,2 mmol, 38 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 7.65 - 7.74$ (m, 6H, Ar-*ortho/meta*); $7.75 - 7.85$ (m, 3H, Ar-*para*); $8.10 - 8.18$ (m, 6H, Ar-*ortho/meta*); 10.22 (d, 1H, H-1, $^2J_{\text{P,H}} = 2.4$ Hz).

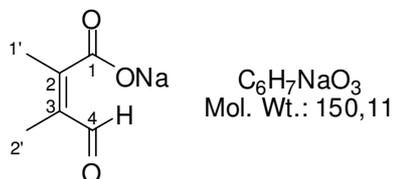
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 29.8$ (d, CH, $^1J_{\text{P,C}} = 47.2$ Hz); 116.3 (d, Ar-*ipso*, $^1J_{\text{P,C}} = 88.8$ Hz); 130.2 (d, Ar-*ortho*, $^2J_{\text{P,C}} = 13.0$ Hz); 135.0 (d, Ar-*meta*, $^3J_{\text{P,C}} = 9.9$ Hz); 135.6 (d, Ar-*para*, $^4J_{\text{P,C}} = 3.1$ Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$ (121.5 MHz CDCl_3): $\delta = 32.90$.

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2805 (w); 1437 (m); 1100 (m); 995 (w); 792 (w); 759 (w); 746 (m); 721 (s); 683 (s).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 435 (4) $[M-Br]^+$; 355 (3) $[435-Br]^+$; 262 (86) $[435-CHBr_2]^+$; 185 (17) $[Ph_2P]^+$; 183 (100); 108 (48) $[PhP]^+$; 77 (23) $[Ph]^+$.

9.6.2 Natrium-(Z)-3-formyl-2-methylbut-2-enoat (171)



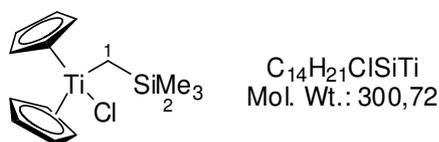
Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von Natriumhydrid (240 mg; 10,0 mmol) in THF abs. (60 ml) wird Lactol **131** (1,28 g; 10,0 mmol) gegeben und für 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird filtriert und mit Pentan abs. (3 × 10 ml) nachgewaschen. Der erhaltene farblose Feststoff ist so instabil, dass er an der Luft sehr schnell in ein braunes Öl übergeht, und sollte daher besser *in situ* erzeugt werden.

Ausbeute: 1,20 g (8,0 mmol, 80 %) gelblicher bis farbloser Feststoff

1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.73 (q, 3H, H-1'; $^5J_{H,H}$ = 1.0 Hz); 2.15 (q, 3H, H-2'; $^5J_{H,H}$ = 1.0 Hz); 9.74 (s, 1H, H-4).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 9.4; 18.3 (CH_3 , C-1' / C-2'); 132.1; 160.0 (C^q , C-2 / C-3); 177.7 (C^q , C-1); 192.9 (CH , C-4).

9.7 Vinyl-Silan-Building-Block

9.7.1 [(Trimethylsilyl)methyl]chlorotitanocen (**174**)^[226]

Zu einer Suspension von Mg-Granulat (766 mg; 31,5 mmol) in Et₂O abs. (30 ml) wird Me₃SiCH₂Cl (4,16 ml; 32,7 mmol) zugegeben und nach Anspringen der Grignard Reaktion für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die so erzeugte Me₃SiCH₂MgCl-Lsg. wird via Septum zu einer auf -45 °C (*m*-Xylol/N₂) gekühlten Lösung von Titanocendichlorid (**173**) (4,98 g; 20,0 mmol) in Et₂O abs. (180 ml) gegeben. Der Reaktionsansatz wird im Lauf einer Stunde auf RT erwärmt und anschließend eine weitere Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser (100 ml) wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 150 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als orangefarbenen, amorphen Feststoff.

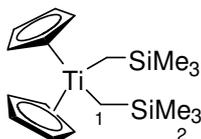
Ausbeute: 5,59 g (18,6 mmol, 93 %) orangefarbener Feststoff

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 0.01 (s, 9H, SiMe₃); 2.24 (s, 2H, CH₂); 6.32 (s, 10H, Cp).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 2.7 (CH₃, C-2); 79.7 (CH₂, C-1); 115.5 (CH, Cp).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3098 (w); 2942 (w); 1441 (m); 1244 (m); 1236 (m); 1015 (m); 806 (s); 743 (s); 720 (s); 678 (s).

MS (Direkt-Einlass, EI, 70 eV); *m/z* (%): 265 (32) [M-Cl]⁺; 215 (61) [M-CH₂TMS]⁺; 213 (89) [M-CH₂TMS]⁺; 178 (100) [Ti(Cp)₂]⁺; 148 (92) [Ti(Cp)Cl]⁺; 113 (47) [Ti(Cp)]⁺; 73 (52) [TMS]⁺; 59 (42), 43 (24).

9.7.2 Bis[(trimethylsilyl)methyl]titanocen (175)^[226]

$C_{18}H_{32}Si_2Ti$
Mol. Wt.: 352,48

Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Aceton/ CO_2) gekühlten Suspension von **174** (950 mg; 3,15 mmol) in Et_2O abs. (30 ml) wird via Septum eine Lösung von $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$ (386 mg; 4,10 mmol) in Et_2O abs. (10 ml) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und weiteren 30 min bei RT bildet sich ein gelber Niederschlag. Nach Zugabe von ges. NaCl -Lsg. (100 ml) wird die wässrige Phase mit Et_2O ($3 \times 30\text{ ml}$) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als hellgelben, amorphen Feststoff.

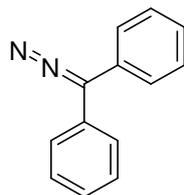
Ausbeute: 1,05 g (2,98 mmol, 95 %) leuchtend gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 18H, SiMe_3); 0.89 (s, 4H, CH_2); 6.09 (s, 10H, Cp).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 3.1$ (CH_3 , C-2); 64.7 (CH_2 , C-1); 112.2 (CH, Cp).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2948 (w), 2904 (w), 2858 (w), 1445 (w); 1342 (w); 1246 (m); 1018 (m); 839 (m); 802 (s); 706 (s); 673 (s).

MS (Direkt-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 265 (49) $[\text{M-CH}_2\text{TMS}]^+$; 213 (6); 178 (100) $[\text{Ti}(\text{Cp})_2]^+$; 113 (15) $[\text{Ti}(\text{Cp})]^+$; 73 (10) $[\text{TMS}]^+$; 59 (6).

9.7.3 Diphenyldiazomethan (257)^[278]

$C_{13}H_{10}N_2$
Mol. Wt.: 194,23

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Diphenylhydrazon (5,61 g; 28,6 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (60 ml) werden nacheinander $MgSO_4$ (3,0 g) und aktiviertes MnO_2 (8,69 g; 100 mmol) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0 °C und einer Stunde bei RT wird abfiltriert und der Filterrückstand mit CH_2Cl_2 (30 ml) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und 16 h bei -20°C erhält man die Zielverbindung in Form violetter Nadeln.

Ausbeute: 5,55 g (28,6 mmol, quantitativ) violette Kristalle

Smp.: nicht bestimmbar wegen thermischer Instabilität

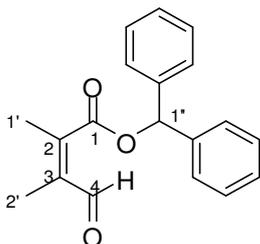
1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 7.16 - 7.23 (m, 2H, H-*p*); 7.26 - 7.34 (m, 4H, H-*o*); 7.36 - 7.44 (m, 4H, H-*m*).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 125.2 (CH, *meta*-C); 125.6 (CH, *para*-C); 129.1 (CH, *ortho*-C); 129.5 (C^q , *ipso*-C).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3061 (w); 3032 (w); 3020 (w); 2032 (s); 1592 (m); 1493 (m); 1442 (w); 1261 (m); 1185 (w); 1075 (w); 1030 (w); 932 (w); 896 (w); 745 (s); 685 (s); 650 (s).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 194 (5) [M^+]; 166 (62) [$M-N_2$]⁺; 165 (100); 139 (9); 115 (6); 83 (5); 77 (3).

9.7.4 (Z)-3-Formyl-2-methylbut-2-ensäurebenzhydrylester (178)



$C_{19}H_{18}O_3$
Mol. Wt.: 294,34

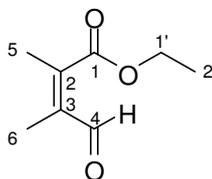
Zu Lactol **131** (440 mg; 3,0 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 abs. (10 ml), wird eine Lösung von Diphenyldiazomethan (**257**) (612 mg; 3,15 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (20 ml) zugegeben und anschließend für 4 d bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 26 cm, \varnothing = 1,5 cm, *c*-Hexan/EE 19:1) erhält man die Zielverbindung als gelbes Öl.

Ausbeute: 88 mg (0,30 mmol, 10 %) gelbes Öl

1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.84; 2.15 (q, 3H, H-1' / H-2', $^5J_{H,H}$ = 1.2 Hz); 7.04 (s, 1H, H-1''); 7.25 - 7.40 (m, 10H, H-Ar); 9.84 (s, 1H, H-4).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 11.2; 17.3 (CH_3 , C-1' / C-2'); 78.2 (CH, C-1''); 126.9 (CH, *ortho*-C / *meta*-C); 128.1 (CH, *para*-C); 128.5 (CH, *ortho*-C / *meta*-C); 139.3 (C^q , *ipso*-C); 140.5; 144.1 (C^q , C-2 / C-3); 166.9 (C^q , C-1); 191.6 (C^q , C-4).

9.7.5 (Z)-2,3-Dimethyl-4-oxobut-2-ensäureethylester (162)



$C_8H_{12}O_3$
Mol. Wt.: 156,18

NaH in Paraffinöl (225 mg; ~5,16 mmol) wird mit Pentan abs. gewaschen und anschließend in CH_2Cl_2 abs. (40 ml) suspendiert. Nach Kühlen auf 0 °C wird Lactol **131** (530 mg; 4,14 mmol) zugegeben und 70 min gerührt. $BF_4 \cdot OEt_3$ (920 mg; 4,56 mmol) wird in CH_2Cl_2 abs. (30 ml) gelöst und innerhalb von 90 min bei 0 °C zugetropft. Nach 45 min wird eine NH_4Cl -Lsg (20 % w/w) (40 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 \times 30 ml)

extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als gelbe Flüssigkeit. Das Rohprodukt ist mit ca. 20 % 5-Ethoxy-3,4-dimethylfuran-2(5H)-on verunreinigt. Da dieses für den folgenden Reaktionsschritt irrelevant ist, wurde auf eine säulenchromatographische Aufreinigung des empfindlichen Aldehyds verzichtet.

Ausbeute: 501 mg (Gehalt 80 %, 3,21 mmol, 78 %)

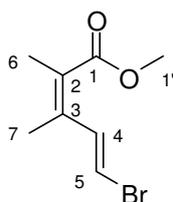
R_f (SiO₂) = 0,61 (c-Hexan/EE 1:1)

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.23 (t, 3H, H-2'; ³ $J_{H,H}$ = 7.1 Hz); 1.72; 2.01 (q, 3H, H-5 / H-6, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.1 Hz); 4.19 (q, 2H, H-1', ³ $J_{H,H}$ = 7.1 Hz); 9.80 (s, 1H, H-4).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 11.1; 14.0 (CH₃, C-5 / C-6); 17.4 (CH₃, C-2'); 61.6 (CH₂, C-1'); 103.0; 139.8 (C^q, C-2 / C-3); 168.0 (C^q, C-1); 191.7 (CH, C-4).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 156 (1) [M⁺]; 127 (90) [M-Et/CHO]⁺; 111 (92) [M-OEt]⁺; 99 (43) [127-Et/CHO]⁺; 83 (42) [M-COOEt]⁺; 55 (100); 39 (37).

9.7.6 (2Z,4E)-5-Bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-diensäuremethylester (180)



C₈H₁₁BrO₂
Mol. Wt.: 219,08

Zu einer Lösung von Säure **148** (830 mg; 4,05 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (20 ml) wird Oxalylchlorid (0,86 ml; 10,13 mmol) gegeben und der Ansatz 1,5 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand erneut in CH₂Cl₂ abs. (20 ml) aufgenommen. Nach Zugabe von Pyridin abs. (0,45 ml; 5,5 mmol) und MeOH abs. (2,0 ml; 50 mmol) wird für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird 2M HCl (20 ml) zugegeben, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 2M HCl (20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (40 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchroma-

tographie an SiO₂ (l = 23 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 4:1) erhält man die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Ausbeute: 773 mg (3,53 mmol, 87 %) orangefarbenes Öl

R_f (SiO₂) = 0,55 (*c*-Hexan/EE 4:1)

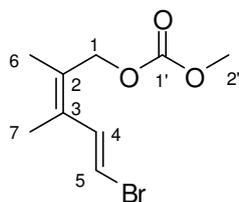
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.85; 1.90 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.73 (s, 3H, H-1'); 6.51 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 13.8 Hz); 7.58 (d, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 13.8 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 15.0; 16.3 (CH₃, C-6 / C-7); 51.7 (CH₃, C-1'); 110.1 (CH, C-5); 126.9 (C^q; C-2 / C-3); 136.7 (CH, C-4); 137.8 (C^q; C-2 / C-3); 169.1 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3089 (w); 2950 (w); 1707 (s); 1570 (w); 1433 (m); 1289 (m); 1233 (s); 1206 (s), 1111 (s); 1088 (s); 941 (m); 763 (m); 749 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 189 (100) [M-OMe]⁺; 187 (90) [M-OMe]⁺; 161 (20) [M-COOMe]⁺; 159 (25) [M-COOMe]⁺; 80 (50); 79 (55); 77 (40).

9.7.7 (2Z,4E)-5-Bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-dienylmethylcarbonat (126c)



$C_9H_{13}BrO_3$
Mol. Wt.: 249,10

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **126a** (1,12 g; 5,86 mmol) und Pyridin abs. (2,36 ml; 29,0 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (25 ml) wird Chlorameisensäuremethylester (1,13 ml; 14,6 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 Stunde bei 0 °C und 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von MeOH (5,0 ml) wird eine weitere Stunde gerührt, 2M HCl (20 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2M HCl (2 × 30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 25 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/ Et_2O 2:1) erhält man die Zielverbindung als gelbes Öl.

Ausbeute: 1,04 g (4,18 mmol, 71 %) gelbes Öl

R_f (SiO_2) = 0,62 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % 2Z; 95 % 4E

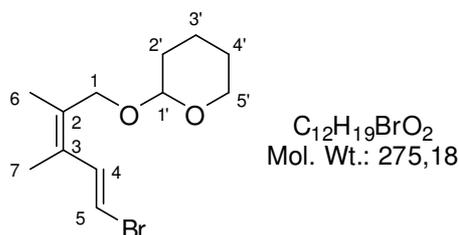
1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.81; 1.83 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.79 (s, 3H, H-2'); 4.74 (s, 2H, H-1); 6.36 (d, 1H, H-5, $^3J_{H,H}$ = 13.6 Hz); 7.22 (d, 1H, H-4, $^3J_{H,H}$ = 13.6 Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 14.8; 17.7 (CH_3 , C-6 / C-7); 54.9 (CH_3 , C-2'); 67.7 (CH_2 , C-1); 107.7 (CH, C-5); 129.0; 131.9 (C^q ; C-2 / C-3); 135.3 (CH, C-4); 155.8 (C^q , C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2958 (w); 1744 (s); 1581 (w); 1441 (m); 1374 (w); 1252 (s); 1095 (w); 1012 (w); 939 (s); 789 (s).

MS (GC-Einlass, El, 70 eV); m/z (%): 250 (24) [M^+]; 248 (24) [M^+]; 175 (16) [$M-OCOOMe$] $^+$; 173 (16) [$M-OCOOMe$] $^+$; 109 (6); 93 (100) [C_7H_9] $^+$; 77 (47); 59 (16); 41 (15).

9.7.8 2-[(2Z,4E)-5-bromo-2,3-dimethylpenta-2,4-dienyloxy]tetrahydro-(2H)-pyran (126d)^[279]



Zu Alkohol **126a** (880 mg; 4,61 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ (20 ml), wird DHP (1,06 ml; 11,5 mmol) und *p*-TosOH (ca. 20 mg) gegeben. Nach einer Stunde Rühren bei RT wird KHCO₃-Lsg (30 ml; 10 %) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (40 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 24 cm, Ø = 3 cm, *c*-Hexan/EE 9:1) erhält man die Zielverbindung als gelbliche Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,21 g (4,38 mmol, 95 %) gelbliche Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0.64 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % 2Z; 96 % 4E

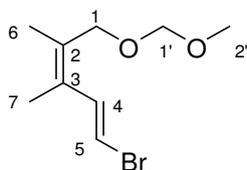
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.41 – 1.89 (m, 6H, H-2' – H-4'); 1.75; 1.79 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.41 – 3.53 (m, 1H, H-5'a); 3.78 – 3.93 (m, 1H, H-5'b); 4.12 (d, 1H, H-1a, ²J_{H,H} = 11.5 Hz); 4.17 (d, 1H, H-1b, ²J_{H,H} = 11.5 Hz); 4.51 – 4.56 (m, 1H, H-1'); 6.24 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 13.5 Hz); 7.22 (d, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 13.5 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 14.5; 17.9 (CH₃, C-6 / C-7); 19.5 (CH₂, C-3'); 25.3 (CH₂, C-4'); 30.5 (CH₂, C-2'); 62.2 (CH₂, C-5'); 66.6 (CH₂, C-1); 97.6 (CH, C-1'); 106.0 (CH, C-5); 129.9; 132.1 (C^q, C-2 / C-3); 135.8 (CH, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2940 (m); 2868 (w); 1624 (w); 1440 (w); 1351 (w); 1260 (w); 1243 (w); 1200 (m); 1153 (m); 1118 (m); 1076 (s); 1021 (st); 969 (s); 932 (m); 902 (m); 868 (m); 813 (w).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 168 (100); 167 (75); 123 (20); 111 (78); 98 (41); 83 (26); 66 (10); 55 (12).

9.7.9 (1E,3Z)-1-Bromo-5-(methoxymethoxy)-3,4-dimethylpenta-1,3-dien (126e)^[233]



$C_9H_{15}BrO_2$
Mol. Wt.: 235,12

Zu Alkohol **126a** (835 mg; 4,37 mmol), gelöst in Dimethoxymethan (9 ml), wird LiBr (76 mg; 0,88 mmol) und *p*-TosOH (84 mg; 0,44 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 21 h Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird ges. NaCl-Lsg. (40 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 30 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 27 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 19:1) erhält man die Zielverbindung als gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 635 mg (2,70 mmol, 62 %) gelbe Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,24 (*c*-Hexan/EE 19:1)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % 2Z; 95 % 4E

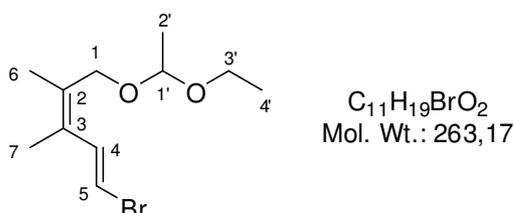
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.77; 1.81 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.37 (s, 3H, H-2'); 4.10 (s, 2H, H-1); 4.59 (s, 2H, H-1'), 6.28 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 13.6 Hz); 7.19 (d, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 13.6 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 14.6; 18.2 (CH₃, C-6 / C-7); 55.3 (CH₃, C-2'); 67.3 (CH₂, C-1); 95.6 (CH₂, C-1'); 106.5 (CH, C-5); 130.3; 131.8 (C^q, C-6 / C-7); 135.7 (CH, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3086 (w); 2929 (w); 2882 (w); 1570 (w); 1440 (w); 1385 (w); 1213 (m); 1149 (s); 1096 (s); 1035 (sl); 938 (s); 918 (s); 788 (m); 771 (m); 726 (m).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 234 (4) [M^+]; 236 (4) [M^+]; 175 (26) [M -OMOM] $^+$; 173 (27) [M -OMOM] $^+$; 155 (28) [M -Br] $^+$; 123 (26); 110 (53); 95 (100); 79 (73); 77 (59); 53 (13).

9.7.10 (1E,3Z)-1-Bromo-5-(1-ethoxyethoxy)-3,4-dimethylpenta-1,3-dien (126f)



Zu Alkohol **126a** (1,60 g; 8,35 mmol), gelöst in Ethylvinylether (16,0 ml), wird PPTS (50 mg; 0,20 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird über SiO_2 (4 cm) filtriert und mit 180 ml CH_2Cl_2 nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Kugelrohrdestillation (160 °C; 0,13 mbar) erhält man die Zielverbindung als gelbliche Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,80 g (6,84 mmol, 82 %) gelbliche Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,63 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Elementaranalyse berechnet für $C_{11}H_{19}BrO_2$: C, 50,20; H, 7,28 gefunden C, 50,36; H, 7,18

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % 2Z; 97 % 4E

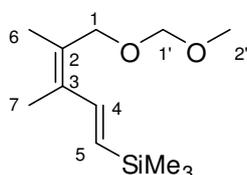
1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.21 (dd, 3H, H-4', $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz); 1.30 (d, 3H, H-2', $^3J_{H,H} = 5.4$ Hz); 1.76; 1.80 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.48 (dq, 1H, H-3'a, $^2J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz); 3.62 (dq, 1H, H-3'b, $^2J_{H,H} = 9.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz); 4.09 (s, 2H, H-1); 4.67 (q, 1H, H-1', $^3J_{H,H} = 5.4$ Hz); 6.26 (d, 1H, H-5, $^3J_{H,H} = 13.5$ Hz); 7.19 (d, 1H, H-4, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 14.6; 15.3; 18.2; 19.7 (CH_3 , C-6 / C-7 / C-2' / C-4'); 60.5; 64.8 (CH_2 , C-1 / C-3'); 98.9 (CH, C-1'); 106.2 (CH, C-5); 129.9; 132.3 (C^q , C-2 / C-3); 135.8 (CH, C-4).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2979 (m); 2924 (m); 1583 (w); 1448 (w); 1383 (m); 1337 (w); 1212 (w); 1128 (s); 1094 (s); 1084 (s); 1057 (m); 1028 (m); 931 (m); 875 (w).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 191 (3) [M-Et₂O]⁺; 189 (3) [M-Et₂O]⁺; 175 (16); 173 (16); 149 (8); 111 (22); 110 (19); 109 (23); 94 (42); 79 (26); 73 (100); 59 (42); 45 (80); 43 (80).

9.7.11 [(1*E*,3*Z*)-5-(Methoxymethoxy)-3,4-dimethylpenta-1,3-dienyl]trimethylsilan (127e)^[232]



C₁₂H₂₄O₂Si
Mol. Wt.: 228,40

Zu einer auf -78 °C (Aceton/Trockeneis) gekühlten Lösung des MOM-geschützten Alkohols **126e** (160 mg; 0.68 mmol) in THF abs. (20 ml) wird *t*-BuLi (0,85 ml; 1,6 M in Pentan; 1,36 mmol) langsam via Septum zugetropft. Die sofort tief orangefarbene, klare Lösung wird für 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Trimethylsilylchlorid (0,36 ml; 2,72 mmol; frisch destilliert von CaH₂) zugegeben und die entfärbte Reaktionslösung nach 45 min langsam auf RT gebracht. Nach 1,5 h bei RT wird ges. NaCl-Lsg. (40 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 30 ml) extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. (30 ml), Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als gelbes Öl.

Ausbeute: 520 mg (2,00 mmol, 75 %) gelbes Öl

R_f (SiO₂) = 0,46 (*c*-Hexan/EE 4:1)

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % 2*Z*; 94 % 4*E*

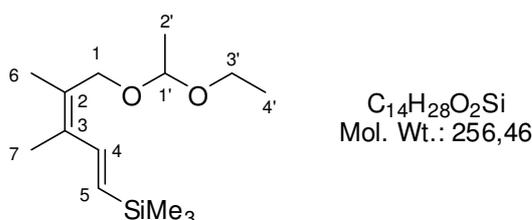
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 0.09 (s, 9H, SiMe₃); 1.81; 1.87 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.39 (s, 3H, H-2'); 4.22 (s, 2H, H-1'); 4.62 (s, 2H, H-1); 5.88 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 18.8 Hz); 7.08 (d, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 18.8 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = -1.2$ (CH_3 , SiMe_3); 14.3; 18.7 (CH_3 , C-6 / C-7); 55.1 (CH_3 , C-2'); 66.8 (CH_2 , C-1); 95.5 (CH_2 , C-1'); 128.7 (CH , C-5); 130.8; 133.6 (C^{q} ; C-2 / C-3); 141.3 (CH , C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2954 (w); 1571 (w); 1382 (w); 1248 (m); 1213 (w); 1150 (m); 1097 (s); 1043 (s); 981 (m); 920 (m); 866 (s); 838 (s); 730 (w); 691 (w).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 222 (5); 183 (11) $[\text{M-MOM}]^+$, 167 (8) $[\text{M-OMOM}]^+$, 147 (7); 109 (9); 95 (11); 73 (100) $[\text{SiMe}_3]^+$; 45 (40).

9.7.12 [(1*E*,3*Z*)-5-(1-ethoxyethoxy)-3,4-dimethylpenta-1,3-dienyl]trimethyl-silan (127f)^[232]



Zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ($\text{Aceton}/\text{CO}_2$) gekühlten Lösung des EE-geschützten Alkohols **126f** (1,74 g; 6,61 mmol) in THF abs. (50 ml) wird *t*-BuLi (7,0 ml; 1,9M in Pentan; 13,30 mmol) langsam via Spritze/Septum zugetropft. Die rosa-violette Lösung wird weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wird Trimethylsilylchlorid (2,10 ml; 16,53 mmol; frisch destilliert von CaH_2) zugegeben, woraufhin sich die Reaktionslösung sofort entfärbt. Nach einer weiteren Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird KHCO_3 -Lsg. (30 ml; 10 %) zugegeben, der Ansatz auf RT erwärmt, und die wässrige Phase mit Et_2O (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (30 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene gelbe Flüssigkeit wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt

Ausbeute: 1,49 g (5,83 mmol, 88 %) gelbe Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,61 (*c*-Hexan/EE 4:1)

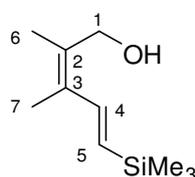
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 0.08 (s, 9H, SiMe₃); 1.21 (dd, 3H, H-4', ³J_{H,H} = 7.1 Hz, ³J_{H,H} = 7.1 Hz); 1.32 (d, 3H, H-2', ³J_{H,H} = 5.3 Hz); 1.80; 1.86 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.50 (dq, 1H, H-3'a, ²J_{H,H} = 9.4 Hz, ³J_{H,H} = 7.0 Hz); 3.65 (dq, 1H, H-3'b, ²J_{H,H} = 9.4 Hz, ³J_{H,H} = 7.1 Hz); 4.20 (s, 2H, H-1); 4.70 (q, 1H, H-1', ³J_{H,H} = 5.3 Hz); 5.85 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 18.9 Hz); 7.06 (d, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 18.9 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = -1.2 (CH₃, SiMe₃); 14.3; 15.3; 18.6; 19.7 (CH₃, C-6 / C-7 / C-2' / C-4'); 60.3; 64.7 (CH₂, C-1 / C-3'); 98.7 (CH, C-1'); 128.4 (CH, C-5); 131.4; 133.0 (C^q, C-2 / C-3); 141.4 (CH, C-4).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2955 (w); 2896 (w); 1570 (w); 1443 (w); 1379 (w); 1247 (m); 1127 (m); 1083 (m); 1057 (m); 1029 (m); 979 (m); 865 (s); 835 (s); 731 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 183 (4) [M-Et₂O]⁺, 167 (4), 147 (3), 137 (4), 109 (5), 95 (7), 75 (6), 73 (100), 57 (9), 45 (33).

9.7.13 (2Z,4E)-2,3-Dimethyl-5-(trimethylsilyl)penta-2,4-dien-1-ol (127a)



C₁₀H₂₀OSi
Mol. Wt.: 184,35

Zum EE-geschützten Silan **127f** (1,49 g; 5,83 mmol), gelöst in THF/H₂O 10:1 (22 ml), wird *p*-TosOH (100 mg; 0,53 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 40 h bei RT gerührt. Anschließend wird KHCO₃-Lsg. (30 ml 10 %) zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 3 cm, *c*-Hexan/EE 4:1) erhält man die Zielverbindung als gelbliche Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,02 g (5,53 mmol, 95 %) gelbliche Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,40 (*c*-Hexan/EE 4:1)

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₀H₂₀OSi: 184,1283 g/mol; gefunden: 184,1322 g/mol

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): 100 % 2Z; 94 % 4E

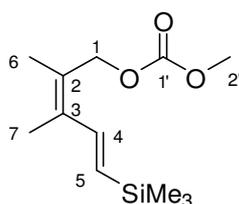
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ = 0.09 (s, 9H, SiMe_3); 1.81; 1.90 (s, 3H, H-6 / H-7); 2.34 (s br., 1H, OH); 4.32 (s, 2H, H-1); 5.88 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 18.8$ Hz); 7.06 (d, 1H, H-4, $^3J_{\text{H,H}} = 18.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ = -1.1 (CH_3 , SiMe_3); 14.3; 18.2 (CH_3 , C-6 / C-7); 62.7 (CH_2 , C-1); 128.9 (CH, C-5); 132.1; 134.0 (C^q , C-2 / C-3); 140.9 (CH, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3364 (w); 2954 (w); 1738 (m); 1365 (m); 1247 (s); 1217 (m); 1162 (w); 1056 (m); 1014 (m); 979 (m); 864 (s); 834 (s); 743 (m); 729 (m); 689 (m).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 184 (25) [M^+]; 169 (33) [M-Me^+]; 111 (11) [M-SiMe_3^+]; 94 (8); 75 (90); 73 (100); 59 (13); 43 (23).

9.7.14 (2Z,4E)-2,3-Dimethyl-5-(trimethylsilyl)penta-2,4-dienylmethylcarbonat (127c)



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$
Mol. Wt.: 242,39

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **127a** (1,02 g; 5,53 mmol) und Pyridin abs. (2,20 ml; 27,70 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (50 ml) wird Chlorameisensäuremethylester (1,07 ml; 13,80 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von MeOH (2,0 ml) wird 30 min bei RT gerührt, 1M HCl (30 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2M HCl (30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als gelbliche Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,13 g (4,66 mmol, 84 %) gelbliche Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,51 (*c*-Hexan/EE 4:1)

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$: C, 59,46; H, 9,15 gefunden C, 59,33; H, 8,98

Isomerenverhältnis (gemäß GC): 100 % 2Z; 100 % 4E

9. Experimentelle Daten Bakkenolid A

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 0.08 (s, 9H, SiMe₃); 1.80; 1.84 (s, 3H, H-6 / H-7); 3.76 (s, 3H, H-2'); 4.83 (s, 2H, H-1); 5.91 (d, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 18.7 Hz); 7.02 (d, 1H, H-4, ³J_{H,H} = 18.7 Hz).

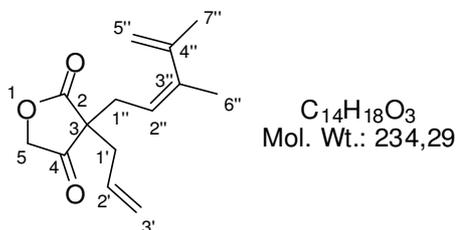
¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = -1.2 (CH₃, SiMe₃); 14.5; 18.1 (CH₃, C-6 / C-7); 54.7 (CH₃, C-2'); 67.7 (CH₂, C-1); 128.1 (C^q, C-2 / C-3); 130.1 (CH, C-5); 134.8 (C^q, C-2 / C-3); 140.8 (CH, C-4); 155.9 (C^q, C-1').

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2956 (w); 1748 (s); 1442 (m); 1373 (w); 1247 (s); 977 (w); 941 (m); 866 (m); 838 (); 792 (m).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 242 (29) [M⁺]; 153 (7); 146 (16); 94 (100); 91 (94); 77 (38); 45 (83).

9.8 Produkte der Tsuji-Trost-Reaktionen

9.8.1 3-Allyl-3-[(Z)-penta-3,4-dimethyl-2,4-dienyl]furan-2,4(3H,5H)-dion (137)



Zu Natrium 3-Allyltetronat (**42**) (360 mg; 2,22 mmol), suspendiert in THF abs. (15 ml), wird solange MeOH abs. zugegeben, bis sich eine klare Lösung bildet. Anschließend wird Pentadien **124b** (354 mg; 2,20 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (80 mg; 0,08 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 19 h bei RT gerührt. Anschließend wird über SiO₂ (6 cm) filtriert und mit THF (150 ml) nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO₂ (25-40 μm, l = 24 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/Et₂O 19:1) erhält man die Zielverbindung als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 114 mg (0,48 mmol, 22%) farbloser Feststoff

R_f (SiO₂) = 0,14 (*c*-Hexan/Et₂O 19:1)

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₄H₁₈O₃: 234,1256 g/mol; gefunden: 234,1251 g/mol

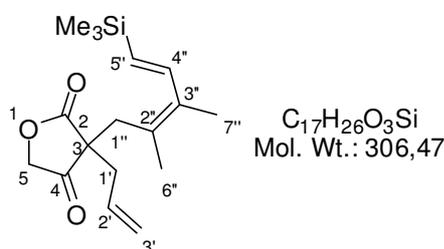
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.78 (s, 3H, H-6''); 1.82 (s, 3H, H-7''); 2.55 (d, 2H, H-1', ³J_{H,H} = 7.5 Hz); 2.62 (dd, 1H, H-1''a, ²J_{H,H} = 13.8 Hz, ³J_{H,H} = 7.5 Hz); 2.71 (dd, 1H, H-1''b, ²J_{H,H} = 13.8 Hz, ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 4.30 (d, 1H, H-5, ²J_{H,H} = 17.2 Hz); 4.37 (d, 1H, H-5, ²J_{H,H} = 17.2 Hz); 4.95; 5.03 (s, 1H, H-5''); 5.15 (d, 1H, H-3', ³J_{H,H} = 9.9 Hz); 5.16 (d, 1H, H-3', ³J_{H,H} = 17.1 Hz); 5.39 (dd, 1H, H-2'', ³J_{H,H} = 8.7 Hz, ³J_{H,H} = 7.5 Hz); 5.64 (dddd, 1H, H-2', ³J_{H,H} = 17.1 Hz, ³J_{H,H} = 9.9 Hz, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ³J_{H,H} = 7.5 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃, C-6''); 20.8 (CH₃, C-7''); 34.5 (CH₂, C-1''); 38.9 (CH₂, C-1'); 54.2 (C^q, C-3); 73.3 (CH₂, C-5); 113.4 (CH₂, C-5''); 118.0 (CH, C-2''); 121.2 (CH₂, C-3'); 130.1 (CH, C-2'); 140.4; 143.7 (C^q, C-3''/C-4''); 176.0 (C^q, C-2); 210.3 (C^q, C-4).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2933 (w); 1804 (m); 1758 (s); 1437 (m); 1344 (m); 1217 (m); 1093 (w); 1053 (m); 893 (m).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 234 (5) [M⁺]; 219 (11) [M-CH₃]⁺; 201 (6); 193 (10) [M-C₂H₆]; 175 (10); 147 (8); 139 (10) [M-C₇H₁₂]⁺; 133 (13); 122 (20); 121 (89); 114 (74); 107 (57); 96 (28); 95 (100); 93 (38); 91 (41); 79 (53); 77 (32); 67 (77); 55 (52); 53 (28); 41 (55); 39 (39).

9.8.2 3-Allyl-3-[(2Z,4E)-2,3-dimethyl-5-(trimethylsilyl)penta-2,4-dienyl]furan-2,4(3H,5H)-dion (123c)



Zu Natrium 3-Allyltetronat (**42**) (163 mg; 1,0 mmol), suspendiert in THF abs. (10 ml), wird solange MeOH abs. (~ 3 ml) zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Anschließend wird Carbonat **127c** (271 mg; 1,06 mmol), gelöst in THF abs. (4 ml) und Pd(PPh₃)₄ (58 mg; 5 mol%), zugegeben. Nach 48 h Rühren bei RT (GC-Kontrolle) wird über SiO₂ filtriert (1 = 12 cm, Ø = 1,5 cm), mit Et₂O (60 ml) nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie an SiO₂ (1 = 25 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/Et₂O 19:1) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 152 mg (0,50 mmol, 47 %)

R_f (SiO₂) = 0,09 (*c*-Hexan/Et₂O 19:1)

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₇H₂₆O₃Si: 306,1651 g/mol; gefunden: 306,1657 g/mol

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 0.12 (s, 9H, SiMe₃); 1.72; 1.77 (s, 3H, H-6'' / H-7''); 2.54 (d, 2H, H-1', ³J_{H,H} = 7.4 Hz); 2.65 (d, 1H, H-1''*a*, ²J_{H,H} = 13.7 Hz); 3.00 (d, 1H, H-1''*b*, ²J_{H,H} = 13.7 Hz); 4.28 (d, 2H, H-5, ³J_{H,H} = 17.1 Hz); 5.11 (d, 1H, H-3', ³J_{H,H} = 10.1 Hz); 5.14 (d, 1H, H-3'', ³J_{H,H} = 17.0 Hz); 5.60 (ddt, 1H, H-2', ³J_{H,H} = 17.0 Hz,

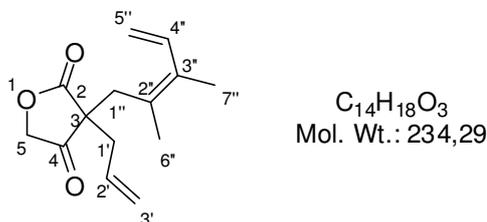
$^3J_{\text{H,H}} = 10.1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4 \text{ Hz}$); 5.83 (d, 1H, H-5'', $^3J_{\text{H,H}} = 18.7 \text{ Hz}$); 6.89 (d, 1H, H-4'', $^3J_{\text{H,H}} = 18.7 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = -1.3$ (CH_3 , SiMe_3); 14.3; 21.6 (CH_3 , C-6'' / C-7''); 39.4 (CH_2 , 1'); 40.1 (CH_2 , 1''); 53.7 (C^{q} , C-3); 73.4 (CH_2 , C-5); 121.1 (CH_2 , C-3'); 127.7 (C^{q} , C-6'' / C-7''); 129.2; 130.2 (CH , C-2' / C-5''); 133.9 (C^{q} , C-6'' / C-7''); 141.1 (CH , C-4''); 176.1 (C^{q} , C-2); 209.6 (C^{q} , C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2924 (s); 2853 (m); 1760 (m); 1465 (w); 1260 (m); 1092 (m); 1054 (m); 1017 (m); 866 (w); 838 (w); 799 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 306 (5) [M^+]; 265 (13) [M-Allyl] $^+$; 213 (5) [M-TMS] $^+$; 197 (12); 181 (11); 175 (8); 151 (9); 107 (9); 75 (40); 73 (100) [SiMe_3] $^+$; 59 (20).

9.8.3 3-Allyl-3-(2,3-dimethylpenta-2,4-dienyl)furan-2,4(3H,5H)-dion (136)



Zu **123c** (34 mg; 0,11 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 abs. (5 ml), wird TFA (0,02 ml; 0,24 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 75 min bei RT gerührt. Anschließend wird KHCO_3 -Lsg. (30 ml; 10 %) zugegeben und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 \times 30 ml) extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl -Lsg. (30 ml), Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als gelbes Öl.

Ausbeute: 23 mg (0,10 mmol, 91 %)

R_f (SiO_2) = 0,40 (*c*-Hexan/EE 4:1)

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 71,77; H, 7,74 gefunden C, 71,56; H, 7,52

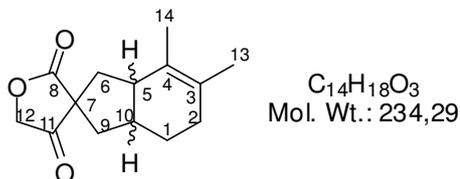
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.74; 1.76 (s, 3H, H-6'' / H-7''); 2.55 (d, 2H, H-1', ³J_{H,H} = 7.6 Hz); 2.67 (d, 1H, H-1''a, ²J_{H,H} = 13.6 Hz); 2.94 (d, 1H, H-1''b, ²J_{H,H} = 13.6 Hz); 4.32–4.36 (m, 2H, H-5); 5.09 (d, 1H, H-5'', ³J_{H,H} = 10.9 Hz); 5.13 (d, 1H, H-3', ³J_{H,H} = 10.0 Hz); 5.15 (d, 1H, H-3', ³J_{H,H} = 17.2 Hz); 5.19 (d, 1H, H-5'', ³J_{H,H} = 17.1 Hz); 5.59 (ddt, 1H, H-2', ³J_{H,H} = 17.2 Hz, ³J_{H,H} = 10.0 Hz, ³J_{H,H} = 7.6 Hz); 6.75 (dd, 1H, H-4'', ³J_{H,H} = 17.1 Hz, ³J_{H,H} = 10.9 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 14.2; 21.0 (CH₃, C-6'' / C-7''); 39.6 (CH₂, 1'); 40.2 (CH₂, 1''); 53.8 (C^q, C-3); 73.4 (CH₂, C-5); 113.8 (CH₂, C-5''); 121.3 (CH₂, C-3'); 127.3 (C^q, C-6'' / C-7''); 130.2 (CH, C-2'); 132.9 (C^q, C-6'' / C-7''); 134.4 (CH, C-4''); 176.2 (C^q, C-2); 210.0 (C^q, C-4).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2940 (w); 1755 (s); 1435 (m); 1379 (w); 1353 (w); 1262 (m); 1215 (s); 1161 (s); 1088 (m); 1051 (s); 994 (m); 929 (m); 840 (m); 798 (m); 667 (w).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 234 (17) [M⁺]; 205 (4); 193 (7) [M-Allyl]⁺; 176 (20); 113 (7); 93 (36); 77 (35); 67 (83); 55 (100); 41 (53).

9.9 Produkte der Diels-Alder-Reaktionen

9.9.1 1',2'-Dimethyl-spiro[(furan-2,4(3*H*,5*H*)-dion)-3,2'-(3*a*',4',5',7*a*'-tetrahydroindan)] (192)

In einem 20 ml Bombenrohr wird **137** (71 mg; 0,30 mmol) in Toluol abs. (15 ml) gelöst und BHT (10 mg; 0,04 mmol), gelöst in Toluol abs. (1 ml), zugegeben. Der Ansatz wird für 25 Stunden auf 190 °C erhitzt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 18cm, Ø = 1,5 cm *c*-Hexan/Et₂O 2:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Kristalle.

Ausbeute: 69 mg (0,29 mmol, 97 %), farblose Kristalle

R_f(SiO₂) = 0,26 (*c*-Hexan/Et₂O 2:1)

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₈O₃: 234,1256; gefunden: 234,1253

Isomerenverhältnis (GC): 6:6:1:1 (nicht zuordenbar)

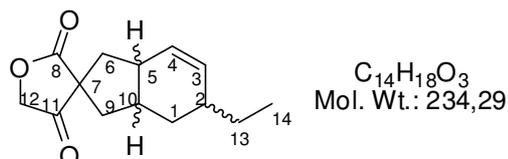
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.56 – 1.62 (m, 6H, H-13, H-14); 1.64 – 2.40 (m, 10H, H-1, H-2, H-5, H-6, H-9, H-10); 4.60 (dd, 1H, H-12*a*, ²*J*_{H,H} = 16.9 Hz, ⁵*J*_{H,H} = 1.3 Hz); 4.68 (d, 1H, H-12*b*, ²*J*_{H,H} = 16.9 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz in CDCl₃): δ = 15.8; 18.5 (CH₃, C-13/C-14); 27.1; 27.2 (CH₂, C-1); 33.6; 33.7 (CH₂, C-2); 38.8; 39.3 (CH₂, C-6/C-9); 40.8; 41.3 (CH₂, C-6/C-9); 44.2; 44.4 (CH, C-10); 48.7; 48.8 (CH, C-5); 51.6 (C^q, C-7); 71.9; 72.3 (CH₂, C-12); 126.3; 126.4; 127.4; 127.5 (C^q, C-3 / C-4); 178.8 (C^q, C-8); 210,6 (C^q, C-11).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2924 (w); 1799 (w); 1753 (s); 1437 (w); 1338 (w); 1260 (m); 1091 (m); 1048 (m); 798 (w); 747 (w).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 234 (14) [M^+]; 219 (4) [$M-Me]^+$; 121 (97); 114 (100); 107 (31); 105 (39); 95 (43); 93 (19); 91 (18); 79 (16); 77 (15); 67 (7); 55 (7); 41 (15).

9.9.2 Spiro[(furan-2,4(3*H*,5*H*)-dion)-3,2'-(5'-ethyl-3*a*',4',5',7*a*'-tetrahydro-indan)] (191)



Zu einer Lösung von **189**^[246] (100 mg; 0.43 mmol) in Toluol abs. (23 ml) wird BHT (12 mg) gegeben und der Ansatz für 24 h auf 190 °C erhitzt (Bombenrohr). Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und präparativer Dünnschichtchromatographie (*c*-Hexan/EE 2:1) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 42 mg (0,18 mmol, 42 %) farbloses Öl

R_f (SiO_2) = 0,45 (*c*-Hexan/EE 2:1)

HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{14}H_{18}O_3$: 234,1256 g/mol; gefunden: 234,1256 g/mol

Isomerenverhältnis (GC-MS): Zwei breite Hauptpeaks im Verhältnis 38:62

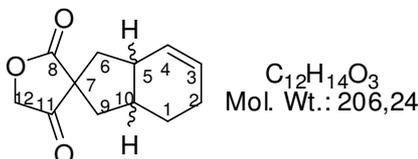
1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 0.92 (t, 3H, H-14, $^3J_{H,H}$ = 7.4 Hz); 1.10 -1.49 (m, 3H, H-2 / H-13); 1.53 – 1.92 (m, 4H, H-5 / H-10 / H-6 / H-9); 1.93 – 2.45 (m, 4H, H-1 / H-6 / H-9); 4.53 – 4.72 (m, 2H, H-12); 5.50 – 5.78 (m, 2H, H-4 / H-3).

^{13}C -NMR (75 MHz $CDCl_3$): δ = 11.1; 12.3 (CH_3 , C-14); 28.5; 28.6; 29.0; 29.1 (CH_2 , C-13); 31.1; 31.2; 32.1; 32.8 (CH_2 , C-1); 37.5; 37.6; 37.7; 38.0; 38.1 (CH , C-5); 39.4; 39.9; 40.2; 40.3 (CH_2 , C-6 / C-9); 40.1; 40.4; 40.5; 40.6 (CH , C-2); 40.8; 40.9; 41.9; 42.4; (CH_2 , C-6 / C-9); 44.5; 44.7 (CH , C-10); 52.9; 53.2 (C^q , C-7); 71.7; 72.1; 72.17; 72.6 (CH_2 , C-12); 126.1; 126.3; 126.6 (CH , C-4); 133.3; 133.4; 133.7 (CH , C-3); 177.8; 178.5; 178.6 (C^q , C-8); 209.9; 210.2; 210.3; 210.4 (C^q , C-11).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2928 (m); 1800 (m); 1746 (s); 1436 (m); 1255 (m); 1046 (s).

MS (GC-Einlass, El, 70 eV); m/z (%): 234 (3) [M^+]; 205 (10) [$M-Et^+$]; 121 (24); 114 (100); 113 (37); 96 (30); 93 (51); 79 (16); 77 (11); 55 (5); 41 (10).

9.9.3 Spiro[(furan-2,4(3*H*,5*H*)-dion)-3,2'-(3*a'*,4',5',7*a'*-tetrahydro-indan)] (190)



Zu einer Lösung von **188**^[246] (43 mg; 0.21 mmol) in Toluol abs. (10 ml) wird BHT (5 mg) gegeben und der Ansatz für 24 h auf 190 °C erhitzt (Bombenrohr). Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und präparativer Dünnschichtchromatographie (*c*-Hexan/EE 2:1) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 28 mg (0,14 mmol, 67 %) farbloses Öl

R_f (SiO₂) = 0,47 (*c*-Hexan/EE 2:1)

Isomerenverhältnis (GC-MS): Drei breite Peaks im Verhältnis 1:1:3

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.40 (m, 1H, H-1); 1.60 (m, 1H, H-2); 1.74 (dd, 1H, H-6 / H-9, ² $J_{H,H}$ = 13.0 Hz, ³ $J_{H,H}$ = 10.5 Hz); 1.78 (dd, 1H, H-6 / H-9; ² $J_{H,H}$ = 13.5 Hz), ³ $J_{H,H}$ = 5.1 Hz); 1.85 (dd, 1H, H-6 / H-9, ² $J_{H,H}$ = 13.0 Hz), ² $J_{H,H}$ = 10.5 Hz); 1.88 (dd, 1H, H-6 / H-9, ² $J_{H,H}$ = 13.5 Hz), ³ $J_{H,H}$ = 5.1 Hz); 1.92 (m, 1H, H-4), 1.99 (m, 2H, H-2); 2.14 (dd, 1H, H-6 / H-9, ² $J_{H,H}$ = 13.0 Hz), ³ $J_{H,H}$ = 8.0 Hz); 2.14 (dd, 1H, H-6 / H-9, ² $J_{H,H}$ = 13.5 Hz), ³ $J_{H,H}$ = 5.6 Hz); 2.15 (m, 1H, H-1); 2.23 (dd, 1H, H-6 / H-9; ² $J_{H,H}$ = 13.5 Hz), ³ $J_{H,H}$ = 8.1 Hz); 2.17 (m, 1H, H-10); 2.24 dd, 1H, H-6 / H-9; ² $J_{H,H}$ = 13.0 Hz), ³ $J_{H,H}$ = 7.8 Hz); 2.34 (m, 1H, H-5); 4.56 – 4.72 (m, 2H, H-12); 5.58 – 5.69 (m, 1H, H-4); 5.70 – 5.80 (m, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 23.6; 23.6; 24.5; 24.8 (CH₂, C-3); 26.4; 26.4; 26.7; 26.8 (CH₂, C-4); 37.5; 37.8; 39.5; 39.8 (CH, C-5); 39.1; 39.6; 40.0; 40.3; 40.4; 40.9; 41.3; 41.8 (CH₂, C-6 / C-9); 43.7; 43.8; 43.9; 44.0 (CH, C-10); 51.2; 52.6; 52.9 (C^q, C-7); 71.7; 72.1; 72.2; 72.5 (CH₂, C-12); 126.9; 127.1; 127.5; 127.6 (CH, C-2); 127.6; 127.7; 128.5; 128.7 (CH, C-1); 178.6 (C^q, C-8); 210.4 (C^q, C-11).

9. Experimentelle Daten Bakkenolid A

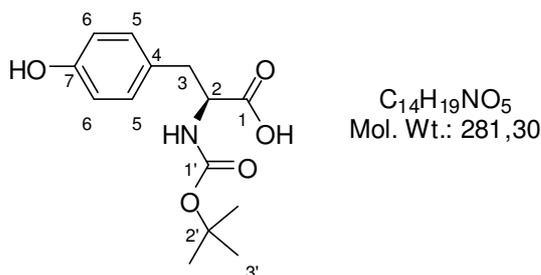
IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2929 (m); 1800 (m); 1747 (s); 1436 (m); 1256 (m); 1046 (s).

MS (GC-Einlass, E1, 70 eV); m/z (%): 206 (1) [M⁺]; 173 (2); 114 (100); 113 (20); 96 (34);
93 (29); 91 (31); 79 (32); 77 (16); 43 (10); 40 (24).

10. Tyrosin-abgeleitete 3-Acyl-Tetramsäuren

10.1 Synthese einer Tyrosin-abgeleiteten Tetramsäure

10.1.1 (2S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäure (203)^[249]



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von L-Tyrosin (9,06 g; 50 mmol) in Dioxan/H₂O 2:1 (150 ml) werden 1M NaOH (50 ml) und Di-*tert*-Butyldicarbonat (10,96 g; 50 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Dioxan am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand auf 0 °C gekühlt und Ethylacetat (20 ml) zugegeben. Durch Zugabe von 2M KHSO₄-Lsg. wird die Lösung auf pH 2 eingestellt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5 × 50 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließend im Hochvakuum erhält man die Zielverbindung als farblosen Schaum.

Ausbeute: 11,65 g (41,4 mmol, 83 %) farbloser Schaum

R_f(SiO₂) = 0,44 (EE); starkes Tailing

[α]_D²⁶ = +2,0 ° (c = 2,0 AcOH) nach Umkristallisation *n*-Hexan/EE; Lit. +3,9 ° ± 0,5 ° (AcOH, c = 2,0)^[280]

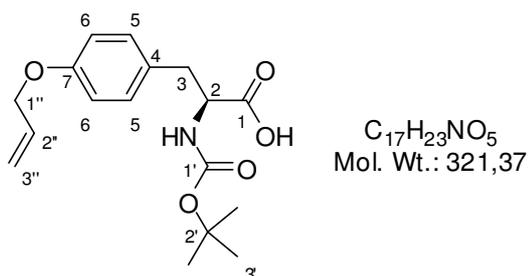
¹H-NMR (300 MHz Aceton d₆): δ = 1.40 (s, 9H, H-3'); 2.95 (dd, 1H, H-3a, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, ³J_{H,H} = 8.4 Hz); 3.12 (dd, 1H, H-3b, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 4.40 (ddd, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 5.94 (d, 1H, NHR, ³J_{H,H} = 8.3 Hz) 6.80 (d, 2H, H-5, ³J_{H,H} = 8.5 Hz); 7.14 (d, 2H, H-6, ³J_{H,H} = 8.5 Hz); 8.26 (s, br., 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz Aceton d_6): $\delta = 28.6$ (CH_3 , C-3'); 37.5 (CH_2 , C-3); 56.0 (CH , C-2); 79.3 (C^q , C-2'); 116.1 (CH , C-5); 129.0 (C^q , C-4); 131.2 (CH , C-6); 147.7 (C^q , C-1'); 157.1 (C^q , C-7); 173.7 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3316 (s, br.); 2977 (w); 2660 (m, br.); 1714 (s); 1681 (s); 1614 (w); 1514 (s); 1444 (m); 1393 (m); 1367 (s); 1224 (s); 1158 (s); 1104 (m); 1052 (m); 1025 (m); 889 (w); 868 (m); 827 (m); 779 (m).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 281 (5) $[\text{M}]^+$; 224 (30) $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$; 208 (12) $[\text{M}-Ot\text{Bu}]^+$; 180 (20) $[\text{M}-\text{Boc}]^+$; 164 (60) $[\text{M}-\text{NBoc}]^+$; 136 (20) $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$; 107 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$; 57 (90) $[t\text{-Bu}]^+$.

10.1.2 (S)-3-[4-(Allyloxy)phenyl]-2-(tert-butoxycarbonylamino)propionsäure (204)^[250]



Zu einer Suspension von Boc-L-Tyrosin (**203**) (8,87 g; 31,5 mmol) in DMSO (50 ml) werden 4M KOH (25 ml), Kaliumiodid (0,89 g; 5,36 mmol) und Allylbromid (3,27 ml; 37,8 mmol) gegeben und der Reaktionsansatz für 17 h auf 60 °C erwärmt. Es wird erneut 4M KOH (25 ml) und Allylbromid (3,30 ml) zugegeben und anschließend erneut für 10 h bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von H_2O (100 ml) wird mit Et_2O (2×100 ml) gewaschen, die wässrige Phase mit HCl konz. auf pH 2 eingestellt und mit Ethylacetat (3×100 ml) extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg. (50 ml) wird die Ethylacetat Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel zuerst am Rotationsverdampfer und anschließend im Hochvakuum entfernt. Das erhaltene rost-rote, hoch viskose Öl wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 9,93 g (30,9 mmol, 98 %) rost-rotes, hoch viskoses Öl

R_f (SiO_2) = 0,55 (EE); starkes Tailing

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +26,5^{\circ}$ (c = 1,0 CHCl₃) Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17,3^{\circ}$ (c = 1,0 MeOH)^[281]

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 36,46 min (MSTFA derivatisiert)

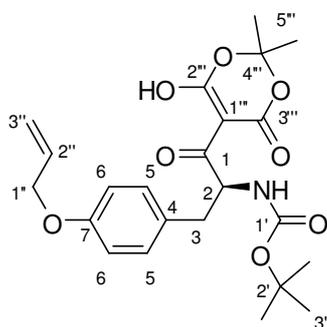
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9H, H-3'); 2.99 (dd, 1H, H-3a, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, ³J_{H,H} = 6.0 Hz); 3.11 (dd, 1H, H-3b, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 4.48 (ddd, 2H, H-1'', ³J_{H,H} = 5.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 4.50 – 4.59 (m, 1H, H-2); 5.05 (d, 1H, NH, ³J_{H,H} = 7.9 Hz); 5.24 (ddt, 1H, H-3'', ³J_{H,H} = 10.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ²J_{H,H} = 1.4 Hz); 5.37 (ddt, 1H, H-3'', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, ²J_{H,H} = 1.4 Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2'', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.5 Hz, ³J_{H,H} = 5.3 Hz); 6.86 (d, 2H, H-5, ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 7.09 (d, 2H, H-6, ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 11.21 (s, br., H-1).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 28.2 (CH₃, C-3'); 36.8 (CH₂, C-3); 54.3 (CH, C-2); 68.7 (CH₂, C-1''); 79.9 (C^q, C-2'); 114.7 (CH, C-5); 117.4 (CH₂, C-3''); 128.1 (C^q, C-4); 130.3 (CH, C-6); 133.2 (CH, C-2''); 155.2; 157.6 (C^q, C-7 / C-1'); 175.6 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3321 (m, br.); 2979 (w); 2547 (w, br.); 1712 (s); 1659 (m); 1612 (w); 1511 (s); 1394 (m); 1367 (m); 1242 (s); 1163 (s); 1112 (w); 1055 (m); 1023 (m); 997 (m); 927 (w); 827 (w).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 321 (25) [M⁺]; 265 (21) [M-*t*Bu]⁺; 248 (32) [M-*o*tBu]⁺; 220 (11) [M-Boc]⁺; 204 (55) [M-NBoc]⁺; 176 (12); 147 (100) [220-OAllyl]⁺; 129 (15); 319 (32); 107 (67); 91 (41); [PhCH₂]⁺; 78 (20); 77 (19) [Ph]⁺; 57 (90); 41 (94).

10.1.3 (S)-Tert-butyl 3-[4-(allyloxy)phenyl]-1-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxo-4,1,3-dioxin-5-yl)-1-oxopropan-2-ylcarbammat (205)



$C_{23}H_{29}NO_8$
Mol. Wt.: 447,48

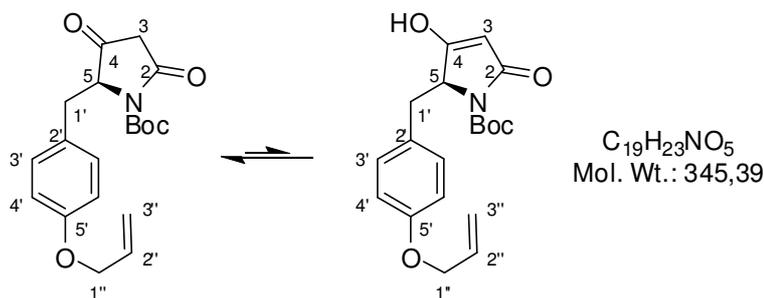
Ausbeute: nicht bestimmt

R_f (SiO₂) = 0,32 (EE); starkes Tailing

Smp.: (Et₂O) 101 – 102 °C (Zersetzung)

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.36 (s, 9H, H-3'); 1.66; 1.75 (s, 3H, H-5''); 2.81 (dd, 1H, H-3a, ² $J_{H,H}$ = 13.3 Hz, ³ $J_{H,H}$ = 8.7 Hz); 3.06 – 3.18 (m, 1H, H-3b); 4.51 (ddd, 2H, H-1'', ³ $J_{H,H}$ = 5.2 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.6 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.5 Hz); 4.99 (br. s, 1H, NH); 5.28 (ddt, 1H, H-3'', ³ $J_{H,H}$ = 10.5 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.5 Hz, ² $J_{H,H}$ = 1.4 Hz); 5.40 (ddt, 1H, H-3'', ³ $J_{H,H}$ = 17.3 Hz, ⁴ $J_{H,H}$ = 1.6 Hz, ² $J_{H,H}$ = 1.4 Hz); 5.83 (m, 1H, H-2); 6.04 (ddt, 1H, H-2'', ³ $J_{H,H}$ = 17.3 Hz, ³ $J_{H,H}$ = 10.5 Hz, ³ $J_{H,H}$ = 5.3 Hz); 6.85 (d, 2H, H-5, ³ $J_{H,H}$ = 8.7 Hz); 7.18 (d, 2H, H-6, ³ $J_{H,H}$ = 8.7 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 26.8 (CH₃, C-5''); 28.2 (CH₃, 3'); 38.1 (CH₂, C-3); 54.2 (CH, C-5); 68.8 (CH₂, C-1''); 80.1 (C^q, C-2'); 91.2 (C^q, C-1'''); 105.5 (C-4''); 114.9 (CH, C-5); 117.7 (CH₂, C-3''); 127.7 (C^q, C-4); 130.4 (CH, C-6); 133.2 (CH, C-2''); 154.9 (C^q, C-1'); 157.8 (C^q, C-7); 159.6 (C^q, C-3'''); 170.8 (C^q, C-2'''); 195.2 (C^q, C-1).

10.1.4 *N*-Boc-(5*S*)-[4-(allylox)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (198)^[183]

Zu einer Lösung von Tyrosin-Derivat **204** (11,04 g; 34,4 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (120 ml) werden Meldrumsäure (5,44 g; 37,8 mmol), DCC (8,52 g; 41,3 mmol) und DMAP (8,41 g; 68,8 mmol) gegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 17 h bei RT gerührt. Entstandenes DHU wird abfiltriert, mit CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (120 ml) gelöst und mit 2M HCl (3 × 40 ml) und ges. NaCl-Lsg (40 ml) gewaschen. Die organische Phase wird für 2,5 h unter Rückfluss erhitzt (Gasentwicklung) und das Lösungsmittel zuerst am Rotationsverdampfer und anschließend im Hochvakuum entfernt. Der erhaltene farblose Schaum ist bereits analysenrein und wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Keto-Form/Enol-Form (in CDCl₃) ca. 3:1

Keto-Form/Enol-Form (in DMSO-d₆) ausschließlich Enol-Form

Keto-Form/Enol-Form (in MeOH-d₄) ausschließlich Enol-Form – H-3 wird nicht beobachtet aufgrund von Deuteriumaustausch mit MeOH-d₄.

Ausbeute: 10,29 g (29,79 mmol, 87 %) farbloser Schaum

R_f(SiO₂) = 0,38 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

R_f(SiO₂) = 0,46 (Keto-Form); 0,26 (Enol-Form) (CHCl₃/MeOH 19:1)

Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₂₃NO₅: C 66,07; H 6,71; N 4,06 gefunden C 65,77; H 6,79; N 4,43

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 34,16 min (Keto-Form); 35,33 min (Enol-Form)

[α]_D²⁶ = +75,3 ° (c = 1,0 CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃):

Keto-Form: $\delta = 1.61$ (s, 9H, CH₃-Boc); 2.27 (dd, 1H, H-3a, $^2J_{\text{H,H}} = 22.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz); 2.85 (d, 1H, H-3b, $^2J_{\text{H,H}} = 22.4$ Hz); 3.14 (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz); 3.32 (dd, 1H, H-1'b, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz); 4.48 (ddd, 2H, H-1'', $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 4.57 – 4.62 (m, 1H, H-5); 5.27 (ddt, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 5.38 (ddt, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 6.00 (ddt, 1H, H-2'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 6.65 – 7.08 (m, 4H, H-3' / H-4').

Enol-Form: $\delta = 1.60$ (s, 9H, CH₃-Boc); 3.14 (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz); 3.32 (dd, 1H, H-1'b, $^2J_{\text{H,H}} = 14.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz); 3.62 (s, 1H, H-4); 4.36 (d, 2H, H-1'', $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz); 4.56 (s, 1H, H-3); 4.57 – 4.62 (m, 1H, H-5); 5.22 (ddt, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 5.35 (ddt, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 6.00 (ddt, 1H, H-2'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 5.92 – 6.10 (m, 1H, H-2''); 6.65 – 7.08 (m, 4H, H-3' / H-4').

¹H-NMR (300 MHz DMSO-d₆): 1.49 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.98 (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz); 3.27 (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz); 4.48 (ddd, 2H, H-1'', $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 4.56 (dd, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz); 4.66 (s, 1H, H-3); 5.22 (ddt, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 5.36 (ddt, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz); 6.00 (ddt, 1H, H-2'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz); 6.79 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz); 6.88 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz).

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): 1.60 (s, 9H, CH₃-Boc); 3.09 (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz); 3.41 (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 4.47 (ddd, 2H, H-1'', $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz); 4.64 (dd, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz); 5.22 (ddt, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz); 5.36 (ddt, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz); 6.03 (ddt, 1H, H-2'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 6.78 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz); 6.97 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3):

Keto-Form: $\delta = 28.0$ (CH_3 , Boc); 35.6 (CH_2 , C-1'); 43.3 (CH_2 , C-3); 68.4 (CH , C-5); 68.7 (CH_2 , C-1''); 84.2 (C^q , Boc); 115.1 (CH , C-3'); 117.7 (CH_2 , C-3''); 125.7 (C^q , C-2'); 130.8 (CH , C-4'); 133.0 (CH , C-2''); 149.0 (C^q , Boc); 158.0 (C^q , C-5'); 167.5 (C^q , C-2); 204.4 (C^q , C-4).

Enol-Form: $\delta = 28.2$ (CH_3 , Boc); 36.1 (CH_2 , C-1'); 61.0 (CH , C-5); 68.6 (CH_2 , C-1''); 82.8 (C^q , Boc); 95.7 (C^q , C-3); 114.3 (CH , C-3'); 117.5 (CH_2 , C-3''); 126.1 (C^q , C-2'); 130.6 (CH , C-4'); 133.3 (CH , C-2''); 149.4 (C^q , Boc); 157.5 (C^q , C-5'); 172.4 (C^q , C-2); 176.9 (C^q , C-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz DMSO-d_6): $\delta = 28.1$ (CH_3 , Boc); 33.5 (CH_2 , C-1'); 60.1 (CH , C-5); 68.2 (CH_2 , C-1''); 81.4 (C^q , Boc); 95.1 (CH , C-3); 114.3 (CH , C-3'); 117.7 (CH_2 , C-3''); 126.6 (C^q , C-2'); 130.7 (CH , C-4'); 133.9 (CH , C-2''); 149.2 (C^q , Boc); 157.2 (C^q , C-5'); 169.3 (C^q , C-2); 175.3 (C^q , C-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH-d_4): $\delta = 28.5$ (CH_3 , Boc); 35.0 (CH_2 , C-1'); 62.5 (CH , C-5); 69.7 (CH_2 , C-1''); 83.6 (C^q , Boc); 96.4 (CH , C-3); 115.3 (CH , C-3'); 117.4 (CH_2 , C-3''); 127.5 (C^q , C-2'); 131.8 (CH , C-4'); 135.0 (CH , C-2''); 150.9 (C^q , Boc); 159.2 (C^q , C-5'); 173.3 (C^q , C-2); 178.1 (C^q , C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3166 (w, br.); 2978 (w); 2933 (w); 1754 (s); 1711 (m); 1610 (s); 1511 (s); 1362 (s); 1298 (s); 1241 (s); 1150 (s); 1077 (s); 1021 (m); 998 (m); 927 (m); 830 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 345 (4) [M^+]; 272 (4) [$\text{M-O}t\text{Bu}^+$]; 245 (7) [M-Boc^+]; 220 (3) [245-Allyl^+]; 176 (7); 147 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_9^+$]; 119 (6); 107 (11); 91 (8); 78 (5); 57 (27); 43 (38).

10.2 Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Boc-(5*S*)-3-acyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dionen (**197**) analog Yoshii *et al.*^[110]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Tetramsäure **198** (345 mg; 1,0 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (10 ml) werden DMAP (41 mg; 0,33 mmol), die entsprechende Carbonsäure (1,1 mmol) sowie DCC (250 mg; 1,2 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 1,5 h bei RT gerührt. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt, NEt₃ abs. (0,15 ml; 1,1 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 18–24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird ausgefallenes DHU abfiltriert und mit Et₂O gewaschen (2 × 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2M HCl (2 × 30 ml) gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm; Laufmittelmischung wie jeweils angegeben) liefert die 3-Acyl-Tetramsäuren **197** als orangefarbene bis rost-rote Öle. Um interpretierbare NMR-Spektren zu erhalten, wird das Produkt in 30 ml Ethylacetat gelöst, nacheinander mit Na₂EDTA-Lsg. (30 ml; 0,05M; pH ~4,75) und H₂O (30 ml) gewaschen und anschließend erneut über Na₂SO₄ getrocknet.

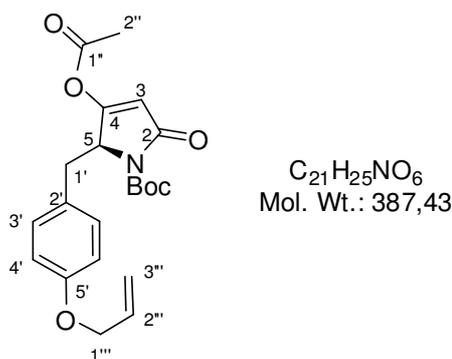
Zur besseren Handhabung und um sinnvolle Elementar-Analysen zu erhalten können, werden die freien 3-Acyl-Tetramsäuren in ihre (meist kristallinen) Kalium-Salze überführt. Dies geschieht durch Lösen in CH₂Cl₂ (30 ml), Waschen mit KHCO₃-Lsg. (30 ml; 10 %) und Trocknen über Na₂SO₄.

Modifizierte Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Boc-(5*S*)-3-acyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dionen (**197**) analog Yoshii *et al.*^[110]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Tetramsäure **198** (1 eq) in CH₂Cl₂ abs. (10 ml) werden DMAP (0,33 eq), die entsprechende Carbonsäure (1,1 eq) und DCC (1,2 eq) gegeben. Anschließend wird so lange bei RT gerührt, bis das Edukt komplett zur entsprechenden O-Acyl-Verbindung umgesetzt ist (DC-Kontrolle *c*-Hexan/EtOH 1:1). Nach Zugabe von NEt₃ abs. (1,1 eq) wird die Reaktionsmischung für 18 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt, ausgefallenes DHU abfiltriert und mit Et₂O (60 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 2M HCl (2 × 30 ml) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 3 cm; Laufmittelmischung wie jeweils angegeben) erhält man die 3-Acyl-Tetramsäuren **197e** und **197f**

als orangefarbene bis rost-rote Öle. Um interpretierbare NMR-Spektren zu erhalten, wird das Produkt in 50 ml Et₂O gelöst, mit Na₂EDTA-Lsg. (30 ml; 0.05M; pH ~4.75) gewaschen und anschließend erneut über Na₂SO₄ getrocknet.

10.2.1 *N*-Boc-(5*S*)-4-acetyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on (210a)



Zu Tetramsäure **198** (1,66 g; 5,0 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ (30 ml), wird NEt₃ (1,38 ml; 10,0 mmol) und Acetylchlorid (1,43 ml; 20,0 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird 2M HCl (20 ml) zugegeben und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 30 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als rost-rotes Öl. Eine weitere Aufreinigung des Rohprodukts ist nicht möglich, da Säulenchromatographie an SiO₂ zur Abspaltung der Acetyl-Gruppe führt.

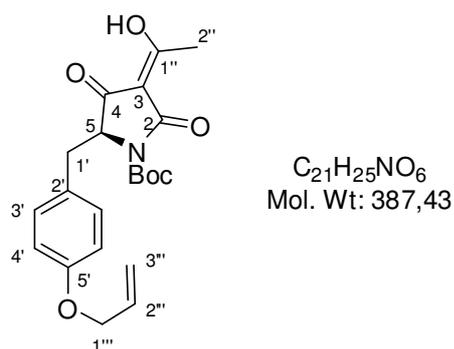
Ausbeute: 1,86 g (4,80 mmol, 96 %)

R_f(SiO₂) = 0,52 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 1.61 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.32 (s, 3H, H-2''); 3.16 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.3 Hz, ³J_{H,H} = 2.8 Hz); 3.38 (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 14.3 Hz, ³J_{H,H} = 5.6 Hz); 4.49 (ddd, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 4.86 (ddd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.6 Hz, ³J_{H,H} = 2.8 Hz, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz); 5.22 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ²J_{H,H} = 1.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.37 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ²J_{H,H} = 1.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.79 (d, 1H, H-3, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz); 6.03 (ddt, 1H H-2''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ³J_{H,H} = 5.2 Hz); 6.81 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 6.93 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 21.2 (CH₃, C-2''); 28.6 (CH₃, Boc); 35.4 (CH₂, C-1'); 62.3 (CH, C-5); 69.9 (CH₂, C-1'''); 84.7 (C^q, Boc); 108.2 (CH, C-3); 115.7 (CH, C-3'); 117.6 (CH₂, C-3'''); 127.3 (C^q, C-2'); 131.9 (CH, C-4'); 135.0 (CH, C-2'''); 150.7 (C^q, Boc); 159.5 (C^q, C-5'); 167.7; 167.8 (C^q, C-2/C-2''); 171.1 (C^q, C-4).

10.2.2 N-Boc-(5S)-3-acetyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197a)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 1:1 → *c*-Hexan/EtOH 2:1) die Zielverbindung als viskoses hell-orangefarbenes Öl.

Ausbeute: 66 mg (0,17 mmol, 17 %)

R_f(SiO₂) = 0,20 (*c*-Hexan/EtOH 3:1)

[α]_D²⁵ = -13,7 ° (c = 1,0 CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 1.61 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.34 (s, 3H, H-2''); 3.18 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.2 Hz, ³J_{H,H} = 1.5 Hz); 3.34 (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 14.2 Hz, ³J_{H,H} = 5.3 Hz); 4.46 (ddd, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz); 4.51 (br. s, 1H, H-5); 5.21 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, ²J_{H,H} = 1.6 Hz); 5.35 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ²J_{H,H} = 1.6 Hz); 6.01 (ddt, 1H H-2''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 6.76 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.3 Hz); 6.91 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.3 Hz).

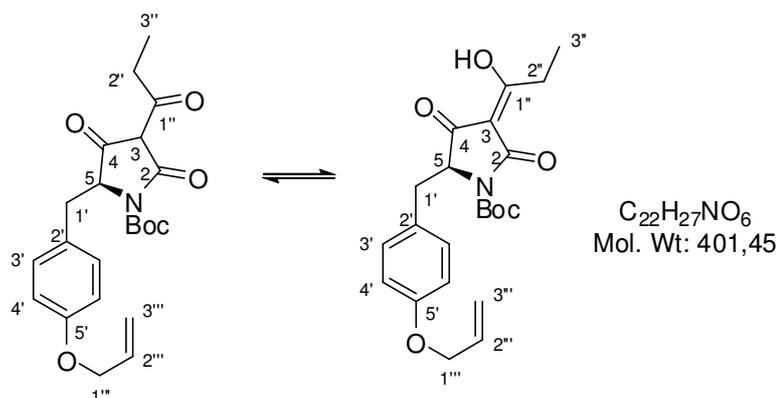
¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 20.5 (br., CH₃, C-2''); 28.6 (CH₃, Boc); 36.0 (CH₂, C-1'); 65.1 (CH, C-5); 69.1 (CH₂, C-1'''); 84.8 (C^q, Boc); 105.7 (C^q, C-3); 115.7 (CH, C-

3'); 117.6 (CH₂, C-3'''); 127.8 (C^q, C-2'); 131.9 (CH, C-4'); 135.0 (CH, C-2'''); 151.0 (C^q, Boc); 159.3 (C^q, C-5'); 171.0 (C^q, C-2); 191.8; 195.1 (C^q, C-4 / C-1'').

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3357 (w, br.); 2932 (m); 2857 (w); 1745 (m); 1714 (s); 1667 (m); 1609 (s); 1510 (s); 1344 (m); 1300 (s); 1245 (s); 1245 (s); 1148 (s); 1112 (m); 1023 (m); 924 (m); 780 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 387 (8) [M⁺]; 314 (6) [M-OrBu]⁺; 287 (24) [M-Boc]⁺; 185 (7); 147 (100) [BnOC₃H₅]⁺; 107 (28) [C₇H₇O]⁺; 99 (14); 57 (53); 41 (83).

10.2.3 *N*-Boc-(5*S*)-3-propanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197b)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 → *c*-Hexan/EtOH 2:1 → *c*-Hexan/EtOH 1:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Keto- / Enol-Form ~ 1:10 (gemäß ¹H-NMR)

Ausbeute: 158 mg (0,39 mmol, 39 %)

R_f(SiO₂) = 0,52 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

[α]_D²⁶ = +1,1 °(c = 1,0 MeOH)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 1.03 (t, 3H, H-3'', ³J_{H,H} = 7.5 Hz); 1.61 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.73 (dq, 2H, H-2''a/H-2''b, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ²J_{H,H} = 4.8 Hz); 3.16 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 2.6 Hz); 3.35 (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 4.40 (ddd, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz); 4.55

10. Experimentelle Daten Tyrosin analoge 3-Acyltetramsäuren

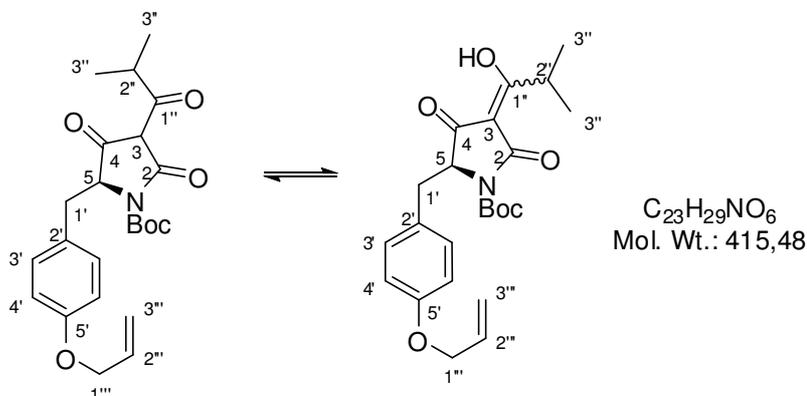
(dd, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz); 5.20 (ddd, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz); 5.33 (dd, 1H, H-3'', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz); 5.99 (ddt, 1H H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz); 6.75 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz); 6.89 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 9.4$ (CH_3 , C-3''); 28.3 (CH_3 , Boc); 34.7 (CH_2 , C-1'); 35.8 (CH_2 , C-2''); 64.6 (CH , C-5); 69.7 (CH_2 , C-1'''); 84.7 (C^{q} , Boc); 105.0 (C^{q} , C-3); 115.6 (CH , C-3'); 117.4 (CH_2 , C-3'''); 127.4 (C^{q} , C-2'); 131.8 (CH , C-4'); 134.8 (CH , C-2'''); 150.7 (C^{q} , Boc); 159.2 (C^{q} , C-5'); 170.4 (br. C^{q} , C-2); 194.3 (C^{q} , C-4 / C-1''); 195.9 (br. C^{q} , C-4 / C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2981 (w); 2933 (w); 1766 (w); 1712 (S); 1668 (m); 1602 (s); 1509 (s); 1422 (m); 1299 (s); 1243 (s); 1225 (s); 1146 (s); 1020 (m); 923 (m); 859 (m); 780 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 401 (69) [M^+]; 328 (32) [$\text{M-O}t\text{Bu}^+$]; 301 (96) [M-Boc^+]; 185 (31); 147 (100) [$\text{BnOC}_3\text{H}_5^+$]; 107 (34) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 91 (15) [Bn^+]; 57 (65); 41 (89).

10.2.4 *N*-Boc-(5*S*)-3-*iso*-butanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197c)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 → *c*-Hexan/EtOH 2:1 → *c*-Hexan/EtOH 1:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Keto- / Enol-Form ~ 1:10 (gemäß ¹H-NMR)

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß ¹H-NMR) ~ 1:1 (unbestimmt)

Ausbeute: 191 mg (0,42 mmol, 42 %)

R_f (SiO₂) = 0,42 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

[α]_D²⁶ = -4,7 °(c = 1,0 MeOH)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.98 (d, 6H, H-3'', ³J_{H,H} = 6.9 Hz); 1.05* (d, 6H, H-3'', ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 1.14 (d, 6H, H-3'', ³J_{H,H} = 7.0 Hz); 1.62 (s, 9H, CH₃-Boc); 3.15 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, ³J_{H,H} = 2.6 Hz); 3.36 (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 13.9 Hz, ³J_{H,H} = 5.3 Hz); 3.52 (hept, 1H, H-2'', ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 4.44 (d, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 4.53 – 4.60 (m, 1H, H-5); 5.19 (dd, 1H, H-3'', ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ²J_{H,H} = 1.7 Hz); 5.33 (dd, 1H, H-3'', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ²J_{H,H} = 1.7 Hz); 5.99 (ddt, 1H H-2''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 6.75 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 6.89 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

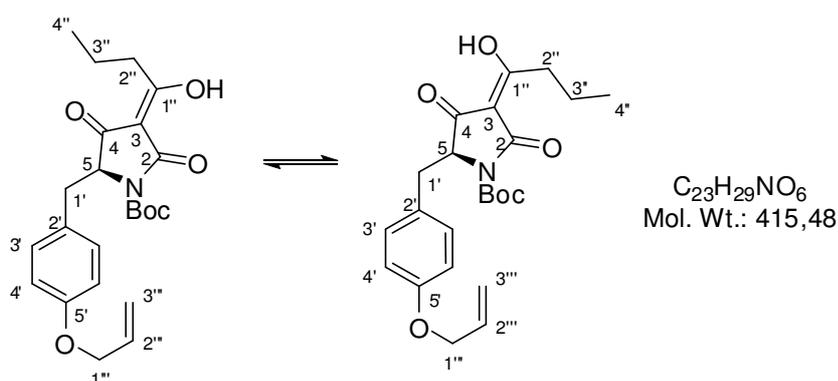
¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 9.8 (CH₃, C-3''); 28.7 (CH₃, Boc); 34.8; 35.9; (2 × CH₂, C-2''); 36.4 (CH₂, C-1''); 64.1 (CH, C-5); 69.7 (CH₂, C-1'''); 83.5 (C^q, Boc); 103.9

(C^q, C-3); 115.3 (CH, C-3'); 117.5 (CH₂, C-3''); 128.8 (C^q, C-2'); 131.9 (CH, C-4'); 135.0 (CH, C-2'''); 152.0 (C^q, Boc); 158.8 (C^q, C-5'); 174.5 (C^q, C-2); 194.4; 199.3 (C^q, C-4 / C-1'').

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3349 (br. w); 2978 (w); 2934 (w); 1767 (m); 1711 (m); 1599 (s); 1509 (s); 1455 (m); 1421 (m); 1350 (m); 1299 (s); 1244 (s); 1149 (s); 1084 (m); 1022 (m); 996 (m); 837 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 415 (8) [M⁺]; 342 (3) [M-OtBu]⁺; 315 (20) [M-Boc]⁺; 185 (9); 147 (100) [BnOC₃H₅]⁺; 107 (19) [C₇H₇O]⁺; 84 (66); 57 (31); 49 (89).

10.2.5 *N*-Boc-(5*S*)-3-butanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197d)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 2:1 → *c*-Hexan/EtOH 2:1) die Zielverbindung als hell-orangefarbenen, kristallinen Feststoff.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß ¹H-NMR) ~ 5:1 (unbestimmt); im NMR nur Hauptisomer angegeben

Ausbeute: 208 mg (0,52 mmol, 52 %)

R_f(SiO₂) = 0,40 (*c*-Hexan/EtOH 3:1)

Smp.: 86 °C

[α]_D²⁵ = -10,3 ° (c = 1,0 CHCl₃)

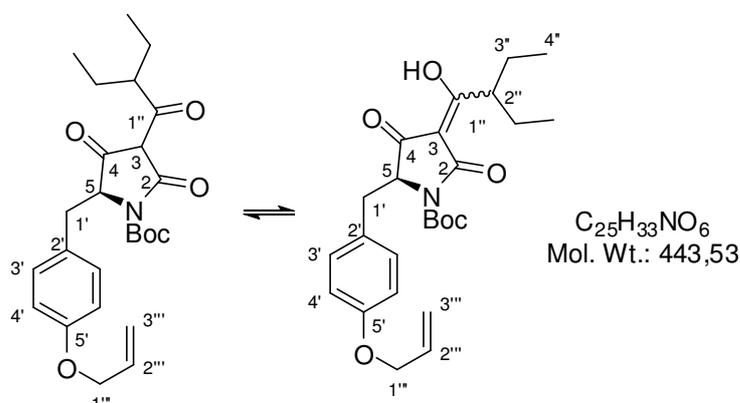
¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.83 (t, 3H, H-4'', ³J_{H,H} = 7.4 Hz); 1.50 (tq, 2H, H-3'', ³J_{H,H} = 7.4 Hz, ³J_{H,H} = 7.5 Hz); 1.59 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.68 (t, 2H, H-2'', ³J_{H,H} = 7.5 Hz); 3.14 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 2.6 Hz); 3.33 (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 4.42 (ddd, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 4.51 (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, ³J_{H,H} = 2.6 Hz); 5.17 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 10.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.31 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.97 (ddt, 1H H-2''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.5 Hz, ³J_{H,H} = 5.2 Hz); 6.72 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.6 Hz); 6.86 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.6 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 14.3 (CH₃, C-4''); 20.4 (CH₂, C-3''); 28.6 (CH₃, Boc); 34.9 (CH₂, C-1'); 36.0 (CH₂, C-2''); 65.0 (CH, C-5); 69.8 (CH₂, C-1'''); 84.9 (C^q, Boc); 105.5 (C^q, C-3); 115.7 (CH, C-3'); 117.6 (CH₂, C-3'''); 127.6 (C^q, C-2'); 132.0 (CH, C-4'); 135.0 (CH, C-2'''); 150.9 (C^q, Boc); 159.4 (C^q, C-5'); 174.9 (C^q, C-2); 195.2 (C^q, C-4 / C-1''); 195.6 (C^q, C-4 / C-1'').

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3349 (w, br.); 2932 (m); 2857 (w); 1713 (s); 1662 (m); 1609 (s); 1510 (s); 1348 (m); 1301 (s); 1246 (s); 1223 (s); 1148 (s); 1022 (m); 925 (m); 800 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 415 (9) [M⁺]; 385 (4); 342 (5) [M-O*t*Bu]⁺; 315 (26) [M-Boc]⁺; 176 (8); 147 (100) [BnOC₃H₅]⁺; 107 (29) [C₇H₇O]⁺; 99 (42); 56 (100); 41 (91).

10.2.6 *N*-Boc-(5*S*)-3-*iso*-hexanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197e)



Ausgehend von Tetramsäure **198** (512 mg; 1,48 mmol), gemäß der modifizierten Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO₂ (1 = 20 cm, Ø = 3 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 → *c*-Hexan/EE 1:1 → *c*-Hexan/EtOH 3:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Keto- / Enol-Form ~ 1:2 (gemäß ¹H-NMR)

Ausbeute: 145 mg (0,32 mmol, 22 %)

R_f(SiO₂) = 0,83 (*c*-Hexan/EtOH 1:1)

[α]_D²⁴ = + 1,7 ° (c = 0,5 MeOH)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.69 (br. t, 3H, H-4", ³J_{H,H} = 7.0 Hz); 0.78; 0.92* (2 × t, 3H, H-4", ³J_{H,H} = 7.4 Hz); 1.05 – 1.39 (m, 2H, H-3"); 1.63; 1.72 (2 × s, 9H, CH₃, Boc); 1.74 – 1.91 (m, 2H, H-3"); 3.17 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.0 Hz); 3.34 – 3.50 (m, 2H, H-1'b / H-2" *enol*); 3.69 (s, 1H, H-3 *keto*); 3.95 (tt, 1H, H-2" *keto*, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, ³J_{H,H} = 5.8 Hz); 4.44 (br. d, 2H, H-1"', ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 4.57 (br. s, 1H, H-5); 5.20 (br. d, 1H, H-3"', ³J_{H,H} = 10.5 Hz) 5.34 (br. d, 1H, H-3"', ³J_{H,H} = 17.3 Hz); 6.00 (ddt, 1H, H-2"', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.5 Hz, ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 6.74 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.5 Hz); 6.89 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.5 Hz).

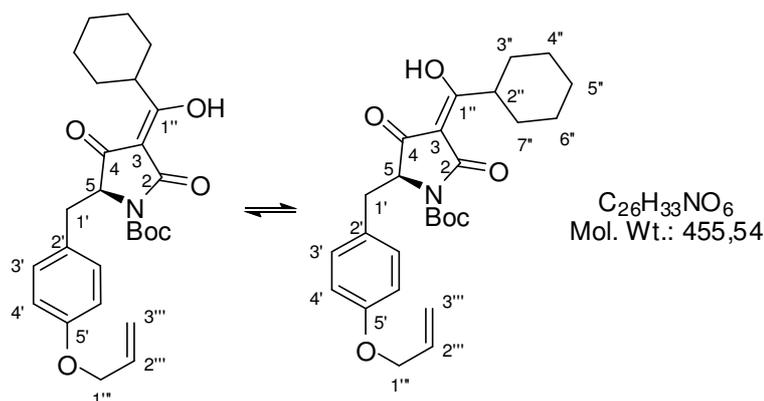
¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 11.8; 11.9; 12.1*; 12.2 (4 × CH₃, C-4"); 26.8; 28.4* (2 × CH₃, Boc); 34.7 (CH₂, C-3"); 35.8 (CH₂, C-1'); 46.7; 47.3* (2 × CH, C-2"); 64.9 (br. CH, C-5); 69.7 (CH₂, C-1"); 84.8 (C^q, Boc); 94.4 (CH, C-3 *keto*); 105.9*;

106.4 ($2 \times C^q$, C-3 *enol*); 115.6 (CH, C-3'); 117.4 (CH_2 , C-3'''); 127.4 (C^q , C-2'); 131.8 (CH, C-4'); 134.8 (CH, C-2'''); 150.8 (C^q , Boc); 159.3 (C^q , C-5'); 172.9; 175.3 ($2 \times C^q$, C-2); 195.9; 197.9 (br. C^q , C-4 / C-1'' *enol*); 201.4 (C^q , C-1'' *keto*).

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 3369 (w); 2968 (w); 2934 (w); 1747 (m); 1720 (m); 1610 (s); 1510 (s); 1353 (s); 1301 (s); 1247 (s); 1152 (s); 1094 (w); 1025 (w); 925 (w).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 443 (3) [M^+]; 370 (2) [$M-tBuO$] $^+$; 343 (15) [$M-Boc$] $^+$; 147 (100) [$BnOC_3H_5$] $^+$; 107 (14) [C_7H_7O] $^+$; 99 (21); 56 (62); 41 (48).

10.2.7 *N*-Boc-(5*S*)-3-[(cyclohexyl)-formyl]-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197f)



Ausgehend von Tetramsäure **198** (635 mg; 1,84 mmol), gemäß der modifizierten Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 20 cm, \varnothing = 3 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 \rightarrow *c*-Hexan/EE 1:1 \rightarrow *c*-Hexan/EtOH 3:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Ausbeute: 359 mg (0,79 mmol, 43 %)

R_f (SiO_2) = 0,42 (*c*-Hexan/EtOH 3:1)

$[\alpha]_D^{24} = +4,4^\circ$ (c = 0,5 MeOH)

1H -NMR (300 MHz MeOH- d_4): δ = 1.07 – 1.88 (m, 10H, H-3'' – H-7''); 1.61 (s, 9H, CH_3 -Boc); 3.14 (dd, 1H, H-1'*a*, $^2J_{H,H} = 13.9$ Hz, $^3J_{H,H} = 2.3$ Hz); 3.27 (br. s, 1H, H-2''); 3.35 (dd, 1H, H-1'*b*, $^2J_{H,H} = 13.9$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.2$ Hz); 4.44 (d, 2H, H-1''', $^3J_{H,H} =$

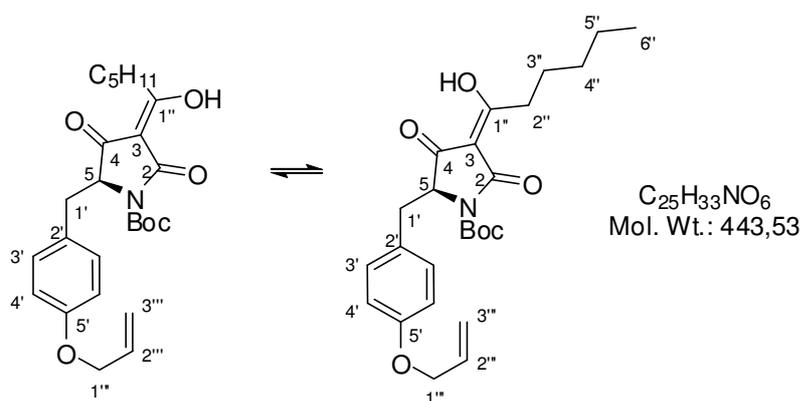
5.1 Hz); 4.53 (br. s, 1H, H-5); 5.19 (br. d, 1H, H-3''', $^3J_{H,H} = 10.6$ Hz) 5.33 (br. d, 1H, H-3''', $^3J_{H,H} = 17.3$ Hz); 5.99 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{H,H} = 17.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 10.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.1$ Hz); 6.74 (d, 2H, H-3', $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz); 6.88 (d, 2H, H-4', $^3J_{H,H} = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 26.7$; 26.8; 26.9 (br. CH_2 , C-3'' – C-7''); 28.6 (CH_3 , Boc); 29.3; 29.9 (br. CH_2 , C-3'' – C-7''); 36.1 (br. CH_2 , C-1'); 44.3 (CH , C-2''); 64.7 (CH , C-5); 69.8 (CH_2 , C-1'''); 84.8 (C^q , Boc); 104.4 (C^q , C-3); 115.6 (CH , C-3'); 117.5 (CH_2 , C-3'''); 127.6 (C^q , C-2'); 132.0 (CH , C-4'); 135.0 (CH , C-2'''); 151.0 (C^q , Boc); 159.3 (C^q , C-5'); 174.4 (C^q , C-2); 195.2 (br. C^q , C-4 / C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2931 (m); 2857 (w); 1742 (s); 1716 (s); 1629 (s); 1611 (s); 1510 (s); 1450 (m); 1349 (s); 1300 (s); 1246 (s); 1155 (s); 924 (w).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 455 (11) [M^+]; 382 (5) [$\text{M}-t\text{BuO}^+$]; 355 (65) [$\text{M}-\text{Boc}^+$]; 147 (100) [$\text{BnOC}_3\text{H}_5^+$]; 107 (41) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 91 (20); 83 (26); 57 (67); 41 (100).

10.2.8 *N*-Boc-(5*S*)-3-hexanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197g)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 20 cm, $\varnothing = 2$ cm, *c*-Hexan/EE 3:1 \rightarrow *c*-Hexan/EtOH 3:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl. Um sinnvolle Elementar-Analysen zu erhalten, wurden **197g** in sein Kalium-Salz überführt.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1" (gemäß ¹H-NMR) ~ 5:1 (unbestimmt); im NMR nur Hauptisomer angegeben

Ausbeute: 328 mg (0,74 mmol, 74 %)

R_f(SiO₂) = 0,30 (*c*-Hexan/EtOH 4:1)

Elementaranalyse berechnet für C₂₅H₃₂KNO₆: C 62,34; H 6,70; N 2,91 gefunden C 62,20; H 6,74; N 3,74

Smp.: 84 °C (Kalium-Salz)

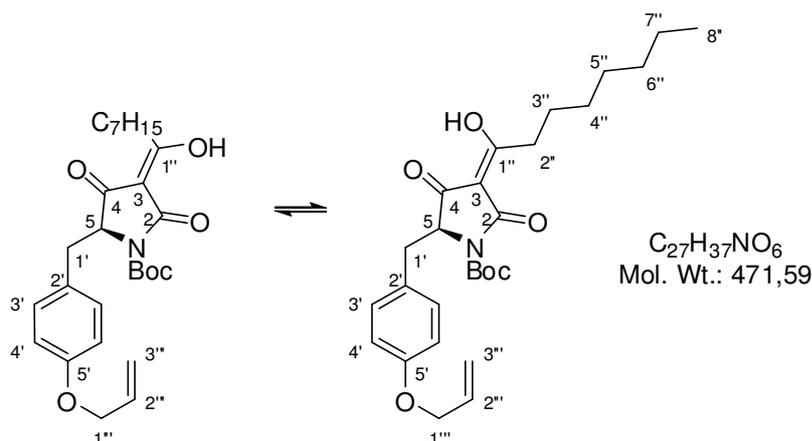
[α]_D²⁵ = -10,7 ° (*c* = 1,0 CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.88 (t, 3H, H-6", ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 1.05 – 1.54 (m, 6H, H-3" – H-5"); 1.61 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.71 (t, 2H, H-2", ³J_{H,H} = 7.3 Hz); 3.16 (dd, 1H, H-1'*a*, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 2.5 Hz); 3.35 (dd, 1H, H-1'*b*, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.3 Hz); 4.44 (ddd, 2H, H-1"', ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 4.52 – 4.66 (m, 1H, H-5); 5.20 (ddt, 1H, H-3"', ³J_{H,H} = 10.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.35 (ddt, 1H, H-3"', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.99 (ddt, 1H, H-2"', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ³J_{H,H} = 5.2 Hz); 6.74 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.6 Hz); 6.88 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.6 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 14.4 (CH₃, C-6"); 23.4; 26.1 (CH₂, C-3" – C-5"); 28.6 (CH₃, Boc); 32.4 (CH₂, C-3" – C-5"); 34.8 (CH₂, C-2"); 35.9 (CH₂, C-1"); 64.9 (CH, C-5); 69.7 (CH₂, C-1"); 84.8 (C^q, Boc); 105.2 (C^q, C-3); 115.6 (CH, C-3'); 117.6 (CH₂, C-3"); 127.4 (C^q, C-2"); 131.9 (CH, C-4'); 134.8 (CH, C-2"); 150.7 (C^q, Boc); 159.2 (C^q, C-5'); 174.9 (C^q, C-2); 195.2; 195.5 (C^q, C-4 / C-1").

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3349 (w, br.); 2931 (m); 2857 (w); 1714 (m); 1663 (m); 1608 (s); 1510 (s); 1348 (m); 1301 (s); 1246 (s); 1158 (s); 1025 (m); 925 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z: 443 (12) [M]⁺; 370 (7) [M-*Or*Bu]⁺; 343 (36) [M-Boc]⁺; 187 (8); 147 (100) [BnOC₃H₅]⁺; 107 (37) [C₇H₇O]⁺; 99 (45); 56 (100); 41 (96).

10.2.9 *N*-Boc-(5*S*)-3-octanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197i)

Ausgehend von Tetramsäure **198** (690 mg; 2,0 mmol), gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 → *c*-Hexan/EtOH 3:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl. Um sinnvolle Elementar Analysen zu erhalten, wurde **197i** in sein Kalium-Salz überführt.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß ¹H-NMR) ~ 2:1 (unbestimmt) nur Hauptisomer angegeben

Ausbeute: 494 mg (1,05 mmol, 53 %)

R_f(SiO₂) = 0,64 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

Elementaranalyse berechnet für C₂₇H₃₆KNO₆: C 63,63; H 7,12; N 2,75; gefunden C 62,90; H 7,43; N 3,49

Smp.: 72 – 73 °C (Kalium-Salz)

[α]_D²⁵ = –15,2 ° (c = 1,0 CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.91 (t, 3H, H-8'', ³J_{H,H} = 7.0 Hz); 1.19 – 1.55 (m, 10H, H-3'' – H-7''); 1.62 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.73 (t, 2H, H-2'', ³J_{H,H} = 7.3 Hz); 3.18 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 2.6 Hz); 3.37 (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 4.46 (ddd, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 4.56 (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, ³J_{H,H} = 2.6 Hz); 5.21 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 10.5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.35 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.6

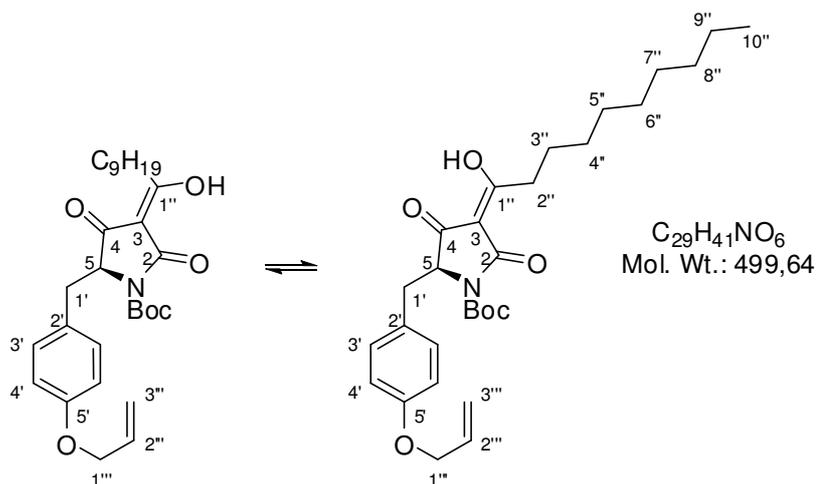
Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 6.76 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz); 6.90 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 14.6$ (CH_3 , C-8''); 23.8; 27.0 (CH_2 , C-3'' – C-7''); 28.6 (CH_3 , Boc); 30.2; 30.4; 32.9 (CH_2 , C-3'' – C-7''); 36.0 (CH_2 , C-1'); 38.9 (CH_2 , C-2''); 65.0 (CH , C-5); 69.8 (CH_2 , C-1'''); 84.9 (C^{q} , Boc); 105.4 (C^{q} , C-3); 115.7 (CH , C-3'); 117.5 (CH_2 , C-3'''); 127.6 (C^{q} , C-2'); 132.0 (CH , C-4'); 135.0 (CH , C-2'''); 151.0 (C^{q} , Boc); 159.4 (C^{q} , C-5'); 175.2 (C^{q} , C-2); 195.3 (C^{q} , C-4 / C-1''); 195.7 (C^{q} , C-4 / C-1''').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2928 (w); 2857 (w); 1713 (m); 1661 (m); 1603 (s); 1509 (s); 1456 (w); 1347 (s); 1300 (s); 1244 (s), 1222 (s); 1150 (s); 1022 (m); 997 (m); 922 (m);

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 471 (18) [M^+]; 398 (11) [$\text{M-O}t\text{Bu}^+$]; 371 (65) [M-Boc^+]; 225 (5); 187 (8); 176 (5); 147 (98) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}^+$]; 146 (100); 107 (57) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 91 (24) [C_7H_7^+]; 56 (89); 42 (98).

10.2.10 *N*-Boc-(5*S*)-3-decanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197k)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 20 cm, $\text{Ø} = 2$ cm, *c*-Hexan/EE 3:1 → *c*-Hexan/EtOH 3:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl. Um sinnvolle Elementar-Analysen zu erhalten, wurden **197k** in sein Kalium-Salz überführt.

Nur ein Isomer in MeOH-d₄ gemäß ¹H- und ¹³C-NMR

Ausbeute: 263 mg (0, 53 mmol, 53 %)

R_f(SiO₂) = 0,42 (c-Hexan/EtOH 3:1)

Elementaranalyse berechnet für C₂₉H₄₀KNO₆: C 64,77; H 7,50; N, 2,60 gefunden C 65,00; H 7,75; N 3,24

Smp.: 80 °C (Kalium-Salz)

[α]_D²⁴ = -9,8 ° (c = 0,5 CHCl₃)

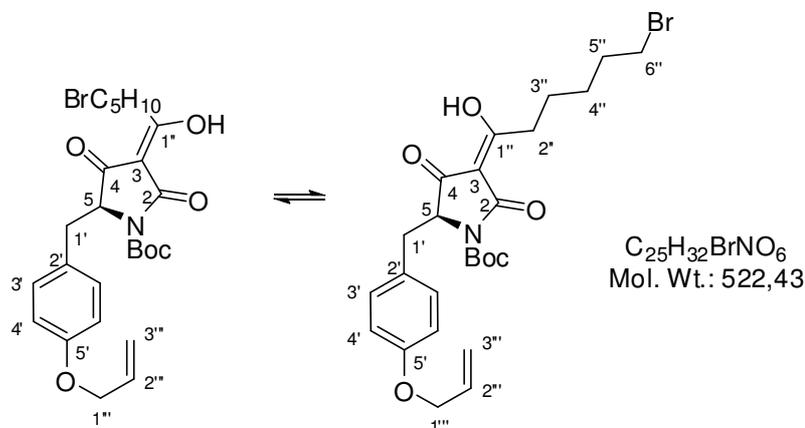
¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.90 (t, 3H, H-10'', ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 1.20 – 1.57 (m, 14H, H-3'' – H-9''); 1.62 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.73 (t, 2H, H-2'', ³J_{H,H} = 7.4 Hz); 3.18 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.0 Hz, ³J_{H,H} = 2.5 Hz); 3.38 (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 14.0 Hz, ³J_{H,H} = 5.3 Hz); 4.46 (ddd, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 4.57 (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.3 Hz, ³J_{H,H} = 2.5 Hz); 5.21 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.35 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 6.76 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 6.90 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 13.1 (CH₃, C-10''); 22.3; 25.4 (CH₂, C-2'' – C-9''); 27.0 (CH₃, Boc); 28.8; 28.9; 29.0; 29.1; 31.6; 34.4 (CH₂, C-2'' – C-9''); 35.9 (CH₂, C-1'); 63.6 (CH, C-5); 68.3 (CH₂, C-1'''); 82.8 (C^q, Boc); 103.3 (C^q, C-3); 114.1 (CH, C-3'); 116.0 (CH₂, C-3'''); 126.1 (C^q, C-2'); 130.5 (CH, C-4'); 133.5 (CH, C-2'''); 150.0 (C^q, Boc); 157.9 (C^q, C-5'); 171.2 (C^q, C-2); 193.2; 195.4 (C^q, C-4 / C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3375 (w, br.); 2925 (m); 2855 (w); 1714 (s); 1669 (m); 1601 (s); 1510 (s); 1456 (m); 1348 (s); 1300 (s); 1245 (s); 1223 (s); 1148 (s); 1023 (m); 922 (m); 803 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z: 499 (2) [M⁺]; 399 (15) [M-Boc]⁺; 253 (2); 227 (2); 187 (4); 176 (2); 147 (100) [BnOC₃H₅]⁺; 107 (23) [C₇H₇O]⁺; 91 (23) [Bn]⁺; 57 (50); 41 (44).

10.2.11 *N*-Boc-(5*S*)-3-(6-bromo-hexanoyl)-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197h)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 3 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 → 1:1 → *c*-Hexan/EtOH 3:1 → 1:2) die Zielverbindung als viskoses, orangefarbenes Öl. Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß ¹H-NMR) ~ 10:1 (unbestimmt); im NMR nur Hauptisomer angegeben.

Ausbeute: 291 mg (0,56 mmol, 56 %)

R_f(SiO₂) = 0,56 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

Elementaranalyse berechnet für C₂₅H₃₂BrNO₆: C 57,48; H 6,17; N 2,68 gefunden C 56,85; H 6,06; N 2,63

[α]_D²⁴ = -15,2 ° (c = 0,5 MeOH)

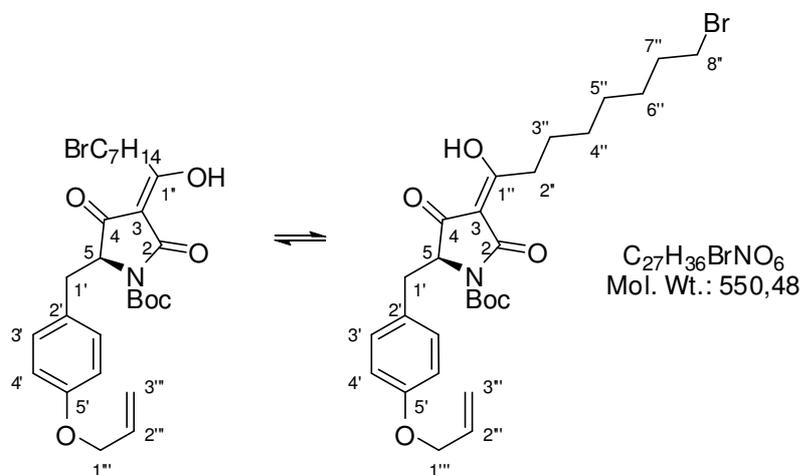
¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 1.31 – 1.52 (m, 4H, H-3'' / H-4''); 1.62 (CH₃, Boc); 1.75 – 1.95 (m, 2H, H-5''); 2.73(t, 2H, H-2'', ³J_{H,H} = 7.5 Hz); 3.17 (dd, 1H H-1'a, ²J_{H,H} = 14.0 Hz, ³J_{H,H} = 2.6 Hz); 3.35 (dd, 1H H-1'b, ²J_{H,H} = 14.0 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 3.40 (t, 2H, H-6'', ³J_{H,H} = 6.7 Hz); 4.45 (ddd, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 4.55 (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, ³J_{H,H} = 2.6 Hz); 5.21 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 5.36 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 17.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ²J_{H,H} = 1.5 Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.5 Hz, ³J_{H,H} = 5.2 Hz); 6.76 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 6.89 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): δ = 25.7; 26.0 (CH_2 , C-3'' / C-4''); 28.4 (CH_3 , Boc); 33.3; (CH_2 , H-5''); 34.1 (CH_2 , H-6''); 34.6 (CH_2 , C-2''); 35.8 (CH_2 , H-1'); 64.7 (CH , C-5); 69.6 (CH_2 , C-1'''); 84.7 (C^q , Boc); 105.3 (C^q , C-3); 115.5 (CH , C-3'); 117.5 (CH_2 , C-3'''); 127.3 (C^q , C-2'); 131.8 (CH , C-4'); 134.7 (CH , C-2'''); 150.6 (C^q , Boc); 159.1 (C^q , C-5'); 170.3; 174.4 ($2 \times \text{C}^q$, C-2); 194.3 (br. C^q , C-4); 194.8 (C^q , C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2934 (w); 1738 (m); 1667 (m); 1626 (s); 1509 (m); 1460 (m); 1347 (s); 1299 (s); 1243 (s); 1149 (s); 1023 (m); 924 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 523 (1); 521 (1) [M^+]; 423 (4); 421 (4) [M-Boc^+]; 277 (6); 147 (100) [$\text{BnOC}_3\text{H}_5^+$]; 107 (18) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 69 (11); 41 (87).

10.2.12 *N*-Boc-(5*S*)-3-(8-bromo-octanoyl)-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197j)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 20 cm, \varnothing = 2 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow *c*-Hexan/EtOH 3:1 \rightarrow 1:2) die Zielverbindung als viskoses, orangefarbenes Öl. Um sinnvolle Elementar-Analysen zu erhalten, wurde **197j** in sein Kalium-Salz überführt.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß $^1\text{H-NMR}$) \sim 5:1 (unbestimmt); im NMR nur Hauptisomer angegeben

Ausbeute: 345 mg (0,63 mmol, 63 %)

$R_f(\text{SiO}_2) = 0,29$ (*c*-Hexan/EtOH 4:1)

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrKNO}_6$: C 55,10; H 5,99; N 2,38 gefunden C 55,10;
H 6,10; N 2,72

Smp.: 80 °C (Kalium-Salz)

$[\alpha]_D^{25} = -16,6^\circ$ ($c = 1,0$ CHCl_3)

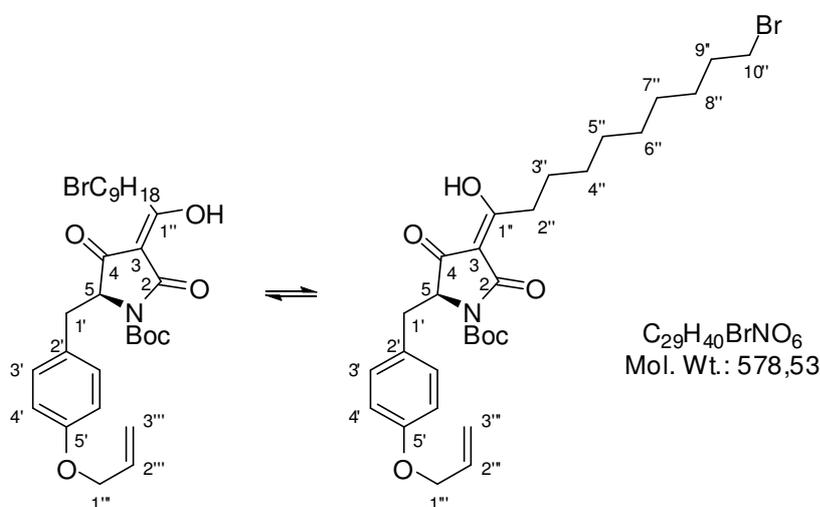
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz MeOH- d_4): $\delta = 1.21 - 1.55$ (m, 8H, H-3'' – H-6''), 1.62 (s, 9H, CH_3 -Boc); 1.83 (tt, 2H, H-7'', $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz); 2.73 (t, 2H, H-2'', $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz); 3.17 (dd, 1H, H-1'*a*, $^3J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz); 3.36 (dd, 1H, H-1'*b*, $^3J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 3.43 (t, 2H, H-8'', $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz); 4.46 (ddd, 2H, H-1''', $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz); 4.56 (dd, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.6$ Hz); 5.22 (ddt, 1H, H-3''', $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz); 5.35 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 6.76 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz); 6.90 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 26.7$ (CH_2 , C-3'' – C-6''); 28.6 (CH_3 , Boc); 29.0; 29.5; 30.0 (CH_2 , C-3'' – C-6''); 34.0 (CH_2 , C-7''); 34.4 (CH_2 , C-8''); 34.8 (CH_2 , C-2''); 35.9 (CH_2 , C-1'); 65.0 (CH, C-5); 69.8 (CH_2 , C-1'''); 84.9 (C^q , Boc); 105.4 (C^q , C-3); 115.7 (CH, C-3'); 117.6 (CH_2 , C-3'''); 127.5 (C^q , C-2'); 132.0 (CH, C-4'); 134.9 (CH, C-2'''); 150.8 (C^q , Boc); 159.3 (C^q , C-5'); 177.5 (C^q , C-2); 195.2 (C^q , C-4 / C-1''); 195.3 (C^q , C-4 / C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3349 (w, br.); 2932 (m); 2857 (w); 1713 (s); 1662 (m); 1609 (s); 1510 (s); 1348 (m); 1301 (s); 1246 (s); 1223 (s); 1148 (s); 1022 (m); 925 (m); 800 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 451 (10) $[\text{M-Boc}]^+$; 449 (4) $[\text{M-Boc}]^+$; 407 (6); 349 (12); 347 (11); 303 (7); 187 (6); 147 (100) $[\text{BnOC}_3\text{H}_5]^+$; 107 (30) $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$; 98 (24); 83 (12); 57 (48); 41 (73).

10.2.13 *N*-Boc-(5*S*)-3-(10-bromo-decanoyl)-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (197I)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift analog Yoshii *et al.* erhält man nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 20 cm, \varnothing = 3 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 → 1:1 → *c*-Hexan/EtOH 3:1 → 1:2) die Zielverbindung als viskoses, orangefarbenes Öl.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß 1H -NMR) ~ 10:1 (unbestimmt); im NMR nur Hauptisomer angegeben.

Ausbeute: 370 mg (0,64 mmol, 64 %)

$R_f(SiO_2)$ = 0,75 (*c*-Hexan/EtOH 1:1)

Elementaranalyse berechnet für $C_{29}H_{40}BrNO_6$: C 60,21; H 6,97; N 2,42 gefunden C 60,39; H 7,23; N 2,72

$[\alpha]_D^{24} = -10,5^\circ$ (c = 0,5 MeOH)

1H -NMR (300 MHz MeOH- d_4): δ = 1.18 – 1.54 (m, 12H, H-3'' – H-8''); 1.62 (s, 9H, CH_3 -Boc); 1.83 (tt, 2H, H-9'', $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz); 2.72 (br. t, 2H, H-2'', $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz); 3.17 (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{H,H} = 14.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 2.5$ Hz); 3.36 (dd, 1H, H-1'b, $^2J_{H,H} = 14.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.3$ Hz); 3.42*; 3.53 (2 × t, 2H, H-10'', $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz); 4.45 (br. d, 2H, H-1''', $^3J_{H,H} = 5.1$ Hz); 4.54 (dd, 1H, H-5, $^3J_{H,H} = 5.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 2.5$ Hz); 5.21 (ddt, 1H, H-3''', $^3J_{H,H} = 10.6$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, $^2J_{H,H} = 1.5$ Hz); 5.35 (ddt, 1H, H-3''', $^3J_{H,H} = 17.3$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.7$ Hz, $^2J_{H,H} = 1.5$ Hz); 6.01

(ddt, 1H, H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 6.75 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz); 6.90 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 26.0$; 26.7 (CH₂, C-3'' – C-8''); 28.5 (CH₃, Boc); 29.1; 29.7; 30.1; 30.1; 30.3; (CH₂, C-3'' – C-8''); 34.0 (CH₂, C-9''); 34.5 (CH₂, C-10''); 34.7 (CH₂, C-2''); 35.8 (CH₂, C-1'); 64.8 (CH, C-5); 69.6 (CH₂, C-1'''); 84.7 (C^q, Boc); 105.2; (C^q, C-3); 115.5 (CH, C-3'); 117.5 (CH₂, C-3'''); 127.3 (C^q, C-2'); 131.8 (CH, C-4'); 134.7 (CH, C-2'''); 150.6 (C^q, Boc); 159.1 (C^q, C-5'); 174.6 (br. C^q, C-2); 194.5 (br. C^q, C-4); 195.0 (C^q, C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2930 (s); 2855 (m); 1742 (s); 1718 (s); 1670 (s); 1610 (s); 1510 (s); 1460 (m); 1349 (s); 1302 (s); 1246 (s); 1153 (s); 1024 (w); 925 (m).

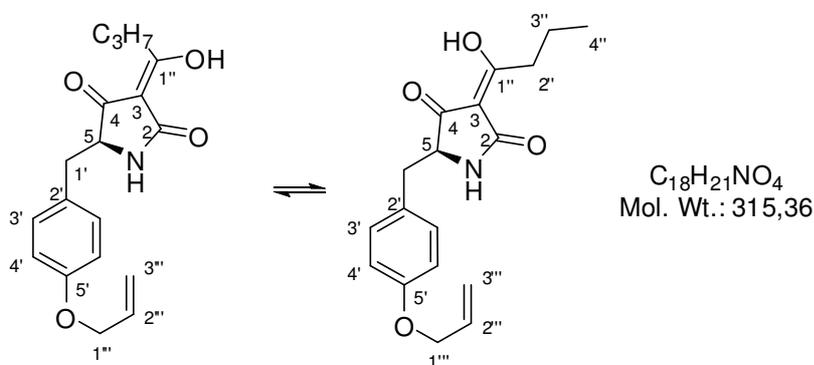
MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 477 (4); 479 (4) [M-Boc]⁺; 147 (100) [BnOC₃H₅]⁺; 107 (22) [C₇H₇O]⁺; 69 (5); 56 (25); 41 (97).

10.3 Selektive N-Entschützung von 3-Acyl-Tetramsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 3-Acyl-(5S)-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dionen (194) durch abspalten der Boc-Schutzgruppe

Zu der entsprechenden 3-Acyl-Tetramsäure **197** (0,20 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ abs. (5 ml), wird TFA (0,5 ml) gegeben und der Ansatz für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbliebene TFA wird unter Verwendung von Toluol azeotrop entfernt.

10.3.1 (5S)-3-Butanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (194a)



Ausgehend von **197d** (100 mg; 0,24 mmol), gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Boc-Schutzgruppe erhält man die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß ¹H-NMR) ~ 2:1 (unbestimmt)

Ausbeute: 73 mg (0,21 mmol, 88 %)

R_f(SiO₂) = 0,22 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

[α]_D²⁵ = -28,2 ° (*c* = 1,0 CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.89*; 1.01 (2 × t, 3H, H-4'', ³J_{H,H} = 7.4 Hz); 1.51 – 1.67 (m, 2H, H-3''); 2.58 – 2.81 (m, 4H, H-1'a / H-1'b / H-2''); 2.87* (t, 2H, H-2'', ³J_{H,H} = 7.3 Hz); 2.90* (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.6 Hz); 3.00* (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 4.5 Hz); 4.08* (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.6 Hz, ³J_{H,H} = 4.5 Hz); 4.43; 4.46* (2 × d, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.2 Hz); 4.64 (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, ³J_{H,H} = 2.2 Hz); 5.20 (ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ²J_{H,H} = 1.6 Hz, ⁴J_{H,H}

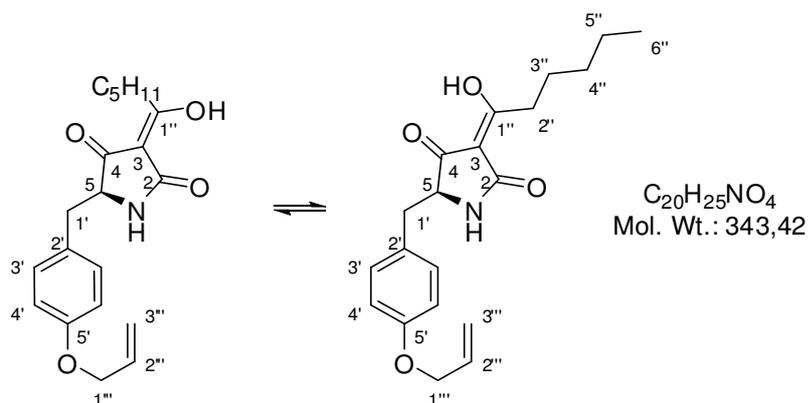
= 1.4 Hz); 5.33; 5.35* (2 × ddt, 1H, H-3''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz); 6.00 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 6.72; 6.78* (2 × d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz); 6.82; 7.05* (2 × d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 14.1^*$; 14.2; 14.4 (3 × CH₃, C-4''); 19.1; 20.2; 20.6* (3 × CH₂, C-3''); 35.9; 37.5* (2 × CH₂, C-1'); 37.7; 40.8* (2 × CH₂, C-2''); 63.8; 63.9* (2 × CH, C-5); 69.8 (CH₂, C-1'''); 103.3; 105.8* (2 × C^q, C-3); 115.6; 115.7* (2 × CH, C-3'); 117.5*; 117.6 (2 × CH₂, C-3'''); 127.8; 129.0*; 129.3; 130.0 (4 × C^q, C-2'); 131.9; 132.0* (2 × CH, C-4'); 134.9; 135.0* (2 × CH, C-2'''); 159.1*; 159.3; 159.9 (3 × C^q, C-5'); 174.9*; 175.8 (2 × C^q, C-2); 190.0*; 195.5 (2 × C^q, C-1''); 198.0 (C^q, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3321 (br. w); 2929 (w); 2853 (w); 1659 (s); 1609 (s); 1509 (s); 1346 (m); 1241 (s); 1219 (s); 1021 (s); 924 (m); 801 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 315 (3) [M⁺]; 224 (7); 187 (4); 146 (100) [C₁₀H₁₀O]⁺; 107 (24) [C₇H₇O]⁺; 61 (15); 56 (59); 42 (65).

10.3.2 (5S)-3-Hexanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (194b)



Ausgehend von **197g** (88 mg; 0,20 mmol), gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Boc-Schutzgruppe erhält man die Zielverbindung als gelbes Öl.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß $^1\text{H-NMR}$) $\sim 1,7:1$ (unbestimmt)

Ausbeute: 68 mg (0,20 mmol, quant.)

$R_f(\text{SiO}_2) = 0,34$ (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

$[\alpha]_D^{25} = -24,5^\circ$ ($c = 1,0$ CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz MeOH- d_4): $\delta = 0.75 - 1.00$ (m, 3H, H-6''); 1.04 - 1.77 (m, 6H, H-3'' - H-5''); 1.79 - 1.90* (m, 2H, H-2''); 2.59 - 2.81 (m, 2H, H-1'); 2.81 - 2.90 (m, 2H, H-2''); 2.91 (dd, 1H, H-1'*a*, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Hz); 2.96 (dd, 1H, H-1'*b*, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Hz); 3.05 - 3.24 (m, 2H, H-2''); 4.09* (dd, 1H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Hz); 4.22 - 4.36 (2 \times m, 1H, H-5); 4.42; 4.46* (2 \times d, 2H, H-1''', $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 4.47 - 4.54 (m, 1H, H-5); 5.20 (br. d, 1H, H-3''', $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz); 5.33 (br. d, 1H, H-3''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz); 5.35* (ddt, 1H, H-3''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, $^2J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz); 6.00 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 6.69 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz); 6.78* (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz); 6.84 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz); 7.05* (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz); 7.56 - 7.63; 7.67 - 7.74 (2 \times m, 2H, H-3' / H-4').

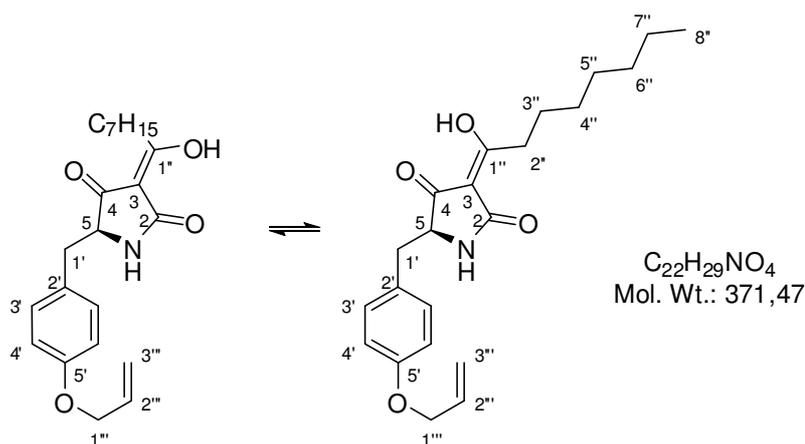
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 14.4^*$; 14.5 (2 \times CH_3 , C-6''); 23.5*; 23.6; 23.7 (3 \times CH_2 , C-5''); 26.8; 26.9* (2 \times CH_2 , C-3'' / C-4'') 32.5*; 32.7; 32.8 (3 \times CH_2 , C-3'' / C-4''); 34.2; 35.0* (2 \times CH_2 , C-2''); 37.5 (CH_2 , C-1'); 63.8 (br., CH; C-5); 69.8 (CH_2 , C-

1'''); 103.2 (br., C^q, C-2); 115.4; 115.6* (2 × CH, C-3'); 117.5 (CH₂, C-3'''); 128.2; 129.0; 130.0* (3 × C^q, C-2'); 131.9; 132.0*; 132.5 (3 × CH, C-4'); 133.7; 135.0 (2 × CH, C-2'''); 159.1 (C^q, C-5'); 175.8 (br. C^q, C-2); 191.1 (br. C^q, C-4); 198.0 (br. C^q, C-1'').

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3261 (br. w); 2929 (w); 2857 (w); 1718 (m); 1659 (s); 1609 (s); 1510 (s); 1455 (m); 1346 (m); 1244 (s); 1235 (s); 1074 (m); 1022 (s); 800 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 343 (6) [M⁺]; 293 (8); 187 (7) [C₁₁H₁₁NO₂]⁺; 147 (100) [C₁₀H₁₁O]⁺; 107 (35) [C₇H₇O]⁺; 91 (12) [C₇H₇]⁺; 71 (14); 41 (47).

10.3.3 (5S)-3-Octanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (194c)



Ausgehend von **197i** (94 mg; 0,20 mmol), gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Boc-Schutzgruppe erhält man die Zielverbindung als gelbes Öl.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß ¹H-NMR) ~ 1,8:1 (unbestimmt)

Ausbeute: 74 mg (0,20 mmol, quant.)

R_f (SiO₂) = 0,18 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

Elementaranalyse berechnet für C₂₂H₂₉NO₄: C 71,13; H 7,87; N 3,77; gefunden C 71,21; H 7,86; N 3,78

[α]_D²⁵ = -65,1 ° (c = 1,0 CHCl₃)

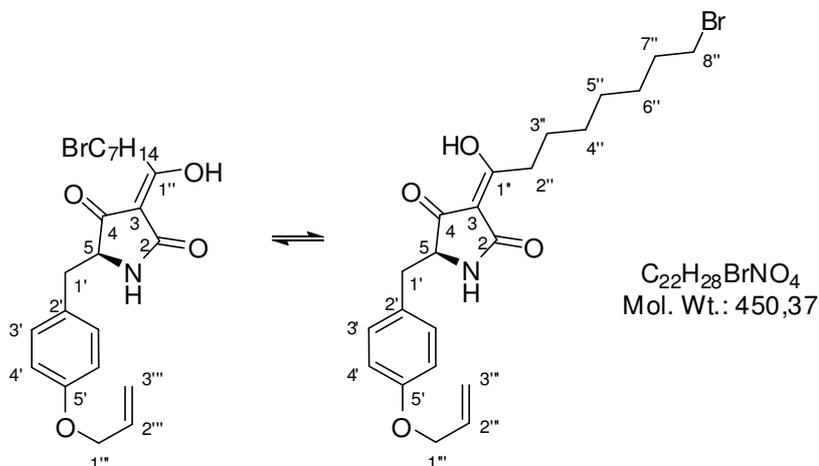
¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.86 – 0.96 (m, 3H, H-8''); 1.09 – 1.75 (m, 10H, H-3'' – H-7''); 1.80 – 1.90 (m, 2H, H-2''); 2.59 – 2.86* (m, 4H, H-1' / H-2''); 2.91* (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 3.00* (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 4.4 Hz); 3.14 (dd, 1H, H-1'a, ²J_{H,H} = 13.8 Hz, ³J_{H,H} = 2.2 Hz); 3.40 (dd, 1H, H-1'b, ²J_{H,H} = 13.8 Hz, ³J_{H,H} = 5.5 Hz); 4.09* (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, ³J_{H,H} = 4.4 Hz); 4.44; 4.47 (2 × ddd, 2H, H-1''', ³J_{H,H} = 5.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.5 Hz); 4.63 (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 5.5 Hz, ³J_{H,H} = 2.2 Hz); 5.21 (br., d, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 10.6 Hz); 5.34; 5.35* (2 × ddt, 1H, H-3''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ²J_{H,H} = 1.7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2''', ³J_{H,H} = 17.3 Hz, ³J_{H,H} = 10.6 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 6.75; 6.79* (2 × d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 6.83; 7.05* (2 × d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 14.5; 14.6*; 14.7 (3 × CH₂, C-8''); 23.8*; 23.9 (2 × CH₂, (C-6'' / C-7'')); 25.8; 26.2 (2 × CH₂, C-4'' / C-5''); 26.9; 27.1* (2 × CH₂, C-3''); 30.2*; 30.3; 30.4; 30.6 (4 × CH₂, C-4'' / C-5''); 32.9*; 33.0; 33.1 (3 × CH₂, (C-6'' / C-7'')); 34.1 (CH₂, C-1'); 34.9*(CH₂; C-2''); 35.1(CH₂, C-1'); 36.0 (CH₂; C-2''); 37.5* (CH₂, C-1'); 38.9 (CH₂; C-2''); 63.9 (br. CH₂, C-5); 69.8 (CH₂, C-1'''); 103.2; 105.7* (C^q, C-3); 115.5; 115.6* (2 × CH, C-3'); 117.5*; 117.6 (CH₂, C-3'''); 127.9; 129.0* (2 × C^q, C-2'); 131.9; 132.0* (2 × CH, C-4'); 134.9; 135.1* (2 × CH, C-2'''); 159.1*; 159.3 (C^q, C-5'); 170.7; 175.1*; 177.8 (3 × C^q, C-2); 191.0*; 195.6 (2 × C^q, C-1''); 196.0; 198.0 (2 × C^q, C-4).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3206 (br. w); 2927 (w); 2855 (w); 1716 (m); 1651 (s); 1609 (s); 1510 (s); 1454 (m); 1346 (m); 1243 (s), 1235 (s); 1097 (m); 1021 (s); 921 (m); 801 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 371 (16) [M⁺]; 147 (100) [C₁₀H₁₁O]⁺; 107 (18) [C₇H₇O]⁺; 91 (8) [C₇H₇]⁺; 57 (12); 41 (65).

10.3.4 (5S)-3-(8-Bromo-octanoyl)-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (194d)



Ausgehend von **197j** (110 mg; 0,20 mmol), gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Boc-Schutzgruppe erhält man die Zielverbindung als gelb-orangefarbenes Öl.

Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß 1H -NMR) ~ 3,5:1 (unbestimmt)

Ausbeute: 91 mg (0,20 mmol, quant.)

R_f(SiO₂) 0,33 = (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

Elementaranalyse berechnet für C₂₂H₂₈BrNO₄: C 58,67; H 6,27; N 3,11; gefunden C 59,17; H 6,36; N 3,17

$[\alpha]_D^{25} = -84,1^\circ$ (*c* = 1,0 CHCl₃)

1H -NMR (300 MHz MeOH-*d*₄): δ = 1.05 – 1.75 (m, 8H, H-4'' – H-7''); 1.83 (m, 2H, H-3''); 2.59 – 2.84 (m, 2H, H-2''); 2.84 – 3.19 (m, 2H, H-1'); 3.42 (t, 2H, H-8'', $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz); 4.09 – 4.11*; 4.26 – 4.32 (2 × m, 1H, H-5); 4.40; 4.47* (2 × d, 2H, H-1''', $^3J_{H,H} = 4.7$ Hz); 5.22 (br. d, 1H, H-3''', $^3J_{H,H} = 10.3$ Hz); 5.36 (br. d, 1H, H-3''', $^3J_{H,H} = 15.6$ Hz); 6.02 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{H,H} = 15.6$ Hz, $^3J_{H,H} = 10.3$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.7$ Hz); 6.65; 6.79* (2 × d, 2H, H-3', $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz); 6.87; 7.07* (2 × d, 2H, H-4', $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz).

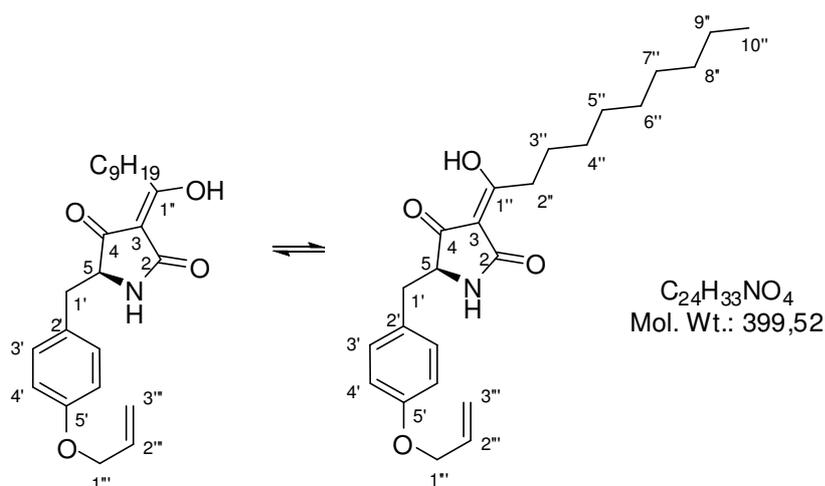
^{13}C -NMR (75 MHz MeOH-*d*₄): δ = 26.9; 27.0*; 27.1 (3 × CH₂, C-4'' – C-7''); 29.1*; 29.3 (2 × CH₂, C-4'' – C-7''); 29.6*; 29.9, (2 × CH₂, C-4'' – C-7''); 30.1*; 30.5 (2 × CH₂, C-4'' – C-7''); 34.1*; 34.2 (2 × CH₂, C-3''); 34.6*; 34.7 (2 × CH₂, C-8''); 34.9*;

35.1 (2 × CH₂, C-2''); 37.6*; 38.6 (2 × br. CH₂, C-1'); 63.2; 63.6* (2 × br. CH₂, C-5); 69.8 (CH₂, C-1'''); 103.2; (C^q, C-2); 115.2; 115.7* (2 × CH, C-3'); 117.6 (CH₂, C-3'''); 128.9; 129.3* (2 × C^q, C-2'); 132.0 (2 × CH, C-4'); 135.1 (2 × CH, C-2'''); 158.9; 159.1* (C^q, C-5'); 175.5*; 176.1 (2 × C^q, C-2); 192.0; 198.1 (C^q, C-1'' /C-4).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3205 (br., w); 2931 (w); 2854 (w); 1716 (m); 1650 (s); 1611 (s); 1510 (s); 1443 (m); 1347 (m); 1244 (s); 1023 (m); 924 (m); 803 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 451 (8) [M⁺]; 449 (7) [M⁺]; 187 (5); 147 (20) [C₁₀H₁₁O]⁺; 146 (100) [C₁₀H₁₁O]⁺; 107 (20) [C₇H₇O]⁺; 91 (9) [C₇H₇]⁺; 55 (9); 42 (72).

10.3.5 (5S)-3-Decanoyl-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (194e)



Ausgehend von **197k** (100 mg; 0,20 mmol), gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Boc-Schutzgruppe erhält man die Zielverbindung als gelb-orangefarbenes Öl. Isomeren-Verhältnis *E/Z*-1'' (gemäß ¹H-NMR) ~ 1,4:1 (unbestimmt)

Ausbeute: 79 mg (0,20 mmol, quant.)

R_f(SiO₂) = 0,29 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

[α]_D²⁵ = -39,5 ° (*c* = 0,5 CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): $\delta = 0.90$ (t, 3H, H-10'', $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz); 1.05 – 1.76 (m, 14H, H-3'' – H-9''); 1.79 – 1.91, 2.58 – 2.82* (2 × m, 2H, H-2''); 2.82 – 3.20 (m, 2H, H-1'); 4.05 – 4.12*; 4.54 – 4.60 (2 × m, 1H, H-5); 4.43; 4.47* (2 × d, 2H, H-1''', $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz); 5.21 (d, 1H, H-3''', $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz); 5.35 (d, 1H, H-3''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.4$ Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz); 6.70; 6.78* (2 × d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz); 6.83; 7.05* (2 × d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): $\delta = 14.6$; 14.7* (CH₃, C-10''); 23.9 (CH₂, C-4'' – C-9''); 26.2 (CH₂, C-4'' – C-9''); 26.9; 27.1* (CH₂, C-3''); 30.3*; 30.5*; 30.6*; 30.7; 30.8 (3 × CH₂, C-4'' – C-9''); 33.2 (CH₂, C-4'' – C-9''); 34.9 (CH₂, C-2''); 37.5 (CH₂, C-1'); 63.9 (CH, C-5); 69.7; 69.8* (CH₂, C-1'''); 107.7 (C^q, C-3); 115.5; 115.6* (CH, C-3'); 117.5 (CH₂, C-3'''); 128.9 (C^q, C-2'); 131.9; 132.0* (CH, C-4'); 134.9; 135.0* (CH, C-2'''); 159.1*; 159.2 (C^q, C-5'); 175.2 (C^q, C-2); 189.6 (C^q, C-4); 196.5 (C^q, C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3325 (br. w); 2925 (s); 2853 (m); 1650 (s); 1609 (s); 1510 (s); 1346 (m); 1244 (s); 1221 (s); 1177 (m); 1021 (s); 922 (m); 801 (s).

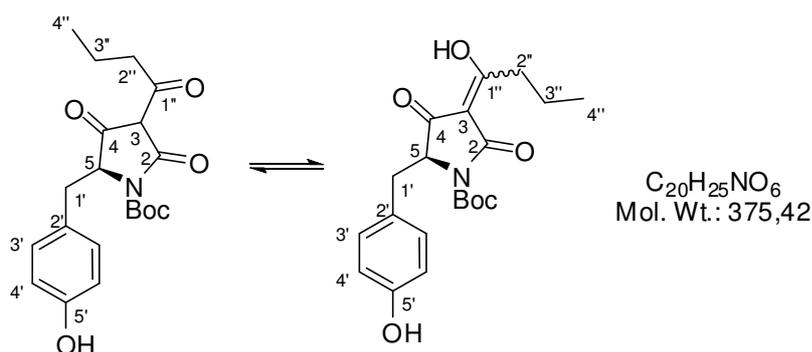
MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 399 (6) [M⁺]; 147 (30) [C₁₀H₁₁O]⁺; 146 (100) [C₁₀H₁₁O]⁺; 119 (8); 107 (27) [C₇H₇O]⁺; 91 (10) [C₇H₇]⁺; 57 (15); 42 (65).

10.4 Selektive O-Entschützung von 3-Acyl-Tetramsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Boc-(5*S*)-3-acyl-pyrrolidin-2,4-dionen (**195**) durch Abspalten der Allyl-Schutzgruppe

Zur jeweils angegebenen Menge der entsprechenden 3-Acyl-Tetramsäure **197**, gelöst in THF/MeOH abs. 5:1 (24 ml), werden nacheinander K_2CO_3 (3 eq) und $Pd(PPh_3)_4$ (2 mol%) gegeben. Nach 24 h Rühren unter Rückfluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (30 ml) aufgenommen, die organische Phase mit 1M NaOH (2×30 ml) extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit konz. HCl auf pH 2 eingestellt und mit Ethylacetat (3×30 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die jeweilige entschützte 3-Acyl-Tetramsäure **195** als rost-rotes Öl bzw. rost-roten, kristallinen Feststoff.

10.4.1 *N*-Boc-(5*S*)-3-butanoyl-5-(4-hydroxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (**195a**)



Ausgehend von **197d** (162 mg; 0,39 mmol) erhält man, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Boc-(5*S*)-3-acyl-pyrrolidin-2,4-dionen die Zielverbindung als rost-roten, kristallinen Feststoff.

Keto- / Enol-Form ~ 1:4 (gemäß 1H -NMR)

Ausbeute: 95 mg (0,25 mmol, 64 %)

R_f (SiO_2) = 0,56 (*c*-Hexan/EtOH 1:1)

Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{25}NO_6$: C 63,99; H 6,71; N 3,73; gefunden C 63,73; H 6,45; N 4,32.

Smp.: 81 °C

$[\alpha]_D^{26} = -31,8^\circ$ (*c* = 0,5 MeOH)

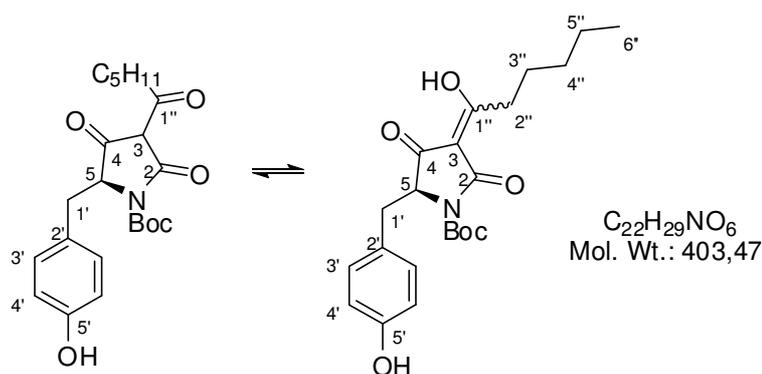
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz MeOH- d_4): $\delta = 0.87$ (t, 3H, H-4'', $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz); 0.90^* (t, 3H, H-4'', $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz); $1.48 - 1.65$ (m, 2H, H-3''); 1.61 (s, 9H, CH₃-Boc); $2.59 - 3.04$ (m, 2H, H-2''); 3.14 (br. d, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 13.6$ Hz); 3.33 (dd, 1H, H1'b, $^2J_{\text{H,H}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.9$ Hz); 3.63 (br. s, 1H, H-3); $4.05 - 4.10$ (m, 1H, H-5); $4.47 - 4.57$ (m, 1H, H-5); $6.50 - 7.26$ (m, 4H, H-3' / H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 13.8$ (CH₃, C-4''); 20.0 (CH₂, C-3''); 28.4 (CH₃, Boc); 35.5 (CH₂, C-1'); 35.6 ; 37.1^* ($2 \times$ CH₂, C-2''); 63.4 ; 64.5 ($2 \times$ CH, C-5); 71.3 (CH, C-3); 84.7 (C^q, Boc); 115.9 (CH, C-3'); 127.2 (C^q, C-2'); 131.6 (CH, C-4'); 150.9 (C^q, Boc); 157.2 (C^q, C-5'); 172.9 (C^q, C-2); 190.6 (C^q, C-1''); 195.3 (C^q, C-4).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3283 (br. w); 2967 (w); 1594 (s); 1514 (s); 1444 (m); 1351 (s); 1223 (s); 1148 (s); 814 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 351 (26); 274 (62) [M-Boc]⁺; 259 (9); 230 (8); 199 (13); 198 (17); 169 (20); 152 (9); 107 (100) [C₇H₇O]⁺; 77 (16); 56 (46); 41 (97).

10.4.2 *N*-Boc-(5*S*)-3-hexanoyl-5-(4-hydroxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (195b)



Ausgehend von **197g** (62 mg; 0,14 mmol), erhält man gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Boc-(5*S*)-3-acyl-pyrrolidin-2,4-dionen die Zielverbindung als rostrotes Öl.

Keto- / Enol-Form ~ 3:1 (gemäß $^1\text{H-NMR}$)

Ausbeute: 29 mg (0,07 mmol, 50 %)

$R_f(\text{SiO}_2) = 0,55$ (*c*-Hexan/EtOH 1:1)

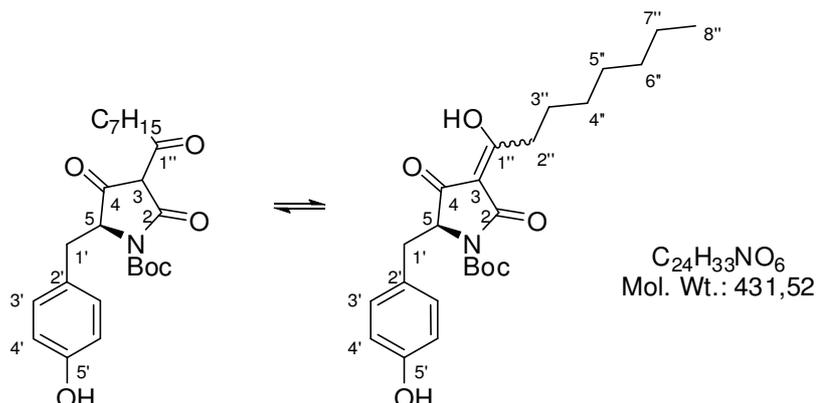
$[\alpha]_D^{26} = -28,1$ ($c = 0,5$ MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz MeOH- d_4): $\delta = 0.91$ (t, 3H, H-6", $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz); 1.17 – 1.64 (m, 6H, C-3" – C-5"); 1.61 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.59 – 2.84 (m, 2H, H-2"); 2.89* (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.4$ Hz); 2.98* (dd, 1H, H-1'b, $^2J_{\text{H,H}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.2$ Hz); 3.05 – 3.21 (m, 2H, H-1'); 3.53 – 3.69 (m, 1H, H-3); 4.39 – 4.49; 4.59 – 4.69 (2 × m, 1H, H-5); 6.56 – 7.10 (m, 4H, H-3' / H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 14.0$ (CH₃, C-6"); 23.5; 26.8 (CH₂, C-3" – C-5"); 28.6 (CH₃, Boc); 29.3 (CH₂, C-3" – C-5"); 32.5 (CH₂, C-2"); 37.5 (CH₂, C-1'); 64.1 (br. CH₂, C-5); 71.6 (CH, C-3); 84.2 (C^q, Boc); 103.4 (C^q, C-3); 116.2 (CH, C-3'); 125.1; 127.5 (2 × C^q, C-2'); 132.0 (CH, C-4'); 151.3 (br. C^q, Boc); 157.1 (C^q, C-5'); 173.2 (C^q, C-2); 198.0 (br. C^q, C-4 / C-1").

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3285 (br. m); 2929 (w); 1594 (s); 1514 (s); 1445 (m); 1351 (m); 1257 (s); 1151 (s); 1102 (s); 1016 (s); 811 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 331 (2) [M-*Or*Bu]⁺; 303 (15) [M-Boc]⁺; 277 (6); 226 (6); 197 (46) [303-C₇H₇O]⁺; 164 (5); 147 (7); 141 (8); 126 (10); 107 (100) [C₇H₇O]⁺; 91 (7); 77 (16); 57 (14); 41 (25).

10.4.3 *N*-Boc-(5*S*)-3-octanoyl-5-(4-hydroxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (195c)

Ausgehend von **197i** (236 mg; 0,72 mmol), erhält man gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Boc-(5*S*)-3-acyl-pyrrolidin-2,4-dionen die Zielverbindung als rost-rotes Öl.

Keto- / Enol-Form ~ 2:1 (gemäß ¹H-NMR)

Ausbeute: 45 mg (0,10 mmol, 14 %)

R_f (SiO₂) = 0,62 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

[α]_D²⁶ = -40,6 °(c = 0,5 MeOH)

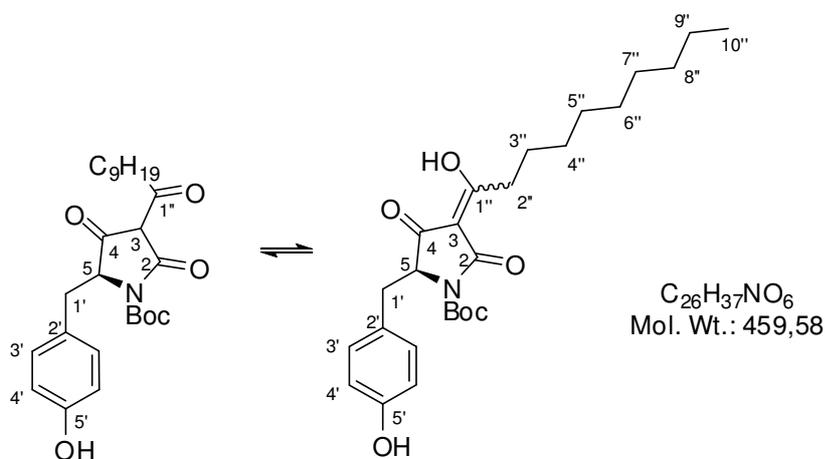
¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.83 – 0.96 (m, 3H, H-8''); 1.14 – 1.41 (m, 10H, H-3'' – H-8''); 1.61 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.60 – 3.03 (m, 2H, H-2''); 3.16 (br. d, 1H, H-1'*a*, ²J_{H,H} = 14.0 Hz); 3.33 (br. d, 1H, H-1'*b*, ²J_{H,H} = 14.0 Hz); 3.64 (br. s, 1H, H-3); 4.03 – 4.14; 4.47 – 4.56 (2 × m, 1H, H-5); 6.52 – 7.15 (m, 4H, H-3' / H-4').

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 14.6 (CH₃, C-8''); 23.8 (CH₂, C-3'' – C-7''); 26.2; 26.8 (2 × CH₂, C-3'' – C-7''); 28.6 (CH₃, Boc); 30.1; 30.3; 32.9 (CH₂, C-3'' – C-7''); 34.1; 34.9*; 35.1 (3 × CH₂, C-2''); 36.0 (CH₂, C-1'); 37.5 (CH₂, C-2''); 64.5; 65.1 (2 × br. CH, C-5); 71.5 (CH, C-3); 84.8 (C^q, Boc); 105.3 (C^q, C-3); 115.6; 116.2*; 117.5 (3 × CH, C-3'); 126.0; 127.5 (2 × C^q, C-2'); 132.0*; 133.1 (2 × CH, C-4'); 150.9 (C^q, Boc); 157.5; 157.8 (2 × C^q, C-5'); 177.8 (C^q, C-2); 195.5 (br. C^q, C-4 / C-1'').

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3293 (br. w); 2929 (m); 1647 (m); 1595 (s); 1514 (s); 1446 (m); 1350 (s), 1225 (s); 1149 (s); 816 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 431 (1) [M⁺]; 371 (4); 331 (9) [M-Boc]⁺; 225 (33) [331-C₇H₇O]⁺; 107 (100) [C₇H₇O]⁺; 56 (44); 41 (56).

10.4.4 *N*-Boc-(5*S*)-3-dodecanoyl-5-(4-hydroxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (195d)



Ausgehend von **197k** (170 mg; 0,34 mmol), erhält man gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Boc-(5*S*)-3-acyl-pyrrolidin-2,4-dionen die Zielverbindung als rostrotes Öl.

Keto- / Enol-Form ~ 1:3 (gemäß ¹H-NMR)

Ausbeute: 63 mg (0,14 mmol, 41 %)

R_f(SiO₂) = 0,55 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

[α]_D²⁶ = -26,9 °(c = 1,0 MeOH)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.90 (br. t, 3H, H-10'', ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 1.29 (br. s, 14H, H-3'' – H-9''); 1.61 (s, 9H, Boc); 2.27 (t, 2H, H-2'', ³J_{H,H} = 7.4 Hz); 2.59 – 3.07 (m, 2H, H-2''); 3.08 – 3.20 (m, 1H, H-1'a); 3.11 – 3.44 (m, 1H, H-1'b); 3.62 (d, 1H, H-3, ⁴J_{H,H} = 2.0 Hz); 4.03 – 4.10; 4.46 – 4.54; 4.57 – 4.67 (3 × m, 1H, H-5); 6.54 – 7.23 (m, 4H, H-3' / H-4').

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): δ = 14.6 (CH₃, C-10"); 23.8*; 25.8 (2 × CH₂; C-3" – C-9"); 26.2*; 26.8; 26.9; 27.1 (4 × CH₂; C-3" – C-9"); 28.6*; 28.8; 29.3 (3 × CH₃, Boc); 30.3; 30.4; 30.5*; 30.6; 30.7 (9 × CH₂, 4 CH₂ Kohlenstoffe aus C-3" – C-9"); 33.1*; 33.2 (2 × CH₂, C-3" – C-9"); 34.1; 34.9 (2 × CH₂, C-2"); 35.1; 36.0* (2 × CH₂, C-1'); 37.5*; 38.9 (2 × CH₂, C-2"); 63.9*; 65.1 (2 × br. CH, C-5); 69.8; 71.5 (2 × br. CH, C-3); 80.6; 84.8* (2 × br. C^q, Boc); 105.4; 105.7 (2 × br. C^q, C-3); 116.1; 116.2*; 116.3; 116.4 (4 × C^q, C-3'); 126.0; 126.3; 127.5*; 128.6 (4 × C^q, C-2'); 1313; 131.4; 131.9; 132.0* (4 × C^q, C-4'); 150.9 (br. C^q, Boc); 157.4*; 157.5; 157.7; 157.8 (4 × C^q, C-5'); 173.8; 175.1; 175.6; 178.1* (4 × C^q, C-2); 191.0; 195.4; 195.9 (2 × C^q, C-4 / C-1").

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3302 (br. w); 2925 (m); 1648 (s); 1595 (s); 1514 (s); 1442 (m); 1348 (s); 1258 (s); 1220 (s); 1151 (s); 1103 (s); 1018 (s), 812 (s).

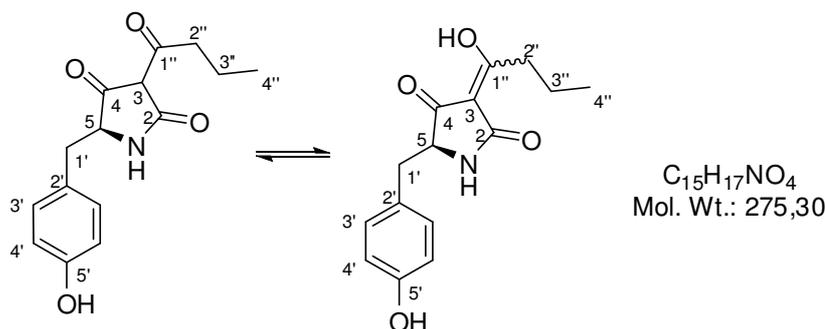
MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 406 (6); 358 (10) [M-Boc]⁺; 252 (53) [358-C₇H₇O]⁺; 172 (10); 147 (36); 126 (11); 107 (100) [C₇H₇O]⁺; 77 (14); 41 (31).

10.5 Globale Entschützung von 3-Acyl-Tetramsäuren

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von (5S)-3-Acyl-pyrrolidin-2,4-dionen (196) durch Abspalten der Boc- und Allyl-Schutzgruppe

Zur entsprechenden 3-Acyl-Tetramsäure **197** (0,50 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ abs. (10 ml), wird TFA (1,0 ml) gegeben und der Ansatz für 1,5 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbliebene TFA wird unter Verwendung von Toluol azeotrop entfernt.

Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Aufreinigung in THF/MeOH abs. 5:1 (24 ml) gelöst und K₂CO₃ (3 eq) sowie Pd(PPh₃)₄ (2 mol%) zugegeben. Nach 24 h Rühren unter Rückfluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Butanon (30 ml) aufgenommen und die organische Phase mit 1M NaOH (2 × 30 ml) extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit konz. HCl auf pH 2 eingestellt und mit Ethylacetat (3 × 30 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ erhält man die jeweilige entschützte 3-Acyl-Tetramsäure **196** als rost-rotes Öl bzw. rost-roten, kristallinen Feststoff.

10.5.1 (5*S*)-3-Butanoyl-5-(4-hydroxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (196a)

Ausgehend von **197d** (33 mg; 0,08 mmol), erhält man gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von (5*S*)-3-Acyl-pyrrolidin-2,4-dionen nach Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 2:1 → *c*-Hexan/EtOH 1:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Ausschließlich Keto-Form gemäß ¹H-NMR

Ausbeute: 11 mg (0,04 mmol, 50 % über 2 Stufen)

R_f(SiO₂) = 0,29 (*c*-Hexan/EtOH 1:1)

[α]_D²⁶ = -9,5 °(c = 0,5 MeOH)

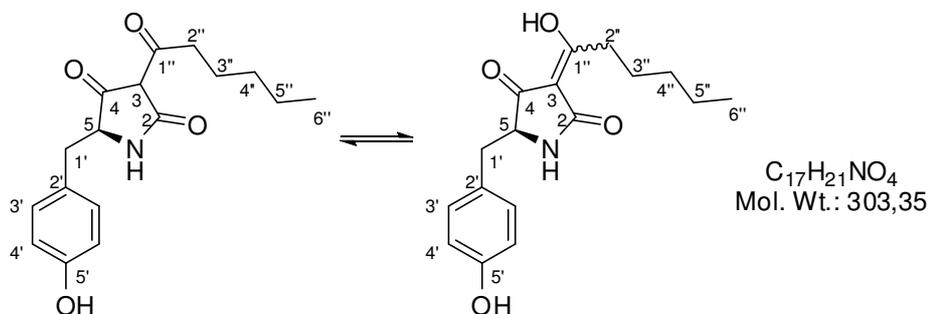
¹H-NMR (300 MHz MeOH-*d*₄): δ = 0.91* (s, 3H, H-4''); 1.00 (2 × t, 3H, H-4'', ³J_{H,H} = 7.3 Hz); 1.47 – 1.74 (m, 2H, H-3''); 2.60 – 3.02 (m, 2H, H-2''); 3.07 – 3.18 (m, 1H, H-1'a); 3.30 – 3.42 (m, 1H, H-1'b); 3.64 (s, 1H, H-3); 3.88 (dd, 1H, H-5, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, ³J_{H,H} = 5.0 Hz); 4.03 – 4.10; 4.48 – 4.57 (2 × m, 1H, H-5); 6.62 – 7.06 (m, 4H, H-3' / H-4').

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-*d*₄): δ = 14.1; 14.2; 14.3; 14.4* (4 × CH₃, C-4''); 19.3; 20.1; 20.6 (3 × CH₂, C-3''); 35.1 (CH₂, C-1'); 37.6; 40.8; 44.8 (3 × CH₂, C-2''); 62.3; 65.0* (2 × CH, C-5); 71.5 (CH, C-3); 116.0; 116.2* (2 × CH, C-3'); 127.9 (C^q, C-2'); 131.9; 132.0* (2 × CH, C-4'); 157.5; 157.6 (2 × C^q, C-5'); 175.1 (C^q, C-2); 198.4; 201.9 (br. C^q, C-4/ C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3299 (br. w); 2963 (w); 1595 (s); 1514 (s); 1446 (m); 1347 (m); 1258 (s); 1216 (s); 1084 (s); 1014 (s); 794 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 276 (11) $[M+1]^+$; 181 (27); 149 (16); 107 (100) $[C_7H_7O]^+$; 89 (31); 57 (45); 45 (86).

10.5.2 (5S)-3-Hexanoyl-5-(4-hydroxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (196b)



Ausgehend von **197g** (238 mg; 0,55 mmol), erhält man gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von (5S)-3-Acyl-pyrrolidin-2,4-dionen nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 20 cm, \varnothing = 2 cm, *c*-Hexan/EE 2:1 \rightarrow *c*-Hexan/EtOH 1:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Ausschließlich Enol-Form gemäß 1H -NMR

Ausbeute: 69 mg (0,23 mmol, 42 % über 2 Stufen)

$R_f(SiO_2)$ = 0,54 (*c*-Hexan/EtOH 1:1)

$[\alpha]_D^{26} = -127,0$ ($c = 1,0$ MeOH)

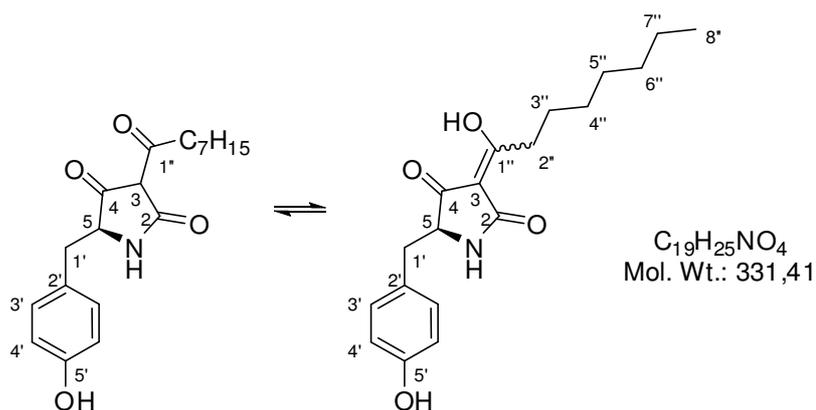
1H -NMR (300 MHz MeOH- d_4): δ = 0.90 (t, 3H, H-6'', $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz); 1.18 – 1.40 (m, 4H, H-3'' – H-5''); 1.50 – 1.61 (m, 2H, H-3'' – H-5''); 2.59 – 2.72 (m, 1H, H-2''a); 2.72 – 2.84 (m, 1H, H-2''b); 2.89 (br. d, 1H, H-1''a, $^2J_{H,H} = 14.2$ Hz); 2.98 (br. d, 1H, H-1''b, $^2J_{H,H} = 14.2$ Hz); 4.01 – 4.14 (m, 1H, H-5); 6.65 (d, 2H, H-3', $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz); 6.97 (d, 2H, H-4', $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz MeOH- d_4): δ = 14.4 (CH_3 , C-6''); 23.4; 26.8; 32.5 (CH_2 , C-3'' – C-5''); 34.1 (CH_2 , C-2''); 37.5 (CH_2 , C-1'); 64.0 (br. CH, C-5); 103.2 (br. C^q , C-3); 116.2 (CH, C-3'); 127.5 (C^q , C-2'); 132.0 (CH, C-4'); 157.5 (C^q , C-5'); 175.8 (br. C^q , C-2); 191.2 (C^q , C-4/ C-1''); 198.2 (br. C^q , C-4/ C-1'').

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 3283 (br. m); 2957 (w); 2930 (w); 2870 (w); 1647 (s); 1593 (s); 1514 (s); 1444 (m); 1348 (m); 1221 (s); 1172 (m); 1105 (m); 860 (m); 812 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 303 (22) [M^+]; 197 (97) [$\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 107 (100) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 73 (30); 61 (31); 45 (93).

10.5.3 (5*S*)-3-Octanoyl-5-(4-hydroxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (196c)



Ausgehend von **197i** (415 mg; 0,88 mmol), erhält man gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von (5*S*)-3-Acyl-pyrrolidin-2,4-dionen nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 20 cm, \varnothing = 2 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 \rightarrow *c*-Hexan/EtOH 2:1 \rightarrow 1:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Keto- / Enol-Form \sim 1:9 (gemäß $^1\text{H-NMR}$)

Ausbeute: 108 mg (0,33 mmol, 38 % über 2 Stufen)

R_f (SiO_2) = 0,18 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -28,9^\circ$ ($c = 0,5$ MeOH)

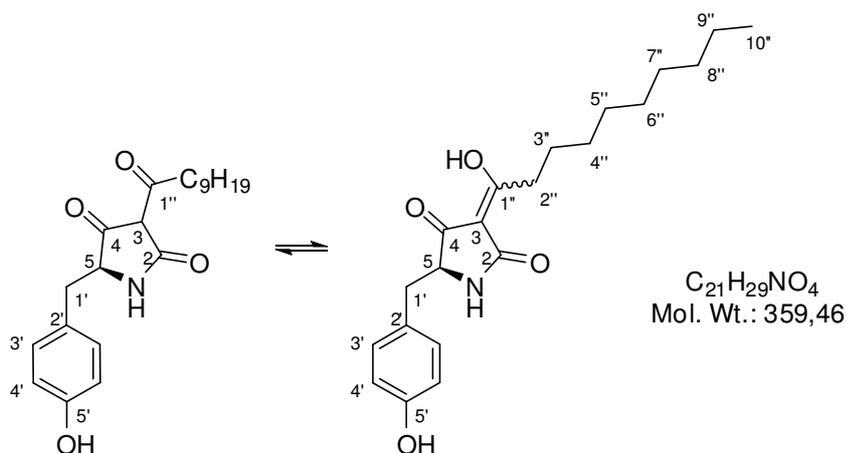
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz MeOH- d_4): $\delta = 0.84 - 0.95$ (m, 3H, H-8''); 1.21 - 1.40 (m, 8H, H-4'' - H-7''); 1.47 - 1.62 (m, 2H, H-3''); 2.27 (t, 2H, H-2'', $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz); 2.59 - 2.89* (m, 2H, H-2''); 2.82 - 3.16 (m, 2H, H-1'); 3.62 (br. s, 1H, H-3); 4.02 - 4.11*; 4.58 - 4.64 (2 \times m, 1H, H-5); 6.59 (d, 2H, H-3' / H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz); 6.66* (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz); 6.73 (d, 2H, H-3' / H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz); 6.97* (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 14.4^*$; 14.5 ($2 \times \text{CH}_3$, C-8''); 23.6 (CH_2 , C-7''); 26.9 (CH_2 , C-3''); 29.9; 30.1; 32.7 (CH_2 , C-4'' – C-6''); 34.0 (CH_2 , C-2''); 37.4 (CH_2 , C-1'); 63.9 (br. CH_2 , C-5); 102.9; 105.6* ($2 \times$ br. C^q , C-3); 115.9; 116.0* (CH , C-3'); 126.1; 127.4* ($2 \times \text{C}^q$, C-2'); 131.7; 131.8* ($2 \times \text{CH}$, C-4'); 157.3*; 157.6 ($2 \times \text{C}^q$, C-5'); 175.0*; 177.6 ($2 \times \text{C}^q$, C-2); 190.9 (br. C^q , C-4); 195.6*; 197.8 (br. C^q , C-1'').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3297 (br. m); 2925 (m); 2856 (w); 1648 (s); 1594 (s); 1514 (s); 1440 (m); 1346 (m); 1229 (s); 1171 (s); 1105 (m); 814 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 331 (18) [M^+]; 283 (10); 277 (15); 224 (83) [$\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 107 (100) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 91 (9) [Bn^+]; 77 (23); 41 (26).

10.5.4 (5S)-3-Dodecanoyl-5-(4-hydroxybenzyl)-pyrrolidin-2,4-dion (196d)



Ausgehend von **197k** (137 mg; 0,28 mmol), erhält man gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von (5S)-3-Acyl-pyrrolidin-2,4-dionen nach Säulenchromatographie an SiO_2 (*c*-Hexan/EE 3:1 \rightarrow *c*-Hexan/EtOH 3:1 \rightarrow 1:1) die Zielverbindung als orangefarbenes Öl.

Keto- / Enol-Form \sim 1:9 (gemäß $^1\text{H-NMR}$)

Ausbeute: 62 mg (0,17 mmol, 61 % über 2 Stufen)

$R_f(\text{SiO}_2) = 0,43$ (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -6,9^\circ$ ($c = 1,0$ MeOH)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.90 (t, 3H, H-10", $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz); 1.22 – 1.34 (m, 12H, H-3" – H-9"); 1.49 – 1.61 (m, 2H, H-3" – H-9"); 2.59 – 2.84 (m, 2H, H-2"); 2.88 (dd, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz); 2.97 (dd, 1H, H-1'b, $^2J_{\text{H,H}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.5$ Hz); 3.63 (br. s, 1H, H-3); 4.03 – 4.11 (m, 1H, H-5); 6.66 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz); 6.97 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 14.5 (CH₃, C-10"); 23.7; 26.9; 30.2; 30.3; 30.4; 30.5; 33.0 (CH₂, C-3" – C-9"); 34.0 (CH₂, C-2"); 37.4 (CH₂, C-1'); 63.8 (br. CH, C-5); 71.1 (CH, C-3); 103.1 (br. C^q, C-3); 116.0 (CH, C-3'); 127.4 (C^q, C-2'); 131.8 (CH, C-4'); 157.3 (C^q, C-5'); 175.5 (br. C^q, C-2); 191.0 (C^q, C-4/ C-1"); 198.0 (br. C^q, C-4/ C-1").

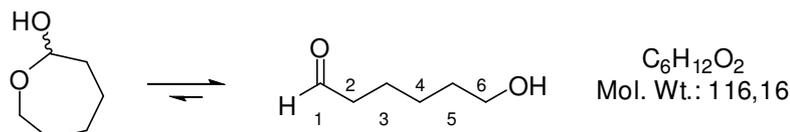
IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3277 (br., w); 2924 (m); 2854 (w); 1651 (s); 1594 (s); 1514 (s); 1444(m); 1348 (m); 1260 (s); 1103 (m); 1016 (m); 806 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 359 (6) [M⁺]; 353 (37) [M-C₇H₇O]⁺; 107 (100) [C₇H₇O]⁺; 77 (5); 55 (7); 41 (11).

11. Nor-Macrocin A

11.1 Seitenkette von Nor-Macrocin A

11.1.1 6-Hydroxy-hexanal (**232**)^[263]



Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Aceton/Trockeneis) gekühlten Lösung von ϵ -Caprolacton (**231**) (5,70 g; 5,30 ml; 50 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ abs. 1:1 (250 ml) wird innerhalb von 15 min DIBAL-H (55 ml; 1 M in *n*-Hexan, 55 mmol) zugetropft. Nach weiteren 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird H_2O (60 ml) und Et_2O (200 ml) zugegeben und die Reaktion für eine Stunde bei RT gerührt. Es bildet sich ein thixotropes Gel, welches sich durch Zugabe von Celite[®] (35 g) und leichtes Schütteln in eine Suspension überführen lässt. Diese wird über einen Büchner-Trichter abfiltriert und mit Et_2O ($2 \times 200\text{ ml}$) nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man eine farblose Flüssigkeit. Das im reinen Zustand sehr stark zur Polymerisation neigende Rohprodukt wird sofort in CH_2Cl_2 gelöst und weiter zu **230** umgesetzt

Ausbeute: nicht bestimmt

R_f (SiO_2) = 0,15 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$): 7,71 min; (Isomer 6,34 min)

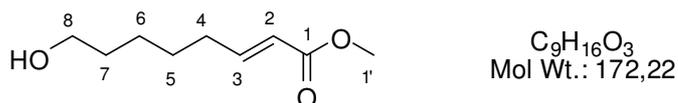
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): $\delta = 1.50 - 1.70$ (m, 6H, H-3 – H-5); 2.43 (dt, 2H, H-2, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 1.7\text{ Hz}$); 3.64 (t, 2H, H-6, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1\text{ Hz}$); 9.77 (t, 1H, H-1, $^3J_{\text{H,H}} = 1.7\text{ Hz}$).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): $\delta = 21.8$; 25.3 (CH₂, C-3 / C-4); 32.3 (CH₂, C-5); 43.8 (CH₂, C-2); 62.4 (CH₂, C-6); 202.7 (CH, C-1).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3424 (br., s); 2934 (s); 2862 (s); 1723 (m); 1579 (s); 1437 (m); 1290 (m); 1052 (s); 1014 (s)

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): zu instabil für EI-MS

11.1.2 8-Hydroxy-oct-2-ensäuremethylester (**230**)^[264]



6-Hydroxy-hexanal (**232**) (5,50 g; 47 mmol) wird in CH₂Cl₂ abs. (200 ml) gelöst und Carbomethoxy-Ylid (16,72 g; 50 mmol) zugegeben. Nach 23 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel entfernt und das überschüssige Ylid sowie Teile des entstandenen Triphenylphosphinoxids durch Zugabe von *c*-Hexan/Et₂O 1:1 (180 ml) ausgefällt. Nach 16 h bei 4 °C wird der Niederschlag abfiltriert und mit *c*-Hexan/Et₂O 1:1 (3 × 80 ml) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Mikro-Destillation (Sdp. 110 °C / 0,4 mbar) von *p*-TosOH (ca. 0,5 g um teilweise beobachtete Polymerisation zu unterdrücken) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 6,51 g (37,8 mmol, 76 % über 2 Stufen) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO₂) = 0,24 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): (*E/Z*) 10:1

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 15,97 min; (*cis*-Isomer 14,39 min)

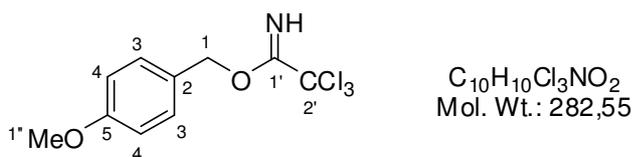
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.33 – 1.63 (m, 6H, H-5 – H-7); 2.04 (s, 1H, OH); 2.22 (ddt, 2H, H-4, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 10.8 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 1.5 Hz); 3.64 (t, 2H, H-8, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 6.5 Hz); 3.72 (s, 3H, H-1'); 5.82 (dt, 1H, H-2, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 15.7 Hz, ⁴ $J_{\text{H,H}}$ = 1.5 Hz); 6.96 (dt, 1H, H-3, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 15.7 Hz, ³ $J_{\text{H,H}}$ = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 22.6 (CH₂, C-7); 25.0 (CH₂, C-5); 27.5 (CH₂, C-6); 34.1 (CH₂, C-4); 51.0 (CH₃, C-1'); 61.9 (CH₂, C-8); 120.5 (CH, C-2); 149.2 (CH, C-3); 166.7 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 3424 (br., s); 2934 (m); 2861 (w); 1723 (s); 1656 (m); 1437 (m); 1316 (w); 1272 (m); 1201 (m); 1177 (m); 1052 (m); 983 (w).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 154 (10) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$; 140 (34) $[\text{M}-\text{OMe}]^+$; 113 (79) $[\text{M}-\text{COOMe}]^+$; 96 (61); 81 (100); 41 (51); 39 (30).

11.1.3 4-Methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidat (233)^[265,266]



Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von NaH (1,0 g; 25,0 mmol; 60 %) in Et_2O abs. (80 ml) wird *p*-Methoxybenzylalkohol (14,8 ml; 100 mmol), gelöst in Et_2O abs. (20 ml), zutropft und der Ansatz für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird erneut auf 0 °C gekühlt und Trichloroacetonitril (12,2 ml; 100,0 mmol) zugeben. Die orangefarbene Suspension wird für 2 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige braune Rückstand wird in *n*-Hexan (100 ml) aufgenommen und MeOH (0,99 ml; 25,0 mmol) zugegeben. Die klare *n*-Hexan Phase wird vom unlöslichen Rückstand abdekantiert und ist in dieser Form bei 4 °C für mindestens 2-3 Monate stabil.

Ausbeute: 25,8 g (91,3 mmol, 91 %) als ~ 1M Lsg. in *n*-Hexan

R_f (SiO_2) = 0,47 (*c*-Hexan/EE 4:1)

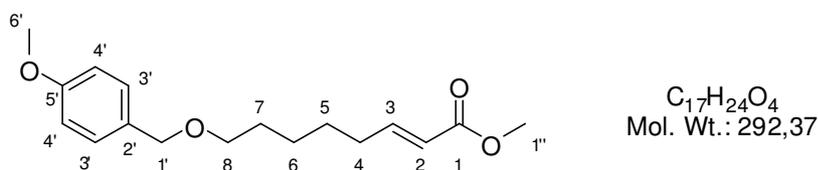
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ = 3.80 (s, 3H, H-1''); 5.27 (s, 2H, H-1); 6.90 (d, 2H, H-4, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz); 7.36 (d, 2H, H-3, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz); 8.36 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ = 55.3 (CH_3 , C-1''); 70.7 (CH_2 , C-1); 91.4 (C^q , C-2'); 113.9 (CH , C-4); 127.5 (C^q , C-2); 129.7 (CH , C-3); 159.7 (C^q , C-5); 162.6 (C^q , C-1').

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 3339 (w); 2954 (w); 1661 (m); 1613 (m); 1514 (s); 1463 (w); 1378 (w); 1300 (s); 1245 (s); 1175 (s); 1071 (s); 1033 (s); 977 (m); 818 (s); 792 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 283 (2) [M^+]; 281 (2) [M^+]; 246 (4) [$M-Cl$] $^+$; 210 (6); 203 (4); 155 (10); 147 (15); 145 (15); 137 (62) [$PMBO$] $^+$; 121 (100) [PMB] $^+$; 109 (6); 91 (17); 79 (20); 77 (20); 63 (5); 51 (8); 39 (5).

11.1.4 (*E*)-8-(4-Methoxybenzyloxy)oct-2-ensäuremethylester (229)^[265,266]



Zu Imidat **233** (7,02 g; 24,0 mmol), gelöst in *n*-Hexan/ CH_2Cl_2 abs. 2:1 (36 ml), wird Ester **230** (4,14 g; 24,0 mmol) sowie PPTS (604 mg; 2,4 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Trichloroacetamid wird abfiltriert und der Filtrerrückstand mit *c*-Hexan/ CH_2Cl_2 2:1 (2 × 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit $KHCO_3$ -Lsg. (30 ml; 10%) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 22 cm, Ø = 6 cm, *c*-Hexan/ Et_2O 3:1) erhält man die Zielverbindung als gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 5,50 g (18,8 mmol, 78 %) gelbe Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,46 (*c*-Hexan/ Et_2O 3:1); *cis*-Isomer 0,50 (*c*-Hexan/ Et_2O 3:1) (färbt rosa mit $CeSO_4/MoO_3 \times H_3PO_4$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{17}H_{24}NaO_4^+$: 315,1567 g/mol; gefunden: 315,1575 g/mol

Isomerenverhältnis (gemäß GC): (*E/Z*) >19:1

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 36,50 min; (*cis*-Isomer 36,62 min)

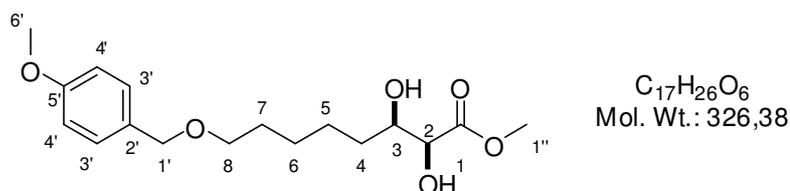
1H -NMR (300 MHz $CDCl_3$): δ = 1.30 – 1.50 (m, 4H, H-5 / H-6); 1.58 (tt, 2H, H-7, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz.); 2.17 (ddt, 2H, H-4, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.5 Hz); 3.40 (t, 2H, H-8, $^3J_{H,H}$ = 6.5 Hz); 3.68 (s, 3H, H-1''); 3.75 (s, 3H, H-6'); 4.39 (s, 2H, H-1'); 5.79 (dt, 1H, H-2, $^3J_{H,H}$ = 15.6 Hz, $^4J_{H,H}$ = 1.5 Hz); 6.85 (d, 2H, H-4', $^3J_{H,H}$ = 8.7 Hz); 6.96 (dt, 1H- H-3, $^3J_{H,H}$ = 15.7 Hz, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz); 7.25 (d, 2H, H-3', $^3J_{H,H}$ = 8.7 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 25.7$; 27.8 (CH_2 , C-5 / C-6); 29.5 (CH_2 , C-7); 32.1 (CH_2 , C-4); 51.3 (CH_3 , C-1''); 55.2 (CH_3 , C-6'); 69.8 (CH_2 , C-8); 72.5 (CH_2 , C-1'); 113.7 (CH , C-4'); 120.9 (CH , C-2); 129.2 (CH , C-3'); 130.7 (C^q , C-2'); 149.5 (CH , C-3); 159.2 (C^q , C-5'); 167.1 (C^q , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2934 (m); 2856 (w); 1722 (s); 1657 (w); 1613 (w); 1513 (s); 1436 (w); 1302 (m); 1247 (s); 1201 (m); 1173 (s); 1098 (m); 1035 (s); 820 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 292 (9) [M^+]; 137 (75) [PMBO^+]; 121 (100) [PMB^+]; 95 (9); 77 (13) [Ph^+]; 41 (6).

11.1.5 *Rac-syn*-2,3-Dihydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)octansäuremethylester (*rac*-228)



Zu einer auf $-17\text{ }^\circ\text{C}$ (NaCl/Eis) gekühlten Lösung von Ester **229** (5,50 g; 18,80 mmol) in EtOH (200 ml) wird eine Lösung von KMnO_4 (2,69 g; 17,0 mmol) und MgSO_4 (2,25 g; 18,7 mmol) in H_2O (200 ml) innerhalb von 10 min zugetropft; woraufhin sich ein brauner Niederschlag (MnO_2) bildet. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 h gerührt. Der gebildete Braunstein wird über Celite[®] (2–3 cm) abfiltriert, mit Aceton (3 \times 50 ml) gewaschen und die flüchtigen Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt, mit Ethylacetat (3 \times 50 ml) extrahiert und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 20 cm, $\varnothing = 3$ cm, *c*-Hexan/EE 3:1 \rightarrow EE pur) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl, welches nach 2–3 d bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ einen farblosen Feststoff bildet. Durch Umkristallisation aus $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan}$ ca. 1:5:5 erhält man die Zielverbindung als farblose Kristalle.

Ausbeute: 5,30 g (16,2 mmol, 86 %) farblose Kristalle

R_f (SiO_2) = 0,17 (*c*-Hexan / EE 1:1) (färbt rosa mit $\text{CeSO}_4/\text{MoO}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$)

Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₆O₆: C 62,56; H 8,03 gefunden C 62,44; H 8,10

Smp.: 67 – 68 °C (CHCl₃/Et₂O/Pentan)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): *dr*: 19:1 (*syn/anti*)

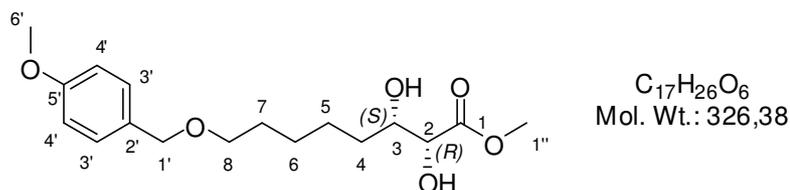
Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 42.37 (*syn*)

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.31 – 1.51 (m, 4H, H-5 / H-6); 1.55 – 1.67 (m, 4H, H-4 / H-7); 2.16 (br. s 1H, OH); 3.18 (br. s 1H, OH); 3.44 (t, 2H, H-8, ³J_{H,H} = 6.5 Hz); 3.79 (s, 3H, H-6'); 3.81 (s, 3H, H-1''); 3.83 – 3.90 (m, 1H, H-3); 4.08 (d, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 2.1 Hz); 4.42 (s, 2H, H-1'); 6.87 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 7.25 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 25.4 (CH₂, C-5); 26.0 (CH₂, C-6); 29.5 (CH₂, C-7); 33.5 (CH₂, C-4); 52.7 (CH₃, C-1''); 55.2 (CH₃, C-6'); 69.9 (CH₂, C-8); 72.3 (CH, C-3); 72.5 (CH₂, C-1'); 73.1 (CH, C-2); 113.7 (CH, C-4'); 129.2 (CH, C-3'); 130.6 (C^q, C-2'); 159.1 (C^q, C-5'); 174.0 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3449 (br. w, OH); 2936 (w); 2858 (w); 1737 (s); 1612 (m); 1512 (s); 1440 (m); 1244 (s); 1173 (s); 1086 (s); 1031 (s); 818 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 326 (34) [M⁺]; 189 (9) [M-PMBO]⁺; 171 (6); 137 (100) [PMBO]⁺; 122 (100); 121 (100) [PMB]⁺; 99 (69); 90 (64); 81 (39); 77 (35); 55 (38); 41 (26).

11.1.6 (2*R*,3*S*)-2,3-Dihydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)octansäuremethylester (228)^[258]


AD-Mix- α (24,81 g) wird in H₂O/*t*-BuOH 1:1 (178 ml) gelöst und mit *p*-Methylsulfonamid (1,77 g) versetzt. Die Lösung wird zuerst 15 min bei RT (Gelbfärbung) und anschließend 20 min bei 0 °C gerührt (Orangefärbung). Nach Zugabe von Ester **229** (5,18 g; 17,72 mmol) wird die Reaktionsmischung 3 d bei 0 °C (Kühlschrank) gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Na₂SO₃ (28,3 g) abgebrochen und für 40 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit H₂O verdünnt, bis sich zwei klare Phasen bilden, mit Ethylacetat (5 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M NaOH (100 ml) und ges. NaCl Lsg. (100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 3 cm, *c*-Hexan/EE 3:1 → EE pur) erhält man die Zielverbindung als farbloses, viskoses Öl, welches sich nach mehreren Tagen bei –20 °C verfestigt.

Ausbeute: 4,83 g (14,80 mmol, 84 %)

R_f (SiO₂) = 0,17 (*c*-Hexan/EE 1:1) (färbt rosa mit CeSO₄/MoO₃ × H₃PO₄)

Elementaranalyse berechnet für C₁₇H₂₆O₆: C 62,56; H 8,03 gefunden C 62,44; H 8,10

Smp.: 67 – 68 °C (CHCl₃/Et₂O/Pentan)

[α]_D²⁶ = –9,5 ° (*c* = 1,0 CHCl₃)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): *dr*: 19:1 (*syn/anti*)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 42.37 (*syn*)

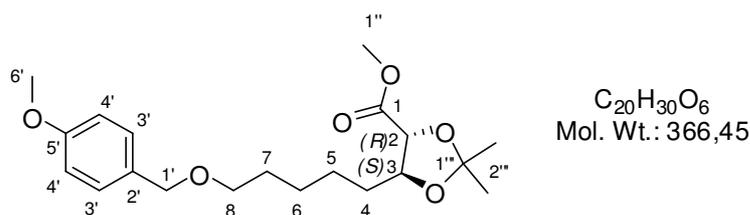
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.33 – 1.53 (m, 4H, H-5 / H-6); 1.56 – 1.67 (m, 4H, H-4 / H-7); 1.91 (d, 1H, OH-3, ³J_{H,H} = 9.1 Hz); 3.03 (d, 1H, OH-2, ³J_{H,H} = 5.3 Hz); 3.44 (t, 2H, H-8, ³J_{H,H} = 6.5 Hz); 3.80 (s, 3H, H-6'); 3.83 (s, 3H, H-1''); 3.84 – 3.92 (m, 1H, H-3); 4.09 (dd, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 5.3 Hz, ³J_{H,H} = 2.1 Hz); 4.43 (s, 2H, H-1'); 6.87 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 7.26 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ = 25.4 (CH_2 , C-5); 26.0 (CH_2 , C-6); 29.5 (CH_2 , C-7); 33.5 (CH_2 , C-4); 52.7 (CH_3 , C-1''); 55.2 (CH_3 , C-6'); 69.9 (CH_2 , C-8); 72.3 (CH , C-3); 72.5 (CH_2 , C-1'); 73.1 (CH , C-2); 113.7 (CH , C-4'); 129.2 (CH , C-3'); 130.6 (C^{q} , C-2'); 159.1 (C^{q} , C-5'); 174.0 (COOR , C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3449 (br. w); 2936 (w); 2858 (w); 1737 (s); 1612 (m); 1512 (s); 1440 (m); 1244 (s); 1173 (s); 1086 (s); 1031 (s); 818 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 326 (34) [M^+]; 189 (9) [M-PMBO^+]; 171 (6); 137 (100) [PMBO^+]; 122 (100); 121 (100) [PMB^+]; 99 (69); 90 (64); 81 (39); 77 (35); 55 (38); 41 (26).

11.1.7 (4*R*,5*S*)-Methyl-5-[5-(4-methoxybenzyloxy)pentyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (227)



Zu Diol **228** (3,07 g; 9,41 mmol), gelöst in CH_2Cl_2 abs. (40 ml), werden 2,2-Dimethoxypropan (5,80 ml; 47,0 mmol) und *p*-TosOH (187 mg; 0,94 mmol) gegeben. Nach 20 min Rühren bei RT wird die Reaktionslösung über SiO_2 (6–8 cm) filtriert und mit Ethylacetat (2 × 50 ml) nachgewaschen. Nach Entfernen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit mit angenehmem Geruch.

Ausbeute: 3,30 g (9,01 mmol, 95 %)

R_f (SiO_2) = 0,53 (*c*-Hexan/EE 1:1) (färbt rosa mit $\text{CeSO}_4/\text{MoO}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_6^+$: 389,1935 g/mol; gefunden: 389,1938 g/mol

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6$: C 65,55; H 8,25 gefunden C 64,98; H 8,03

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ = $-11,7^\circ$ ($c = 1,0 \text{ CHCl}_3$)

ee: = 95 % (chirale HPLC; Macherey-Nagel Cyclodextrin- β PM; MeOH / H_2O 60:40; 1 ml/min; 140 bar; 226 nm; RT)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): *dr*: 19:1 (*syn/anti*)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 40,48 min

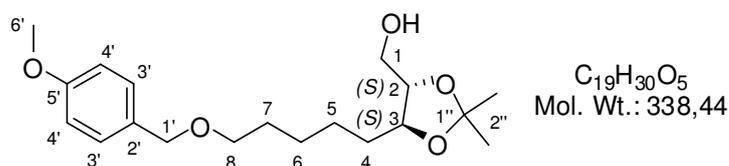
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.35 – 1.47 (m, 4H, H-4 – H-7); 1.43 (s, 3H, H-2'''); 1.45 (s, 3H, H-2'''); 1.57 – 1.66 (m, 4H, H-4 – H-7); 3.43 (t, 2H, H-8, ³J_{H,H} = 6.5 Hz); 3.77 (s, 3H, H-1''); 3.80 (s, 3H, H-6'); 4.08 – 4.13 (m, 2H, H-2 / H-3); 4.42 (s, 2H, H-1'); 6.87 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 7.25 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 25.3 (CH₂, C-5 / C-6); 25.5 (CH₃, C-2'''); 25.9 (CH₂, C-5 / C-6); 27.0 (CH₃, C-2'''); 29.4 (CH₂, C-7); 33.2 (CH₂, C-4); 52.1 (CH₃, C-1''); 55.0 (CH₃, C-6'); 69.7 (CH₂, C-8); 72.3 (CH₂, C-1'); 78.8 (CH, C-2 / C-3); 78.9 (CH, C-2 / C-3); 110.6 (C^q, C-1'''); 113.6 (CH, C-4'); 129.0 (CH, C-3'); 130.5 (C^q, C-2'); 158.9 (C^q, C-5'); 171.2 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2937 (w); 2869 (w); 1759 (m); 1735 (m); 1612 (w); 1512 (m); 1460 (w); 1438 (w); 1371 (m); 1245 (s); 1205 (s); 1172 (m); 1093 (s); 1033 (s); 819 (m); 757 (w).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); *m/z* (%): 366 (2) [M⁺]; 351 (7) [M-Me]⁺; 308 (3); 290 (3); 250 (3); 231 (54) [351-PMB]⁺; 199 (9); 189 (9); 171 (13); 139 (47); 129 (41); 121 (100) [PMB]⁺; 111 (23); 93 (25); 84 (33); 73 (42); 43 (32).

11.1.8 {[4S,5S]-5-[5-(4-methoxybenzyloxy)pentyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl}methanol (226)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Ester **227** (4,66 g; 12,70 mmol) in Et₂O abs. (100 ml) wird LiAlH₄ (554 mg; 14,60 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 19 h bei RT gerührt. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und langsam 2M HCl (30 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl Lsg. (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Filtern über SiO₂ (6–8 cm, 100 ml EE) und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 4,26 g (12,59 mmol, 99 %)

R_f (SiO₂) = 0,31 (*c*-Hexan/EE 1:1) (färbt rosa mit CeSO₄/MoO₃ × H₃PO₄)

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₉H₃₀NaO₅⁺: 361,1985 g/mol; gefunden: 361,1986 g/mol

[α]_D²⁶ = -17,5 ° (*c* = 1,0 CHCl₃)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 39,75 min

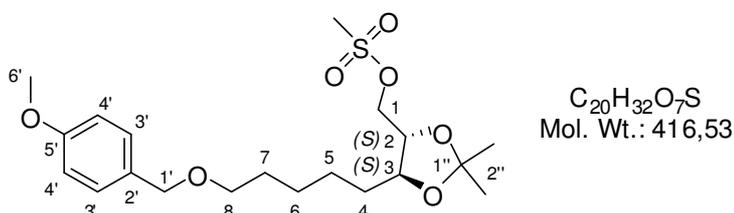
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.29 – 1.45 (m, 4H, H-5 / H-6); 1.36 (s, 3H, H-2''); 1.37 (s, 3H, H-2''); 1.45 – 1.64 (m, 4H, H-4 / H-7); 3.40 (t, 2H, H-8, ³J_{H,H} = 6.5 Hz); 3.50 – 3.59 (m, 1H, H-1a); 3.64 – 3.74 (m, 2H, H-1b / H-2); 3.75 (s, 3H, H-6'); 3.76 – 3.86 (m, 1H, H-3); 4.38 (s, 2H, H-1'); 6.83 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.7 Hz); 7.21 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.7 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 25.7; 26.1 (CH₂, C-5 / C-6); 26.9; 27.2 (CH₃, C-2''); 29.4 (CH₂, C-7); 32.9 (CH₂, C-4); 55.1 (CH₃, C-6'); 62.0 (CH₂, C-1); 69.8 (CH₂, C-8); 72.3 (CH₂, C-1'); 76.9 (CH, C-3); 81.4 (CH, C-2); 108.5 (C^q, C-1'''); 113.6 (CH, C-4'); 129.1 (CH, C-3'); 130.5 (C^q, C-2'); 159.0 (C^q, C-5').

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 3436 (br. w, OH); 2934 (w); 2860 (w); 1612 (w); 1512 (m); 1457 (w); 1368 (w); 1244 (s); 1172 (m); 1092 (s); 1033 (s); 817 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 338 (6) [M^+]; 323 (19) [M-Me^+]; 203 (9); 189 (8); 137 (84) [PMBO^+]; 121 (100) [PMB^+]; 109 (20); 91 (15); 75 (45); 59 (57); 43 (41); 41 (42).

11.1.9 {[4*S*,5*S*]-5-[5-(4-Methoxybenzyloxy)pentyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl Methanesulfonat (258)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **226** (4,26 g; 12,60 mmol) und NEt_3 abs. (2,30 ml; 16,51 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (100 ml) wird Mesylchlorid (1,08 ml; 13,97 mmol) gegeben und der Ansatz weitere 15 min bei 0 °C und anschließend 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird H_2O (50 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 40 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als gelbes Öl.

Ausbeute: 5,22 g (quant.) gelbes Öl

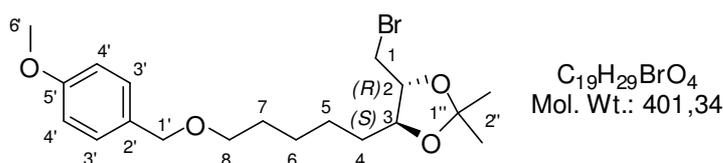
R_f (SiO_2) = 0,39 (*c*-Hexan/EE 1:1) (färbt rosa mit $\text{CeSO}_4/\text{MoO}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 47,41 min

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ = 1.27 – 1.62 (m, 8H, H-4 – H-7); 1.34; (s, 3H, H-2''); 1.36 (s, 3H, H-2''); 3.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ms}$); 3.39 (t, 2H, H-8, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz); 3.73 (s, 3H, H-6'); 3.78 – 3.85 (m, 2H, H-2 / H-3); 4.17 (dd, 1H, H-1*a*, $^2J_{\text{H,H}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz); 4.27 (dd, 1H, H-1*b*, $^2J_{\text{H,H}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz); 4.37 (s, 2H, H-1'); 6.82 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz); 7.21 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 25.5$; 26.0 (CH_2 , C-5 / C-6); 26.6; 27.1 (CH_3 , C-2''); 29.3 (CH_2 , C-7); 32.7 (CH_2 , C-4); 37.4 (CH_3 , Ms); 55.0 (CH_3 , C-6'); 68.7 (CH_2 , C-1); 69.7 (CH_2 , C-8); 72.3 (CH_2 , C-1'); 77.0; 78.3 (CH , C-2 / C-3); 109.2 (C^{q} , C-1'''); 113.5 (CH , C-4'); 129.0 (CH , C-3'); 130.5 (C^{q} , C-2'); 158.9 (C^{q} , C-5').

11.1.10 (4*R*,5*S*)-4-(bromomethyl)-5-[5-(4-methoxybenzyloxy)pentyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (225)



Zu einer Lösung von Mesylat **258** (5,22 g; 12,60 mmol) in Aceton (180 ml) wird LiBr (5,47 g; 63,00 mmol) gegeben und der Ansatz für 2,5 d (GC-Kontrolle) unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in H_2O (50 ml) aufgenommen und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3×50 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO_2 ($l = 30$ cm, $\varnothing = 3$ cm, *c*-Hexan/EE 3:1) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 4,40 g (10,96 mmol, 87 % über 2 Stufen) farblos bis gelbes Öl

R_f (SiO_2) = 0,62 (*c*-Hexan/EE 1:1) (färbt rosa mit $\text{CeSO}_4/\text{MoO}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$)?

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{BrO}_4$: C 56,86; H 7,28 gefunden C 56,96; H 7,33

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -12,3^\circ$ ($c = 1,0$ CHCl_3)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): *dr*: >19:1 (*syn/anti*)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 41,21 min

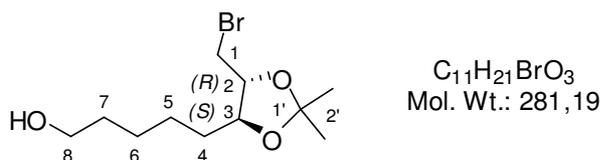
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 1.27 - 1.49$ (m, 10H, H-2'' / H-5 / H-6); 1.50 - 1.63 (m, 4H, H-4 / H-7); 3.36 - 3.43 (m, 4H, H-1 / H-8); 3.75 (s, 3H, H-6'); 3.78 - 3.85 (m, 2H, H-2 / H-3); 4.38 (s, 2H, H-1'); 6.83 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz); 7.22 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 25.8$; 26.2 (CH_2 , C-5 / C-6); 27.2; 27.6 (CH_3 , C-2''); 29.6 (CH_2 , C-7); 32.5 (CH_2 , C-1); 33.5 (CH_2 , C-4); 55.3 (CH_3 , C-6'); 69.9 (CH_2 , C-8); 72.5 (CH_2 , C-1'); 79.9 (CH , C-2 / C-3); 80.1 (CH , C-2); 109.1 (C^q , C-1'''); 113.7 (CH , C-4'); 129.2 (CH , C-3'); 130.7 (C^q , C-2'); 159.1 (C^q , C-5').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2935 (w); 2859 (w); 1512 (m); 1370 (w); 1244 (s); 1171 (m); 1091 (s); 1031 (s); 971 (s); 909 (m); 818 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 402 (5) [M^+]; 400 (6) [M^+]; 387 (12) [M-Me^+]; 385 (12) [M-Me^+]; 263 (64) [M-OPMB^+]; 137 (73) [PMBO^+]; 121 (100) [PMB^+]; 85 (77); 59 (25); 43 (45).

11.1.11 5-(4*R*,5*S*)-[5-(bromomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentan-1-ol (224)^[269]



Zu PMB-Ether **225** (4,40 g; 10,96 mmol), gelöst in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 20:1 (147 ml), wird DDQ (2,74 g; 12,06 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 90 min bei RT gerührt. Anschließend wird KHCO_3 -Lsg. (30 ml; 10 %) zugegeben, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit KHCO_3 -Lsg. (50 ml; 10 %) und ges. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 19 cm, $\varnothing = 7$ cm, *c*-Hexan/EE 4:1 \rightarrow *c*-Hexan/EE 1:1) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 2,36 g (8,39 mmol, 77 %) farbloses Öl

R_f (SiO_2) = 0,26 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$: C 46,99; H 7,53 gefunden C 46,76; H 7,41

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -9,8^\circ$ ($c = 1,0$ CHCl_3)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): *dr*: >19:1 (*syn/anti*)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 22,66 min

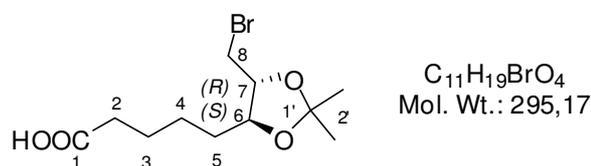
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.34 – 1.52 (m, 10H, H-2' / H-5 / H-6); 1.52 – 1.69 (m, 4H, H-4 / H-7); 3.42 – 3.45 (m, 2H, H-1); 3.64 (t, 2H, H-8, ³J_{H,H} = 6.5 Hz); 3.83 – 3.88 (m, 2H, H-2 / H-3).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 25.6; 25.7 (CH₂, C-5 / C-6); 27.1; 27.5 (CH₃, C-2'); 32.4 (CH₂, C-1); 32.5; 33.5 (CH₂; C-4 / C-7); 62.8 (CH₂, C-8); 79.9 (CH, C-2); 80.1 (CH, C-3); 109.2 (C^q, C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3377 (br. w); 2934 (w); 1600 (w); 1371 (m); 1249 (m); 1215 (m); 1169 (m); 1043 (s); 887 (w).

MS (Direkteinlass EI, 70 eV); m/z (%): 267 (50) [M-Me]⁺; 265 (51) [M-Me]⁺; 107 (35); 85 (100); 79 (25); 59 (32); 44 (76).

11.1.12 5-[(4*S*,5*R*)-5-(bromomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentansäure (223)^[270]



Zu Alkohol **224** (2,36 g; 8,39 mmol), gelöst in DMF (22 ml), wird PDC (11,05 g; 29,37 mmol) gegeben und der Ansatz 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird H₂O (150 ml) zugegeben, die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 80 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg (2 × 50 ml) gewaschen. Nach Filtern über Florisil[®] (1 cm) und SiO₂ (8 cm, 80 ml EE) oder Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 18 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 4:1 → *c*-Hexan/EE 1:1) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 2,33 g (7,89 mmol, 94 %) farbloses Öl

R_f (SiO₂) = 0,30 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Elementaranalyse berechnet für C₁₁H₁₉BrO₄: C 44,76; H 6,49 gefunden C 45,03; H 6,48

[α]_D²⁶ = -11,4 ° (c = 1,0 CHCl₃)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): *dr*: >19:1 (*syn/anti*)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 26,49 min (MSTFA derivatisiert)

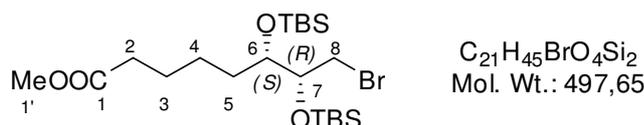
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.36 (s, 6H, H-2'); 1.40 – 1.71 (m, 6H, H-3 – H-5); 2.33 (t, 2H, H-2, ³J_{H,H} = 7.3 Hz); 3.37 – 3.43 (m, 2H, H-8); 3.78 – 3.86 (m, 2H, H-6/H-7); 10.72 (br. s, COOH).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 24.5; 25.4 (CH₂, C-3 / C-4); 27.1; 27.5 (CH₃, C-2''); 32.3; 33.1; 33.9 (CH₂, C-2 / C-5 / C-8); 79.8; 79.9 (CH, C-6 / C-7); 109.3 (C^q, C-1''); 179.6 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3198 (br. w); 2986 (w); 2937 (m); 2626 (br. w); 1707 (s); 1422 (w); 1372 (m); 1238 (s); 1216 (s); 1161 (m); 1086 (m); 1041 (s).

MS (Direkteinlass EI, 70 eV); m/z (%): 181 (40) [M-Me]⁺; 179 (41) [M-Me]⁺; 139 (18); 121 (60); 93 (35); 85 (97); 79 (48); 59 (33); 43 (100).

11.1.13 (6*S*,7*R*)-8-Bromo-6,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)octansäuremethyl-ester (235)^[272]



Zu einer Lösung von Säure **223** (480 mg; 1,63 mmol), gelöst in MeOH (5 ml), wird Amberlyst 15[®] gegeben (500 mg) und die Reaktionsmischung für 2 d bei RT gerührt. Nach Filtration über SiO₂ (6 cm), Nachwaschen mit Ethylacetat (100 ml) und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man Ester **234b** als farbloses Öl (*R_f* = 0,15 *c*-Hexan/EE 1:1). Dieses wird ohne weitere Aufreinigung in THF abs. (10 ml) gelöst und mit 2,6-Lutidin abs. (0,73 ml; 6,52 mmol) und TBSOTf (1,12 ml; 4,89 mmol) versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei RT wird ges. NH₄Cl-Lsg. (40 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 30 ml) extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lsg., Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 27 cm, Ø = 2,5 cm, *c*-Hexan/Et₂O 20:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 414 mg (0,83 mmol, 51 %)

R_f (SiO₂) = 0,72 (*c*-Hexan/EE 1:1)

$[\alpha]_D^{24} = -28,4^\circ$ (*c* = 1,0 CHCl₃)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): *dr*: >19:1 (*syn/anti*)

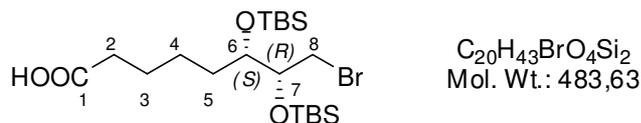
Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 35,89 min

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): $\delta = 0.03; 0.05; 0.06; 0.14$ (s, 3H, Me-TBS); 0.87; 0.88 (s, 9H, *t*-Bu-TBS); 1.13 – 1.29 (m 2H, H-3 – H-5); 1.37 – 1.52 (m 1H, H-3 – H-5); 1.54 – 1.70 (m 3H, H-3 – H-5); 2.29 (t, 2H, H-2, ³ $J_{H,H} = 7.5$ Hz); 3.20 (dd, 1H, H-8a, ² $J_{H,H} = 10.1$ Hz, ³ $J_{H,H} = 8.9$ Hz); 3.59 (ddd, 1H, H-6, ³ $J_{H,H} = 7.3$ Hz, ³ $J_{H,H} = 4.3$ Hz, ³ $J_{H,H} = 4.1$ Hz); 3.64 (s, 3H, H-1'); 3.65 (dd, 1H, H-8b, ² $J_{H,H} = 10.1$ Hz, ³ $J_{H,H} = 2.3$ Hz); 3.84 (ddd, 1H, H-7, ³ $J_{H,H} = 8.9$ Hz, ³ $J_{H,H} = 4.3$ Hz, ³ $J_{H,H} = 2.3$ Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): $\delta = -4.7; -4.6; -4.4; -4.3$ (CH₃, Me-TBS); 17.9; 18.0 (C^q, *t*-Bu-TBS); 24.9 (CH₂, C-3 / C-4); 25.7 (CH₃, *t*-Bu-TBS); 25.9 (CH₂, C-3 / C-4); 29.7 (CH₂, C-5); 33.9 (CH₂, C-2); 34.7 (CH₂, C-8); 51.4 (CH₃, C-1'); 74.6 (CH, C-6); 76.7 (CH, C-7); 173.9 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2953 (s); 2932 (s); 2858 (m); 1743 (s); 1472 (m); 1257 (s); 1106 (s); 1004 (m); 836 (s); 776 (s).

MS (Direkteinlass EI, 70 eV); *m/z* (%): 467 (8); 465 (8) [M-OMe]⁺; 441 (5); 439 (5); 359 (35); 309 (10); 307 (10); 259 (76); 233 (14); 227 (27); 189 (24); 171 (17); 147 (72); 121 (41); 113 (25); 73 (100); 59 (19).

11.1.14 (6*S*,7*R*)-8-Bromo-6,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)octansäure (236)

Zu einer Lösung von Ester **235** (145 mg; 0,29 mmol), gelöst in THF/MeOH/H₂O 2:1:1 (16 ml), wird LiOH×H₂O (420 mg, 10 mmol) gegeben und der Ansatz für 3h bei 40 °C gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird ges. NH₄Cl-Lsg. (40 ml) zugegeben und der pH-Werte der wässrigen Phase durch Zugabe von konz. HCl auf ca. 1 eingestellt. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 × 30 ml), Waschen der organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. (30 ml), Trocknen über Na₂SO₄ und Filtration über SiO₂ (6 cm, EE 100 ml) erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 122 mg (0,25 mmol, 86 %) farbloses Öl

R_f (SiO₂) = 0,58 (*c*-Hexan/EE 1:1)

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₄₃BrO₄Si₂⁻: 481,1805 und 483,1785 g/mol; gefunden: 481,1825 und 483,1820 g/mol

[α]_D²⁴ = -35,2 ° (*c* = 1,0 CHCl₃)

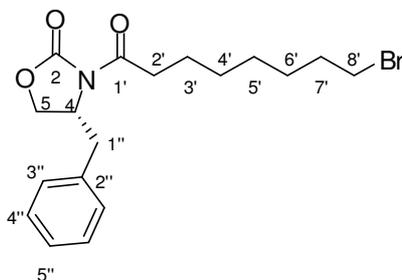
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 0.04; 0.06; 0.07; 0.14 (s, 3H, Me-TBS); 0.87; 0.89 (s, 9H, *t*-Bu-TBS); 1.16 – 1.32 (m, 2H, H-3 – H-5); 1.44 – 1.55 (m, 1H, H-3 – H-5); 1.56 – 1.72 (m, 3H, H-3 – H-5); 2.33 (t, 2H, H-2, ³J_{H,H} = 7.5 Hz); 3.21 (dd, 1H, H-8a, ²J_{H,H} = 10.2 Hz, ³J_{H,H} = 8.9 Hz); 3.56 – 3.63 (m, 1H, H-6); 3.66 (dd, 1H, H-8b, ²J_{H,H} = 10.2 Hz, ³J_{H,H} = 2.4 Hz); 3.84 (ddd, 1H, H-7, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ³J_{H,H} = 4.2 Hz, ³J_{H,H} = 2.4 Hz); 9.53 (br. s, 1H, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = -4.7; -4.6; -4.4; -4.3 (CH₃, Me-TBS); 17.9; 18.0 (C^q, *t*-Bu-TBS); 24.7 (CH₂, C-3 / C-4); 25.7 (CH₃, *t*-Bu-TBS); 25.9 (CH₂, C-3 / C-4); 29.7 (CH₂, C-5); 33.9 (CH₂, C-2); 34.7 (CH₂, C-8); 74.6 (CH, C-6); 76.7 (CH, C-7); 179.7 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2953 (s); 2930 (s); 2858 (m); 1711 (s); 1472 (m); 1257 (s); 1106 (s); 1004 (m); 936 (m); 835 (s); 806 (m); 775 (s).

LC-MS (ESI-TOF, Negativ-Modus); m/z : 481,1825; 483.1820 [M-H].

11.2 Seitenkette von Macrocidin A

11.2.1 (*R*)-4-Benzyl-3-(8-bromooctanoyl)oxazolidin-2-on (238)^[273]

$C_{18}H_{24}BrNO_3$
Mol. Wt.: 382,29

Zu einer Lösung von 8-Bromooctansäure (**209j**) (2,36 g; 10,59 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (32 ml) wird Oxalylchlorid (2,20 ml; 26,48 mmol) gegeben und der Ansatz für 2 h bei RT gerührt (IR-Kontrolle). Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in THF abs. (5 ml) aufgenommen.

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von (*R*)-4-Benzyloxazolidin-2-on (**237**) (1,71 g; 9,63 mmol) in THF abs. (32 ml) wird innerhalb von 5 min *n*-BuLi (2,1M; 4,80 ml; 10,11 mmol) zugetropft und für weitere 15 min gerührt. Anschließend wird die 8-Bromooctanoylchlorid-Lösung innerhalb von 5 min zugetropft und die Reaktionsmischung für eine weitere Stunde bei -78 °C , dann eine Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (40 ml) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $KHCO_3$ -Lsg (30 ml, 10 %) und ges. $NaCl$ -Lsg (30 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO_2 (l = 30 cm, \varnothing = 6 cm, *c*-Hexan/EE 9:1 → *c*-Hexan/EE 3:1) erhält man die Zielverbindung als farblose, viskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2,76 g (7,22 mmol, 75 %) farbloses Öl

R_f (SiO_2) = 0,30 (*c*-Hexan/EE 3:1)

Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{24}BrNO_3$: C 56,55; H 6,33; N 3,66 gefunden C 56,48;

H 6,35; N 3,53

$[\alpha]_D^{24} = -39,5\text{ °}$ (c = 1,0 $CHCl_3$)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C , 5 °C/min): 46,2 min

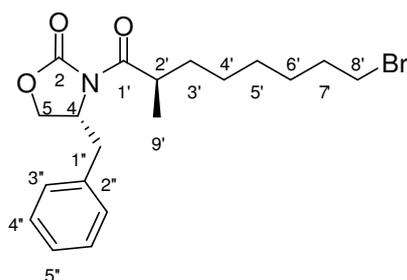
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): $\delta = 1.26 - 1.47$ (m, 6H, H-4' – H-6'); 1.59 – 1.71 (m, 2H, H-3'); 1.75 – 1.87 (m, 2H, H-7'); 2.73 (dd, 1H, H-1''a, $^2J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.5$ Hz); 2.83 (dt, 1H, H-2'a, $^2J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz); 2.92 (dt, 1H, H-2'b, $^2J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz); 3.23 (dd, 1H, H-1''b, $^2J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.3$ Hz); 3.36 (t, 2H, H-8', $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz); 4.07 – 4.18 (m, 2H, H-5); 4.57 – 4.66 (m, 1H, H-4); 7.13 – 7.32 (m, 5H, H-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 23.9$ (CH_2 , C-3'); 27.8; 28.3; 28.7 (CH_2 , C-4' – C-6'); 32.5 (CH_2 , C-7'); 33.7 (CH_2 , C-8'); 35.3 (CH_2 , C-2'); 37.7 (CH_2 , C-1''); 54.9 (CH, C-4); 66.0 (CH_2 , C-5); 127.1 (CH, C-5''); 128.7 (CH, C-4''); 129.2 (CH, C-3''); 135.1 (C^{q} , C-2''); 153.2 (C^{q} , C-2); 173.0 (C^{q} , C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 2930 (w); 2856 (w); 1778 (s); 1698 (S); 1386 (s); 1351 (m); 1210 (s); 1106 (w); 1052 (w); 1016 (w).762 (w).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); m/z (%): 383 (4); 381 (4) [M^+]; 292 (14); 290 (14) [M-Bn^+]; 207 (100); 205 (100) [M-Aux^+]; 178 (12); 97 (37); 55 (43).

11.2.2 (*R*)-4-Benzyl-3-[(*R*)-8-bromo-2-methyloctanoyl]oxazolidin-2-on (239)^[273]



$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$
Mol. Wt.: 396,32

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von NaHMDS in THF abs. (1M, 2,30 mmol; ~ 2,3 ml) wird eine Lösung von **238** (803 mg; 2,10 mmol) in THF abs. (15 ml) innerhalb 5 min zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei -78 °C wird Methyljodid (0,72 ml, 11,55 mmol) tropfenweise zugegeben und der Ansatz langsam innerhalb 19 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg (40 ml) wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit Na_2SO_3 -Lsg (40 ml, 10 %) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdamp-

fer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 25 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 6:1 → *c*-Hexan/EE 3:1) erhält man (chargenabhängig) 5:1 bis 2:1 Mischungen der Zielverbindung und der analogen Iod-Verbindung, vermutlich aufgrund einer unvermeidbaren Finkelstein-Reaktion.

Ausbeute: 571 mg (1,35 mmol, 64 %) farbloses Öl (Berechnungsgrundlage 2:1 Mischung)

R_f (SiO₂) = 0,69 (*c*-Hexan/EE 1:1)

Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₂₆XNO₃ (X = Br/I 5:1): C 56,46; H 6,48; N 3,47 gefunden C 56,18; H 6,50; N 3,12

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für NaC₁₉H₂₆BrNO₃⁺: 418,0988 g/mol; gefunden: 418,0989 g/mol

[α]_D²⁴ = -49,2 ° (c = 1,0 CHCl₃)

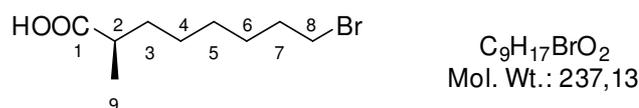
Isomerenverhältnis (gemäß ¹H-NMR): *dr*: >19:1

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.19 (d, 3H, H-9', ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 1.25 – 1.46 (m, 7H, H-3'*a*, H-4' – H-6'); 1.74 – 1.87 (m, 3H, H-3'*b*, H-7'); 2.74 (dd, 1H, H-1"*a*, ²J_{H,H} = 13.4 Hz, ³J_{H,H} = 9.5 Hz); 3.14 (t, 2H, CH₂I, ³J_{H,H} = 7.0 Hz); 3.22 (dd, 1H, H-1"*b*, ²J_{H,H} = 13.4 Hz, ³J_{H,H} = 3.3 Hz); 3.36 (t, 2H, H-8', ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 3.61 – 3.74 (m, 1H, H-2'); 4.09 – 4.21 (m, 2H, H-5); 4.60 – 4.69 (m, 1H, H-4); 7.14 – 7.33 (m, 5H, H-Ar).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 7.1 (CH₂, CH₂I); 17.3 (CH₃, C-9'); 26.9; 27.9; 28.6 (CH₂, C-4' – C-6'); 32.6 (CH₂, C-7'); 33.1 (CH₂, C-3'); 33.8 (CH₂, C-8'); 37.5 (CH, C-2'); 37.8 (CH₂, C-1"); 55.2 (CH, C-4); 65.9 (CH₂, C-5); 127.2 (CH, C-5"); 128.8 (CH, C-4"); 129.3 (CH, C-3"); 135.2 (C^q, C-2"); 152.9 (C^q, C-2); 177.1 (C^q, C-1').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2930 (w); 2856 (w); 1778 (s); 1698 (S); 1386 (s); 1351 (m); 1210 (s); 1106 (w); 1052 (w); 1016 (w).762 (w).

MS (GC-Einlass, EI, 70 eV); *m/z* (%): 397 (6); 395 (6) [M⁺]; 306 (16); 304 (16) [M-Bn]⁺; 221 (98); 219 (100) [M-Aux]⁺; 193 (33); 191 (33); 178 (27); 111 (57); 91 (44); 69 (75); 55 (44).

11.2.3 (*R*)-8-Bromo-2-methyl-octansäure (240)^[273]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von **239** (554 mg; 1,35 mmol) in THF/H₂O 3:1 (32 ml) werden LiOH×H₂O (113 mg; 2,70 mmol) und H₂O₂ (1,0 ml; 30 %) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird ges. NH₄Cl-Lsg. (30 ml) zugegeben und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (4 × 40 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, Ø = 2 cm, *c*-Hexan/EE 9:1 → *c*-Hexan/EE 4:1) erhält man eine ~ 2:1 Mischung der Zielverbindung und der analogen Iod-Verbindung. Zusätzlich können 225 mg (1,27 mmol; 94 %) des Auxiliars **237** zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 249 mg (0,99 mmol, 73 %) farbloses Öl

R_f (SiO₂) = 0,37 (*c*-Hexan/EE 1:1)

HRMS (ESI): m/z berechnet für Na₂C₉H₁₇BrO₂⁺: 281,0124 g/mol; gefunden: 281,0139 g/mol

$[\alpha]_D^{24} = -9,6^\circ$ (c = 1,0 CHCl₃)

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 21,01 min (MSTFA derivatisiert)

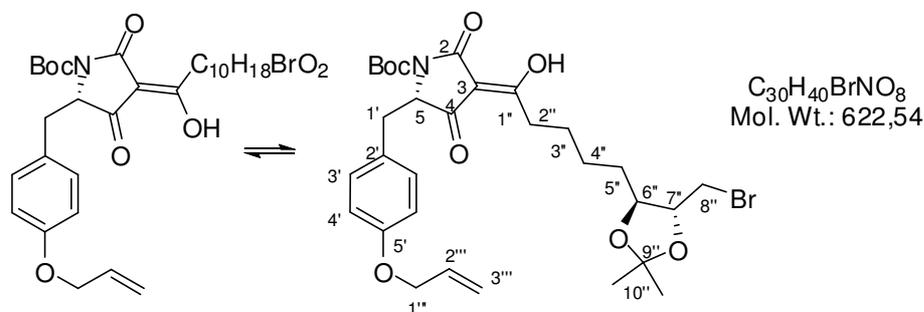
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.15 (d, 3H, H-9, ³J_{H,H} = 7.0 Hz); 1.25 – 1.47 (m, 7H, H-3 – H-7); 1.59 – 1.87 (m, 3H, H-3 – H-7); 2.36 – 2.49 (m, 1H, H-2); 3.14 (t, 2H, CH₂I, ³J_{H,H} = 7.0 Hz); 3.37 (t, 2H, H-8, ³J_{H,H} = 6.8 Hz); 11.11 (br. s, 1H, H-1).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 7.0 (CH₂, CH₂I); 16.8 (CH₃, C-9); 26.8; 27.9; 28.5 (CH₂, C-4 – C-6); 32.6; 33.3; 33.7 (CH₂, C-3 / C-7 / C-8); 39.3 (CH, C-2); 183.4 (C^q, C-1).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2934 (m); 2859 (w); 1704 (s); 1465 (w); 1240 (w); 942 (w).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 238 (2); 236 (2) [M⁺]; 195 (4); 193 (4); 157 (13) [M-Br]⁺; 139 (18); 129 (5); 111 (12); 101 (5); 87 (48); 74 (100); 55 (53); 41 (66).

11.3 3-Acyl-Tetramsäuren als Nor-Macrocidin-A-Precursor

11.3.1 *N*-Boc-(5*S*)-3-{5-[(4*S*,5*R*)-5-bromomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-hydroxy-pentyliden}-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (241)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Tetramsäure **198** (421 mg; 1,22 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (25 ml) werden DMAP (49 mg; 0,40 mmol), DCC (301 mg; 1,46 mmol) und Säure **223** (397 mg; 1,34 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ abs. (5 ml), gegeben. Nach 10 min bei 0 °C und 2 h Rühren bei RT wird erneut auf 0 °C gekühlt und NEt₃ abs. (0,19 ml; 1,34 mmol) zugegeben. Nach 30 min bei 0 °C und 19 h Rühren unter Rückfluss wird der Ansatz auf RT abgekühlt und ausgefallenes DHU abfiltriert. Nach Zugabe von 2M HCl (30 ml) wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Ausfällen letzter Spuren von DHU durch Zugabe von Et₂O (20 ml), Filtrieren, erneutem Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 28 cm, Ø = 3 cm, *c*-Hexan/EE 1:1 → *c*-Hexan/EtOH 9:1) erhält man ein nicht näher untersuchtes Salz der Zielverbindung (aufgrund der hohen Affinität gegenüber Metall-Verunreinigungen im Silica-Gel). Um interpretierbare NMR-Spektren zu erhalten, wird das Produkt in Ethylacetat (30 ml), gelöst mit Na₂EDTA-Lsg. (30 ml; 0,05M; pH ~4,75), gewaschen und anschließend erneut über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als gelben, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 445 mg (0,71 mmol, 58 %) gelber Feststoff

R_f (SiO₂) = 0,53 (*c*-Hexan/EtOH 3:1)

R_f (RP-C18) = 0,27 (H₂O/MeCN 2:1)

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₃₉BrNO₈⁻: 620,1865 g/mol; gefunden: 620,1877 g/mol

$$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -21,6^\circ \text{ (c = 1,0 MeOH)}$$

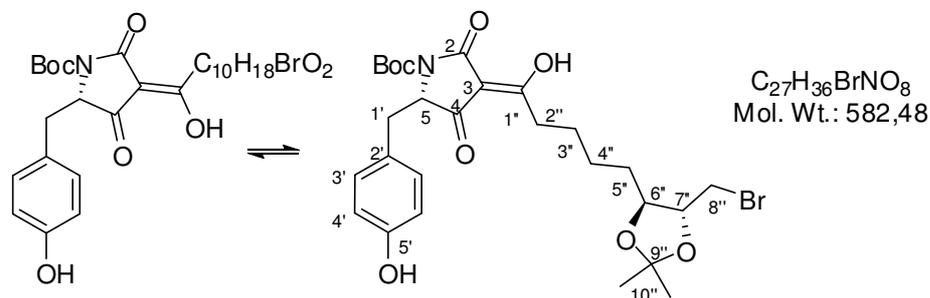
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz MeOH- d_4): $\delta = 1.05 - 2.03$ (m, 6H, H-3'' – H-5''); 1.37 (s, 6H, H-10''); 1.61 (s, 9H, Boc); 2.66 – 2.82 (m, 2H, H-2''); 3.17 (br. d, 1H, H-1'a, $^2J_{\text{H,H}} = 13.6$ Hz); 3.35 (dd, 1H, H-1'b, $^2J_{\text{H,H}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.0$ Hz); 3.48 (dd, 1H, H-8''a, $^2J_{\text{H,H}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.9$ Hz); 3.54 (dd, 1H, H-8''b, $^2J_{\text{H,H}} = 11.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.4$ Hz); 3.83 (br. s, 2H, H-6'' / H-7''); 4.45 (d, 2H, H-1''', $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$ Hz); 4.50 (br. s, 1H, H-5); 5.21 (d, 1H, H-3'', $^2J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz); 5.35 (d, 1H, H-3'', $^2J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.7$ Hz); 6.76 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz); 6.91 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 26.3$; 26.6; 26.8 (br. CH_2 , C-3'' – C-5''); 27.5; 28.0 (CH_3 , C-10''); 28.6 (CH_3 , Boc); 33.4 (CH_2 , C-8''); 34.3 (CH_2 , C-2''); 36.2 (CH_2 , C-1'); 64.5 (br. CH, C-5); 69.7 (CH_2 , C-1'''); 81.0; 81.4 (CH, C-6'' / C-7''); 84.3 (br. C^{q} , Boc); 104.3 (C^{q} , C-3); 110.2 (C^{q} , C-9''); 115.3 (CH, C-3'); 117.5 (CH_2 , C-3'''); 128.4 (C^{q} , C-2'); 132.0 (CH, C-4'); 135.0 (CH, C-2'''); 151.9 (C^{q} , Boc); 158.9 (C^{q} , C-5'); 170.7 (C^{q} , C-2); 194.3; 197.6 (br. C^{q} , C-4 / C-2'').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3349 (br. w); 2932 (m); 2856 (w); 1749 (m); 1626 (s); 1510 (s); 1453 (m); 1366 (s); 1300 (s); 1244 (s); 1151 (s); 1088 (m); 1026 (m); 806 (m).

MS (Direkteinlass EI, 70 eV); m/z (%): 623 (3) [M^+]; 621 (2) [M^+]; 523 (6) [M-Boc^+]; 521 (6) [M-Boc^+]; 366 (7); 272 (4); 224 (16); 147 (100) [$\text{BnOC}_3\text{H}_5^+$]; 107 (31) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$]; 99 (21); 56 (88); 41 (100).

***N*-Boc-(5*S*)-3-{5-[(4*S*,5*R*)-5-bromomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1-hydroxy-pentyliden}-5-[4-(hydroxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (245)**



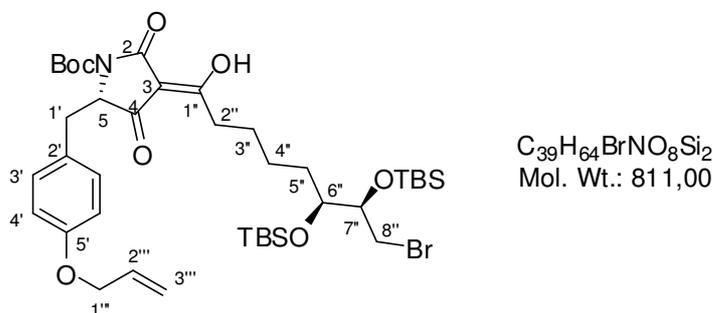
Ausbeute: 50 mg (86 μ mol, 86 %) gelbes Öl

R_f (RP-C18) = 0,49 (H₂O/MeCN 2:1)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 1.32 – 1.68 (m, 6H, H-3'' – H-5''); 1.38; 1.39 (s, 3H, H-10''); 1.62 (s, 9H, Boc); 2.67 – 2.85 (m, 2H, H-2''); 3.15 (dd, 1H, H-1'*a*, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 2.4 Hz); 3.35 (dd, 1H, H-1'*b*, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 3.49 (dd, 1H, H-8''*a*, ²J_{H,H} = 10.9 Hz, ³J_{H,H} = 5.1 Hz); 3.56 (dd, 1H, H-8''*b*, ²J_{H,H} = 10.9 Hz, ³J_{H,H} = 4.2 Hz); 3.80 – 3.90 (m, 2H, H-6' / H-7'); 4.56 (br. s, 1H, H-5); 6.62 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.5 Hz); 6.81 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.5 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 26.2; 26.7; 26.9 (br. CH₂, C-3' – C-5'); 27.6; 28.0 (CH₃, C-10''); 28.6 (CH₃, Boc); 33.4 (CH₂, C-8''); 33.9 (CH₂, C-2''); 36.0 (CH₂, C-1'); 65.0 (br. CH, C-5); 81.1; 81.6 (CH, C-6'' / C-7''); 84.9 (br. C^q, Boc); 105.6 (br. C^q, C-3); 110.3 (C^q, C-10''); 116.3 (CH, C-3'); 126.0 (C^q, C-2''); 132.0 (CH, C-4'); 150.9 (C^q, Boc); 157.9 (C^q, C-5'); 170.6 (br. C^q, C-2); 195.4 (br. C^q, C-4 / C-2'').

11.3.2 *N*-Boc-(5*S*)-3-[(6*S*,7*R*)-8-bromo-6,7-bis(tert-butylidimethylsilyloxy)-1-hydroxyoctylidene]-5-[4-(allyloxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (242)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Tetramsäure **198** (79 mg; 0,23 mmol) in CH₂Cl₂ abs. (3 ml) werden DMAP (10 mg; 0,08 mmol), DCC (58 mg; 0,28 mmol) und Säure **236** (121 mg; 0,25 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ abs. (3 ml), gegeben. Nach 10 min bei 0 °C und 1,5 Stunden Rühren bei RT wird erneut auf 0 °C gekühlt und NEt₃ abs. (0,03 ml; 0,25 mmol) zugegeben. Nach 10 min bei 0 °C und 24 h Rühren unter Rückfluss wird der Ansatz auf RT abgekühlt, Et₂O (12 ml) zugegeben, ausgefallenes DHU abfiltriert und mit Et₂O (3 × 20 ml) nachgewaschen. Die organische Phase wird mit KHCO₃-Lsg. (30 ml; 10%) und 2M HCl (2 × 30 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Ausfällen letzter Spuren von DHU durch Zugabe von Et₂O/Pentan (20 ml), Filtrieren, erneutem Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 17 cm, Ø = 1,5 cm, *c*-Hexan/EtOH 9:1 → *c*-Hexan/EtOH 6:1) erhält man ein nicht näher untersuchtes Salz der Zielverbindung (Aufgrund der hohen Affinität gegenüber Metall-Verunreinigungen im Silica-Gel). Um interpretierbare NMR-Spektren zu erhalten, wird das Produkt in Ethylacetat (60 ml), gelöst mit Na₂EDTA-Lsg. (30 ml; 0,05M; pH ~4,75) gewaschen und anschließend erneut über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als lachsfarbenes Öl.

Ausbeute: 126 mg (0,16 mmol, 70 %) lachsfarbenes Öl

R_f (SiO₂) = 0,47 (*c*-Hexan/EtOH 3:1)

$[\alpha]_D^{26} = -34,8^\circ$ (*c* = 1,0 MeOH)

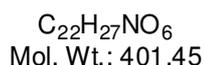
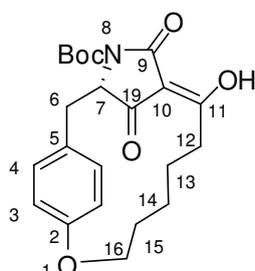
¹H-NMR (300 MHz MeOH-*d*₄): δ = 0.08; 0.10; 0.12; 0.18 (s, 3H, Me-TBS); 0.91; 0.93 (s, 9H, *t*Bu-TBS); 1.19 – 1.79 (m, 6H, H-3'' – H-5''); 1.62 (s, 9H, Boc); 2.65 – 2.84 (m, 2H, H-2''); 3.17 (dd, 1H, H-1'*a*, ²*J*_{H,H} = 14.1 Hz, ³*J*_{H,H} = 2.3 Hz); 3.26 (dd, 1H,

H-8''*a*, $^2J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz); 3.36 (dd, 1H, H-1'*b*, $^2J_{\text{H,H}} = 14.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz); 3.62 – 3.72 (m, 1H, H-6''); 3.68 (dd, 1H, H-8''*b*, $^2J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz); 3.90 (ddd, 1H, H-7, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz); 4.46 (br. d, 2H, H-1''', $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz); 4.52 – 4.57 (m, 1H, H-5); 5.21 (br. dd, 1H, H-3''', $^2J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz); 5.35 (br. dd, 1H, H-3''', $^2J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz); 6.01 (ddt, 1H, H-2''', $^3J_{\text{H,H}} = 17.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz); 6.75 (d, 2H, H-3', $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz); 6.90 (d, 2H, H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): δ = (%): –4.2; –4.0; –3.98; –3.88 (CH₃, Me-TBS); 18.9; 19.0 (C^q, *t*-Bu-TBS); 26.0 (CH₂, C-3'' – C-5''); 26.38; 26.43 (CH₃, *t*-Bu-TBS); 27.7; 26.8; 27.0; 27.1 (4 × CH₂, C-3'' – C-5''); 28.5 (CH₃, Boc); 30.9 (CH₂, C-3'' – C-5''); 34.7 (CH₂, C-2''); 35.4 (CH₂, C-8''); 35.8 (CH₂, C-1'); 64.9 (br. CH, C-5); 69.7 (CH₂, C-1'''); 75.9 (CH, C-6); 78.2 (CH, C-7); 84.8 (C^q, Boc); 105.2 (br. C^q, C-3); 115.6 (CH, C-3'); 117.5 (CH₂, C-3'''); 127.4 (C^q, C-2'); 131.8 (CH, C-4'); 134.8 (CH, C-2''); 150.6 (C^q, Boc); 159.2 (C^q, C-5'); 172.8; 177.1 (2 × C^q, C-2); 194.3; 194.9 (br. C^q, C-4/C-2'').

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 2931 (s); 2857 (m); 1746 (m); 1716 (s); 1668 (m); 1611 (s); 1511 (m); 1472 (m); 1351 (m); 1302 (s); 1251 (s); 1224 (s); 1155 (s); 1108 (s); 1004 (w); 933 (w); 837 (s); 808 (m); 776 (s).

11.4 Makrocyclen via Williamson-Ether-Synthese

11.4.1 (S)-7-Hydroxy-4-aza-13-oxa-5,19-dioxo-4-tert-butoxycarbonyl-tricyclo-[12.2.2.1^{3,6}]nonadeca-1(17),6,14(18),15-tetraen (215b)

Zum Kalium-Salz von 3-Acyl-Tetramsäure **197h** (156 mg; 0,28 mmol), gelöst in THF/MeOH abs. 5:1 (36 ml), werden K_2CO_3 (116 mg; 0,84 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg; 2 mol%) gegeben und die Reaktionsmischung für 44 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Et_2O (30 ml) und 0,5M NaOH (40 ml) gelöst und die wässrige Phase mit Et_2O (30 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt und anschließend mit CH_2Cl_2 (2 × 30 ml) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als viskoses, gelb-orangefarbenes Öl.

Ausbeute: 72 mg (0,18 mmol, 64 %) gelb/orangefarbenes Öl

$R_f(\text{SiO}_2) = 0,33$ (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

HRMS (ED): *m/z* berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: 401,1838 g/mol; gefunden: 401,1880 g/mol

$[\alpha]_D^{24} = -25,7$ (*c* = 0,5 MeOH)

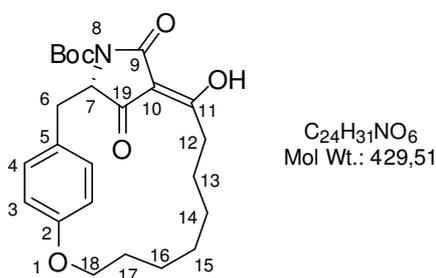
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz MeOH- d_4): $\delta = 0.71 - 1.01$ (m, 2H, H-15); 1.26 – 2.15 (m, 6H, H-12 – H-14); 1.61; 1.63* (2 × s, 9H, CH₃-Boc); 3.08 (dd, 1H, H-6a, $^2J_{\text{H,H}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz); 3.39 (dd, 1H, H-6b, $^2J_{\text{H,H}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz); 4.12 (dt, 1H, H-16a, $^2J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz); 4.25 (dt, 1H, H-16b, $^2J_{\text{H,H}} = 12.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz); 4.54 (br. s, 1H, H-7); 4.63* (dd, 1H, H-7, $^3J_{\text{H,H}} = 3.2$ Hz $^3J_{\text{H,H}} = 2.9$ Hz); 6.57 – 6.99 (m, 4H, H-3 / H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz MeOH- d_4): δ = 26.1 (CH₂, C-15); 26.5 (CH₂, C-14); 28.4 (CH₃, Boc); 31.7; 33.3 (CH₂, C12 / C-13); 36.6 (CH₂, C-6); 63.9 (CH, C-7); 70.8 (CH₂, C-16); 84.6 (C^q, Boc); 107.3 (C^q, C-10); 119.0 (CH, C-4a); 121.1 (CH, C-4b); 128.2 (C^q, C-5); 131.2 (CH, C-3a); 132.5 (CH, C-3b); 150.8 (C^q, Boc); 160.7 (C^q, C-2); 167.3 (br. C^q, C-9); 194.8; (C^q, C-11); 198.1 (C^q, C-19).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3357 (br. w); 2937 (m); 1775 (s); 1744 (s); 1710 (s); 1657 (s); 1608 (s); 1508 (s); 1347 (s); 1311 (s); 1253 (s); 1220 (s); 1155 (s); 961 (m); 905 (m); 846 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 401 (41) [M⁺]; 328 (7) [M-OtBu]⁺; 301 (88) [M-Boc]⁺; 195 (89); 125 (39); 107 (100) [C₇H₇O]⁺; 57 (82); 41 (37).

11.4.2 (S)-7-Hydroxy-5,21-dioxo-15-oxa-4-aza-tricyclo[14.2.2.13,6]henicosa-1(19),6,16(20),17-tetraen-4-kohlensäure-*tert*-butylester (215a)



Zum Kalium-Salz von 3-Acyl-Tetramsäure **197j** (295 mg; 0,50 mmol), gelöst in THF/MeOH abs. 5:1 (60 ml), wird Pd(PPh₃)₄ (26 mg; 25 μmmol , 5 mol%) und nach 5 min K₂CO₃ (208 mg; 1,50 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 27 h (NMR-Kontrolle) unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (50 ml) und 2M HCl (30 ml) gelöst. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 \times 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 20 cm, \varnothing = 2 cm, *c*-Hexan/EE 1:1 \rightarrow *c*-Hexan/EtOH 1:1) erhält man die Zielverbindung als viskoses gelb-orangefarbenes Öl. Um interpretierbare NMR-Spektren zu erhalten, wird das Produkt in Ethylacetat (30 ml) gelöst, mit Na₂EDTA-Lsg. (30 ml; 0,05M; pH 4,75) gewaschen und anschließend erneut über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausbeute: 165 mg (0,38 mmol, 76 %) gelb/oranges Öl

R_f(SiO₂) = 0,36 (*c*-Hexan/EtOH 2:1)

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₉H₂₃NO₄ [M-Boc]: 329,1627 g/mol; gefunden: 329,1630 g/mol

[α]_D²⁵ = -5.1 °(c = 1,0 MeOH)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 0.75 – 1.57 (m, 12H, H-12 – H-17); 1.62; 1.64* (2 × s, 9H, CH₃-Boc); 2.24 (br. s, 1H, OH); 3.11 (dd, 1H, H-6a, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 3.1 Hz); 3.43 (dd, 1H, H-6b, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 4.1 Hz); 4.18 (t, 2H, H-18, ³J_{H,H} = 5.4 Hz); 4.66 (dd, 1H, H-7, ³J_{H,H} = 4.1 Hz, ³J_{H,H} = 3.1 Hz); 6.57 – 7.01 (m, 4H, H-3 / H-4).

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 0.65 – 2.13 (m, 10H, H-13 – H-17); 1.59; 1.62* (2 × s, 9H, CH₃-Boc); 2.96 – 3.56 (m, 2H, H-12); 3.10 (dd, 1H, H-6a, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 3.3 Hz); 3.45 (dd, 1H, H-6b, ²J_{H,H} = 14.1 Hz, ³J_{H,H} = 4.0 Hz); 4.04 – 4.26 (m, 2H, H-18); 4.43; 4.60*; 4.80 (3 × dd, 1H, H-7, ³J_{H,H} = 4.0 Hz, ³J_{H,H} = 3.3 Hz); 6.62 – 7.02 (m, 4H, H-3 / H-4); 10.22 (br. s, 1H, OH).

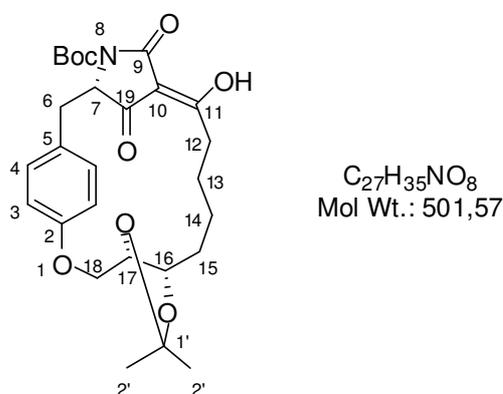
¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 24.9 (CH₂; C-17); 26.6; 27.2; 28.3 (CH₂; C-13 – C-16); 28.4 (CH₃, Boc); 28.8 (CH₂; C-13 – C-16); 34.8 (CH₂; C-12); 35.8 (CH₂; C-6); 64.0 (CH, C-7); 68.0 (CH₂, C-18); 84.7 (C^q, Boc); 106.5 (C^q, C-10); 116.1; 117.2* (2 × br. CH, C-4); 127.0 (C^q, C-5); 131.5; 131.8; 132.4 (3 × br. CH, C-3); 150.9 (C^q, Boc); 157.7; 158.2* (2 × C^q, C-2); 166.9 (br. C^q, C-9); 196.0; 196.9 (br. C^q, C-11 / C-19).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 23.5; 23.7*; 24.7; 25.4*; 25.7; 26.2*; 26.6; 26.9*; 27.6*; 27.8 (10 × CH₂, C-13 – C-17); 28.1; 28.2* (2 × CH₃, Boc); 32.4; 33.4* (2 × CH₂, C-12); 34.5; 34.9* (2 × CH₂, C-6); 61.4; 62.3* (2 × CH₂, C-7); 65.5; 67.1* (2 × CH₂, C-18); 83.4*; 84.3 (2 × C^q, Boc); 103.0; 105.8* (2 × C^q, C-10); 115.7; 116.6 (2 × br. CH, C-4); 125.3*; 126.4 (2 × C^q, C-5); 130.6; 130.9 (2 × br. CH, C-3); 148.8; 149.7* (2 × C^q, Boc); 155.9; 156.7* (2 × C^q, C-2); 164.4*; 173.8 (2 × C^q, C-9); 191.6; 191.9; 195.9*; 197.8* (4 × C^q, C-11 / C-19).

IR (ATR), ν_{\max} (cm^{-1}): 3352 (br., w); 2933 (w); 2859 (w); 1714 (m); 1655 (m); 1608 (s); 1509 (m); 1347 (s); 1300 (s); 1247 (s); 1222 (s); 1146 (s); 1024 (s); 779 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z : 429 (25) [M^+]; 356 (5) [$\text{M-O}t\text{Bu}]^+$; 329 (85); 328 (64) [$\text{M-Boc}]^+$; 276 (14); 189 (8); 107 (100) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$; 57 (85); 41 (40).

11.4.3 (3*S*,16*S*,17*R*)-7-Hydroxy-4-aza-14-dimethyl-13,15,18-trioxa-5,24-dioxo-4-tert-butoxycarbonyl-tetracyclo[17.2.2.1^{3,6}0^{12,16}]tetracos-1(22),6,19(23),-20-tetraene (247)



Zu einer Lösung von 3-Acyl-Tetramsäure **241** (125 mg; 0,20 mmol), gelöst in *t*-BuOH abs. (24 ml), werden K_2CO_3 (83 mg; 0,60 mmol), 18-Krone-6 (53 mg; 0,20 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg; 10 μmol ; 5 mol%) gegeben und die Reaktionsmischung 3d unter Rückfluss gerührt. Nach Zugabe von Et_2O (80 ml) wird die organische Phase mit ges. NH_4Cl -Lsg. (3×30 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatographie an *Lichroprep*® *RP-18* ($l = 18$ cm, $\varnothing = 1,5$ cm, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 3:1), Lösen in Ethylacetat (30 ml), Waschen mit Na_2EDTA -Lsg. (2×20 ml; 0,05M; pH ~4,75), Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die Zielverbindung als gelbes Öl.

Ausbeute: 25 mg (50 μmol , 25 %)

R_f (RP-C18) = 0,43 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 3:1)

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_8^-$: 500,2284 g/mol; gefunden: 500,2259 g/mol

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -13,8^\circ$ ($c = 1,0$ MeOH)

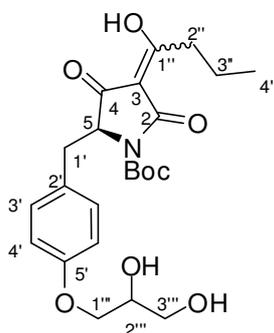
¹H-NMR (300 MHz MeOH-d₄): δ = 1.06 – 1.20 (m, 1H, H-12a); 1.27 – 1.67 (m, 6H, H-13 – H-15); 1.36; 1.39 (s, 3H, H-2'); 1.80 – 1.90 (m, 1H, H-12b); 3.13 (dd, 1H, H-6a, ²J_{H,H} = 14.0 Hz, ³J_{H,H} = 2.9 Hz); 3.43 (dd, 1H, H-6b, ²J_{H,H} = 14.0 Hz, ³J_{H,H} = 4.4 Hz); 3.73 – 3.81; 3.90 – 3.98 (m, 1H, H-16 / H-17); 4.26 – 4.31 (m, 2H, H-18); 4.62 – 4.68 (m, 1H, H-7); 6.58 – 7.01 (m, 4H, H-3 / H-4).

¹³C-NMR (75 MHz MeOH-d₄): δ = 24.2 (CH₂, C-13 – C-15); 26.0; 26.7 (CH₃, C-2'); 27.2; 27.7 (CH₂, C-13 – C-15); 28.4 (CH₃, Boc); 34.7 (CH₂, C-12); 35.8 (CH₂, C-6); 63.9 (CH, C-7); 68.9 (CH₂, C-18); 78.3; 79.1 (CH, C-16/ C-17); 84.7 (C^q, Boc); 106.7 (C^q, C-10); 109.4 (C^q, C-2'); 116.1 (CH, C-4); 127.9 (C^q, C-5); 131.8 (br. CH, C-3); 150.9 (C^q, Boc); 158.7 (C^q, C-2); 177.4 (C^q, C-9); 195.6 (br. C^q, C-11); 196.7 (br. C^q, C-19).

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 3338 (br. m); 2934 (m); 2861 (w); 1770 (m); 1708 (m); 1649 (s); 1610 (s); 1509 (m); 1452 (w); 1350 (m); 1302 (m); 1254 (s); 1150 (s); 1022 (w); 846 (w); 778 (w).

LC-MS (ESI-TOF, Negativ-Modus); m/z : 500 [M-H]⁻; 400 [M-Boc]⁻; 297.

11.4.4 *N*-Boc-(5*S*)-3-butanoyl-5-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)benzyl]-pyrrolidin-2,4-dion (251)



C₂₃H₃₁NO₈
Mol. Wt.: 449,49

AD-Mix- α (490 mg) wird in H₂O/*t*-BuOH 1:1 (3,6 ml) gelöst und mit *p*-Methylsulfonamid (34 mg) versetzt. Die Lösung wird zuerst 5 min bei RT (Gelbfärbung) und anschließend 30 min bei 0 °C gerührt (Orangefärbung). Nach Zugabe von 3-Acyl-Tetramsäure **197d** (93 mg; 0,23 mmol) wird die Reaktionsmischung ca. 2,5 d bei 0 °C (Kühlschrank) gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von Na₂SO₃ (400 mg) abgebrochen und für 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (20 ml) wird die wässrige Phase mit Ethylacetat (4 × 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl Lsg. (40 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt der Zielverbindung als orangefarbenes Öl. Eine Aufreinigung an Silica scheiterte aufgrund der extremen Affinität von **251** gegenüber der stationären Phase.

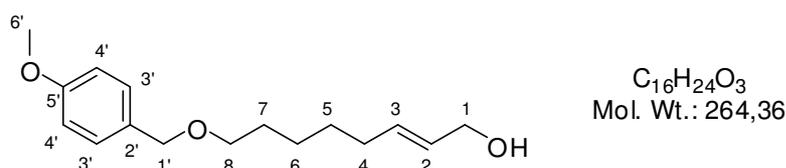
Spektroskopische Ausbeute (¹H-NMR): 82 mg (0,18 mmol, 79 %)

R_f (SiO₂) = 0,51 (*c*-Hexan/EtOH 1:1)

¹H-NMR (300 MHz MeOH-*d*₄): δ = 0.87 (t, 3H, H-4'', ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz); 1.54 (tq, 2H, H-3'', ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, ³*J*_{H,H} = 7.4 Hz); 1.62 (s, 9H, CH₃-Boc); 2.71 (t, 2H, H-2'', ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz); 3.18 (dd, 1H, H-1'*a*, ²*J*_{H,H} = 14.1 Hz, ³*J*_{H,H} = 2.0 Hz); 3.38 (dd, 1H, H-1'*b*, ²*J*_{H,H} = 14.1 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.4 Hz); 3.58 – 3.70 (m, 2H, H-1'''); 3.84 – 4.01 (m, 3H, H-2''' / H-3'''); 4.53 – 4.60 (m, 1H, H-5); 6.79 (d, 2H, H-3', ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz); 6.90 (d, 2H, H-4', ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz MeOH- d_4): $\delta = 13.9$ (CH_3 , C-4''); 20.2 (CH_2 , C-3''); 28.4 (CH_3 , Boc); 35.7 (CH_2 , C-1'); 36.9 (br. CH_2 , C-2''); 64.1 (CH_2 , C-1'''); 64.9 (br. CH, C-5); 70.3 (CH, C-2'''); 71.7 (CH_2 , C-3'''); 84.8 (C^q , Boc); 105.4 (br. C^q , C-3); 115.4 (CH, C-3'); 127.4 (C^q , C-2'); 131.8 (CH, C-4') 150.7 (C^q , Boc); 159.5 (C^q , C-5'); 170.7 (br. C^q , C-2); 194.6 (br. C^q , C-4 / C-1''); 195.1 (C^q , C-4 / C-1''').

11.4.5 (*E*)-8-(4-Methoxybenzyloxy)oct-2-en-1-ol (252)



Zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Ester **229** (3,00 g, 10,26 mmol) in CH_2Cl_2 abs. (120 ml) wird DIBAL-H (1M in Hexan, 22,7 ml, 22,7 mmol) innerhalb 5 min zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat (5 ml), Erwärmen auf RT und Zugabe von 2M HCl (50 ml) wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (2 \times 50 ml). Nach Waschen mit 2M HCl (30 ml), Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man die Zielverbindung als farbloses Öl.

Ausbeute: 2,61 g (9,87 mmol, 96 %) farbloses Öl

R_f (SiO_2) = 0,38 (*c*-Hexan/EE 1:1) färbt rosa mit $\text{CeSO}_4/\text{MoO}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$

Isomerenverhältnis (gemäß GC): (*E/Z*) 19:1

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. $80\text{ }^\circ\text{C}$, $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$): 34,57 min; (*cis*-Isomer 33,22 min)

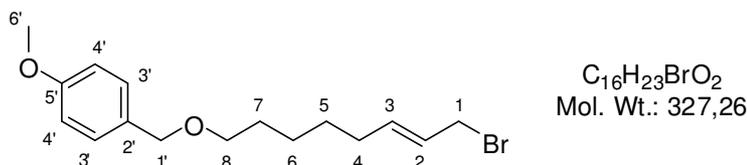
^1H -NMR (300 MHz CDCl_3): $\delta = 1.32 - 1.44$ (m, 4H, H-5 / H-6); 1.54 – 1.65 (m, 2H, H-7); 1.99 – 2.08 (m, 2H, H-4); 2.61 (br. s, 1H, OH); 3.43 (t, 2H, H-8, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz); 3.78 (s, 3H, H-6'); 4.03 (d, 2H, H-1, $^2J_{\text{H,H}} = 4.5$ Hz); 4.42 (s, 2H, H-1'); 6.84 – 6.90 (m, 2H, H-2 / H-3); 6.87 (d, 2H, H-3' / H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz); 7.25 (d, 2H, H-3' / H-4', $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): $\delta = 25.5$; 28.7 (CH_2 , C-5 / C-6); 29.3 (CH_2 , C-7); 31.9 (CH_2 , C-8); 55.0 (CH_3 , C-6'); 63.2 (CH_2 , C-1); 69.8 (CH_2 , C-8); 72.2 (CH_2 , C-1'); 113.5 (CH-Ar , C-4'); 128.9 (CH , C-2); 129.0 (CH , C-3'); 130.4 (C^q , C-2'); 132.5 (CH , C-3); 159.9 (C^q , C-5').

IR (ATR), ν_{max} (cm^{-1}): 3371 (br. w); 2931 (w); 2855 (w); 1612 (w); 1512 (s); 1462 (w); 1362 (w); 1301 (w); 1244 (s); 1173 (m); 1088 (s); 1033 (s); 1006 (m); 969 (s); 818 (s).

MS (Direkteinlass, El, 70 eV); m/z (%): 264 (5) [M^+]; 246 (10) [$\text{M-H}_2\text{O}^+$]; 137 (11) [PMBO^+]; 136 (12); 121 (100) [PMB^+]; 109 (3); 91 (3); 78 (5); 77 (5); 57 (4); 41 (3).

11.4.6 (*E*)-8-(4-Methoxybenzyloxy)oct-2-en-1-bromid (253)



Zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von Alkohol **252** (2,57 g; 9,74 mmol) und NEt_3 abs. (7,23 ml; 51,97 mmol) in THF abs. (60 ml) wird Mesylchlorid (3,02 ml; 38,97 mmol) langsam zutropft und die Reaktionsmischung weitere 1,5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach 30 min Rühren bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 30 min bei RT wird LiBr (11,28 g; 129,90 mmol) gelöst in THF abs. (60 ml) zutropft und der Ansatz weitere 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe einer KHCO_3 -Lsg. (40 ml; 10 %) wird die wässrige Phase mit Et_2O (2 \times 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit KHCO_3 -Lsg. (40 ml; 10 %) und 2M HCl (40 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO_2 ($l = 28\text{ cm}$, $\text{Ø} = 3\text{ cm}$, *c*-Hexan/ Et_2O 15:1 \rightarrow *c*-Hexan/ Et_2O 9:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2,20 g (6,72 mmol, 69 %) farblose Flüssigkeit

R_f (SiO_2) = 0,32 (*c*-Hexan/ Et_2O 9:1) färbt rosa mit $\text{CeSO}_4/\text{MoO}_3 \times \text{H}_3\text{PO}_4$

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrO}_2$: C 58,72; H 7,08 gefunden C 58,82; H 7,08

Isomerenverhältnis (gemäß NMR): (*E/Z*) > 9:1

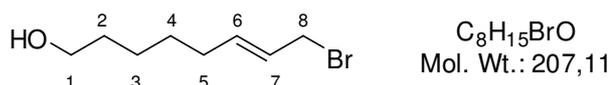
¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): δ = 1.30 – 1.45 (m, 4H, H-5 / H-6); 1.54 – 1.65 (m, 2H, H-7); 2.07 (dt, 2H, H-4, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, ³J_{H,H} = 6.3 Hz); 3.43 (t, 2H, H-8, ³J_{H,H} = 6.6 Hz); 3.80 (s, 3H, H-6'); 3.94 (d, 2H, H-1, ³J_{H,H} = 6.7 Hz); 4.43 (s, 2H, H-1'); 5.68 (dt, 1H, H-2, ³J_{H,H} = 15.2 Hz, ³J_{H,H} = 6.7 Hz); 5.77 (dt, 1H, H-3, ³J_{H,H} = 15.2 Hz, ³J_{H,H} = 6.3 Hz); 6.88 (d, 2H, H-3', ³J_{H,H} = 8.6 Hz); 7.26 (d, 2H, H-4', ³J_{H,H} = 8.6 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ = 25.7; 28.6 (CH₂, C-5 / C-6); 29.6 (CH₂, C-7); 32.0 (CH₂, C-4); 33.6 (CH₂, C-1); 55.3 (CH₃, C-6'); 70.0 (CH₂, C-8); 72.5 (CH₂, C-1'); 113.8 (CH, C-4'); 126.4 (CH, C-2); 129.2 (CH, C-3'); 130.7 (C^q, C-2'); 136.5 (CH, C-3); 159.1 (C^q, C-5').

IR (ATR), ν_{\max} (cm⁻¹): 2933 (m); 2856 (m); 1612 (m); 1512 (s); 1463 (w); 1361 (w); 1301 (w); 1246 (s); 1205 (m); 1173 (m); 1098 (s); 1035 (s); 966 (m); 820 (m).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 328 (5) [M⁺]; 326 (5) [M⁺]; 247 (8) [M-Br]⁺; 228 (2); 202 (4); 200 (4); 137 (25) [OPMB]⁺; 121 (100) [PMB]⁺; 109 (16); 91 (13); 78 (31); 77 (25); 55 (18); 41 (45).

11.4.7 (*E*)-8-Bromooct-6-en-1-ol (**254**)^[269]



Zu einer Lösung von PMB-Ether **253** in CH₂Cl₂ (70 ml) werden Wasser (3,5 ml) und DDQ (1,64 g, 7,23 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 1,5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von KHCO₃-Lsg. (50 ml, 10 %) wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit KHCO₃-Lsg. (2 × 50 ml, 10 %) und ges. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenchromatographie an SiO₂ (l = 30 cm, Ø = 3 cm, *c*-Hexan/EE 15:1 → 9:1 → 4:1 → 1:1) erhält man die Zielverbindung als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 882 mg (4,26 mmol, 65 %)

R_f (SiO₂) = 0,14 (*c*-Hexan/EE 4:1)

Isomerenverhältnis (gemäß GC): (*E/Z*) 9:1

Retentionszeit GC (DB 5, Starttemp. 80 °C, 5 °C/min): 15,45 (*cis*-Isomer 12,97 min)

¹H-NMR (300 MHz CDCl₃): $\delta = 1.27 - 1.46$ (m, 4H, H-3 / H-4); 1.54 (tt, 2H, H-2, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz); 2.05 (dt, 2H, H-5, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz); 2.11 (s, 1H, OH); 3.60 (t, 2H, H-1, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz); 3.92 (d, 2H, H-8, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz); 5.58 – 5.80 (m, 2H, H-6 / H-7).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): $\delta = 25.1$; 28.5 (CH₂, C-3 / C-4); 31.9 (CH₂, C-5); 32.4 (CH₂, C-2); 33.5 (CH₂, C-8); 62.7 (CH₂, C-1); 126.5 (CH, C-7); 136.4 (CH, C-6).

IR (ATR), ν_{max} (cm⁻¹): 3336 (br. m); 2930 (s); 2857 (m) 1737 (w); 1660 (w); 1435 (m); 1240 (m); 1203 (s); 1047 (s); 964 (s).

MS (Direkteinlass, EI, 70 eV); m/z (%): 127 (6) [M-Br]⁺; 109 (66) [127-H₂O]; 108 (36); 81 (30); 80 (27); 67 (100); 55(44).

D Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
Ar	Aromat
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyl-dicarbonat
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
BuLi	Butyllithium
CAN	Cerammoniumnitrat
C ^q	quartäres C-Atom
d	Dublett
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichloroethan
dd	dubliziertes Dublett
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran
DHU	Dicyclohexylisoharnstoff
DIBAL-H	Diisopropylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimidhydrochlorid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenionisation

Abkürzungsverzeichnis

Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
Eq	Äquivalente
h	Stunde
HMDS	Hexamethyldisilazan
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IPA	Isopropylalkohol
IPCF	Isopropenylchloroformiat
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LG	Abgangsgruppe
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazanid
KO <i>t</i> Bu	Kaliumtertbutanolat
M	molar
M ⁺	Molekülion
MCPBA	<i>meta</i> -Chloroperbenzoesäure
Me	Methyl-
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minute
mmol	Millimol
Mol. Wt.	Molekulargewicht
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -trimethylsilyl-trifluoracetamid

MTT	[3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid]
MW	Mikrowelle
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NaOMe	Natriummethanolat
NEt ₃	Triethylamin
NMR	nuclear magnetic resonance
PAB	<i>para</i> -Azidobenzyl
PDC	Pyridiniumdichromat
Pen	Pentyl
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> -TosOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartet
RCM	Ring closing metathesis
R _f	Ratio of fronts
RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat
Tf	Trifluoromethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl-
TMSCl	Trimethylsilylchlorid

E Literaturverzeichnis

- [1] Schobert, R.; Schlenk, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4203–4221.
- [2] Shoji, J. I.; Sakazaki, R.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Uotani, N.; Yoshida, T.; *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1729–1733.
- [3] Tomita, F.; Tamaoki, T.; *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 940–945.
- [4] Riedlinger, J.; Reicke, A.; Zahner, H.; Krismer, B.; Bull, A. T.; La Maldonado; Ward, A. C.; Goodfellow, M.; Bister, B.; Bischoff, D. et al.; *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 271–279.
- [5] Roggo, B. E.; Hug, P.; Moss, S.; Raschdorf, F.; Peter, H. H.; *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 143–147.
- [6] Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kojima, S.; Baba, Y.; Morisaki, N.; Hashimoto, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 206–212.
- [7] Tamaoki, T.; Kasai, M.; Shirahata, K.; Ohkubo, S.; Morimoto, M.; Mineura, K.; Ishii, S.; Tomita, F.; *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 946–950.
- [8] Nakashima, T.; Miura, M.; Hara, W.; *Cancer Res.* **2000**, *60*, 1229–1235.
- [9] Schobert, R.; Jagusch, C.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6129–6132.
- [10] Roggo, B. E.; Petersen, F.; Delemendo, R.; Jenny, H. B.; Peter, H. H.; Roesel, J.; *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 136–142.
- [11] Spiegel, A.; *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *219*, 1–56.
- [12] Murray, J.; *J. Chem. Soc.* **1952**, *1952*, 1345–1350.
- [13] Zografos, A. L.; Georgiadis, D.; *Synthesis* **2006**, 3157–3188.
- [14] Foden, F. R.; McCormick, J.; O'Mant, D. M.; *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 199–203.
- [15] Volhard, J.; *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *282*, 1–21.
- [16] Pattenden, G.; Pegg, N. A.; Kenyon, R. W.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2363–2372.
- [17] Willis, C.; Bodio, E.; Bourdreux, Y.; Billaud, C.; Le Gall, T.; Mioskowski, C.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6421–6424.
- [18] Keller-Schierlein, W.; Muntwyler, R.; Pache, W.; Zähler, H.; *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 127–142.
- [19] Muntwyler, R.; Keller-Schierlein, W.; *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2071–2094.
- [20] Roush, W. R.; Sciotti, R. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411–7419.
- [21] Ireland, R. E.; Varney, M. D.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 635–648.

- [22] Takeda, K.; Igarashi, Y.; Okazaki, K.; Yoshii, E.; Yamaguchi, K.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3431–3434.
- [23] Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F.; *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 33–59.
- [24] Lacey, R. N.; *J. Chem. Soc.* **1954**, 832–839.
- [25] Dieckmann, W.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 102–103.
- [26] Sodeoka, M.; Sampe, R.; Kojima, S.; Baba, Y.; Usui, T.; Ueda, K.; Osada, H.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3216–3222.
- [27] Ewing, W. R.; Bhat, K. L.; Joullie, M. M.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5863–5868.
- [28] Ge, P.; Kirk, K. L.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8671–8673.
- [29] Booth, P. M.; Fox, C. M.; Ley, S. V.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 121–129.
- [30] Fox, C. M.; Ley, S. V.; *Org. Syn.* **1988**, *66*, 108–115.
- [31] Nomura, K.; Hori, K.; Arai, M.; Yoshii, E.; *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 5188–5190.
- [32] Schobert, R.; Jagusch, C.; *Synthesis* **2005**, 2421–2425.
- [33] Hori, K.; Hikage, N.; Inagaki, A.; Mori, S.; Nomura, K.; Yoshii, E.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2888–2902.
- [34] Miyata, O.; Schmidt, R. R.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1793–1796.
- [35] Takeda, K.; Kubo, H.; Koizumi, T.; Yoshii, E.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3175–3178.
- [36] Clemo, N. G.; Pattenden, G.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 581–584.
- [37] Paintner, F. F.; Allmendinger, L.; Bauschke, G.; *Synlett* **2005**, 2735–2738.
- [38] Ley, S. V.; Trudell, M. L.; Wadsworth, D. J.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8285–8296.
- [39] Ley, S. V.; Wadsworth, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1001–1004.
- [40] Kumler, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 859–864.
- [41] Momose, T.; Toyooka, N.; Nishio, M.; Shinoda, H.; Fujii, H.; Yanagino, H.; *Heterocycles* **1999**, *51*, 1321–1343.
- [42] Kotha, S.; Mandal, K.; Deb, A. C.; Banerjee, S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9603–9605.
- [43] Schobert, R.; Gordon, G. J.; Bieser, A.; Milius, W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3637–3647.
- [44] Schobert, R.; Gordon, G. J.; Mullen, G.; Stehle, R.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1121–1124.
- [45] Schobert, R.; Urbina-Gonzalez, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3657–3660.
- [46] Prat, M.; Moreno-Mañas, M.; Ribas, J.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7205–7212.
- [47] Moreno-Manas, M.; Prat, M.; Ribas, J.; Virgili, A.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 581–584.
- [48] Schobert, R.; Barnickel, B.; *Synthesis* **2009**, 2778–2784.

- [49] Bajwa, J. S.; Anderson, R. C.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6973–6976.
- [50] Sato, T.; Yoshimatsu, K.; Otera, J.; *Synlett* **1995**, 843–844.
- [51] Schobert, R.; Siegfried, S.; *Synlett* **2000**, 686–688.
- [52] Urbina-Gonzalez, J. M., *Fused and spiro furanones from tetronic acid synthons: Oxa and azacycles featuring the butenolide ring*, Dissertation, Universität Bayreuth, **2006**.
- [53] Löffler, J.; Schobert, R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2799–2802.
- [54] Schobert, R.; Gordon, G. J.; *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1181–1196.
- [55] Schobert, R.; Jagusch, C.; Melanophy, C.; Mullen, G.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3524–3529.
- [56] Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M.; *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388.
- [57] Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysis*, Wiley, New York, **1995**.
- [58] J. Tsuji, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol 2 Chapter V2.1.*, **2002**, Wiley, New York.
- [59] V. Michelet, J. P. Genêt, M. Savignac, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol 2 Chapter V.2.6*, **2002**, Wiley, New York.
- [60] Trost, B. M.; Crawley, M. L.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.
- [61] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [62] Mohr, J. T.; Stoltz, B. M.; *Chem. asian J.* **2007**, *2*, 1476–1491.
- [63] Trost, B. M.; Curran, D. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5699–5700.
- [64] Moreno-Manas, M.; Ribas, J.; Virgili, A.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5328–5335.
- [65] Ferroud, D.; Genet, J. P.; Muzart, J.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4379–4382.
- [66] Song, Y. S.; Lee, Y.-J.; Kim, B. T.; Heo, J.-N.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7427–7430.
- [67] Mallinger, A.; Le Gall, T.; Mioskowski, C.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1124–1129.
- [68] Bernier, D.; Brückner, R.; *Synthesis* **2007**, 2249–2272.
- [69] Campell, A. C.; Maidment, M. S.; Pick, J. H.; Stevenson, D. F.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1567–1576.
- [70] Henning, H.-G.; Gelbin, A.; *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *57*, 139–185.
- [71] Royles, B. J. L.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981–2001.
- [72] Rosett, T.; Sankhala, R. H.; Stickings, C. E.; Taylor, M. E.; Thomas, R.; *Biochem. J.* **1957**, *67*, 390–400.
- [73] Miller, F. A.; French, J. C.; Sloan, B. J.; Ehrlich, J.; Dixon, G. J.; Bartz, Q. R.; Rightsel, W. A.; *Nature* **1963**, *200*, 1338–1339.
- [74] Gitterman, C. O.; *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 483–486.

- [75] Harris, S. A.; Fisher, L. V.; Folkers, K.; *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 478–482.
- [76] Hölzel, A.; Gänzle, M. G.; Nicholson, G. J.; Hammes, W. P.; Jung, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2766–2768.
- [77] Hayashi, T.; Yamane, M.; Ohno, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 204–207.
- [78] Böhme, R.; Jung, G.; Breitmaier, E.; *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2837–2841.
- [79] Schobert, R.; Dietrich, M.; Mullen, G.; Urbina-Gonzalez, J. M.; *Synthesis* **2006**, 3902–3914.
- [80] Aoki, S.; Higuchi, K.; Ye, Y.; Satari, R.; Kobayashi, M.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1833–1836.
- [81] Wang, C.-Y.; Wang, B.-G.; Wiryowidagdo, S.; Wray, V.; van Soest, R.; Steube, K. G.; Guan, H.-S.; Proksch, P.; Ebel, R.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 51–56.
- [82] Xu, J. Z.; Hasegawa, M.; Harada, K.; Kobayashi, H.; Nagai, H.; Namikoshi, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 852–854.
- [83] Schobert, R.; Jagusch, C.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301–2307.
- [84] Biersack, B.; Diestel, R.; Jagusch, C.; Rapp, G.; Sasse, F.; Schobert, R.; *Chem. Biodivers.* **2008**, *5*, 2423–2430.
- [85] Michael, A. P.; Grace, E. J.; Kotiw, M.; Barrow, R. A.; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1360–1362.
- [86] Schlenk, A.; Diestel, R.; Sasse, F.; Schobert, R.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2599–2604.
- [87] Waters, C. M.; Bassler, B. L.; *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, *21*, 319–346.
- [88] Lowery, C. A.; Park, J.; Gloeckner, C.; Meijler, M. M.; Mueller, R. S.; Boshoff, H. I.; Ulrich, R. L.; Barry, C. E.; Bartlett, D. H.; Kravchenko, V. V. et al.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14473–14479.
- [89] Kohl, H.; Bhat, S. V.; Patell, J. R.; Gandhi, N. M.; Nazareth, J.; Divekar, P. V.; Souza, N. J. de; Berscheid, H. G.; Fehlhaber, H. W.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 983–986.
- [90] Lang, G.; Cole, A. L. J.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 151–153.
- [91] Steyn, P. S.; Rabie, C. J.; *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1977–1979.
- [92] Jomon, K.; Ajisaka, M.; Sakai, H.; Kuroda, Y.; *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 271–280.
- [93] Aizawa, S.; Akutsu, H.; Satomi, T.; Nagatsu, T.; Taguchi, R.; Seino, A.; *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 193–196.
- [94] Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; McCarthy, P.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4830–4833.
- [95] Shigemori, H.; Bae, M. A.; Yazawa, K.; Sasaki, T.; Kobayashi, J.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4317–4320.

- [96] Kanazawa, S.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1065–1068.
- [97] Bae, M. A.; Yamada, K.; Ijuin, Y.; Tsuji, T.; Yazawa, K.; Tomono, Y.; Uemura, D.; *Heterocycl. Commun.* **1996**, *2*, 315–318.
- [98] Hashidoko, Y.; Nakayama, T.; Homma, Y.; Tahara, S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2957–2960.
- [99] Capon, R. J.; Skene, C.; Lacey, E.; Gill, J. H.; Wadsworth, D.; Friedel, T.; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1256–1259.
- [100] Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A.; Schwalbe, H.; Richter, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 820–822.
- [101] Cramer, N.; Buchweitz, M.; Laschat, S.; Frey, W.; Baro, A.; Mathieu, D.; Richter, C.; Schwalbe, H.; *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2488–2503.
- [102] Hart, A. C.; Phillips, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1094–1095.
- [103] Henderson, J. A.; Phillips, A. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8499–8501.
- [104] Phillips, A. J.; Hart, A. C.; Henderson, J. A.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3743–3745.
- [105] 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.
- [106] Ramana, C. V.; Mondal, M. A.; Puranik, V. G.; Gurjar, M. K.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4061–4064.
- [107] Yoshinari, T.; Ohmori, K.; Schrems, M. G.; Pfaltz, A.; Suzuki, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 881–885.
- [108] Mulholland, T. P.; Foster, R.; Haydock, D. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 2121–2128.
- [109] Jones, R. C. F.; Begley, M. J.; Peterson, G. E.; Sumaria, S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1959–1968.
- [110] Hori, K.; Arai, M.; Nomura, K.; Yoshii, E.; *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368–4371.
- [111] Ito, S.; Hirata, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1181–1184.
- [112] Stickings, C. E.; *Biochem. J.* **1959**, *72*, 332–340.
- [113] Saito, K.; Yamaguchi, T.; *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1978**, *51*, 651–652.
- [114] Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4707–4710.
- [115] Saito, K.; Yamaguchi, T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 1605–1609.
- [116] Nolte, M. J.; Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1057–1065.

- [117] Detsi, A.; Micha-Screttas, M.; Igglessi-Markopoulou, O.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2443–2449.
- [118] Lacey, R. N.; *J. Chem. Soc.* **1954**, 850–854.
- [119] Jouin, P.; Castro, B.; Nisato, D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 1177–1182.
- [120] Poncet, J.; Jouin, P.; Castro, B.; Nicolas, L.; Boutar, M.; Gaudemer, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 611–616.
- [121] Huang, P. Q.; Deng, J.; *Synlett* **2004**, 247–250.
- [122] Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Costa, M.; *Synlett* **2005**, 935–938.
- [123] Farran, D.; Parrot, I.; Martinez, J.; Dewynter, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7488–7490.
- [124] Prousis, K. C.; Markopoulos, J.; Mckee, V.; Igglessi-Markopoulou, O.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3944–3950.
- [125] Ley, S. V.; Smith, S. C.; Woodward, P. R.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1145–1174.
- [126] Bestmann, H. J.; Sandmeier, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 634–634.
- [127] Bestmann, H. J.; Sandmeier, D.; *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 274–277.
- [128] Schobert, R.; Boeckman, R. K.; Pero, J. E.; *Org. Syn.* **2005**, *82*, 140–146.
- [129] Jiang, J.; Li, W.-R.; Przeslawski, R. M.; Joullié, M. M.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6705–6708.
- [130] Ma, D.; Ma, J.; Ding, W.; Dai, L.; *Tetrahedron Asym.* **1996**, *7*, 2365–2370.
- [131] Hosseini, M.; Kringelum, H.; Murray, A.; Tonder, J. E.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103–2106.
- [132] Neises, B.; Steglich, W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [133] Schobert, R.; Siegfried, S.; Nieuwenhuyzen, M.; Milius, W.; Hampel, F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 1723–1730.
- [134] Boeckman, R. K.; Thomas, A. J.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2823–2824.
- [135] DeShong, P.; Cipollina, J. A.; Lowmaster, N. K.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1356–1364.
- [136] DeShong, P.; Ramesh, S.; Elango, V.; Perez, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5219–5224.
- [137] Schlessinger, R. H.; Bebernitz, G. R.; Lin, P.; Poss, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1777–1778.
- [138] Boeckman, R. K.; Starrett, J. E.; Nickell, D. G.; Sum, P. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5549–5559.

- [139] Shimshock, S. J.; Waltermire, R. E.; DeShong, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8791–8796.
- [140] Schlessinger, R. H.; Graves, D. D.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4385–4388.
- [141] Boeckman, R. K.; Potenza, J. C.; Enholm, E. J.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 469–472.
- [142] Fischer, R.; Lehr, S.; Feucht, D.; Losel, P.; Malsam, O.; Bojack, G.; Auler, T.; Hills, M. J.; Kehne, H.; Rosinger, C. H., US2007/0225167, **2007**.
- [143] Mawer, I. M.; Kulagowski, J. J.; Leeson, P. D.; Grimwood, S.; Marshall, G. R.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2643–2648.
- [144] Wood, J. L.; Stoltz, B. M.; Dietrich, H.-J.; Pflum, D. A.; Petsch, D. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9641–9651.
- [145] Storgaard, M.; Dörwald, F. Z.; Peschke, B.; Tanner, D.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5032–5040.
- [146] Back, T. G.; Nava-Salgado, V. O.; Payne, J. E.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4361–4368.
- [147] Silva Jr., L. F.; *Synthesis* **2001**, 671–689.
- [148] Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 369–373.
- [149] Naya, K.; Takagi, I.; Hayashi, M.; Nakamura, S.; Kobayashi, M.; Katsumura, S.; *Chem. Ind. (London)* **1968**, 318–320.
- [150] Shirahata, K.; Kato, T.; Kitahara, Y.; Abe, N.; *Tetrahedron* **1969**, *25*, 3179–3191.
- [151] Shirahata, K.; Kato, T.; Kitahara, Y.; Abe, N.; *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4671–4680.
- [152] Wu, T.-S.; Kao, M.-S.; Wuts, P.-L.; Linebarrier, F.-W.; Shi, L.-S.; Liou, M.-J.; Li, C.-Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 375–382.
- [153] Wu, T.-S.; Kao, M.-S.; Wu, P.-L.; Lin, F.-W.; Shi, L.-S.; Teng, C.-M.; *Phytochemistry* **1999**, *52*, 901–905.
- [154] Jamieson, G. R.; Reid, E. H.; Turner, B. P.; Jamieson, A. T.; *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1713–1715.
- [155] Kano, K.; Hayashi, K.; Mitsuhashi, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1198–1203.
- [156] Nawrot, J.; Harmatha, J.; Novotny, L.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1984**, *12*, 99–101.
- [157] Rosinski, R.; Bloszyk, E.; Harmatha, J.; Knapik, A.; *Pr. Nauk. Inst. Chem. Org. Fiz. Politech. Wroclaw* **1988**, *33*, 91.
- [158] Rosinski, R.; Bloszyk, E.; Harmatha, J.; Knapik, A.; *Chem. Abstr.* **1988**, *111*, 112470.
- [159] Evans, D. A.; Sims, C. L.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4691–4694.
- [160] Evans, D. A.; Sims, C. L.; Andrews, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5453–5461.

- [161] Greene, A. E.; Depres, J. P.; Coelho, F.; Brocksom, T. J.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3943–3945.
- [162] Greene, A. E.; Coelho, F.; Depres, J. P.; Brocksom, T. J.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5661–5662.
- [163] Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J.-P.; Greene, A. E.; Freire Lima, M. E. de; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313–15325.
- [164] Hayashi, K.; Nakamura, H.; Mitsuhashi, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 2806–2807.
- [165] Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Silva, L. F., JR.; *Synthesis* **2006**, 2748–2752.
- [166] Carneiro, V. M. T.; Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Ishikawa, E. E.; Silva, L. F.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2877–2882.
- [167] Back, T. G.; Payne, J. E.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 663–665.
- [168] Reddy, D. S.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3345–3347.
- [169] Constantino, M. G.; Oliveira, K. T. de; Polo, E. C.; da Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9880–9883.
- [170] Trost, B. M.; Hung, M. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6837–6839.
- [171] Trost, B. M.; Urch, C. J.; Hung, M. H.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4949–4952.
- [172] Trost, B. M.; Bunt, R. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 70–79.
- [173] Baumann, M. E.; Bosshard, H.; Breitenstein, W.; Rihs, G.; Winkler, T.; *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1897–1905.
- [174] Harrison, T.; Myers, P. L.; Pattenden, G.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5247–5262.
- [175] Inoue, M.; Sato, T.; Hiramata, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4843–4848.
- [176] Pino, P.; Gaudiano, G.; Cecchetti, M.; Piacenti, F.; *Ann. Chim. (Rome, Italy)* **1961**, *51*, 785–802.
- [177] Bourguignon, J. J.; Wermuth, C. G.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4889–4894.
- [178] Villeneuve, G. B.; Chan, T. H.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6489–6492.
- [179] Trost, B. M.; Bunt, R. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235–236.
- [180] Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539–2549.
- [181] Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; Murray, M.; Butts, C. P.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4348–4357.
- [182] Gouriou, L.; Lloyd-Jones, G. C.; Vyskocil, S.; Kocovský, P.; *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 525–537.
- [183] Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y.; *Chem. Commun.* **1997**, 561–562.

- [184] Hayashi, T.; Kawatsura, M.; Uozumi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681–1687.
- [185] Pretot, R.; Pfaltz, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323–325.
- [186] Faller, J. W.; Sarantopoulos, N.; *Organometallics* **2004**, *23*, 2179–2185.
- [187] Uozumi, Y.; Kawatsura, M.; Hayashi, T.; *Org. Syn.* **2002**, *78*, 1–7.
- [188] Uozumi, Y.; Kawatsura, M.; Hayashi, T.; *Org. Syn., Coll. Vol.* **2004**, *10*, 363–369.
- [189] Ley, S. V.; Somovilla, A. A.; Broughton, H. B.; Craig, D.; Slawin, A. M.; Toogood, P. L.; Williams, D. J.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2143–2164.
- [190] Wolinsky, J.; Erickson, K. L.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2208–2211.
- [191] Lawrence, N. J.; Muhammad, F.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15361–15370.
- [192] Matsumoto, M.; Kuroda, K.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4021–4024.
- [193] Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 790–792.
- [194] Maryanoff, B. E.; Duhlemlswiler, B. A.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4185–4188.
- [195] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhlemlswiler, B. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217–226.
- [196] Schlosser, M.; Christmann, K. F.; *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 1–35.
- [197] Schlosser, M.; Christmann, K.-F.; Piskala, A.; *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2814–2820.
- [198] Wang, Q.; Deredas, D.; Huynh, C.; Schlosser, M.; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 570–574.
- [199] Nicholas, K. M.; Pettit, R.; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3475–3478.
- [200] Nicholas, K. M.; *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207–214.
- [201] Corey, E. J.; Fuchs, P. L.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.
- [202] Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J.; *Synlett* **1996**, 521–522.
- [203] Roth, G. J.; Liepold, B.; Mueller, S. G.; Bestmann, H. J.; *Synthesis* **2004**, 59–62.
- [204] Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P.; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386.
- [205] Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998.
- [206] Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- [207] Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.; Commerford, J. R.; Brisbois, R. G.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540–2541.
- [208] Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575–8578.
- [209] Dolhem, F.; Lièvre, C.; Demailly, G.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 155–164.
- [210] Corey, E. J.; Ruden, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1495–1499.
- [211] Hirao, T.; Enda, J.; Ohshiro, Y.; Agawa, T.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3079–3080.
- [212] Tsuji, J.; Yuhara, M.; Minato, M.; Yamada, H.; Sato, F.; Kobayashi, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 343–346.

- [213] Tsuji, J.; *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1673–1680.
- [214] Inami, H.; Ito, T.; Urabe, H.; Sato, F.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5919–5922.
- [215] Sakaguchi, K.; Yamada, T.; Ohfuné, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5009–5012.
- [216] Szabo, K. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 136–143.
- [217] Branchadell, V.; Moreno-Manas, M.; Pleixats, R.; *Organometallics* **2002**, *21*, 2407–2412.
- [218] Branchadell, V.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Thorimbert, S.; Commandeur, C.; Boglio, C.; Malacria, M.; *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 337–345.
- [219] Commandeur, C.; Thorimbert, S.; Malacria, M.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5588–5592.
- [220] Xi, Z.; Liu, X.; Lu, J.; Bao, F.; Fan, H.; Li, Z.; Takahashi, T.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8547–8549.
- [221] Kurahashi, T.; Hata, T.; Masai, H.; Kitagawa, H.; Shimizu, M.; Hiyama, T.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6381–6395.
- [222] Gilman, H.; Tomasi, R. A.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3647–3650.
- [223] Peterson, D. J.; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- [224] Petasis, N. A.; Akritopoulou, I.; *Synlett* **1992**, 665–667.
- [225] Petasis, N. A.; Staszewski, J. P.; Fu, D.-K.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3619–3622.
- [226] Petasis, N. A.; Fu, D. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7208–7214.
- [227] Furuichi, N.; Hara, H.; Osaki, T.; Nakano, M.; Mori, H.; Katsumura, S.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7949–7959.
- [228] Gazeau, S.; Pécaut, J.; Haddad, R.; Shelnut, J. A.; Marchon, J.-C.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2956–2960.
- [229] Solladié, G.; Berl, V.; *Synlett* **1991**, 795–796.
- [230] Solladié, G.; Girardin, A.; Lang, G.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2620–2628.
- [231] Raber, D. J.; Gariano, P.; Brod, A. O.; Gariano, A.; Guida, W. C.; Guida, A. R.; Herbst, M. D.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1149–1154.
- [232] Neumann, H.; Seebach, D.; *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2785–2812.
- [233] Gras, J. L.; Chang, Y.; Guerin, A.; *Synthesis* **1985**, 74–75.
- [234] Hanessian, S.; Delorme, D.; Dufresne, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2515–2518.
- [235] Sharma, G. V. M.; Reddy, K. L.; Sree Lakshmi, P.; Radha Krishna, P.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9229–9232.
- [236] Lee, A. S.-Y.; Hu, Y.-J.; Chu, S.-F.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2121–2126.

- [237] Monti, H.; Léandri, G.; Klos-ringuet, M.; Corriol, C.; *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 1021–1026.
- [238] Ranu, B. C.; Hajra, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2262–2265.
- [239] Miyake, H.; Tsumura, T.; Sasaki, M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7213–7215.
- [240] Trost, B. M.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837.
- [241] Kuwano, R.; Ito, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236–3237.
- [242] Trost, B. M.; Schroeder, G. M.; *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 174–184.
- [243] Trost, B. M.; Bream, R. N.; Xu, J.; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3181–3184.
- [244] Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651.
- [245] Trost, B. M.; Radinov, R.; Grenzer, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7879–7880.
- [246] Barnickel, B., *Funktionalisierung und Annelierung naturstoffrelevanter Butenolide*, Diplomarbeit, Universität Bayreuth, **2006**.
- [247] Liu, X.; Walsh, C. T.; *Biochemistry* **2009**, *48*, 11032–11044.
- [248] Steglich, W.; *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 281–288.
- [249] Andersson, P. G.; Schab, S.; *Organometallics* **1995**, *14*, 1–2.
- [250] Andersson, P. G.; Backvall, J. E.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5349–5353.
- [251] Lassiani, L.; Pavan, M. V.; Berti, F.; Kokotos, G.; Markidis, T.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Varnavas, A.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2009**, *17*, 2336–2350.
- [252] Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M.-H.; Thayumanavan, S.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146–1149.
- [253] Blumenthal, F., *Totalsynthese von ¹³C-markierten Physarorubinsäuren A und B aus dem Schleimpilz Physarum polycephalum (Myxomycetes)*, Dissertation; Ludwig-Maximilians-Universität München, **2002**.
- [254] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, **2007**.
- [255] Kociński, P. J., *Protecting groups*, Thieme, Stuttgart ; New York, **2005**.
- [256] Kunz, H.; Waldmann, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 71–72.
- [257] Berridge, M. V.; Tan, A. S.; McCoy, K. D.; Wang, R.; *Biochemica* **1996**, 14–19.
- [258] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [259] Kolb, H. C.; Sharpless, K. B.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10515–10530.
- [260] Wiedemann, E., *Beiträge zur Synthese der Chloroseinduzierenden Tetramsäure Macrocidin A*, Diplomarbeit; Universität Bayreuth, **2006**.

- [261] Schneider, M.-A., *Totalsynthese von Macrocidin A - Synthese einer Modellverbindung für Macrocidin A*, Bachelorarbeit; Universität Bayreuth, **2008**.
- [262] Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [263] Huang, Y. T.; Moeller, K. D.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6536–6550.
- [264] Hanessian, S.; Dhanoa, D. S.; Beaulieu, P. L.; *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1859–1866.
- [265] Wessel, H. P.; Iversen, T.; Bundel, D. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250.
- [266] Nakajima, N.; Horita, K.; Abe, R.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139–4142.
- [267] Johansson, R.; Samuelsson, B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2371–2374.
- [268] Manzo, E.; Barone, G.; Bedini, E.; Iadonisi, A.; Mangoni, L.; Parrilli, M.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 129–133.
- [269] Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028.
- [270] Corey, E. J.; Schmidt, G.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399–402.
- [271] Corey, E. J.; Venkateswarlu, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [272] Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H.; *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.
- [273] Darley, D. J.; Butler, D. S.; Prideaux, S. J.; Thornton, T. W.; Wilson, A. D.; Woodman, T. J.; Threadgill, M. D.; Lloyd, M. D.; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 543–552.
- [274] Maddess, M. L.; Tackett, M. N.; Watanabe, H.; Brennan, P. E.; Spilling, C. D.; Scott, J. S.; Osborn, D. P.; Ley, S. V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 591–597.
- [275] Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5183–5189.
- [276] Zask, A.; Helquist, P.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1619–1620.
- [277] Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [278] Kumar, S.; Murray, R. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1040–1045.
- [279] Bernardy, K. F.; Floyd, M. B.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438–1447.
- [280] Anderson, G. W.; McGregor, A. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6180–6183.
- [281] Siret, L.; Tambuté, A.; Bégos, A.; Rouden, J.; Caude, M.; *Chirality* **1991**, *3*, 427–435.

Publikationsliste

Publikationen

- R. Schobert, B. Barnickel: A Regioselective Tsuji-Trost Pentadienylation of 3-Allyltetronic Acid; *Synthesis*, **2009**, 2778-2784.
- R. Schobert, C. Hölzel, B. Barnickel: Alkenes: 47.1.1 Synthesis by Alkenation Reactions. 47.1.1.1 Wittig and Related Phosphorus-Based Alkenations in: *Science of Synthesis, Thieme, Stuttgart, NewYork, 2010, Vol. 47a, chapter 1.*
- B. Barnickel, R. Schobert: Towards the Macrocidins - Macrocyclization via Williamson Etherification of a Phenolate; *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 6717-6719.
- B. Barnickel, F. Bayliffe, R. Diestel, K. Kempf, S. Laschat, S. Pachali, F. Sasse, A. Schlenk, R. Schobert: Structure-Activity Relations of Precursors and Analogues of Natural 3-Enoyltetramic Acids; *Chem. Biodiv.* **2010**, 7, 2830-2845.

Poster-Präsentationen

- B. Barnickel, R. Schobert: Highly Regioselective Tsuji-Trost Reaction Using a Silylated Pentadiene - a Key Step on the Way to Bakkenolide-A; 10th Tetrahedron Symposium, 23 – 26 Juni 2009, Paris
- B. Barnickel, R. Schobert: Towards the Macrocidins: The Williamson Etherification as a Not-so-common Macrocyclisation Method; accepted; 3rd EuCheMS Chemistry Congress, 29.08 – 02.08 2010, Nürnberg

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Rainer Schobert für die Möglichkeit zur Promotion und die Überlassung dieser ambitionierten Themen. Mein besonderer Dank gilt ihm für die nicht selbstverständliche Menge investierter Zeit für wissenschaftliche Diskussion, Unterstützung und praktische Tipps.

Ich danke der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (DFG) für die Finanzierung dieser Arbeit (grant Scho 402/9-2).

Danken möchte ich auch Rosi Glässner und Silvia Kastner für schnelle und freundliche Hilfe bei bürokratischen Dingen, Dr. Claus Hölzel für seine stetige Hilfe bei Computerproblemen und seine sehr große Unterstützung beim Verfassen unseres gemeinsamen *Science of Synthesis*-Kapitels. Werner Kern danke ich für seine Unterstützung bei technischen Problemen aller Art und diverse Edukte-Synthesen. Des Weiteren danke ich Kerstin Hannemann, Michael Glässner und Dr. Ulrike Lacher für zahlreiche NMR- und MS-Messungen.

Ich danke meinen Kollegen Alexander Gmeiner, Michael Ostermeier, Sandra Breyer, Dr. Andreas Stangl, Julia Beneke, Katharina Effenberger, Sebastian Knauer, Miroslava Filova, Katharina Mahal, Sebastian Seibt, Dr. Bernhard Biersack, Dr. Ralf Stehle, Sabine Simon, Andrea Schlenk, Georg Rapp, Karl Kempf und Tamara Ackermann für die stets angenehme, kollegiale und schöne Zeit am Lehrstuhl OC1.

Ebenfalls danken möchte ich Dr. Juan-Manuel Urbina-Gonzalez und Dr. Ralf Stehle für ihre Starthilfe in den selbstständigen Laboralltag sowie meinem ehemaligen Laborpartner André Wicklein, der mich mit seinem Zynismus immer wieder amüsierte und motivierte.

Besonders danken möchte ich meiner langjährigen Laborpartnerin Tamara Ackermann für eine sehr harmonische Zusammenarbeit, den vielen Klatsch und Tratsch, aber auch die produktiven wissenschaftlichen Diskussionen. Diese angenehme Arbeitsatmosphäre hat die vielen Stunden im Labor wesentlich erträglicher gemacht.

Danken möchte ich an dieser Stelle auch meinen Praktikanten Alexandra Schweikart, Dunja Hirsemann, Matthias Pischel, Michael Zeiser, Alexander Majewski, Anita Leha, Nadine Popp, Marc-André Schneider, Carola Brucker, Matthias Göhl, Johannes Wittmann, Johannes Kaldun, Benjamin Christen und Julia Beneke für ihre Beiträge an dieser Arbeit.

Speziell danken möchte ich an dieser Stelle Marc-André Schneider, Benjamin Christen und Julia Beneke, die im Rahmen von Bachelorarbeit bzw. Forschungsmodul erheblich zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Prof. Dr. Sabine Laschat, Dr. Florenz Sasse, Randi Diestel, Steffen Pachali, Christine Hofmann, Inga Loke, Michael Krebs, Vanessa Lutz und Natja Park für die gute Zusammenarbeit im Rahmen unseres DFG-Projekts und für die sehr unterhaltsamen Projekttreffen.

Speziell danken möchte ich Prof. Dr. Sabine Laschat für die Anfertigung des Zweitgutachtens dieser Arbeit. Randi Diestel möchte ich zusätzlich danken für die Durchführung vieler Cytotoxizitätstests und eine sehr angenehme sowie produktive Zusammenarbeit.

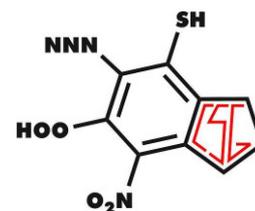
Ich danke Dr. Oleg Tok für das lehrreichste Praktikum meines Studiums und für die sehr kompetente Hilfe bei allen Fragen bezüglich NMR-Spektroskopie.

Ich danke Germund Glatz, Christian Döring und Dr. Wolfgang Milius für Einkristall-Röntgenstruktur-Messungen, Dr. Holger Schmidt für die Messung vieler ESI-Massen, Carsten Kissinger für die Durchführung der Pflanzentests, Dominik Erhard für Sublimationen und Karl-Fischer-Messungen und Tobias Müller für den häufigen Erfahrungs- und Chemikalienaustausch.

Ich danke der gesamten AC I sowie speziell Marko Schmidt und Daniel Kunz für die vielen herrlichen Grillabende auf ihrer Terrasse. Durch diese wurde die Lebensqualität als Doktorand merklich gesteigert.

Ich danke meinen Mitbewohnern Berit Weidlich, Marlis Schairer, Michael Möller, Felix Schacher und Roland Walker für eine wunderschöne gemeinsame Zeit und viele, teils chemische, Gespräche in unserer WG-Küche.

Ich danke allen meinen Freunden und speziell der *Chemiker-Spaß-Gesellschaft e.V. (CSG)* für eine unvergessliche Studien- und Promotionszeit und die wissenschaftliche Unterstützung bzw. Ablenkung während der Entstehung dieser Arbeit.



Ich danke meinen Eltern und meiner Familie für ihre immerwährende Unterstützung, ohne die mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Ganz besonders danke ich meiner Freundin Sandra Breyer für ihr Verständnis, ihre moralische Unterstützung und dafür, dass sie immer Zeit für mich und meine (chemischen) Sorgen und Probleme hatte.

Danke, Sandra - ohne dich wäre meine Promotion nicht in dieser Form möglich gewesen!

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 20. August 2010

Bertram Barnickel