

Neue synthetische Wege zu
natürlichen 3-Enoyltetramsäuren und
5/5/6-polyzyklischen
Tetramatmakrolactamen des
Discodermid-Typs

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

vorgelegt von

Kevin Bodenschatz

geboren in Bamberg

Bayreuth, 2021

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2017 bis Dezember 2020 in Bayreuth am Lehrstuhl für Organische Chemie I unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Rainer Schobert angefertigt.

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

Dissertation eingereicht am: 14.09.2021

Zulassung durch die Prüfungskommission: 22.09.2021

Wissenschaftliches Kolloquium: 20.04.2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Benedikt Westermann

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Gutachter)

Prof. Dr. Sabine Laschat (Gutachterin)

Prof. Dr. Peter Strohrriegl (Vorsitz)

Prof. Dr. Stephan Schwarzinger

Meinem Sohn

*"A philosopher once said:
'It is necessary for the very existence of science that
the same conditions always produce the same results'.
Well, they do not."
- Richard Feynman*

Inhaltsverzeichnis

1.	Allgemeiner Teil	1
1.1.	3-Acyltetramsäuren	1
1.1.1.	Struktur und Tautomerie	1
1.1.2.	Vorkommen und Aktivität natürlicher 3-Acyltetramsäuren	3
1.1.3.	Synthese von 3 <i>H</i> - und 3-Acyltetramsäuren	5
1.2.	Polyzyklische Tetramsäure-Makrolactame	10
1.2.1.	Struktur natürlicher PTMs	10
1.2.2.	Vorkommen und Aktivität natürlicher PTMs	11
1.2.3.	Synthese natürlicher PTM.....	14
2.	Zielsetzung.....	33
3.	Spezieller Teil	34
3.1.	Synthese von 3-Enoyl-tetramsäuren über ein neues Meldrumsäureylid	34
3.1.1.	Synthesepplan	34
3.1.2.	Synthese und Kupplung der Bausteine.....	36
3.1.3.	Naturstoffsynthese via neuem Meldrumsäureylid	39
3.2.	Beiträge zur Synthese von Discodermid	40
3.2.1.	Synthese via polymergebundenem Ph ₃ PCCO.....	40
3.2.2.	Synthese via β-Ketothioester Zwischenstufe	43
3.2.3.	Synthese des monocarbozyklischen Discodermid Modells.....	46
3.2.4.	Synthese eines erweiterten monocarbozyklischen Modells.....	51
3.2.5.	Synthese eines 5/5/6-Carbozyklus des Discodermid-Typs	54
4.	Ausblick	65
4.1.	Optimierung der trizyklischen Keton Synthese	65
4.2.	Fortsetzung der Synthese des polyzyklischen PTM-Modells	66
5.	Zusammenfassung	68
5.1.	Tetramsäuresynthese via neuartigem Meldrumsäureacylylid	68

5.2.	Beiträge zur Synthese eines Discodermidmodells	70
5.2.1.	Synthese eines monocarbozyklischen Discodermidmodells	70
5.2.2.	Synthese eines 5/5/6-Carbozyklus des Discodermid-Typs	71
6.	Summary	73
6.1.	Tetramic acid synthesis via new meldrum´s acid acyl ylide	73
6.2.	Contributions to the synthesis of a discodermide model	75
6.2.1.	Synthesis of a monocarbocyclic discodermide model.....	75
6.2.2.	Synthesis of a 5/5/6-Carbocycle of the discodermide type	76
7.	Experimenteller Teil	78
7.1.	Materialien und Methoden	78
7.2.	Synthesevorschriften	80
7.2.1.	Tetramsäuresynthese via Meldrumsäureylid	80
7.2.2.	Synthese eines monocarbozyklischen Discodermid Modells.....	103
7.2.3.	Synthese eines 5/5/6-Carbozyklus des Discodermid-Typs	144
8.	Literaturverzeichnis.....	168
9.	Danksagung.....	176
10.	(Eidesstattliche) Versicherung und Erklärungen	178

I. Abkürzungsverzeichnis

δ	chemische Verschiebung
ΔT	unter Rückfluss erhitzen
λ	Wellenlänge
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
18-c-6	[18]-Krone-6
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Abb.	Abbildung
<i>abs.</i>	absolutiert
Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
Alloc	Allyloxycarbonyl
Äquiv.	Äquivalent(e)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
brsm.	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
d	Dublett (NMR)
dd	Dupliziertes Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCU	Dicyclohexylharnstoff
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin

DMB	2,4-Dimethoxybenzyl
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i>
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>
ESI	<i>electron spray ionization</i>
Et	Ethyl
<i>et. al.</i>	<i>et alii</i>
FT	Fourier-Transformation
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HSAF	<i>heat-stable antifungal factor</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBCF	Isobutylchloroformiat
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IPCF	Isopropenylchloroformat
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDC	Lacey-Dieckmann Zyklisierung
m	Multipllett (NMR), <i>medium</i> (IR)

M	Molarität
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MIC	minimale Hemm-Konzentration
MS	Molsieb
MTPA	<i>α</i> -Methoxy- <i>α</i> -trifluoromethylphenylacetic acid
n.b.	nicht bestimmt
<i>n</i>	normal
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanz
Ns	Nitrobenzylsulfonyl
<i>p</i>	para
<i>p.a.</i>	<i>pro analysi</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
PS	Polystyrol
PTM	Polyzyklische Tetransäure-Makrolactam
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
RAMP	(<i>R</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor

RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR), <i>strong</i> (IR)
SAMP	(S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
Smp	Schmelzpunkt
sxt	Sextett (NMR)
<i>t</i>	<i>tert.</i>
t	Triplett (NMR)
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluoromethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
Tos	Toluolsulfonyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
UV	Ultraviolett
w	<i>weak</i> (IR)

1. Allgemeiner Teil

1.1. 3-Acyltetramsäuren

1.1.1. Struktur und Tautomerie

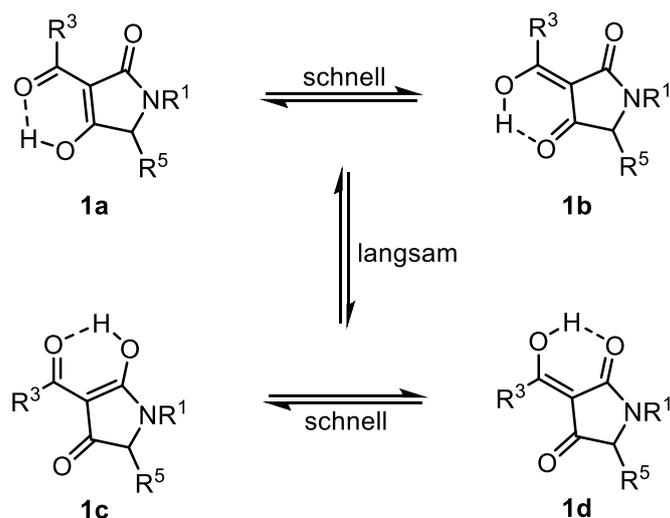
Strukturell betrachtet handelt es sich bei der Tetramsäureeinheit um das Pyrrolidin-2,4-dion-Motiv. Dieses kommt in zahlreichen Naturstoffen vor und ist oft an der C-3-Position acyliert, wodurch mehrere tautomere Formen möglich sind (Schema 1).

Es können zwei Enolformen unterschieden werden:

- Die Endo-Enolformen **1a** bzw. **1c** tragen die Hydroxyfunktion innerhalb des Tetramsäurerings und werden über eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zur Carbonylfunktion der C-3-Seitenkette stabilisiert.
- Die Exo-Enolformen **1b** bzw. **1d** tragen die Hydroxyfunktion außerhalb des Tetramsäurerings und werden über eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zur C-2-Carbonylgruppe (**1d**) oder C-4-Carbonylgruppe (**1b**) stabilisiert.

Zusätzlich können zwei Tautomerenpaare unterschieden werden:

- Die internen Tautomerenpaare **1a** ↔ **1b** und **1c** ↔ **1d** können per Protonentransfer über die intramolekulare Wasserstoffbrücke schnell ineinander umgewandelt werden.
- Die externen Tautomerenpaare **1ab** ↔ **1cd** können durch die Rotation des Acylrestes wesentlich langsamer ineinander konvertiert werden.



Schema 1: Tautomere Formen von 3-Acyltetramsäuren **1a-d**. [1-3]

Durch die NMR- und Röntgenkristallstrukturanalysen von Steyn und Wessels^[1-2] konnten Erkenntnisse über die Stabilität der verschiedenen tautomeren Formen gewonnen werden. So konnte gezeigt werden, dass die Exo-Enolformen **2b/2d** stabiler sind als die Endo-Enolformen **2a/2c** und von den Exo-Enolformen, die stabiler ist, die eine Wasserstoffbrückenbindung zum Lactam ausbildet (**2d**). Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte das Verhältnis von 3-Acetyl-5-isopropylpyrrolidin-2,4-dion (**2**) in Lösung mit 5:16:0:79 bestimmt werden. Des Weiteren konnte die Röntgenkristallstruktur der Exo-Enolform mit der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zum Lactam **2d** gemessen werden (Abb. 1).

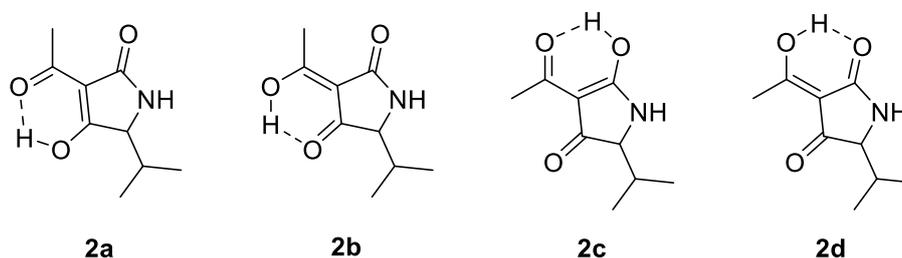


Abbildung 1: Tautomere Formen der Tetramsäure **2**.^[1-2]

Außerdem konnten die spektroskopischen und quantenmechanischen Studien von Lakhvich *et al.*^[3] bestätigen, dass die Exo-Enolformen der Tetram- bzw. Tetronsäuren **3b/3d** und von diesen diejenige, die die Wasserstoffbrücke zum Lactam- bzw. Lactonsauerstoff ausbildet (**3d**) die stabilsten Formen sind (Abb. 2).

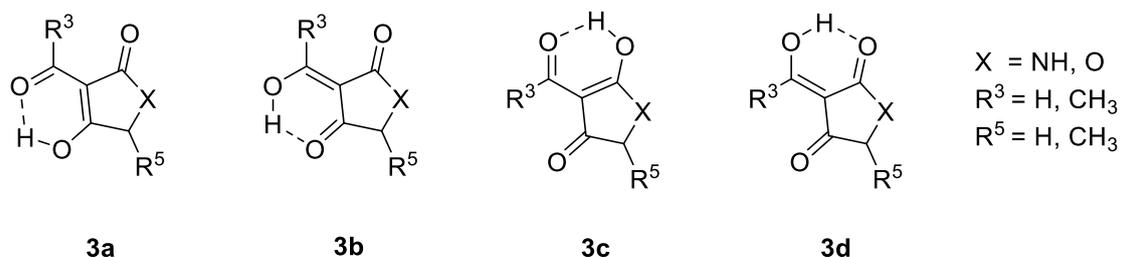


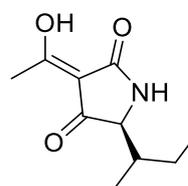
Abbildung 2: Tautomere Formen von Tetram- und Tetronsäuren **3**.^[3]

1.1.2. Vorkommen und Aktivität natürlicher 3-Acyltetramsäuren

Naturstoffe mit dem 3-Acyltetramsäuremotiv werden vor allem aus Bakterien und Pilzen, aber auch aus marinen Schwämmen isoliert und sind aufgrund ihrer weitreichenden biologischen Aktivität besonders interessant. Ihre Aktivität reicht von Zytotoxizität über Fungizität bis hin zu antibakterieller oder herbizider Wirkung.^[4-8] Um diese Vielfalt zu verdeutlichen, wird im Folgenden eine Auswahl verschiedener Naturstoffe genauer betrachtet.

Tenuazonsäure

Der älteste und wohl einfachste Naturstoff mit einem 3-Acyltetramsäure Strukturmotiv ist die Tenuazonsäure (**4**, Abb. 3). Diese wurde 1957 von Thomas *et al.* aus dem Kulturfiltrat von *Alternaria tenuis* isoliert.^[4] Dieser von L-Isoleucin abgeleitete Naturstoff zeigt geringfügige antibakterielle Aktivität und hemmt eine Vielzahl an Viren:^[5]



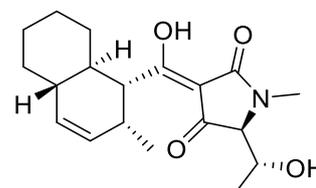
Tenuazonsäure (4)

Abbildung 3: Struktur von Tenuazonsäure (**4**).

- Poliovirus MEF-1 ($IC_{50} = 500 \mu\text{g/mL}$),
- ECHO-9 ($IC_{50} = 500 \mu\text{g/mL}$),
- Parainfluenza-3 ($IC_{50} = 500 \mu\text{g/mL}$),
- *Vaccinia* ($IC_{50} = 500 \mu\text{g/mL}$),
- *Herpes simplex* HF ($IC_{50} = 160 \mu\text{g/mL}$);

Methiosetin

Bei Methiosetin (**5**, Abb. 4) handelt es sich um eine von Threonin abgeleitete Decalinoyltetramsäure, die 2012 von Herath *et al.* aus dem tropischen Rußpilz *Capnodium* sp. isoliert wurde.^[6] Dieser Naturstoff zeigt antibakterielle Wirkung gegenüber *Staphylococcus aureus* (MIC = 256 $\mu\text{g/mL}$) und *Haemophilus influenzae* (MIC = 32 $\mu\text{g/mL}$).



Methiosetin (5)

Abbildung 4: Struktur von Methiosetin (**5**).

Aurantosid A/B

Bei den beiden von Asparagin abgeleiteten Naturstoffen Aurantosid A/B (**6a/6b**, Abb. 5) handelt es sich um *N*-glycosidische 3-Acyltetramsäuren, die 1991 von Matsunaga *et al.* aus dem marinen Schwamm *Theonella sp.* als orange, amorphe Pulver isoliert wurden.^[7] Sowohl

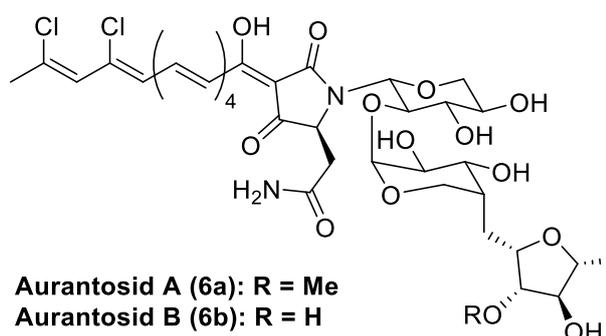


Abbildung 4: Struktur von Aurantosid A (**6a**) und B (**6b**).

Aurantosid A als auch B sind aktiv gegen P388 (**6a**: IC₅₀ = 1.8 µg/mL; **6b**: IC₅₀ = 3.2 µg/mL) und L1210 Leukämiezellen (**6a**: IC₅₀ = 3.4 µg/mL; **6b**: IC₅₀ = 3.3 µg/mL).

Alteramid A

Alteramid A (**7**, Abb. 6) gehört zu den makrozyklischen Tetramsäuren und konnte 1992 von Kobayashi *et al.* aus den symbiotischen Bakterium *Alteromonas sp.* des marinen Schwamms *Halichondria okadai* isoliert werden.^[8] Der Naturstoff zeigte zytotoxische Aktivität gegenüber P388 Leukämiezellen (IC₅₀ = 0.1 µg/mL), Lymphom L1210 Zellen (IC₅₀ = 1.7 µg/mL) und Human epidermoid carcinoma KB Zellen (IC₅₀ = 5.0 µg/mL).

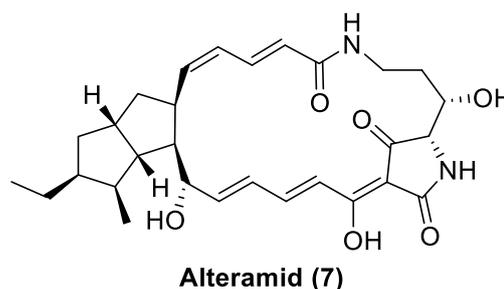


Abbildung 6: Struktur von Alteramid A (**7**).

Fuligorubin A

Die *N*-methylierte Polyenoiltetramsäure Fuligorubin A (**8**, Abb.7) konnte von Steglich *et al.* 1989 aus *fuligo septica* extrahiert werden.^[9] Die Pentaen-seitenkette dient dem von Glutaminsäure abgeleiteten Naturstoff Fuligorubin A (**8**) als Chromophor und ist für die gelbe Farbe des Schleimpilzes verantwortlich.^[10]

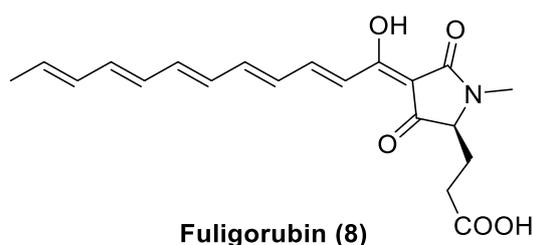
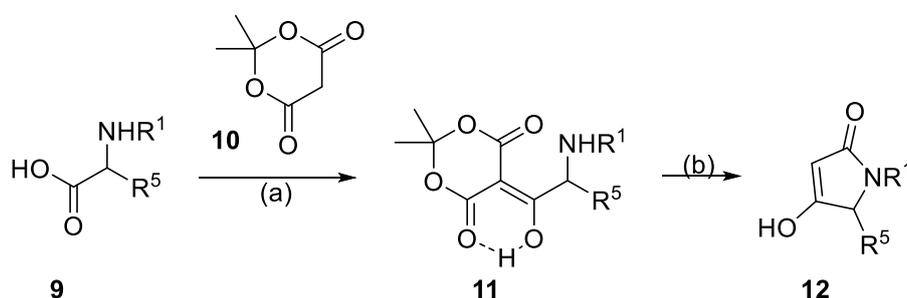


Abbildung 7: Struktur von Fuligorubin A (**8**).

1.1.3. Synthese von 3*H*- und 3-Acyltetramsäuren

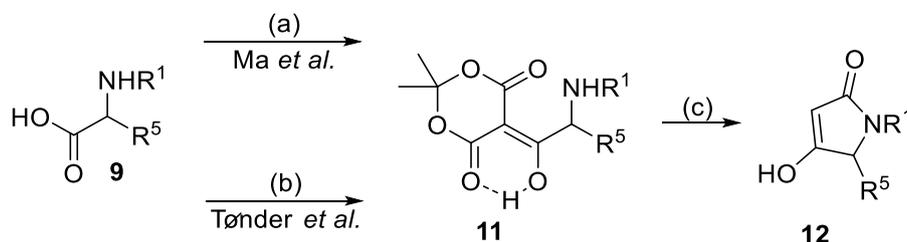
1.1.3.1. Synthese von 3*H*-Tetramsäuren

Eine gängige Möglichkeit zur Synthese von *N*-geschützten 3*H*-Tetramsäuren ist die von Jouin *et al.*^[11] entwickelte „Meldrumsäuremethode“. Im ersten Reaktionsschritt wird Meldrumsäure (**10**) mit einer *N*-geschützten, Aminosäure **9** zum Meldrumsäureaddukt **11** umgesetzt. Dieses wird anschließend gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Dabei wird Aceton und CO₂ abgespalten und der Fünfring zu den *N*-geschützten 3*H*-Tetramsäuren **12** geschlossen (Schema 2).



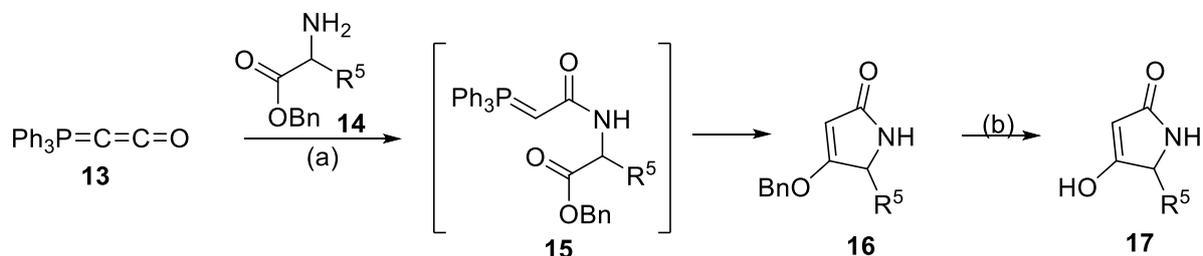
Schema 2: Synthese der Tetramsäuren **12** nach Jouin *et al.*;^[11]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) IPCF, DMAP, CH₂Cl₂, -5 °C, 2h; (b) EtOAc/MeCN/MeOH, ΔT, 15 min.

Die zuvor beschriebene Methode wurde von Ma *et al.*^[12] aufgegriffen und weiterentwickelt. Dabei wurde das im ersten Reaktionsschritt verwendete Aktivierungsreagenz IPCF durch das wesentlich kostengünstigere DCC ersetzt. Alternativ dazu verwendeten Tønder *et al.*^[13] EDC·HCl, um die *N*-geschützte Aminosäure zu aktivieren. Das entstehende Harnstoffderivat kann wesentlich leichter von dem Reaktionsprodukt abgetrennt werden als das bei der DCC-Variante anfallende DCU (Schema 3).



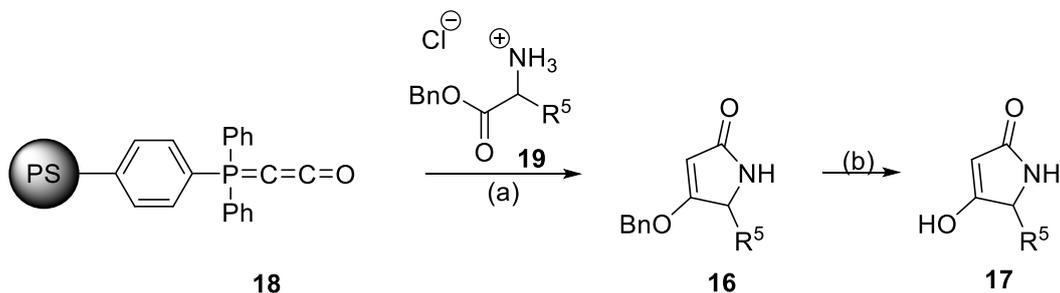
Schema 3: Angepasste Synthesen von Tetramsäuren **12** nach Ma *et al.*^[12] und Tønder *et al.*;^[13]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 3h; (b) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, über Nacht; (c) EtOAc oder MeOH, ΔT, 30 min.

Eine weitere Möglichkeit 3*H*-Tetramsäuren zu synthetisieren gelang Schobert *et al.*^[14] durch den Einsatz des kumulierten Ylids **13**. Zunächst wird Ph₃PCCO (**13**) mit dem Aminoester **14** umgesetzt, dabei entsteht ein Wittig-aktives Acylylid **15**, welches anschließend intramolekular den Tetramsäurering schließt (Schema 4).



Schema 4: Synthese der Tetramsäuren **17** nach Schobert *et al.*^[14]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) PhCO₂H (kat.), THF, ΔT, 16h; (b) H₂ (1 bar), Pd/C (5 Massenprozent), MeOH, RT, 1h.

Analog zu der zuvor gezeigten Methode kann festphasengebundenes Ylid **18** für die Tetramsäuresynthese eingesetzt werden.^[15-16] Das hat den Vorteil, dass das im Laufe der Reaktion entstehende Ph₃P=O an der Festphase gebunden bleibt und somit leicht aus der Reaktion entfernt werden kann (Schema 5).

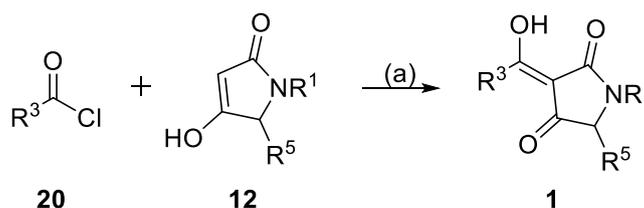


Schema 5: Festphasensynthese der Tetramsäuren **17** nach Schobert *et al.*^[15-16]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) THF, 60 °C, 14h; (b) H₂ (1 bar), Pd/C (5 Massenprozent), MeOH, RT, 2h.

1.1.3.2. 3-Acylierung von 3H-Tetramsäuren

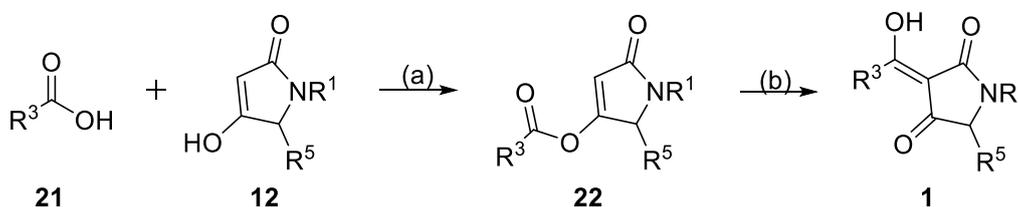
Viele Naturstoffe, die ein Tetramsäuremotiv enthalten, sind in C-3-Position acyliert. Eine Möglichkeit diese Naturstoffe zu synthetisieren ist es, zunächst den Tetramsäurering über eine der zuvor beschriebenen Methoden aufzubauen und im Anschluss die Tetramsäure in C-3-Position zu acylieren.

Jones *et al.*^[17] setzten Carbonsäurechloride **20** mit 3H-Tetramsäuren **12** direkt zu den entsprechenden 3-Acyltetramsäuren **1** um (Schema 6).



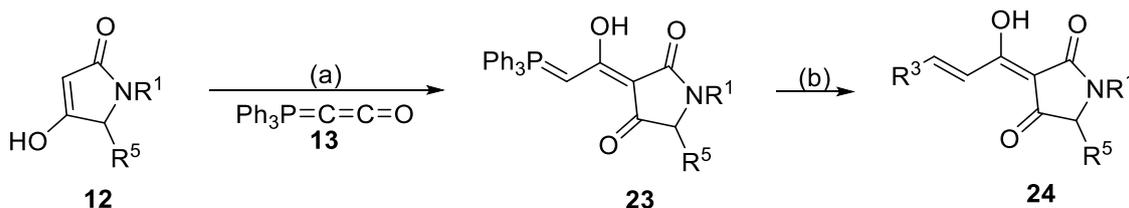
Schema 6: Synthese der 3-Acyltetramsäuren **1** nach Jones *et al.*^[17]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ΔT , 10 h.

Alternativ dazu gelang es Yoshii und Yoda *et al.*, über eine Carbon- und Tetramsäure **21** bzw. **12** eine 4-O-Acyltetramsäure **22** aufzubauen und diese zur 3-Acyltetramsäure **1** umzulagern (Schema 7).



Schema 7: Synthese der 3-Acyltetramsäuren **1** nach Yoshii *et al.* bzw. Yoda *et al.*^[18-20]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; (b) DMAP, NEt_3 , CaCl_2 , CH_2Cl_2 , RT.

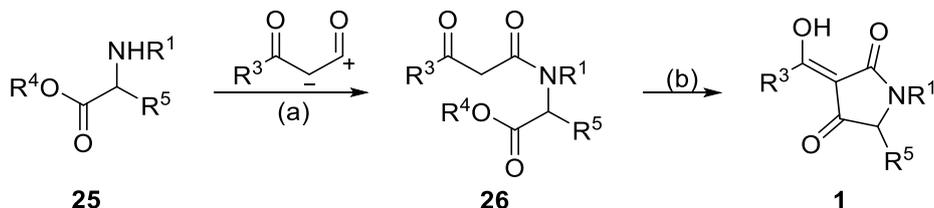
Schobert *et al.* konnten das kumulierte Ylid **13** für die Acylierung von Tetramsäuren **24** verwenden. Dabei entsteht ein Tetramsäureylid **23**, womit flexibel auf später Stufe per Wittigreaktion in der C-3-Seitenkette verschiedene Reste eingefügt werden können (Schema 8).



Schema 8: Synthese der 3-Acyltetramsäuren **24** nach Schobert *et al.*^[21]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) THF, ΔT , 16 h; (b) 1. KO^tBu , THF, ΔT , 20 min; 2. R^3CHO , THF, ΔT , 6 h.

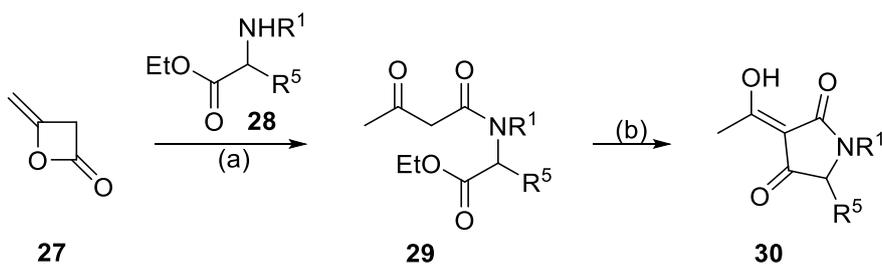
1.1.3.3. Direkte Synthese von 3-Acyltetramsäuren

Eine weit verbreitete Möglichkeit 3-Acyltetramsäuren **1** zu synthetisieren ist über eine β -Ketoamidzwischenstufe **26**. Dabei reagiert ein Aminoester **25** mit einem β -Ketoesteranalogon zum β -Ketoamid **26**. Dieses wird im Anschluss basisch zur Tetramsäure **1** zyklisiert (Schema 9).



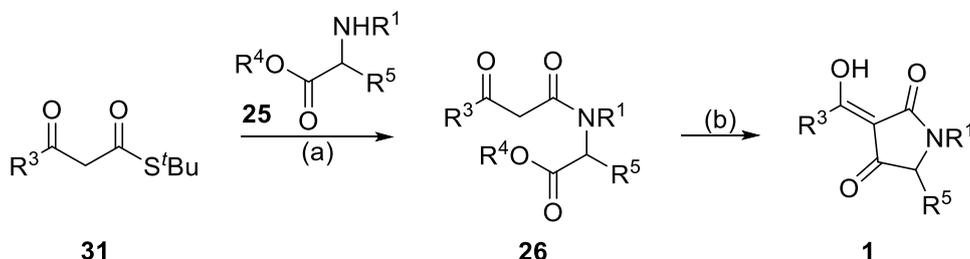
Schema 9: Synthese der Tetramsäuren **1** via β -Ketoesteranalogon **26**.

Lacey *et al.*^[22] gingen dabei von Diketen (**27**) aus, welches mit verschiedenen Aminosäureethylestern **28** zu Acetoacetamiden **29** reagierte. Die Zyklisierung zu den Tetramsäuren **30** erfolgte im Anschluss mit NaOEt in EtOH/Benzol (Schema 10).



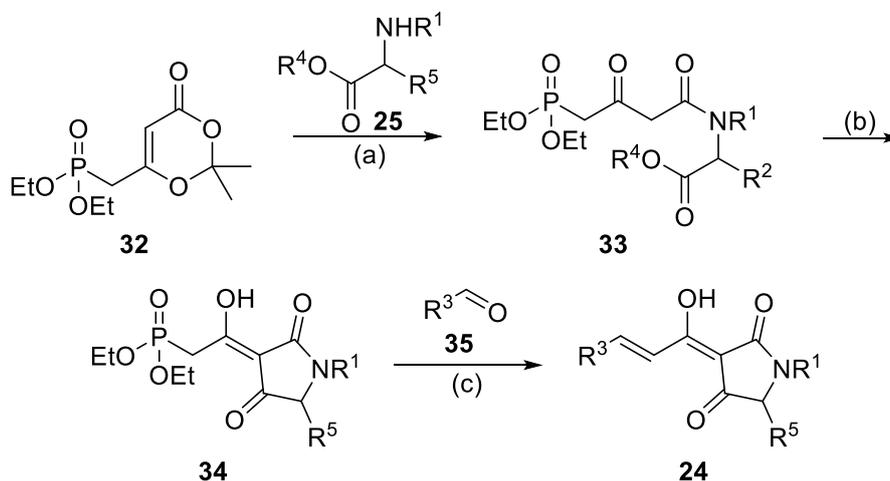
Schema 10 Synthese der 3-Acyltetramsäuren **30** nach und Lacey *et al.*^[22]
Reagenzien und Bedingungen: (a) NaOEt, EtOH, RT, 1 h; (b) NaOMe, Benzol, ΔT , 3 h.

Im Gegensatz zu Lacey *et al.* wurde von Ley *et al.*^[23-25] ein β -Ketothioester **31** als Ausgangsstoff verwendet. Dieser reagierte analog mit Aminoester **25** zum β -Ketoamid **26**, welches dann zu Tetramsäure **1** zyklisiert wurde (Schema 11).



Schema 11: Synthese der 3-Acyltetramsäuren **1** nach Ley *et al.*^[23-25]
Reagenzien und Bedingungen: (a) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$, THF, NEt_3 , 0°C , 2 h; (b) NaOMe, MeOH, RT, 10 min.

Die Arbeitsgruppe um Boeckman *et al.* nutzte das von Meldrumsäure abgeleitete Phosphonat **32** als β -Ketoesteranalogon. Daraus entsteht mit Aminoester **25** ein β -Ketoamid **33** welches zur 3-Acyltetramsäure **34** zyklisiert. Diese trägt in der C-3-Seitenkette eine Phosphonatgruppe, welche es ermöglicht die Tetramsäure **34** nach der Zyklisierung noch flexibel zu derivatisieren (Schema 12).



Schema 12: Synthese der 3-Acyltetramsäuren **24** nach Boeckman *et al.*;^[26-27]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) PPTS, THF, Δ T; (b) NaOMe, MeOH/Toluol, RT, 12h; (c) LDA, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0.5 h \rightarrow RT, 12h.

1.2. Polyzyklische Tetransäure-Makrolactame

1.2.1. Struktur natürlicher PTMs

Bis auf wenige Ausnahmen lässt sich die Grundstruktur der polyzyklischen Tetransäure-Makrolactame (PTM) aus drei verschiedenen Bestandteilen aufbauen (vgl. Abb. 8):

- Eine von Ornithin oder β -Hydroxyornithin abgeleitete 3-Acyltetransäureeinheit (rot);
- Ein mehrfach ungesättigtes makrozyklisches Lactam, welches über C-3 und C-5 mit der Tetransäure verknüpft ist (grün/rot);
- Ein an das makrozyklische Lactam anelliertes trizyklisches A/B/C-Ringsystem bestehend aus 5- und 6-Ringen oder ein bizyklisches A/B-Ringsystem bestehend aus 5-Ringen (blau);

Strukturell können eine Vielzahl an PTM durch ihr polyzyklisches Ringssystem in drei Kategorien eingeteilt werden (vgl. Abb. 8):

- PTM mit 5/6/5-Ringsystem wie Clifednamid A (**35**), Capsimycin, Ikarugamycin etc.
- PTM mit 5/5/6-Ringsystem wie Pactamid A (**36**), Discodermid, HSAF etc.
- PTM mit 5/5-Ringsystem wie Geodin A (**37**), Cylindramid, Aburatubolactam etc.

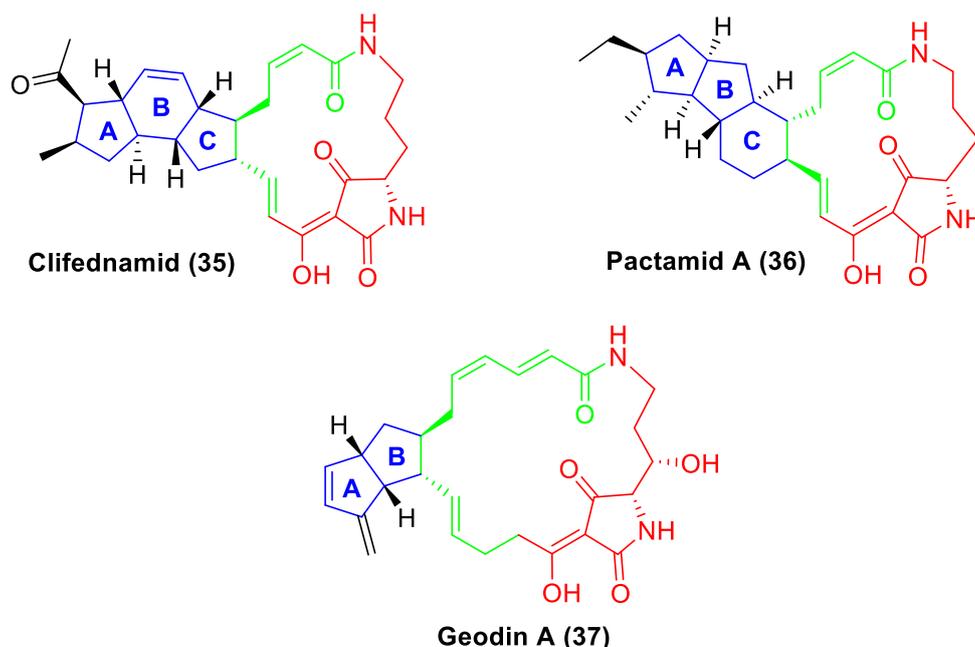


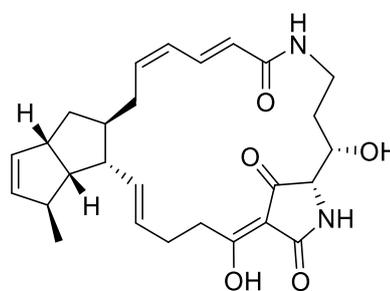
Abbildung 5: Struktur von Clifednamid A (**35**), Pactamid A (**36**) und Geodin A (**37**).

1.2.2. Vorkommen und Aktivität natürlicher PTMs

PTM konnten bisher vor allem aus diversen Bakterien und marinen Schwämmen isoliert werden. Die biologische Aktivität der PTM ist sehr vielfältig und reicht unter anderem von antibakterieller Wirkung über Zytotoxizität bis Fungizität.^[28-30] Wegen der unterschiedlichen Herkunft, Aktivität und ihrer strukturellen Diversität werden im Folgenden exemplarisch zum einen die Vertreter genauer betrachtet, von denen eine Totalsynthese erfolgreich erarbeitet wurde^[31-36] und zum anderen Discodermid, da dieser Naturstoff von der Arbeitsgruppe Schobert *et al.* bearbeitet wurde.^[37-38]

Cylindramid

Cylindramid (**38**, Abb. 9) wurde 1993 von Fusetani *et al.* vor der Küste Japans aus dem marinen Schwamm *Halichondria cylindrata* isoliert.^[28] Der Naturstoff zeigte zytotoxische Eigenschaften gegenüber B16 Melanomzellen ($IC_{50} = 0.8 \mu\text{g/mL}$). Trotz der strukturellen Komplexität konnten sowohl Laschat *et al.* 2005/2006^[31-32] als auch Phillips *et al.* 2006^[33] verschiedene Totalsynthesen für Cylindramid (**38**) veröffentlichen.

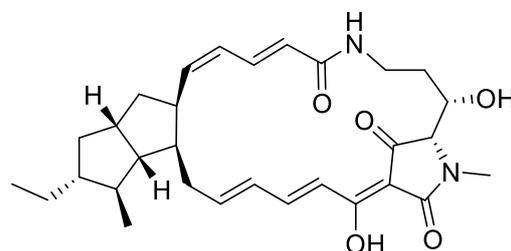


Cylindramid (38)

Abbildung 6: Struktur von Cylindramid (**38**).

Aburatubolactam A

Aburatubolactam A (**39**, Abb. 10) wurde 1996 von Uemura *et al.* aus der Kulturbrühe von *Streptomyces sp.*, SCRC-A20 isoliert.^[29] Erste Untersuchungen der biologischen Aktivität zeigten eine Inhibierung der Bildung von Superoxidanionen durch humane Immunzellen. Phillips *et al.* entwickelten noch im selben Jahr eine Totalsynthese des Naturstoffs.^[34]



Aburatubolactam A (39)

Abbildung 7: Struktur von Aburatubolactam A (**39**).

Ikarugamycin

Ikarugamycin (**40**, Abb. 11) wurde 1972 von Jomon *et al.* aus *Streptomyces phaeochromogenes* var. *Ikaruganensis* Sakai aus Ikarugamachi, Präfektur Nara, Japan, als kristalline farblose Nadeln isoliert.^[30]

Boeckman *et al.* konnten 1989^[35] und Paquette *et al.* 1990^[36] verschiedene Total-

synthesen für den Naturstoff veröffentlichen. Ikarugamycin (**40**) zeigte ein breites Spektrum an biologischer Aktivität:

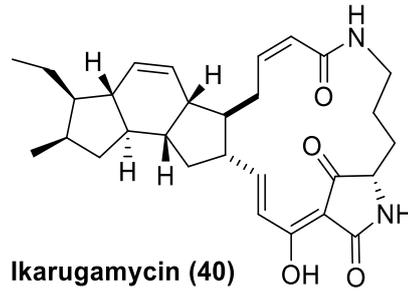


Abbildung 8: Struktur von Ikarugamycin (**40**).

- Antibakterielle Wirkung:
- MRSA (MIC 2-4 µg/mL)
 - *Arthrobacter aureus* (MIC = 0.3 µg/mL),
 - *Arthrobacter pascens* (MIC = 0.1 µg/mL),
 - *Arthrobacter globiformis* (MIC = 0.1 µg/mL),
 - *Bacillus subtilis* (MIC = 1 µg/mL),
 - *Staphylococcus aureus* (MIC = 1 µg/mL),
- Fungizität:
- *Candida albicans* (MIC = 4.0 µg/mL)
 - *A. fumigatus* (MIC = 4-8 µg/mL)
- Antiprotozoale Wirkung:
- *Trichomonas vaginalis* (MIC = 0.3-1.25 µg/mL),
 - *Tetrahymena pyriformis* W (MIC = 1.0 µg/mL),
 - *Entamoeba histolytica* (MIC = 2-10 µg/mL);
- Zytotoxizität:
- MCF-7 (IC₅₀ = 0.22 µg/mL),
 - Hep G2 (IC₅₀ = 5.8 µg/mL),
 - HMO 2 (IC₅₀ = 0.28 µg/mL),
 - Huh 7 (IC₅₀ = 2.7 µg/mL),
 - PANC-1 (IC₅₀ = 0.6 µg/mL),
 - HL-60 (IC₅₀ = 1.05 µg/mL);

Discodermid

Der Naturstoff Discodermid (**41**) konnte 1991 von Gunasekera *et al.* aus dem karibischen Tiefseeschwamm *Discodermia dissoluta* (Abb. 12) isoliert werden.^[39] Außerdem konnte dessen Struktur durch Spektroskopie (v.a. NMR) größtenteils aufgeklärt werden. Nur die Konfiguration der Hydroxygruppe bleibt bisher ungeklärt.

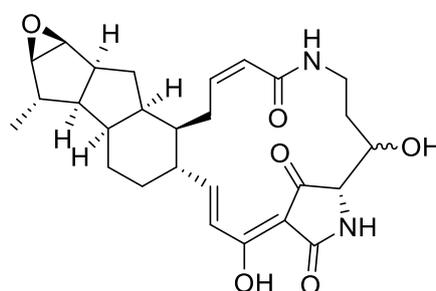


Abbildung 9: Tiefseeschwamm *Discodermia dissoluta*^[40]

Strukturell gesehen handelt es sich bei Discodermid (**41**) um ein polyzyklisches Tetransäure-Makrolactam mit einem tricarbozyklischen 5/5/6-Ringmotiv. Erste Messungen der biologischen Aktivität ergaben, dass Discodermid (**41**) sowohl zytotoxisch als auch antifungal wirkt:

- Inhibierung der *in vitro* Proliferation von P388 Leukämiezellen ($IC_{50} = 0.3 \mu\text{g/mL}$)
- Inhibierung des Wachstums von *Candida albicans* ($MIC = 12.5 \mu\text{g/mL}$)

Eine Totalsynthese von Discodermid (**41**) ist für Synthesechemiker von besonderem Interesse, da so die Konfiguration des sekundären Alkohols eindeutig bestimmt werden und damit die Struktur des Naturstoffs vollständig aufgeklärt werden könnte. Außerdem ist bisher noch keine Synthese eines PTMs mit einem tricarbozyklischen 5/5/6-Ringsystem bekannt und stellt somit eine Neuheit dar.



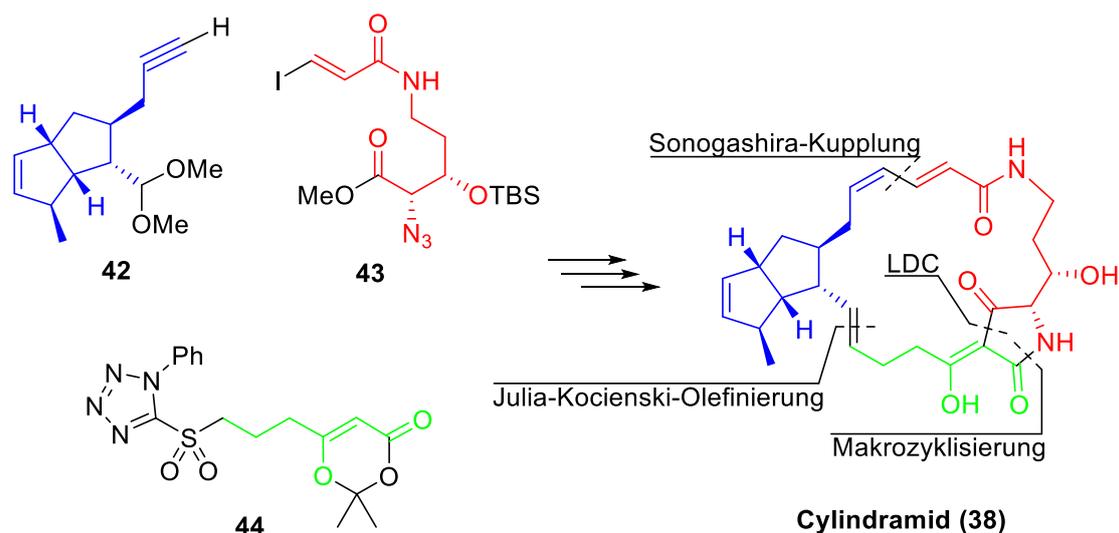
Discodermid (41)

Abbildung 10: Struktur des Naturstoffs Discodermid (**41**)

1.2.3. Synthese natürlicher PTM

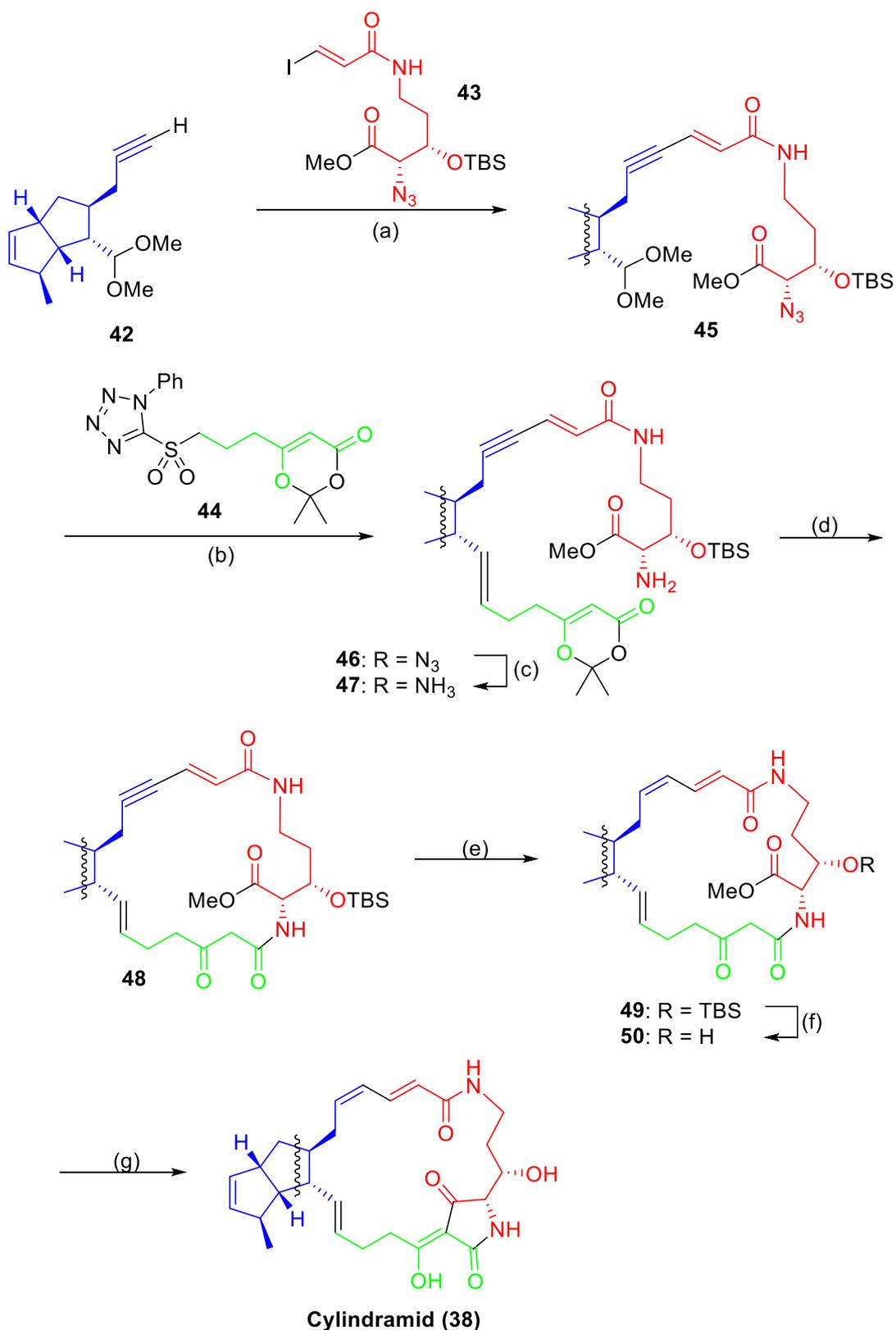
1.2.3.1. Synthese von Cylindramid nach Laschat *et al.*

Laschat *et al.* gelang es, 2005 das PTM Cylindramid (**38**) zu synthetisieren.^[31-32] Die zentralen Intermediate dieser Synthese waren der bicyklische Baustein **42**, die Ornithinkomponente **43** und Tetrazolsulfon **44** (Schema 17).



Schema 13: Zentrale Intermediate der Cylindramidsynthese nach Laschat *et al.*^[31-32]

Die Kupplung der zentralen Intermediate begann mit einer Sonogashira-Kupplung von Alkin **42** und Vinyljodid **43**. Anschließend wurde die Aldehydfunktion von Verbindung **45** entschützt, um in einer Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Tetrazolsulfon **44** gekuppelt zu werden. Nach Staudingerreaktion wurde der Ringschluss zum Makrozyklus **48** durchgeführt. Die Dreifachbindung wurde unter Lindlar-Bedingungen zur Doppelbindung hydriert. Der TBS-geschützte Alkohol wurde entschützt und zur Tetramsäure geschlossen. Damit konnte der Naturstoff **38** mit einer Gesamtausbeute von 0.5% über 18 Stufen ausgehend von Cycloocta-1,5-dien erstmals synthetisiert werden (Schema 18).

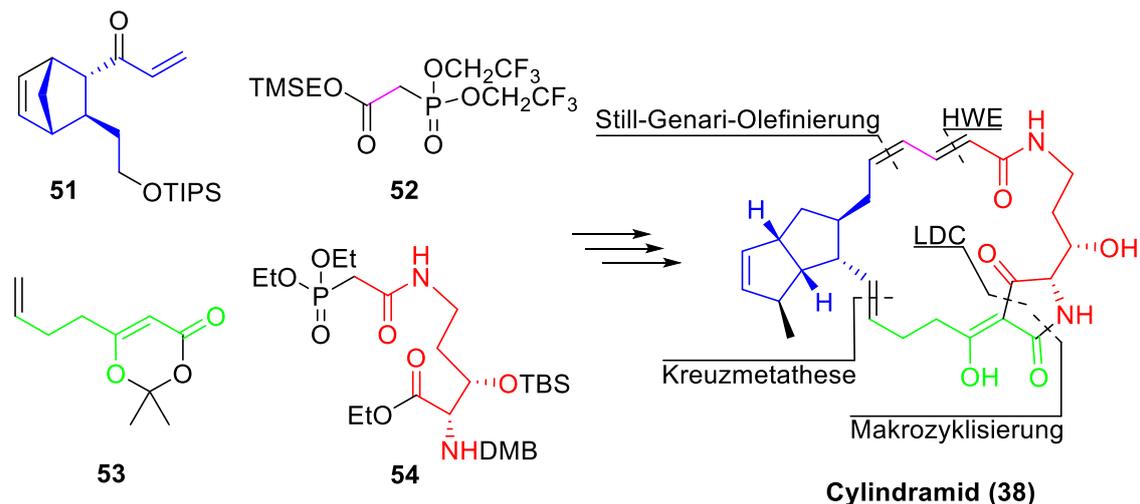


Schema 14: Synthese von Cylindramid 38) nach Laschat *et al.*;[31-32]

Reagenzien und Bedingungen: (a) [Pd(PPh₃)₄], CuI, NEt₃, THF, RT, 1h, 91%; (b) 1. PPTS, Aceton, H₂O, ΔT, 3h; 2. NaHMDS, DME, -55 °C, 1h; 3. -55 °C → RT, 53%, (c) PPh₃, THF, H₂O, RT, 24h; (d) Toluol, 2.5x10⁻⁴ M, ΔT, 7h, 82%; (e) H₂, Pd/BaSO₄, Quinolin, MeOH, 51%; (f) HF/MeCN, RT, 2h, 96%; (g) NaOMe, 55 °C, 1.5h, 79%.

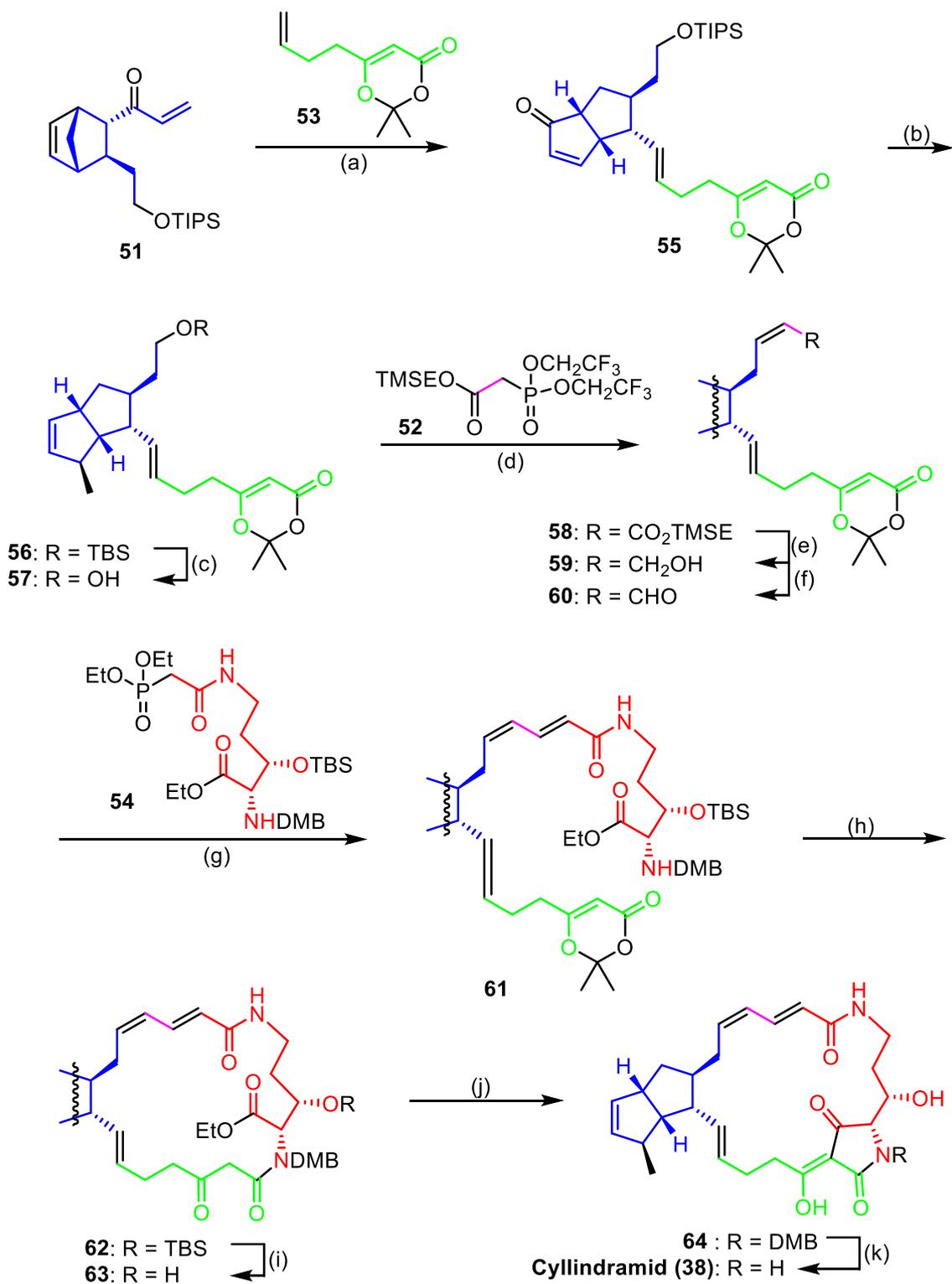
1.2.3.2. Synthese von Cylindramid nach Phillips *et al.*

Ein Jahr nach der Cylindramidsynthese von Laschat *et al.*^[31-32] veröffentlichten Phillips *et al.*^[33] ihre alternative Synthesestrategie. Die zentralen Intermediate dieser Synthese sind der überbrückte Zyklus **51**, der TMSE-Ester **52**, das von Meldrumsäure abgeleitete Olefin **53** und die Ornithinkomponente **54** (Schema 19).



Schema 15: Zentrale Intermediate der Cylindramidsynthese nach Phillips *et al.*^[33]

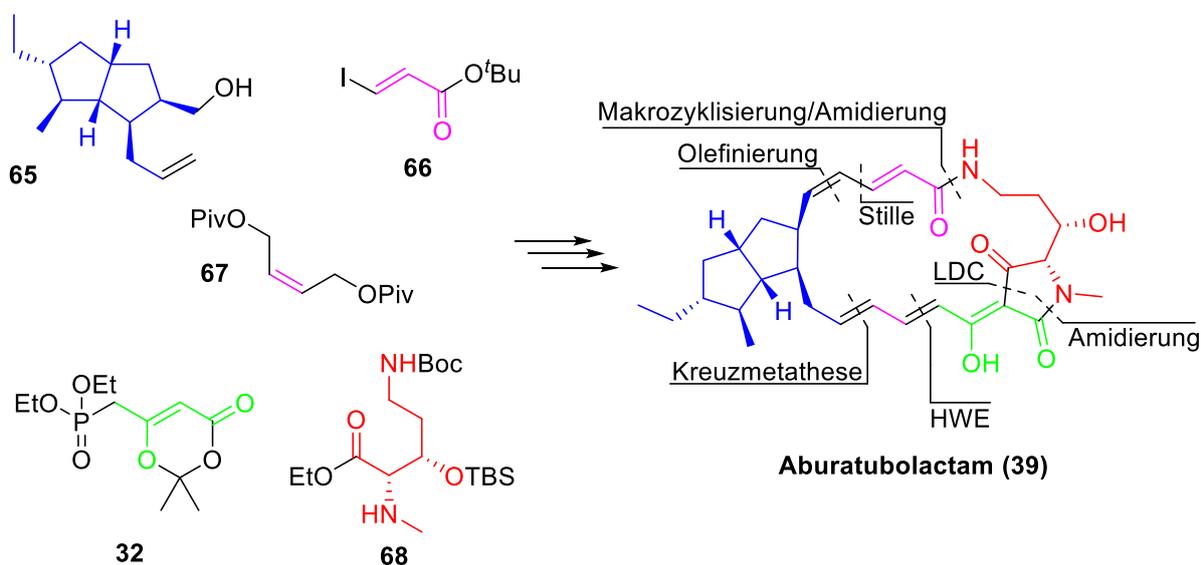
Zunächst wurde in einer Tandem-Ringöffnungs-Ringschluss-Kreuzmetathese der überbrückte Zyklus **51** und das Olefin **53** miteinander zum Bicyklus **55** gekuppelt. Im nächsten Syntheseschritt wurde methyliert und die Carbonylfunktion reduziert und eliminiert. Der TBS-geschützte Alkohol **56** wurde anschließend entschützt und in einer Still-Genari-Olefinierung zum TMSE-Ester **52** umgesetzt. Dieser wurde über zwei Stufen zunächst zum Alkohol **59** reduziert und dann zum Aldehyd **60** oxidiert. Dieser reagierte in einer HWE-Reaktion mit Ornithin-abgeleiteten Phosphonat **54** zum α,β -ungesättigten Amid **61**. Es folgte der Ringschluss zum Makrozyklus **62**, die Entschützung der Alkoholfunktion und der Tetramsäureringschluss via Lacey-Dieckmann-Zyklisierung. Im letzten Reaktionsschritt wurde die DMB-Schutzgruppe entfernt. Die Gesamtausbeute dieser Synthese beträgt 0.6% über 21 Stufen ausgehend von Acryloyloxazolidinon (Schema 20).


 Schema 16: Synthese von Cyllindramid (**38**) nach Phillips *et al.*:[33]

Reagenzien und Bedingungen: (a) Grubbs II Katalysator (10 Molprozent), CH₂Cl₂, ΔT, 59%; (b) 1. Me₂CuLi, Et₂O, -78 °C, 90%; 2. NaBH₄, MeOH, 0 °C; 3. Martin Sulfuran, CH₂Cl₂, 0 °C, 53% über zwei Stufen; (c) HF/Pyridin, THF, 86%; (d) 1. TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 4 Å MS; 2. KHMDS, 18-c-6, THF, -78 °C, 51% über zwei Stufen; (e) 1. TBAF, THF; 2. IBCF, NMM, THF, 0 °C; 3. NaBH₄, MeOH, H₂O, 50% über zwei Stufen; (f) DMP, CH₂Cl₂, quant.; (g) NaHMDS, THF, -78 °C → RT, 90%; (h) Toluol, ΔT, 65%; (i) HF, MeCN, 95%; (j) NaOMe, MeOH, 90%; (k) TFA, ΔT, 65%.

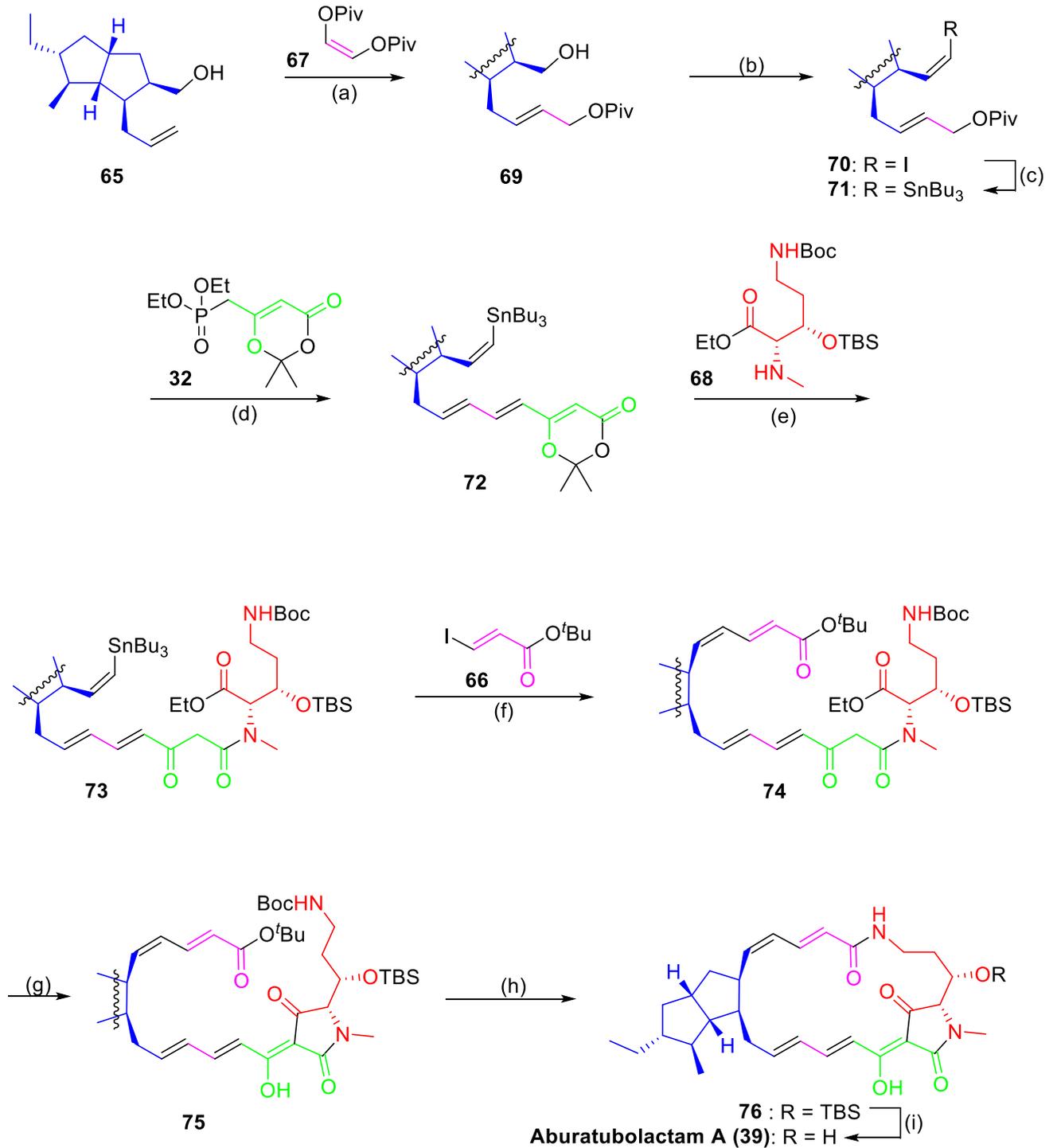
1.2.3.3. Synthese von Aburatubolactam A nach Phillips *et al.*

2008 gelang Phillips *et al.* die Erstsynthese von Aburatubolactam A (**39**).^[34] Die zentralen Intermediate sind der Bicyklus **65**, Iodid **66**, Olefin **67**, Phosphonat **32** und orthogonal geschützte Ornithinethylester **68** (Schema 21).



Schema 17: Zentrale Intermediate der Aburatubolactam A (**39**) Synthese nach Phillips *et al.*^[34]

Die Verknüpfung der zentralen Intermediate begann mit der Kreuzmetathese von Bicyklus **65** mit Olefin **67** zum Piv-geschützten Alkohol **69**. Die ungeschützte Hydroxyfunktion wurde über zwei Stufen mit DMP und $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2]^+\text{I}^-$ zum Iodid **70** umgesetzt. Dieses reagierte mit Bu_3SnCl zum Stannan **71**. Es wurde die geschützte Hydroxyfunktion entschützt, um anschließend mit DMP zum Aldehyd oxidiert zu werden. Dieser wurde in einer HWE-Reaktion zum Meldrumsäureaddukt **72** umgesetzt. Der orthogonal geschützte Ornithinethylester **68** wurde mit dem Meldrumsäureaddukt **72** zum Amid **73** gekuppelt. Es wurde nach Stille Iodid **66** mit Stannan **73** gekuppelt, um im Anschluss den Makrozyklus zum α,β -ungesättigten Amid **76** zu schließen. Im letzten Schritt wird die Hydroxyfunktion entschützt. Somit konnte der Naturstoff **39** mit einer Gesamtausbeute von 1% über 27 Stufen ausgehend von Hex-4-en-3-on synthetisiert werden (Schema 22).

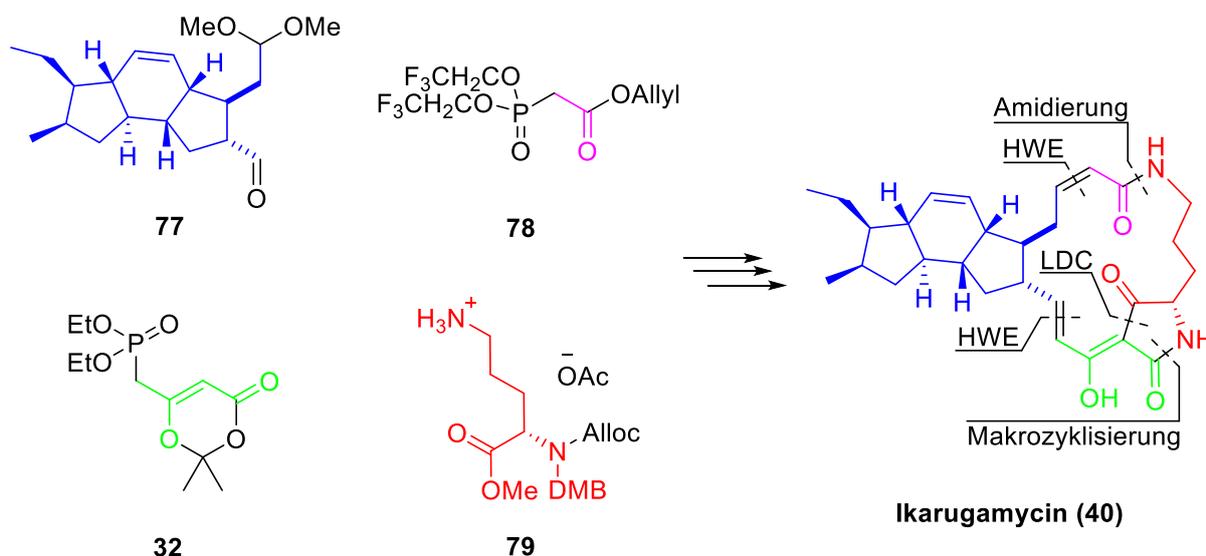


Schema 18: Synthese von Aburatubolactam A (**39**) nach Phillips *et al.*:^[34]

Reagenzien und Bedingungen: (a) Grubbs II Katalysator (10 Molprozent), CH₂Cl₂, 95%; (b) 1. DMP, CH₂Cl₂; 2. [Ph₃PCH₂]⁺I⁻, NaHMDS, THF, 82%; (c) ^tBuLi, Bu₃SnCl, THF, 85%; (d) 1. DMP, CH₂Cl₂; 2. KHMDS, THF, 60%; (e) Toluol, ΔT; (f) [Pd₂(dba)₃], Ph₃As, NMP; (g) NaOMe, MeOH, 50% über 3 Stufen; (h) 1. TFA, CH₂Cl₂; 2. DEPC, NEt₃, DMF, 0 °C; (i) HF, MeCN, 46% über drei Stufen.

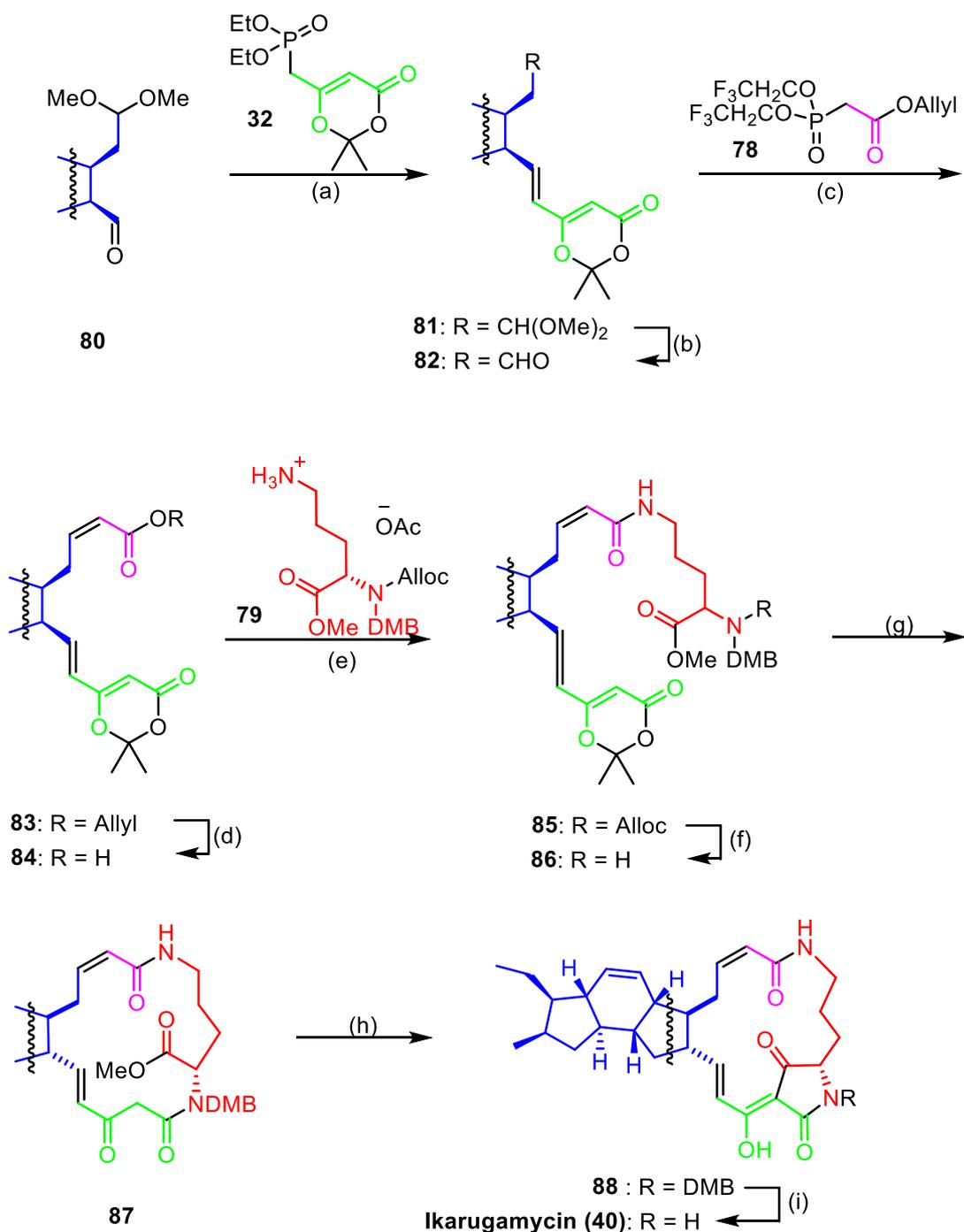
1.2.3.4. Synthese von Ikarugamycin nach Boeckman *et al.*

Boeckman *et al.* gelang 1989 die Erstsynthese von Ikarugamycin (**40**)^[35]. Dabei wurden der monogeschützte Bisaldehyd **77**, der Allylester **78**, das Phosphonat **32** und orthogonal geschützter Ornithinmethylester **79** als zentrale Intermediate genutzt (Schema 23).



Schema 19: Zentrale Intermediate der Ikarugamycinsynthese nach Boeckman *et al.*^[35]

Aldehyd **80** und Phosphonat **32** wurden in einer HWE-Reaktion umgesetzt, dabei bildete sich die *trans*-konfigurierte Doppelbindung von Acetonid **81** aus. Die Acetalfunktion wurde mit Amberlyst 15 entschützt und mit Phosphonat **78** in einer zweiten *cis*-selektiven Still-Gennari-Variante der HWE-Reaktion zum Allylester **83** umgesetzt. Dieser wurde zur Carbonsäure **84** umgesetzt, um mit dem orthogonal geschützten Ornithinmethylester **79** zum α,β -ungesättigten Amid **85** zu reagieren. Im Anschluss daran wurde die Aminofunktion der Ornithinkomponente Alloc-entschützt, um durch die Aminolyse des Acetonids den Makrozyklus zu schließen. Nach Lacey-Dieckmann-Zyklisierung zur Tetramsäure **88** wurde die letzte Schutzgruppe mit TFA entfernt, um den Naturstoff **40** mit einer Gesamtausbeute von 0.13% über 37 Stufen erstmal zu erhalten. Durch Verbesserungen an der Synthese des Aldehyds **80** nach Roush *et al.*^[41] konnte die Gesamtausbeute auf 0.73% in 29 Stufen gesteigert werden (Schema 20).

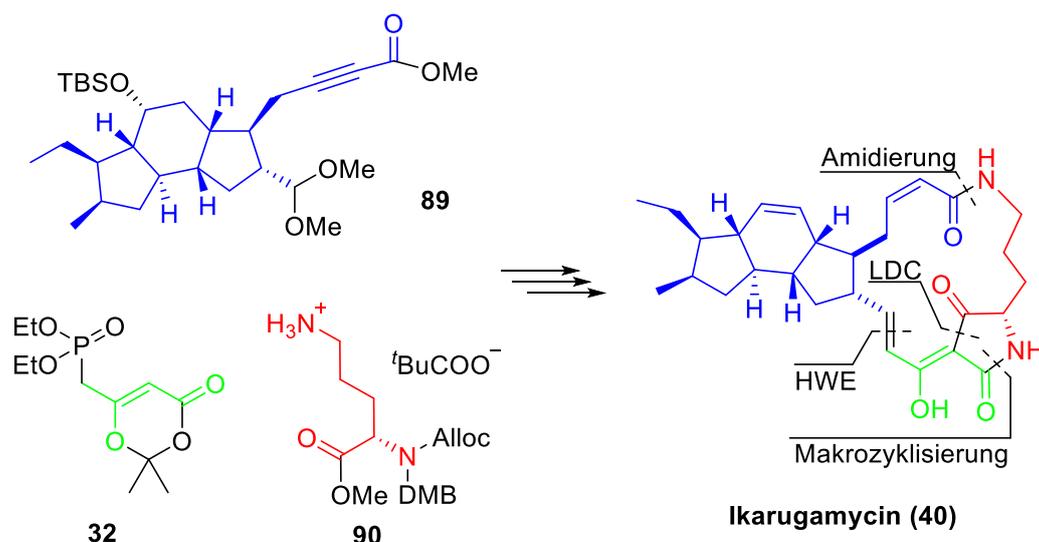


Schema 20: Synthese von Ikarugamycin (**40**) nach Boeckman *et al.*;[35]

Reagenzien und Bedingungen: (a) KHMDS, THF, 0 °C → 25 °C, 4 h, 65%; (b) Amberlyst 15, CH₃CN/H₂O (9:1 v/v), 25 °C, 12 h; (c) K₂CO₃, 18-c-6, PhCH₃, -20 °C → 0 °C, 4 h; (d) NH₄OAc, Pd(PPh₃)₄, Dioxan, 25 °C, 24 h, 78% über 4 Stufen; (e) 1. Mesitylensufonochlorid, NEt₃, THF, 25 °C, 10 min; 2. DMAP, THF, 25 °C, 4 h, 60%; (f) AcOH, Pd(PPh₃)₄, THF, 25 °C, 12 h, 96%; (g) Toluol, ΔT, 77%; (h) KO^tBu, ^tBuOH, 0 °C, 75%; (i) TFA, ΔT, 55%.

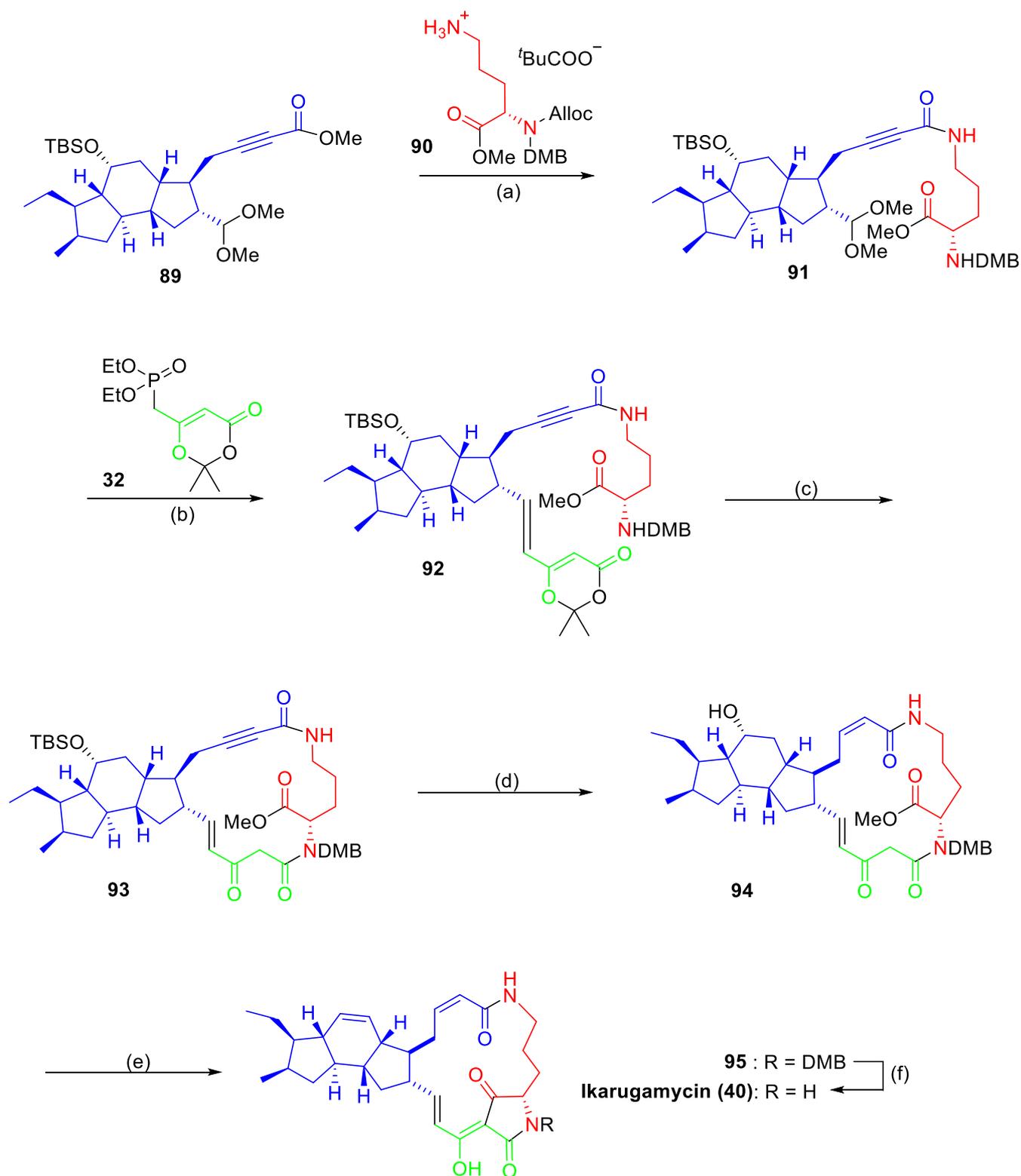
1.2.3.5. Synthese von Ikarugamycin nach Paquette *et al.*

Ein Jahr nach der Erstsynthese von Ikarugamycin (**40**) publizierte Paquette *et al.*^[36] eine alternative Synthesestrategie für eben diesen Naturstoff **40**. In Anlehnung an die Synthese von Boeckman *et al.* wurden das Phosphonat **32** und eine orthogonal geschützte Ornithineinheit **90** in dieser Synthese verwendet. Der große Unterschied besteht in der polyzyklischen Komponente **89**. Diese enthält ein Alkin, das im Laufe der Synthese zur *cis*-Doppelbindung umgesetzt wird (Schema 21).



Schema 21: Zentrale Intermediate der Ikarugamycinsynthese nach Paquette *et al.*^[36]

Die Kupplung der zentralen Intermediate begann mit dem Umsatz der polyzyklischen Komponente **89** mit dem orthogonal geschützten Ornithinmethylester **90** zum Amid **91**. Es folgte die Entschützung des Dimethylacetals und der Umsatz mit Phosphonat **32** zur Verbindung **92**. Nach der Makrozyklisierung wurde das Alkin **93** unter Lindlar-Bedingungen zur Doppelbindung hydriert und der TBS-geschützte Alkohol entschützt. Im Anschluss wurde der Alkohol zur Doppelbindung eliminiert und der Tetramsäurering per Lacey-Dieckmann-Zyklisierung geschlossen. Im letzten Schritt wurde die DMB-Schutzgruppe mit TFA entfernt. Somit konnte der Naturstoff **40** mit einer Gesamtausbeute von 0.12% über 32 Stufen ausgehend von Ethyl-4-oxopentanoat synthetisiert werden (Schema 22).



Schema 22: Synthese von Ikarugamycin (40) nach Paquette *et al.*;[36]

Reagenzien und Bedingungen: (a) K_2CO_3 , MeOH, H_2O , 2,4,6- $(CH_3)_3PhSO_2Cl$, THF, DMAP, 58%; (b) 1. Aceton, TsOH; 2. KHMDS, THF; 3. $Pd(PPh_3)_4$, PPh_3 , AcOH, THF; (c) Toluol, ΔT , 65% über vier Stufen; (d) 1. H_2 (1 atm), 5% Pd-BaSO₄, Quinolin, 76%; 2. 48% HF, MeCN, 85%; (e) 1. $CH_3OC(O)NSO_2NEt_3$, Benzol, ΔT , 40%; 2. KO^tBu, ^tBuOH, 70%; (f) TFA, ΔT , 45%.

1.2.3.6. Beiträge zur Synthese von Discodermid durch Schobert *et al.*

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Schobert beschäftigt sich mit der Synthese von Tetransäuren. Als besondere Herausforderung stellte sich dabei die Synthese des PTMs Discodermid (**41**) heraus. Dieser komplexe Naturstoff sollte im Rahmen eines Kooperationsprojekts mit Prof. Dr. Laschat aus der Universität

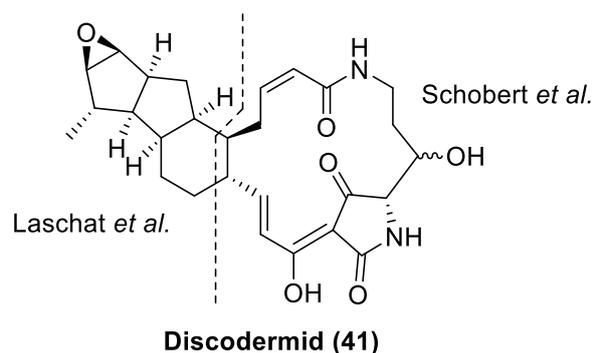
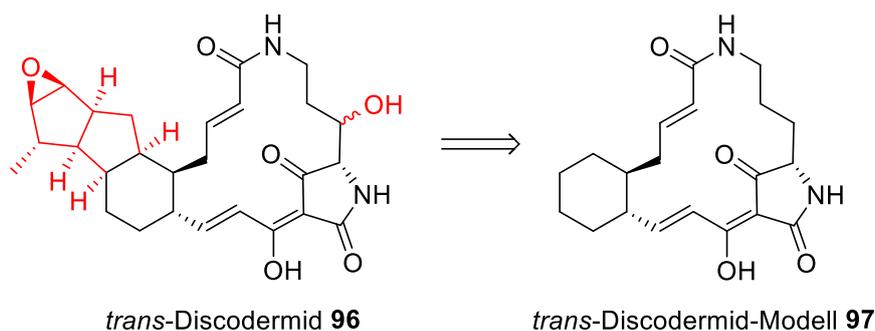


Abbildung 11: Aufteilung des Naturstoffs (**41**) auf die jeweiligen Arbeitsgruppen

Stuttgart synthetisiert werden. Zu diesem Zwecke wurde der Naturstoff **41** in zwei Abschnitte geteilt: Das 5/5/6-Ringsystem, welches von Laschat *et al.* bearbeitet wurde und das Tetransäure-Makrolactam, das von Schobert *et al.* in Angriff genommen wurde (Abb. 14). Die Synthese des Makrozyklus wurde zunächst von Dr. Markus Winterer in Rahmen seiner Promotion begonnen und wurde im Anschluss daran von seiner Nachfolgerin Dr. Julia Stöckl aufgenommen und weitergeführt. Im Folgenden werden deren gewonnene Ergebnisse und Erkenntnisse aufgegriffen, da diese das Fundament bilden, auf dem diese Arbeit aufbaut.

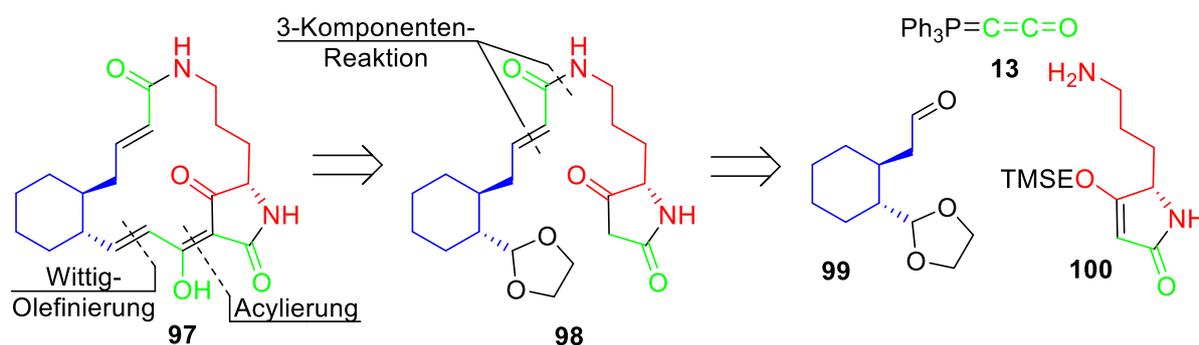
1.2.3.6.1. Beiträge von Markus Winterer^[37]

Markus Winterer ging von einer *trans*-Konfiguration der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Amids im Naturstoff Discodermid (**41**) aus. Basierend auf dieser Annahme entwickelte er einen Synthesepfad für ein vereinfachtes, *trans*-konfiguriertes Modell **97**. Dieses unterscheidet sich vom Naturstoff **96** darin, dass das funktionalisierte 5/5/6-Ringsystem auf ein einfaches Cyclohexan reduziert wurde und die Hydroxygruppe, deren absolute Konfiguration noch nicht vollständig geklärt ist, entfernt wurde (Schema 23).



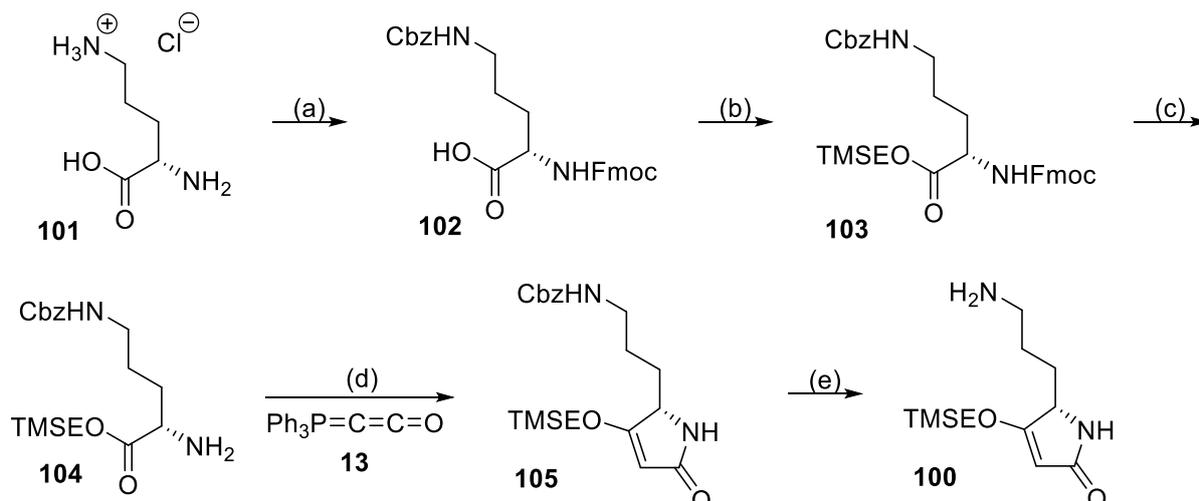
Schema 23: Struktur von *trans*-Discodermid (**96**) und dessen vereinfachtes Modell **97**.

Das Modell **97** sollte durch den geschickten Einsatz von Ph_3PCCO (**13**) an drei verschiedenen Stellen in der Synthese hergestellt werden. Der zentrale Schlüsselschritt dieser Synthese sollte die 3-Komponenten-Reaktion zwischen der L-Ornithin abgeleiteten Tetramsäure **100**, dem Dioxolan-geschützten Bisaldehyd **99** und Ph_3PCCO (**13**) sein. Das so gebildete α,β -ungesättigte Amid **98** sollte anschließend an C-3 der Tetramsäureeinheit acyliert werden, um nach der Dioxolanentschützung mit der Aldehydfunktion den makrozyklischen Ringschluss per intramolekularer Wittigreaktion zum Modell **97** zu ermöglichen (Schema 24).



Schema 24: Retrosynthetischer Ansatz von M. Winterer für die Synthese des *trans*-konfigurierten Modells **97**.

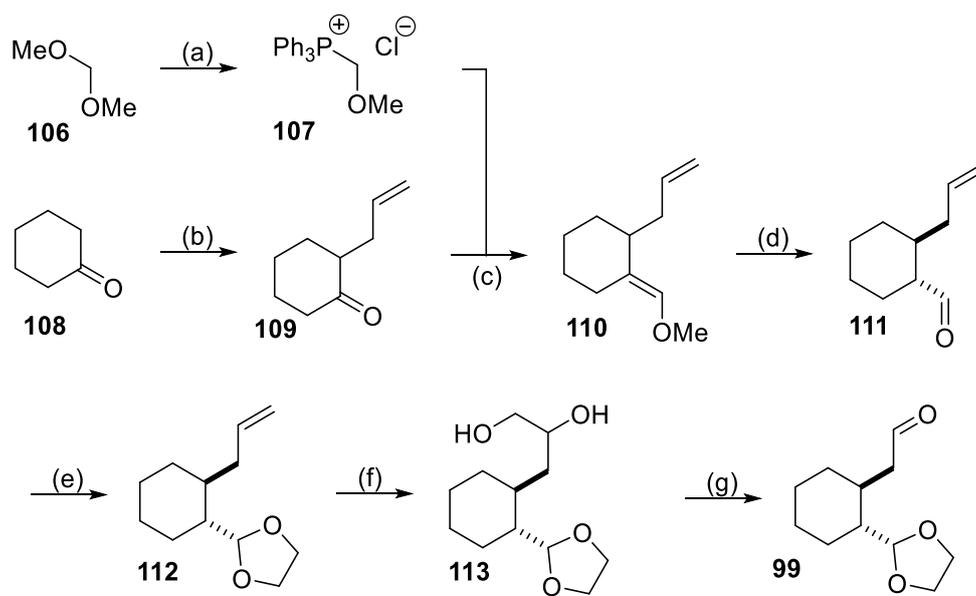
Für die Synthese des Tetramats **100** wurde L-Ornithin Hydrochlorid (**101**) zunächst orthogonal geschützt und über eine Domino-Addition-Intra-Wittig-Olefinierungssequenz mit Ph_3PCCO (**13**) zum TMSE-Aminotetramat **105** überführt. Die Gesamtausbeute betrug 17% über sieben Stufen (Schema 25).



Schema 25: Synthese des Tetramats **100** ausgehend von L-Ornithinhydrochlorid (**101**).

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CbzCl , $\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$, RT; 2. Na_2EDTA , ΔT ; 3. Fmoc-Suc , Na_2CO_3 , 1,4-Dioxan/ H_2O , RT, 55% über 3 Stufen; (b) 1. Piv_2O , NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT; 2. TMSEOH , DMAP , CH_2Cl_2 , RT, 60%; (c) 40% Piperidin, CH_2Cl_2 , 0 °C, 76%; (d) THF , ΔT , 79%; (e) H_2 , Pd/C (10 Massenprozent), MeOH , RT, 85%.

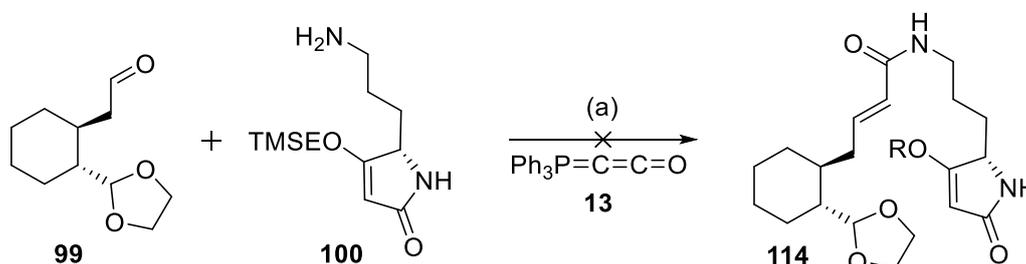
Für die Synthese des Modellaldehyds **99** wurde zuerst Cyclohexanon (**108**) in α -Stellung allyliert. Die Wittigreaktion mit Ylid **107** lieferte Enolether **110**, welcher durch saure Hydrolyse zum Aldehyd **111** umgesetzt wurde. Dieser wurde dann als Dioxolan **112** geschützt und die Doppelbindung mit Kaliumosmat dihydroxyliert. Nach abschließender Criegee-Spaltung wurde Modellaldehyd **99** mit einer Gesamtausbeute von 8% über sieben Stufen erhalten (Schema 26).



Schema 26: Synthese des Modellaldehyds **99** nach Markus Winterer.

Reagenzien und Bedingungen: (a) PPh_3 , Acetylchlorid, RT, 14 d, 93%; (b) NaNH_2 , Allylbromid, Et_2O , RT, 16 h, 46%; (c) $n\text{BuLi}$, THF *abs.*, 0°C , 16 h, 70%; (d) 2M HCl, THF, RT, 43 h, 46%; (e) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, ΔT , 18 h, 86%; (f) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NMO, Aceton/ H_2O , 0°C , 24 h, 72%.; (g) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 92%.

Die anschließenden Versuche in einer 3-Komponenten-Reaktion die Tetramsäurekomponente **100** durch Ph_3PCCO (**13**) mit dem Modellaldehyd **99** zu verknüpfen schlugen jedoch fehl (Schema 27).



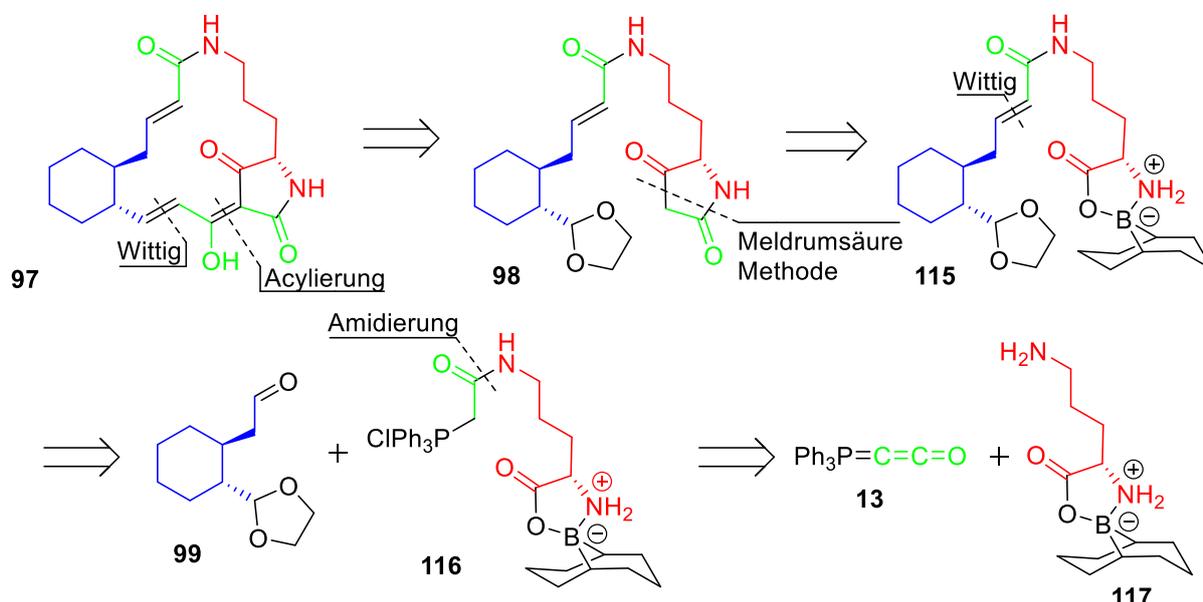
Schema 27: Syntheseversuch der Kupplung von Bisaldehyd **99** und Tetramat **100**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) THF, RT \rightarrow ΔT .

Nach den Kupplungsversuchen wurde das Thema von seiner Nachfolgerin Julia Stöckl weitergeführt.

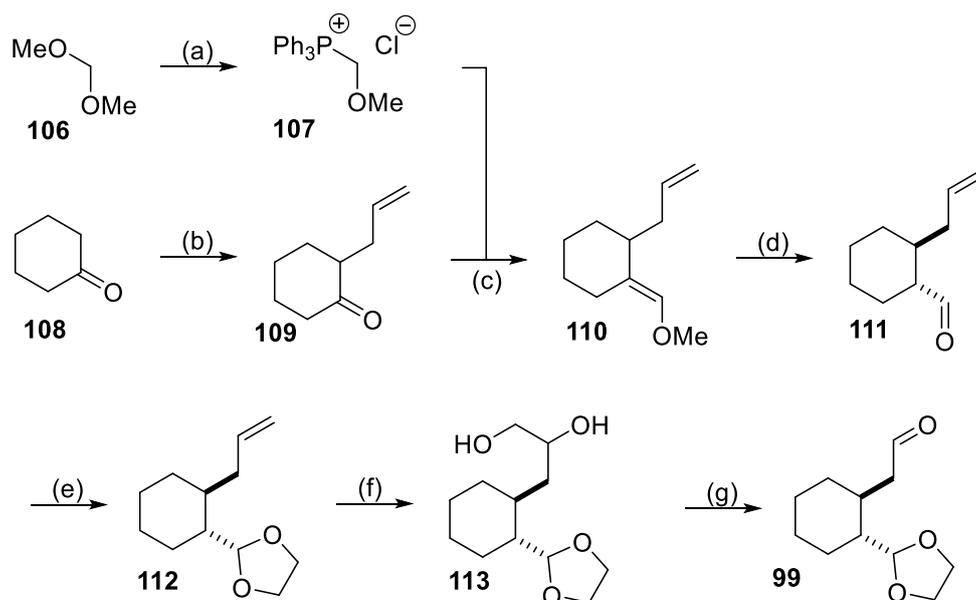
1.2.3.6.2. Beiträge von Julia Stöckl^[38]

Analog zu den Arbeiten ihres Vorgängers sollte das α,β -ungesättigte Amid **98** in den letzten Schritten der Synthese zuerst am C-3 der Tetramsäureeinheit acyliert werden, um dann den Makrozyklus über eine intramolekulare Wittigreaktion zu schließen. Im Gegensatz zu Markus Winterer, sollte die Aminosäurefunktionalität der L-Ornithin-einheit zunächst über einen 9-BBN-Komplex **117** geschützt werden, um über die freie Amino-funktion mit Ph_3PCCO (**13**) ein Amid **116** bilden. Anschließend sollte dieses mit Modellaldehyd **99** per Wittigreaktion zum α,β -ungesättigten Amid **115** umgesetzt werden. Erst dann sollte der 9-BBN-Komplex **115** entschützt und der Tetramsäurering geschlossen werden (Schema 28).



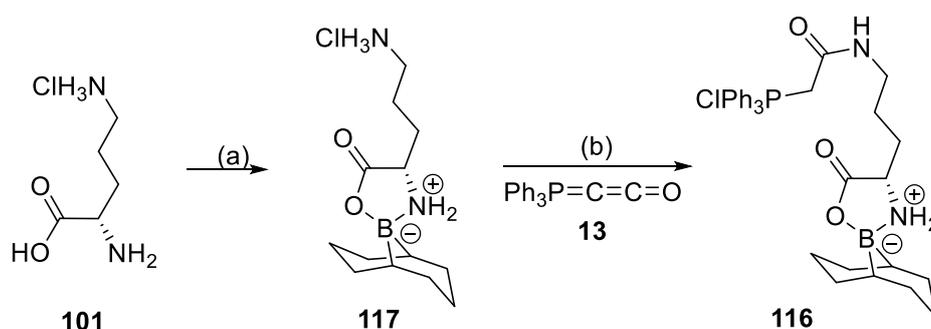
Schema 28: Retrosynthetischer Ansatz von Julia Stöckl zur Synthese des *trans*-konfigurierten Modells **97**.

Durch die Vorarbeiten von Markus Winterer bestand schon ein Zugang zum benötigten Modellaldehyd **99**. Die Ausbeuten der einzelnen Syntheseschritte konnte Julia Stöckl durch Änderungen in den Reaktionsbedingungen optimieren. Ein wesentlicher Unterschied liegt dabei im Wechsel der Base in der Wittigreaktion zur Synthese des Enolethers **110**. Der Wechsel von BuLi zu *in situ* generiertem NaHMDS konnte die Ausbeute von 70% auf 95% steigern. Ein weiterer wichtiger Unterschied war die folgende Freisetzung des Aldehyds **111** mit anschließender *cis-trans*-Isomerisierung. Diese konnte mit quantitativer Ausbeute durchgeführt werden und ist mit einer Reaktionszeit von 3 h deutlich schneller als die von Markus Winterer gewählten Methode. Somit wurde die Ausbeute der Synthese des Bisaldehyds **99** von 8% auf 39% über sieben Stufen optimiert (Schema 29).


 Schema 29: Synthese des Modellaldehyds **99** nach Julia Stöckl.

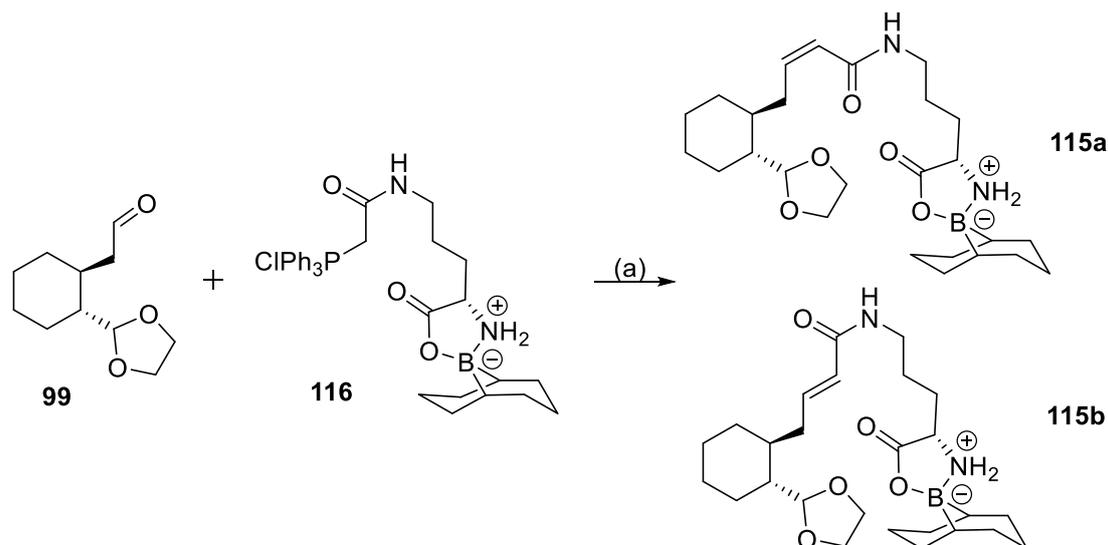
Reagenzien und Bedingungen: (a) PPh_3 , AcCl , Aceton, MeOH , ΔT , 3 h, 94%; (b) NaNH_2 , Allylbromid, Et_2O , ΔT , 3 h, 48%; (c) NaNH_2 , HMDS, THF *abs.*, ΔT , 3 h, 95%; (d) 1. THF:5% HCl (4:1), ΔT , 30 min; 2. MeOH : 5% KOH (1:1), ΔT , 3 h, quant. über zwei Stufen; (e) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, ΔT , 18 h, 93%; (f) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NMO, Aceton, 0°C , 16 h, quant.; (g) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 94%.

Für die Synthese des Ylids **116** wurden zunächst die Säure- und Aminofunktion von L-Ornithinhydrochlorid (**101**) über den entsprechenden 9-BBN-Komplex **117** mit quantitativer Ausbeute geschützt. Dieser Komplex wurde dann mit Ph_3PCCO (**13**) zum Ylid **116** umgesetzt. Die Gesamtausbeute betrug 64% über zwei Stufen (Schema 30).


 Schema 30: Synthese des 9-BBN-Komplexes **116** nach Julia Stöckl.

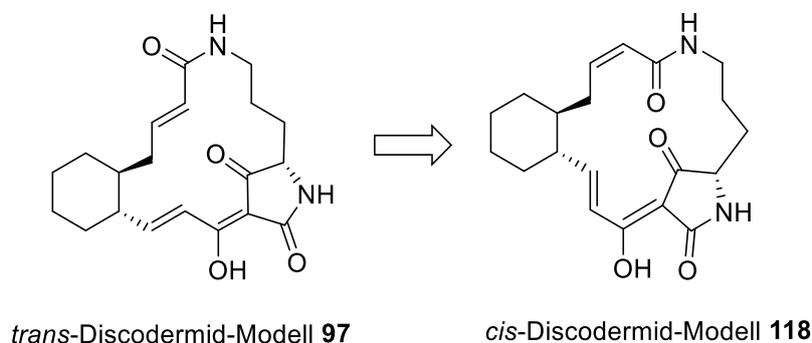
Reagenzien und Bedingungen: a) 9-BBN-Dimer, MeOH , ΔT , quant.; b) THF, ΔT , 64%.

Während der Wittigreaktion des Modellaldehyds **99** mit dem 9-BBN-Komplex **116** kam es zu einer Isomerisierung der Doppelbindung. Für die *trans*-Verbindung **115a** konnte eine Kopplungskonstante von 15.6 Hz gemessen werden. Im Gegensatz dazu beträgt die Kopplungskonstante der *cis*-Verbindung **115b** 11.6 Hz (Schema 31).



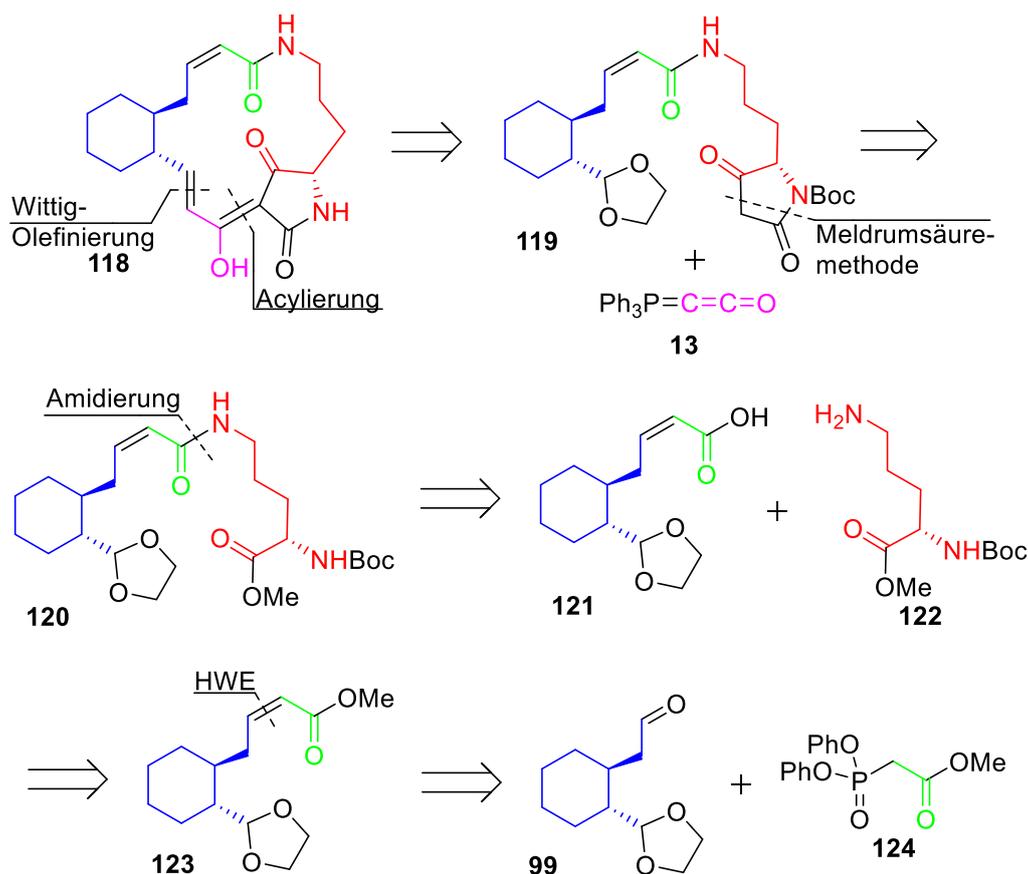
Schema 31: Isomerisierung der Doppelbindung während der Wittig Reaktion mit Modellaldehyd **99**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) Base, THF, ΔT .

Da die Kopplungskonstante der α,β -ungesättigten Amid-Doppelbindung im Naturstoff bei 11.5 Hz liegt und diese wesentlich besser zu der Kopplungskonstante des *cis*-konfiguriertem Komplexes **115a** passt, wurde das *trans*-konfigurierte Modell **97** zum entsprechenden *cis*-konfigurierten Modell **118** angepasst (Schema 32).



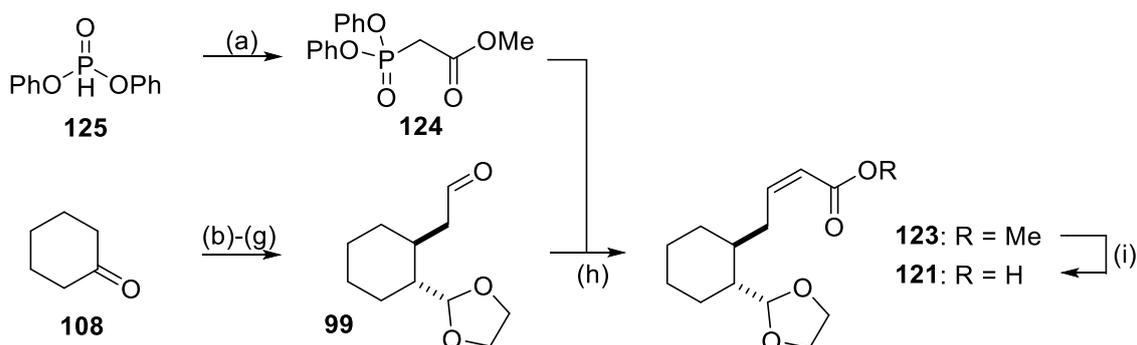
Schema 32: Anpassung der Zielverbindung zum *cis*-konfiguriertem Modell **118**.

Deswegen sollte der Modellaldehyd **99** zunächst durch eine HWE-Reaktion mit Phosphonat **124** die *cis*-konfigurierte Doppelbindung ausbilden. Der Ester **123** sollte dann zur entsprechenden Säure **121** verseift werden. Diese Carbonsäure **121** sollte dann direkt mit dem freien Amin des Ornithinmethylesters **122** zum α,β -ungesättigten Amid **120** reagieren. Im Anschluss daran sollte die Synthese, analog zu der der *trans*-Verbindung, zuerst den Tetramsäurering über die Meldrumsäuremethode aufbauen, dann mit Ph_3PCCO (**13**) acyliert werden, um im letzten Schritt den Makrozyklus per Wittigreaktion zu schließen (Schema 33).



Schema 33: Retrosynthetischer Ansatz von Julia Stöckl für die Synthese des *cis*-konfigurierten Modells **118**.

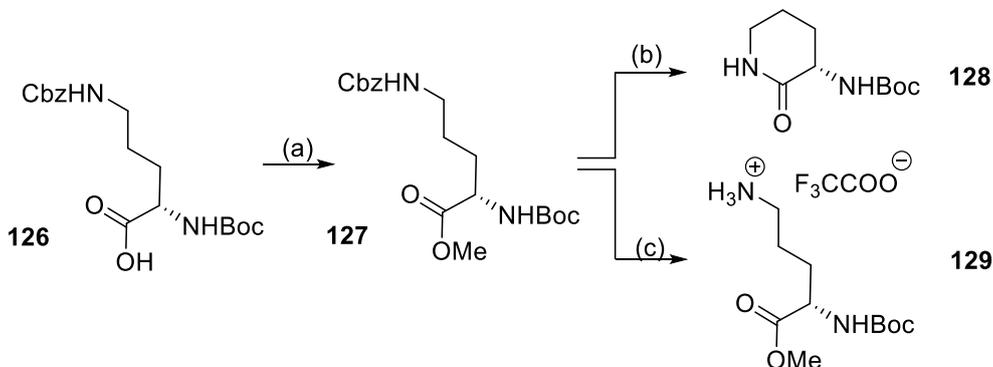
Durch eine HWE-Reaktion des Modellaldehyds **99** mit dem Phosponat **124** wurde die *cis*-Doppelbindung eingeführt. Die anschließende Verseifung des Esters **123** lieferte die Modellsäure **121** mit einer Ausbeute von 30% über 9 Stufen ausgehend von Cyclohexanon (**108**) (Schema 34).



Schema 34: Synthese der Modellsäure **121** nach Julia Stöckl.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Methylbromacetat, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 15 min, 43%; (b) NaNH₂, Allylbromid, Et₂O, ΔT, 3 h, 48%; (c) [Ph₃PCH₂OMe]⁺Cl⁻, NaNH₂, HMDS, THF *abs.*, ΔT, 3 h, 95%; (d) 1. THF:5% HCl (4:1), ΔT, 30 min; 2. MeOH: 5% KOH (1:1), ΔT, 3 h, quant. über zwei Stufen; (e) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, ΔT, 18 h, 93%; (f) K₂OsO₄ · 2H₂O, NMO, Aceton, 0 °C, 16 h, quant.; (g) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 94%; (h) NaH, THF *abs.*, -78 °C, 2 h, 92%; (i) 1M KOH, MeOH, ΔT, 24 h, 85%.

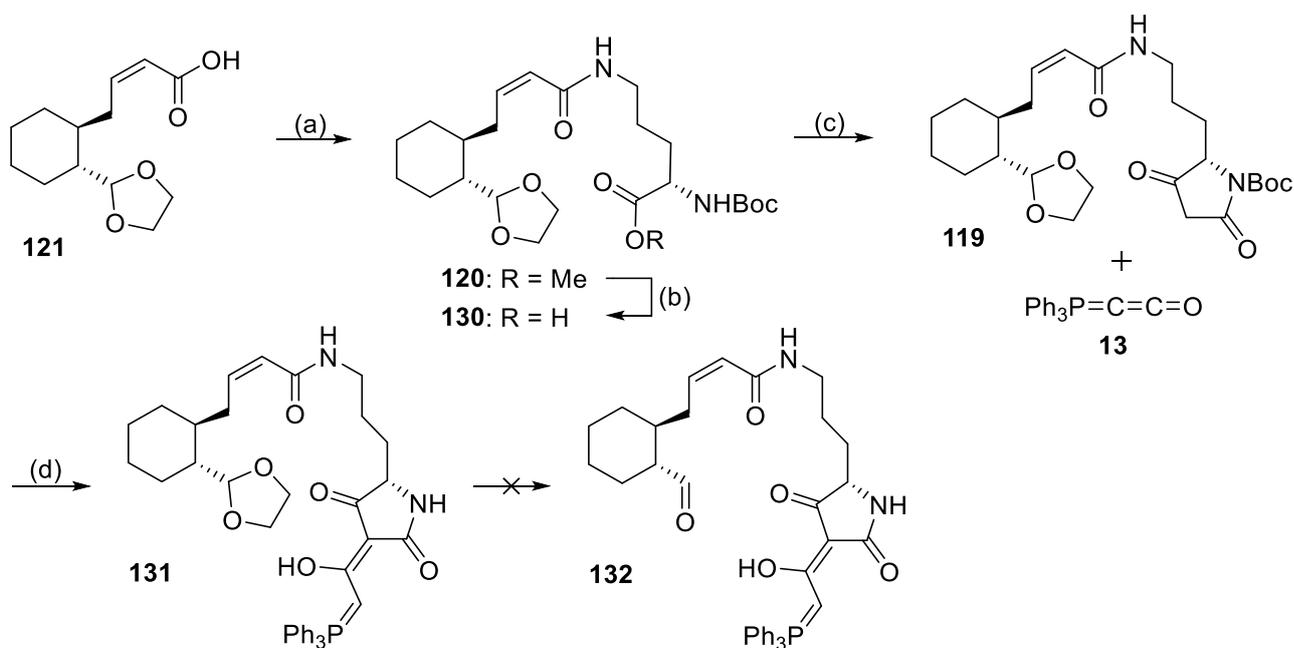
Das kommerziell erhältliche *N*^α-Boc-*N*^γ-Cbz-geschützte L-Ornithin (**126**) wurde zuerst verestert. Bei der anschließenden Cbz-Entschützung wurde festgestellt, dass ein Zusatz von 1.20 Äquiv. TFA nötig waren, um eine Zyklisierung zum entsprechenden Lactam **128** zu verhindern (Schema 35).



Schema 35: Synthese der Ornithin Komponente **129** nach Julia Stöckl.

Reagenzien und Bedingungen: (a) CsCO₃, MeI, DMF, 24 h, quant.; (b) Pd/C (5 Massenprozent), H₂, MeOH, RT, 30 min, n.b.; (c) Pd/C (5 Massenprozent), H₂, 1.20 Äquiv. TFA, EtOH, RT, 30 min, 99%;

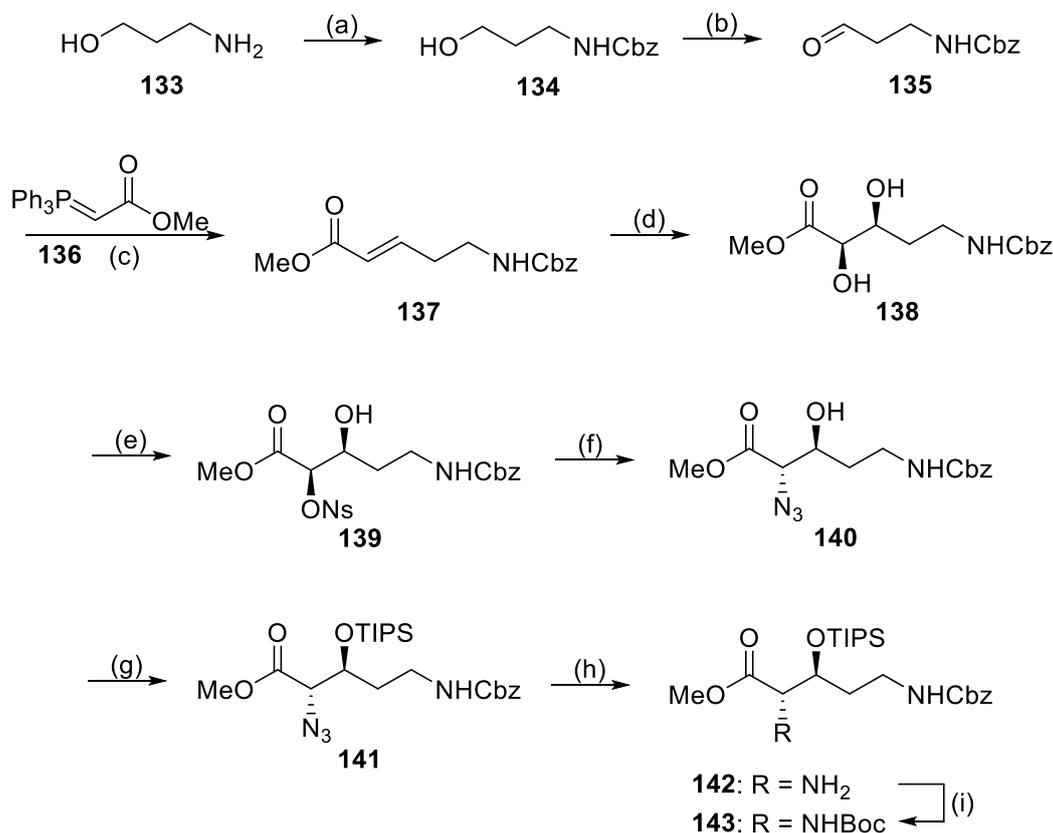
Das TFA-Salz **129** wurde mit Modellsäure **121** zum α,β-ungesättigten Amid **120** gekuppelt. Der Methylester **120** wurde daraufhin zur entsprechenden Carbonsäure **130** entschützt, um über die Meldrumsäuremethode die Tetransäure **119** zu bilden. Anschließend wurde mit Ph₃PCCO (**13**) am C-3 der Tetransäure mit quantitativer Ausbeute acyliert. Allerdings konnte das Dioxolan **131** unter diversen Bedingungen nicht problemlos zum Aldehyd **132** entschützt werden (Schema 36).



Schema 36: Kupplungsreaktionen nach Julia Stöckl.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. Pd/C (5 Massenprozent), TFA, H₂, EtOAc, RT, 2 h; 2. DIPEA, HBTU, DMF, 0 °C, 24 h, 78% über zwei Stufen; (b) 1M KOH, MeOH, RT, 24 h, 88%; (c) Meldrumsäure, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 23 h, 76%; (d) THF, RT, quant.;

Da sich viele PTMs, wie auch Discodermid von β -Hydroxyornithin ableiten, beschäftigte sich Julia Stöckl neben der Synthese des makrozyklischen Modells auch mit der Synthese des geschützten β -Hydroxyornithins **143**. Ausgehend von 3-Aminopropanol (**133**) wurde zunächst die Aminofunktion Cbz-geschützt. Anschließend wurde der Alkohol **134** zum Aldehyd **135** oxidiert und dieser mit Ylid **136** zum ungesättigten Ester **137** umgesetzt. Die Doppelbindung wurde asymmetrisch dihydroxyliert und die α -Hydroxygruppe Nosyl-geschützt. Unter Inversion des Stereozentrums wurde der geschützte Alkohol **139** mit NaN_3 zum Azid **140** umgesetzt. Die noch freie Hydroxyfunktion wurde dann TIPS-geschützt und das Azid **141** zum freien Amin **142** umgesetzt. Dieses wurde im letzten Schritt Boc-geschützt. So konnte orthogonal geschütztes β -Hydroxyornithin **143** mit einer Gesamtausbeute von 12% über 9 Stufen synthetisiert werden (Schema 37).



Schema 37: Synthese der β -Hydroxyornithin Komponente **143** nach Julia Stöckl.

Reagenzien und Bedingungen: (a) CbzCl, NaHCO_3 , THF/ H_2O (1:1), RT, 17 h, 91%; (b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , 90 min, 73%; (c) CH_2Cl_2 , 0°C , 20 h, 90%; (d) MeSO_2NH_2 , AD-mix α , $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 0°C , 22 h, 95%; (e) NsCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 27 h, 43%; (f) NaN_3 , DMF *abs.*, ΔT , 23 h, 93%; (g) 2,6-Lutidin, TIPSOTf, CH_2Cl_2 *abs.*, 0°C , 22 h, 67%; (h) 1. PPh_3 , THF, 5 h; 2. H_2O , THF, RT, 19 h, 94% über zwei Stufen; (i) Boc₂O, DMF, 96%.

2. Zielsetzung

In dieser Arbeit soll zum einen eine schnelle und einfache Methode zur Synthese von 3-Enoyltetramsäuren **145** entwickelt werden, welche das *bis dato* unbekannte Meldrumsäureylid **144** als zentrales Intermediat umsetzt (Abb. 15).



Abbildung 12: Struktur des zentralen Intermediats **144** zur Synthese von 3-Enoyltetramsäuren **145**.

Zum anderen sollen die zuvor beschriebenen Arbeiten von Markus Winterer und Julia Stöckl am Modell **118** des Naturstoffs Discodermid (**41**) fortgeführt werden (Abb. 16).

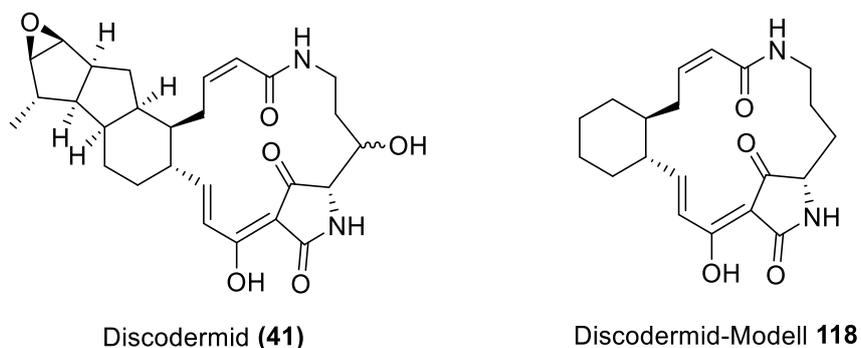


Abbildung 13: Struktur von Naturstoff Discodermid (**41**) und dessen vereinfachtes Modell **118**.

Anschließend an der erfolgreichen Synthese des monocarbozyklischen Modells soll über das β -Hydroxyornithin **143** eine Hydroxygruppe im Modell **118** eingeführt werden. Außerdem soll ein synthetischer Zugang zu 5/5/6-Carbozyklen **146** erarbeitet werden, um die Synthese eines polyzyklisches Discodermidmodells **147** zu ermöglichen (Abb. 17).

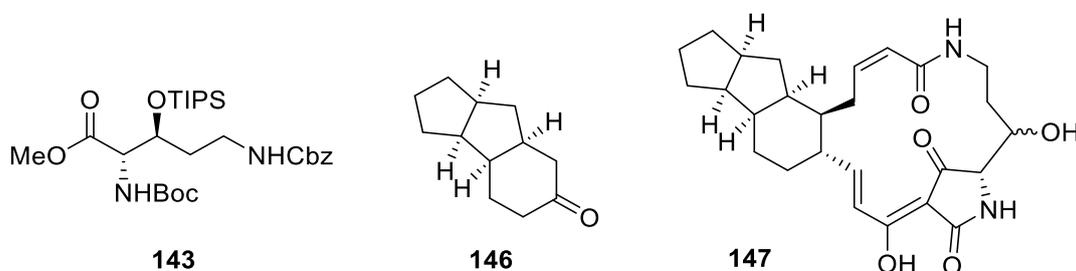


Abbildung 14: Polyzyklisches Modell **147** von Discodermid und mögliche Ausgangsstoffe **143** bzw. **146**.

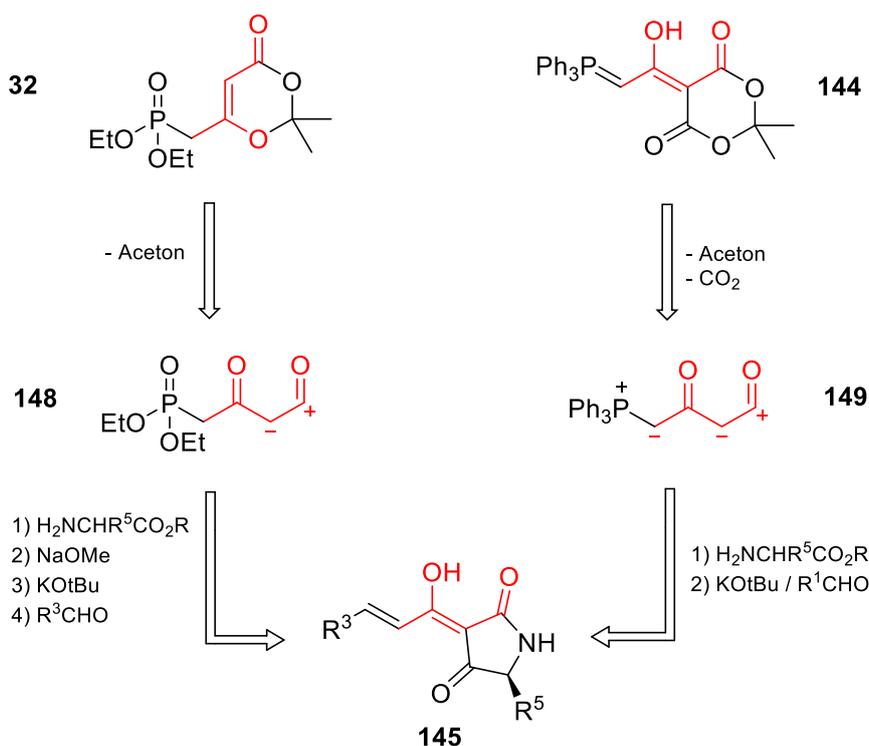
3. Spezieller Teil

3.1. Synthese von 3-Enoyl-tetramsäuren über ein neues Meldrumsäurelylid

In diesem Kapitel werden unter anderem zentrale Ergebnisse der Publikation „A short synthesis of 3-enoyltetramic acids employing a new acyl ylide conjugate of Meldrum's acid“ von Lovmo *et al.* beschrieben, die 2017 in *Tetrahedron Letters* veröffentlicht wurde.^[42]

3.1.1. Syntheseplan

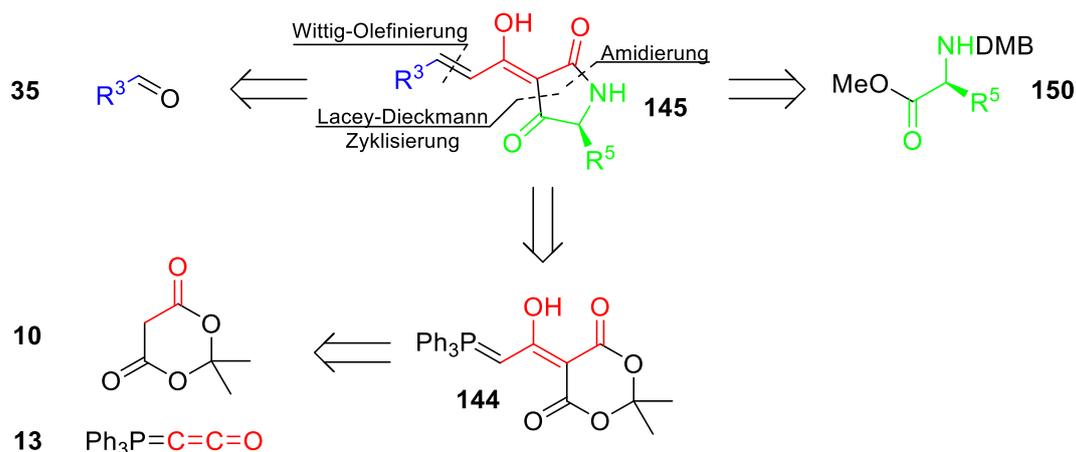
Boeckman *et al.* zeigten 1988, dass das von Meldrumsäure abgeleitete Phosponat **32** als aktiviertes β -Ketoester-analogon **148** für die Synthese von 3-Enoyltetramsäuren **145** eingesetzt werden kann. Die C-3 Seitenkette wurde dabei durch eine HWE-Reaktion des Phosponats mit einem Aldehyd R^3CHO aufgebaut.^[26-27] Alternativ dazu sollte das Acylylidkonjugat von Meldrumsäure **144** auf eine ähnliche Weise einen Zugang zu den Tetramsäuren **145** liefern. Dabei sollte sich die C-3 Seitenkette, alternativ zur Boeckman-variante, per Wittig-Olefinierung des Ylids aufbauen lassen (Schema 38).



Schema 38: Vergleich von verschiedenen 3-Enoyltetramsäuresynthesen via β -Ketoester-analoga **32** bzw. **144**.

Die Synthese der 3-Enoyltetramsäuren **145** soll ausgehend von Meldrumsäure (**10**) insgesamt fünf Reaktionsschritte beinhalten (vgl. Schema 39):

- Das Meldrumsäureylid **144** soll aus Meldrumsäure (**10**) und dem kumuliertem Ylid Ph_3PCCO (**13**) aufgebaut werden.
- Die C-3-Seitenkette soll über eine Wittig-Olefinierungsreaktion mit einem Aldehyd **35** eingeführt werden.
- Ein *N*-DMB-geschützter Aminoester **150** soll den C-5-Rest per Amidierung einführen und damit ein β -Ketoamid bilden.
- Der Tetramsäurering soll per intramolekularen Ringschlussreaktion nach Lacey-Dieckmann aus dem zuvor gebildeten β -Ketoamid entstehen. Die Schutzgruppe sollte dabei von entscheidender Bedeutung sein, um die Estergruppe des β -Ketoamids in eine für die Zyklisierung günstige Konformation zu bringen.
- Im letzten Reaktionsschritt soll die DMB-Schutzgruppe wieder entfernt werden.



Schema 39: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese der Tetramsäuren **145** via Meldrumsäureylid **144**.

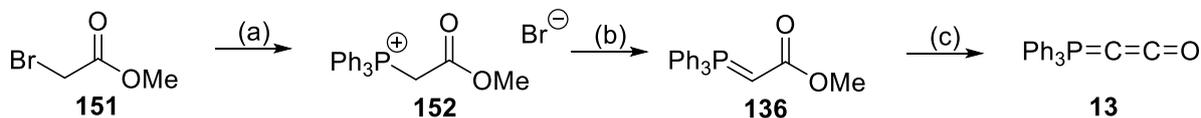
Prinzipiell sind somit, ausgehend vom neuen Meldrumsäurekonjugat **144**, zwei verschiedene Synthesewege, die sich in der Reihenfolge der einzelnen Reaktionen unterscheiden, denkbar:

- Syntheseweg A: Wittig-Olefinierung \rightarrow Amidierung \rightarrow LDC \rightarrow Entschützung
- Syntheseweg B: Amidierung \rightarrow Wittig-Olefinierung \rightarrow LDC \rightarrow Entschützung

Beide Synthesewege wurden im Rahmen dieser Arbeit verfolgt und werden im Folgenden genauer beschrieben.

3.1.2. Synthese und Kupplung der Bausteine

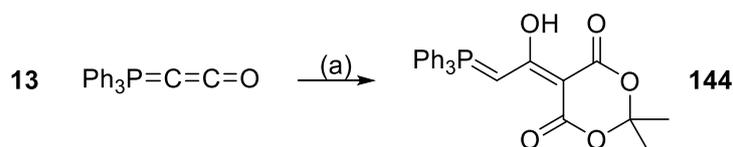
Für die Synthese des Meldrumsäureylids **144** wird Ph_3PCCO (**13**) benötigt, welches nach Lit.^[14] in drei Stufen ausgehend von Methylbromacetat (**151**) und PPh_3 mit einer Gesamtausbeute von 28% über drei Stufen hergestellt wurde (Schema 40).



Schema 40: Synthese des kumulierten Ylids **13**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) PPh_3 , Toluol, RT, 18 h, 93%; (b) 2N NaOH, H_2O , $-4\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 84%; (c) NaNH_2 , HMDS, Toluol, $70\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 40\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 36%.

Das Meldrumsäureylid **144** konnte als luftstabiler, kristalliner Feststoff in nahezu quantitativen Ausbeuten aus Meldrumsäure und Ph_3PCCO (**13**) gewonnen werden (Schema 41).



Schema 41: Synthese des Meldrumsäureylids **144**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Meldrumsäure, THF *abs.*, ΔT , 18 h, 98%.

Durch die Einkristall Röntgenstrukturanalyse konnten die Bindungslängen und -winkel gemessen werden, welche den enolischen Charakter des Meldrumsäureylids **144** bestätigen (Abb. 18).

Ausgewählte Bindungslängen [Å]:

P–C19:	1.723(2),	C19–C20:	1.376(3)
C20–O1:	1.342(3),	C20–C21:	1.443(3)
C21–C26:	1.430(3),	C21–C22:	1.418(3)
C22–O2:	1.238(3),	C26–O5:	1.221(3)

Ausgewählte Bindungswinkel [°]:

P–C19–C20–O1:	1.7(3)
O1–C20–C21–C22:	-0.2(3)
O1–C20–C21–C26:	177.0(2)
C20–C21–C22–O2:	6.8(4)
C20–C21–C22–O3:	176.0(2)

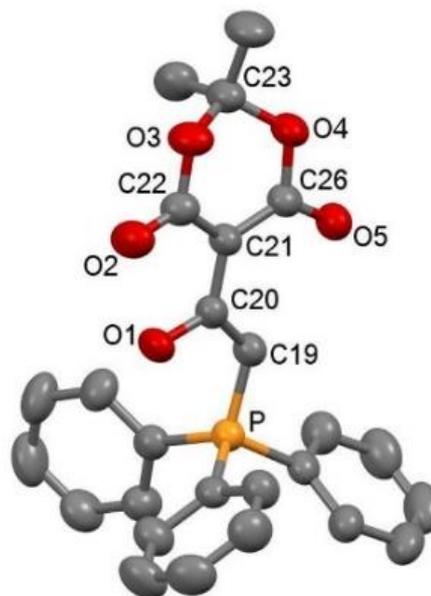


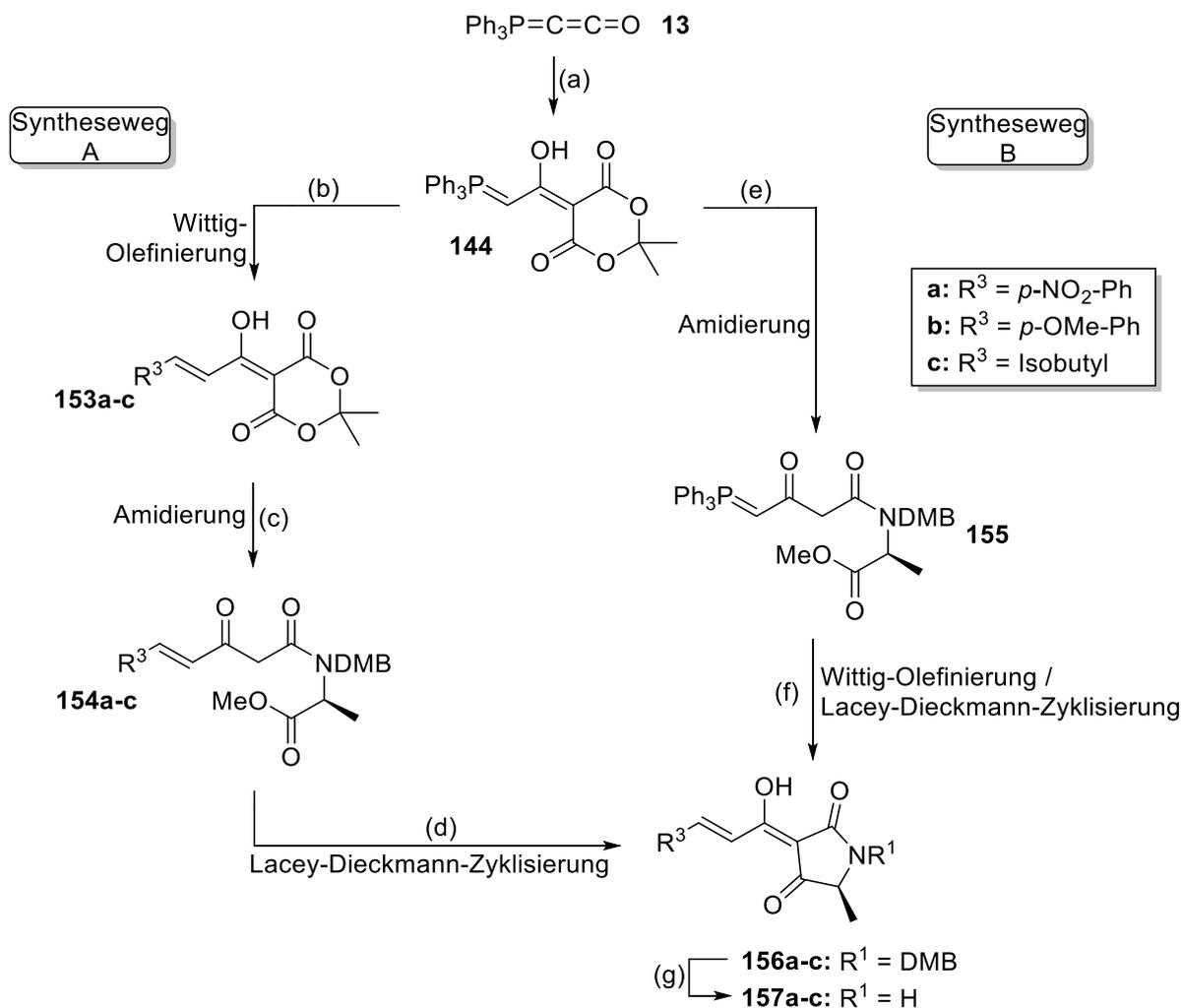
Abbildung 15: Einkristall Röntgenstruktur von Meldrumsäureylid **144**.

Syntheseweg A:

Zunächst wurde das Meldrumsäureylid **144** in einer Wittigreaktion mit *para*-Nitrobenzaldehyd, *para*-Methoxybenzaldehyd und Isovaleraldehyd zu Meldrumsäureaddukten **153a-c** mit guten Ausbeuten (**153a**: 98%, **153b**: 88%, **153c**: 83%) umgesetzt. Dabei war es von entscheidender Bedeutung, dass das Meldrumsäureylid **144** zuerst von der Base deprotoniert wurde, um eine anionische, Wittig-aktive Spezies zu bilden, die dann mit den Aldehyden reagieren konnte. Ohne Base konnte kein Umsatz festgestellt werden. Die drei unterschiedlichen Aldehyde wurden gewählt, um unterschiedliche C-3-Seitenketten aufzubauen und deren Einfluss auf die Reaktion zu beobachten. So wurde mit *para*-Nitrobenzaldehyd ausschließlich die *E*-konfigurierte Doppelbindung ausgebildet, während bei *para*-Methoxybenzaldehyd 5% der *Z*-konfigurierten Doppelbindung detektierbar waren. Ganz im Gegensatz zu Isovaleraldehyd, hier wurde mit einem Verhältnis von 3:1 eine Selektivität auf Seite des *Z*-konfigurierten Produkts festgestellt. Die Wittigprodukte **153a-c** wurden anschließend mit *N*-DMB-Ala-OMe zu den entsprechenden β -Ketoamiden **154a-c** (**154a**: 55%, **154b**: 40%, **154c**: 34%) umgesetzt. Diese β -Ketoamide **154a-c** wurden mit sehr guten Ausbeuten per Ringschlussreaktion nach Lacey-Dieckmann zu den *N*-DMB-geschützten Tetramsäuren **156a-c** (**156a**: 93%, **156b**: 93%, **156c**: 84%) umgesetzt. In einem letzten Reaktionsschritt wurde die DMB-Schutzgruppe mit sehr guten Ausbeuten (**157a**: 88%, **157b**: 90%, **157c**: 80%) unter sauren Bedingungen entfernt. Insgesamt wurden somit die freien Tetramsäuren **157a-c** über 4 Stufen ausgehend von Meldrumsäureylid **144** mit guten Gesamtausbeuten (**157a**: 44%, **157b**: 29%, **157c**: 19%) synthetisiert.

Syntheseweg B:

Im Gegensatz zu Syntheseweg A wurde bei Syntheseweg B zunächst das Meldrumsäureylid **144** mit *N*-DMB-Ala-OMe umgesetzt. Das resultierende β -Ketoamid **155** wurde dann, analog zu Syntheseweg A, mit Base und den drei verschiedenen Aldehyden versetzt. Dabei bildeten sich direkt die DMB-geschützte Tetramsäuren **156a-c** (**156a**: 80%, **156b**: 40%, **156c**: 55%). Durch die simultane Einführung der C-3-Seitenkette und den intramolekularen Ringschluss nach Lacey-Dieckmann konnte somit ein Reaktionsschritt eingespart werden. Die Entschützung zur freien Tetramsäure **157** wurde analog zu Syntheseweg A durchgeführt (Schema 42).



Schema 42: Synthese der Tetramsäuren **157a-c** ausgehend von Ylid **144** via Syntheseweg A und B.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) Meldrumsäure, THF *abs.*, ΔT , 18 h, 98%; (b) KO^tBu , R^3CHO , THF *abs.*, RT, 18h, **153a**: 98%, **153b**: 88%, **153c**: 83%; (c) *N*-DMB-Ala-OMe, DMAP, 1,4-Dioxan, ΔT , 0.5 h, **154a**: 55%, **154b**: 40%, **154c**: 34%; (d) NaOMe, MeOH, RT, 0.5 h, **156a**: 93%, **156b**: 93%, **156c**: 84%; (e) *N*-DMB-Ala-OMe, DMAP, 1,4-Dioxan, ΔT , 24 h, 68%; (f) KO^tBu , R^3CHO , THF, RT, 24h, **156a**: 80%, **156b**: 40%, **156c**: 55%; (g) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1h, **157a**: 88%, **157b**: 90%, **157c**: 80%.

Der Vergleich der beiden Synthesewege zeigt, dass Syntheseweg B nicht nur ein Reaktionsschritt kürzer ist, sondern auch geringfügig bessere Gesamtausbeuten aufweist (35% vs. 40%).

3.1.3. Naturstoffsynthese via neuem Meldrumsäureylid

Um die Anwendbarkeit dieser Methode in der Naturstoffsynthese zu zeigen, wurde die Tyrosin-abgeleitete 3-Acyltetramsäure **158** ausgehend von Meldrumsäure-konjugat **144** via Syntheseweg B synthetisiert. Bei dem Naturstoff handelt es sich um einen gelben Farbstoff, der für die Farbe des Schleimpilzes *Leocarpus fragilis* verantwortlich ist (Abb. 19).

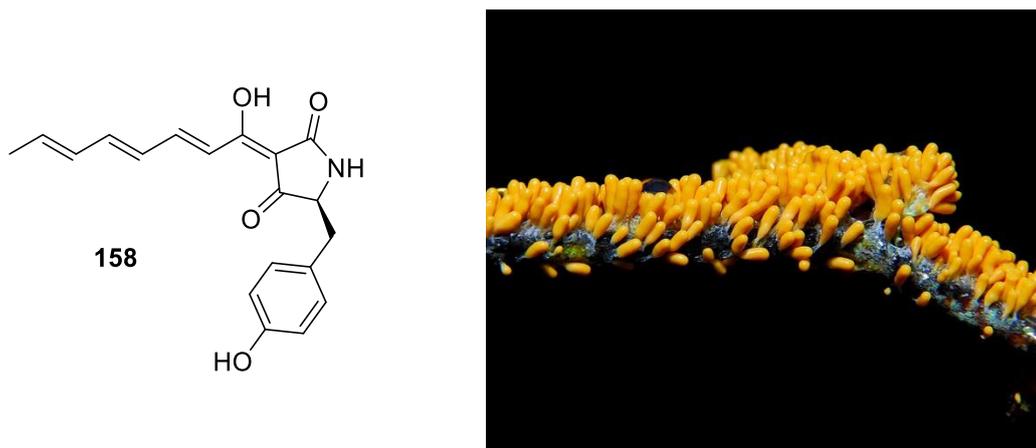
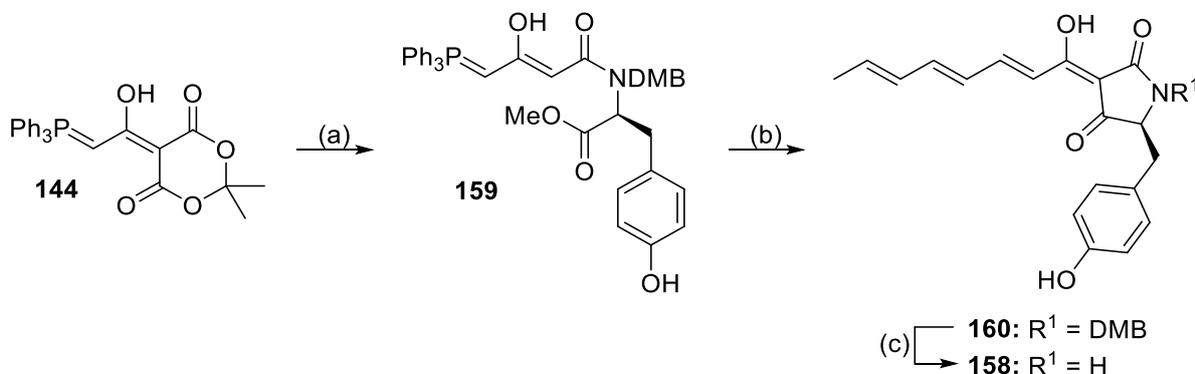


Abbildung 16: Struktur der 3-Acyltetramsäure **158**, die für die gelbe Farbe des Schleimpilzes *Leocarpus fragilis* verantwortlich ist.^[43]

Das Meldrumsäureacylylid **144** wurde zunächst mit *N*-DMB-Tyr-OMe zum Aminoesterylid **159** umgesetzt. Durch die Zugaben von KO^tBu und (2*E*,4*E*)-Hexadien-1-al wurde die DMB-geschützte Tetramsäure **160** durch simultane Wittig-Olefinierung und Zyklisierung nach Lacey-Dieckmann erhalten. Auf eine Schutzgruppe an der phenolischen Hydroxygruppe konnte während der gesamten Synthese verzichtet werden. Anschließende Entschützung mit TFA lieferte den Naturstoff **158** mit einer Gesamtausbeute von 48% über 3 Stufen (Schema 43).



Schema 43: Synthese der natürlichen Tetramsäure **158** ausgehend von Meldrumsäureylid **144**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) *N*-DMB-Tyr-OMe, Toluol, ΔT , 16 h, 67%; (b) (2*E*,4*E*)-Hexadien-1-al, KO^tBu, MeOH, RT, 24 h, 80%; (c) TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 90%.

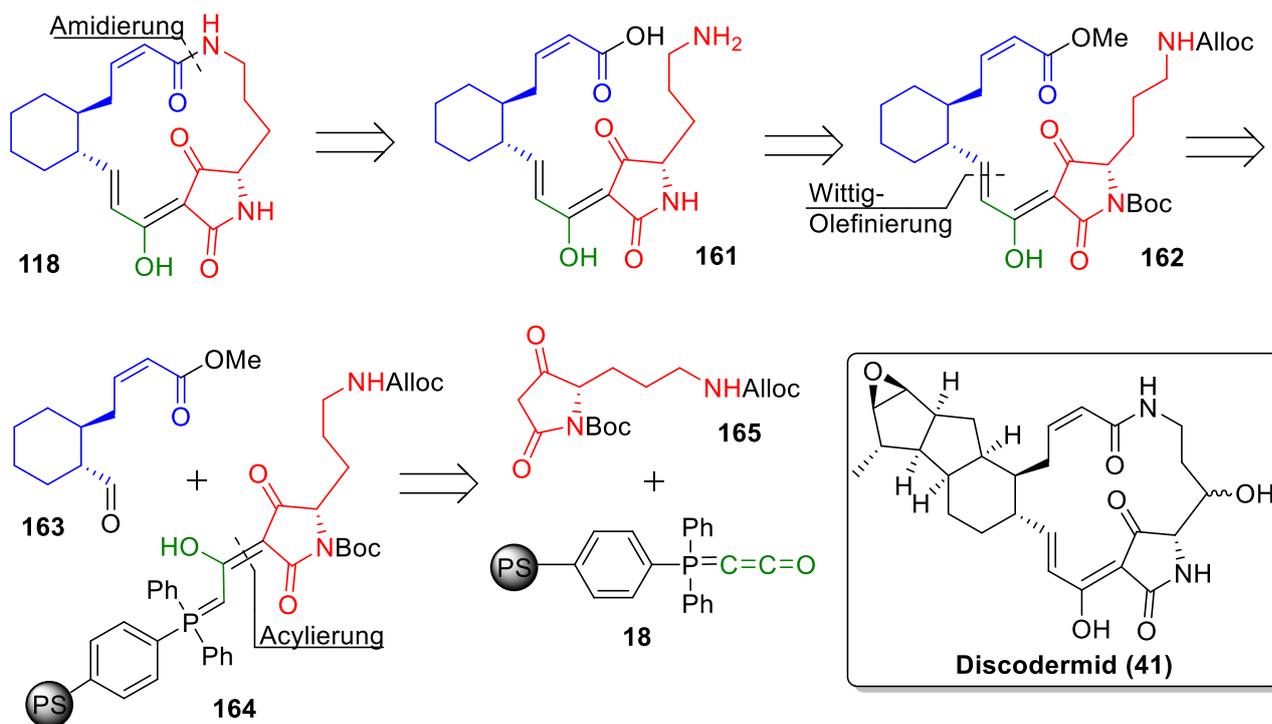
3.2. Beiträge zur Synthese von Discodermid

In diesem Kapitel werden unter anderem Ergebnisse der Publikation „A synthetic approach to 5/5/6-polycyclic tetramate macrolactams of the discodermid type“ von Bodenschatz *et al.* beschrieben, die 2021 in *Tetrahedron* veröffentlicht wurden.^[44]

Julia Stöckl stellte zwei verschiedene Synthesansätze für ihren Nachfolger in Aussicht. Diese wurden verfolgt und deren Ergebnisse werden im Folgendem erörtert.

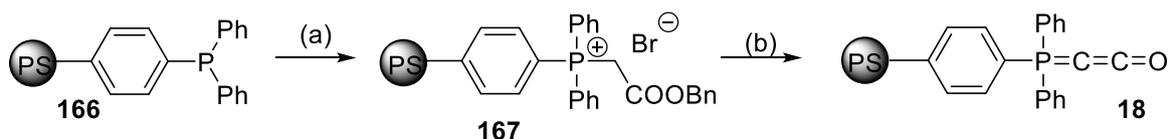
3.2.1. Synthese via polymergebundenem Ph_3PCCO

Da bei vorhergehenden Versuchen von Julia Stöckl Schwierigkeiten bei der intramolekularen Wittig-Olefinierungsreaktion aufgetreten sind, sollte eine Änderung der Reihenfolge der Kupplungsreaktionen diese Probleme umgehen. In diesem neuen Ansatz soll zuerst die von L-Ornithin abgeleitete Tetramsäure **165** in C-3-Position mit polymergebundenem Ph_3PCCO **18** acyliert werden. Die folgende Wittigreaktion mit dem Aldehyd **163** soll die *trans*-konfigurierte Doppelbindung ausbilden und gleichzeitig das in der Reaktion entstandene $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ an der Festphase binden. Nach der Verseifung der Estergruppe und der Alloc-Entschützung der Aminofunktion, soll das freie Amin mit der Carbonsäure eine intramolekulare Ringschlussreaktion ermöglichen und damit das Makrolactam **118** ausbilden (Schema 44).



Schema 44: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des Modells **118** via polymergebundenem Ph_3PCCO **18**.

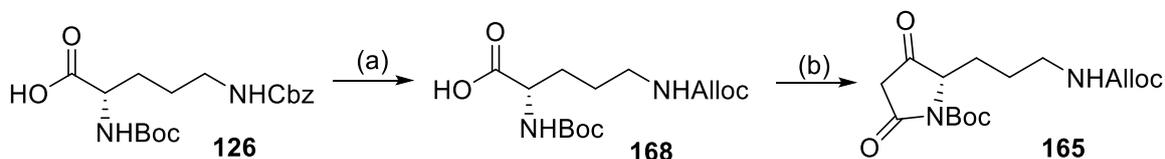
Zunächst wurde polymergebundenes PPh_3 **116** mit Bromessigsäurebenzylester zum Phosphoniumsalz **167** umgesetzt. Dieses wurde anschließend mit LiHMDS zum immobilisierten Ylid **18** eliminiert. Die Reaktionen an der Festphase wurden durch IR-Spektroskopie kontrolliert und stimmen mit der Literatur^[16] überein. So konnte analog zur Literatur immobilisiertes Ketenylidetriphenylphosphoran **18** mit einer Gesamt-ausbeute von 97% über zwei Stufen (bestimmt über Massenzunahme) synthetisiert werden (Schema 45).



Schema 45: Synthese des polymergebundenen Ylids **18**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Bromessigsäurebenzylester, THF *abs.*, RT, 16 h, 99%; (b) LiHMDS, THF *abs.*, RT, 18 h, 98%.

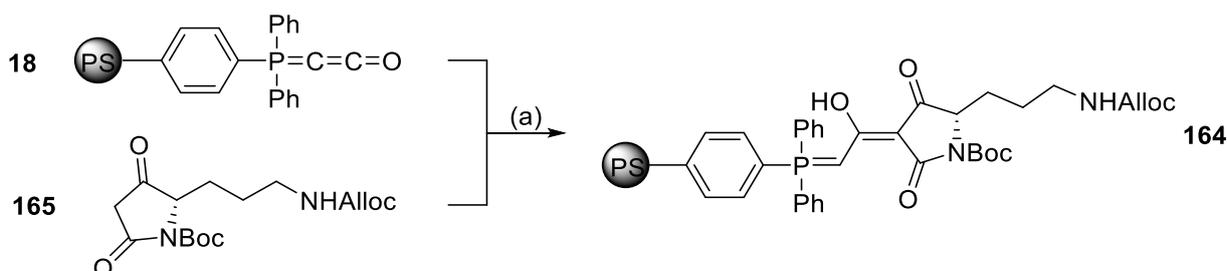
Das kommerziell erhältliche Boc- und Cbz-geschützte Ornithin **126** wurde über zwei Stufen zur Boc- und Alloc-geschützten Aminosäure **168** umgeschützt. Diese konnte dann über die Meldrumsäuremethode zur geschützten Tetramsäure **165** umgesetzt werden (Schema 46).



Schema 46 Synthese der *N*-Boc geschützten Tetramsäure **165**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. Ammoniumformiat, Pd/C (10 Massenprozent), MeOH, RT, 2 h; 2. Alloc-Cl, K_2CO_3 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, RT, 18 h, 80%; (b) Meldrumsäure, DMAP, EDC-HCl, CH_2Cl_2 , 0 °C, 72 h, 11%.

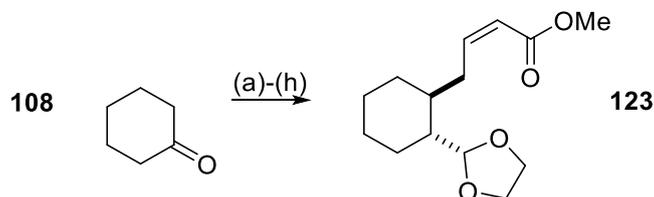
Tetramsäure **165** reagierte mit polymergebundenem Ph_3PCCO **18** zur immobilisierten 3-Acyltetramsäure **164**. Der Umsatz des polymergebundenen Ph_3PCCO **18** konnte durch das Verschwinden der typischen kumulierten Bande bei 2093 cm^{-1} im IR-Spektrum beobachtet werden (Schema 47).



Schema 47: Synthese der polymergebundenen 3-Acyltetramsäure **164**.

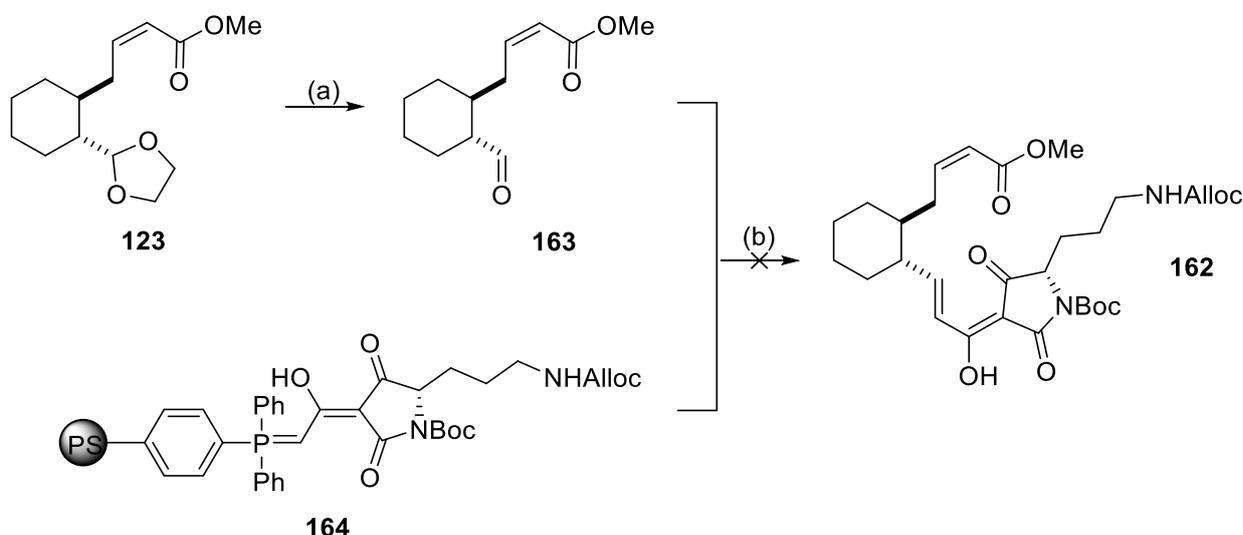
Reagenzien und Bedingungen: (a) THF *abs.*, RT, 16 h, 90%.

Die optimierte Synthese des Modellesters **123** nach Julia Stöckl konnte ausgehend von Cyclohexanon (**108**) mit einer Ausbeute von 37% über 8 Stufen reproduziert werden (Schema 48).



Schema 48: Reproduktion der Synthese des Modellesters **123** nach Julia Stöckl.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) NaNH_2 , Allylbromid, Et_2O , ΔT , 3 h, 48%; (b) $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMe}]^+\text{Cl}^-$, NaNH_2 , HMDS, THF *abs.*, ΔT , 3 h, 95%; (c) 1. THF:5% HCl (4:1), ΔT , 30 min; 2. MeOH: 5% KOH (1:1), ΔT , 3 h, quant. über zwei Stufen; (d) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, ΔT , 18 h, 93%; (e) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NMO, Aceton, 0°C , 16 h, quant.; (f) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 94%; (g) Methylbromacetat, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 15 min, 43%; (h) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}$, NaH, THF *abs.*, -78°C , 2 h, 92%;

Ausgehend von Modellester **123** wurde die Dioxolan-Schutzgruppe zum freien Aldehyd **163** in quantitativer Ausbeute entfernt. Anschließend sollte dieser in einer Wittigreaktion mit der polymergebundenen 3-Acyltetransäure **164** reagieren, um die Tetransäure **162** zu bilden und diese vom Harz abzuspalten. Allerdings konnte nach der Reaktion kein Produkt isoliert werden (Schema 49).

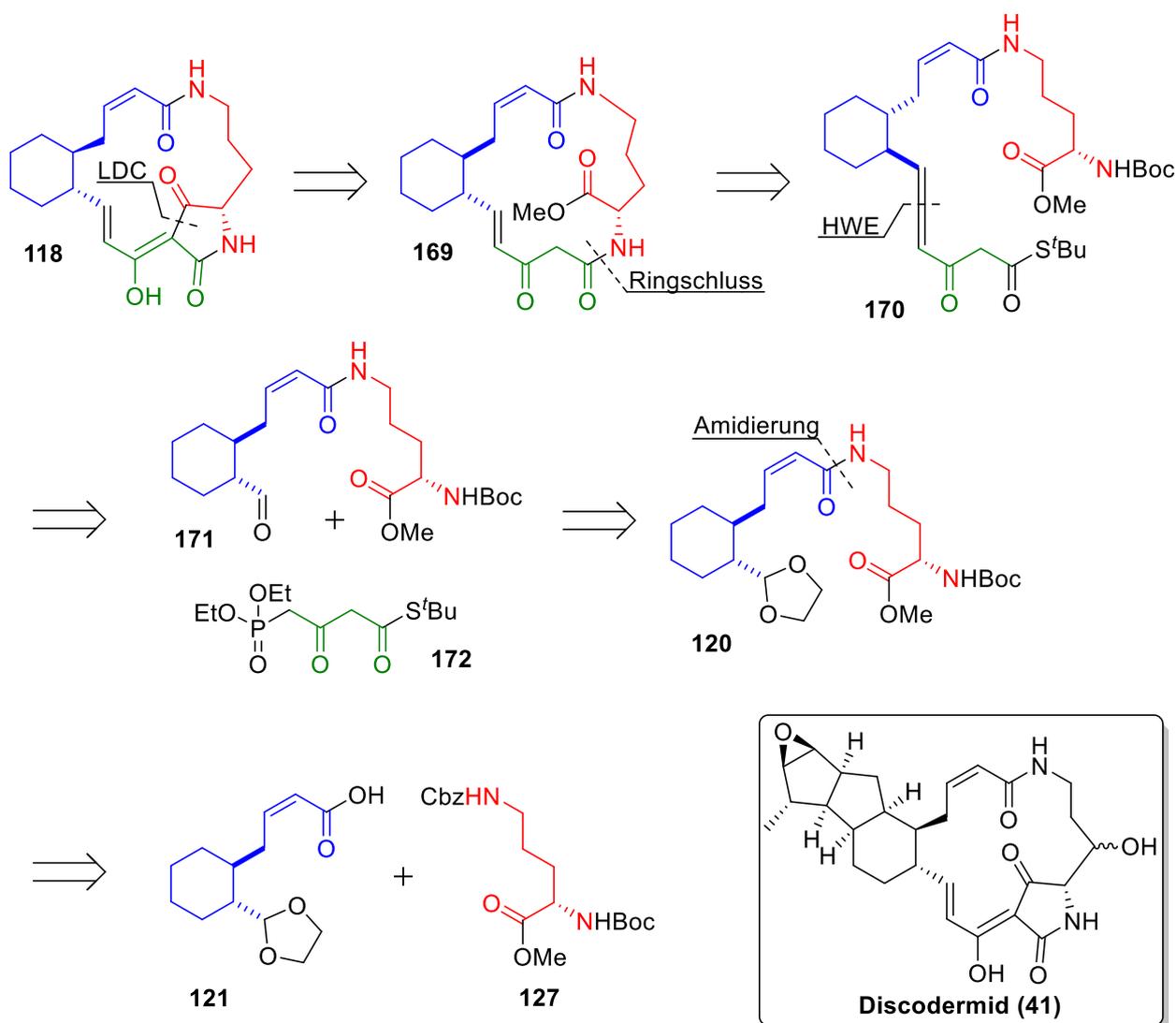


Schema 49: Versuch zur Festphasensynthese der Tetransäure **162**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) I_2 , Aceton *p.a.*, RT, 42 h, quant.; (b) KOtBu , THF *abs.*, RT, 16 h.

Während der Reaktion konnte, ähnlich wie bei vergleichbaren Versuchen von Julia Stöckl, ein sofortiger Farbumschlag und ausgeprägte Zersetzung per DC und NMR beobachtet werden. Damit konnte diese Reaktionsführung für die Synthese des monozyklischen Discodermidmodells ausgeschlossen werden.

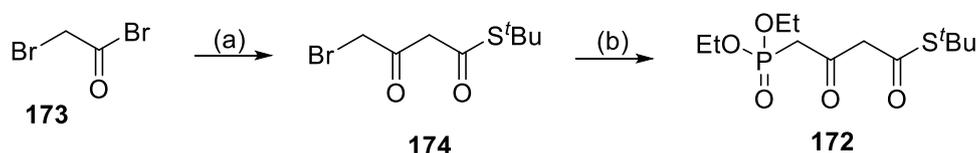
3.2.2. Synthese via β -Ketothioester Zwischenstufe

Im zweiten von Julia Stöckl vorgeschlagenen Synthesepfad soll der Tetransäurering erst im letzten Syntheseschritt über eine Lacey-Dieckmann Zyklisierung geschlossen werden. Das dafür benötigte β -Ketoamid **169** sollte über eine intramolekulare Zyklisierungsreaktion nach Ley *et al.* ausgehend von β -Ketothioester **170** synthetisiert werden. Dieser sollte über eine HWE-Reaktion von Phosphonat **172** mit Aldehyd **171** zugänglich sein. Ausgehend von Modellsäure **121** lässt sich der für die HWE benötigte Aldehyd **171** durch Amidierung mit Cbz-entschützten Aminoester **127** und anschließender Dioxolan-entschützung von α,β -ungesättigtem Amid **120** herstellen (Schema 50).



Schema 50: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des Modells **118** via Thioester **170**.

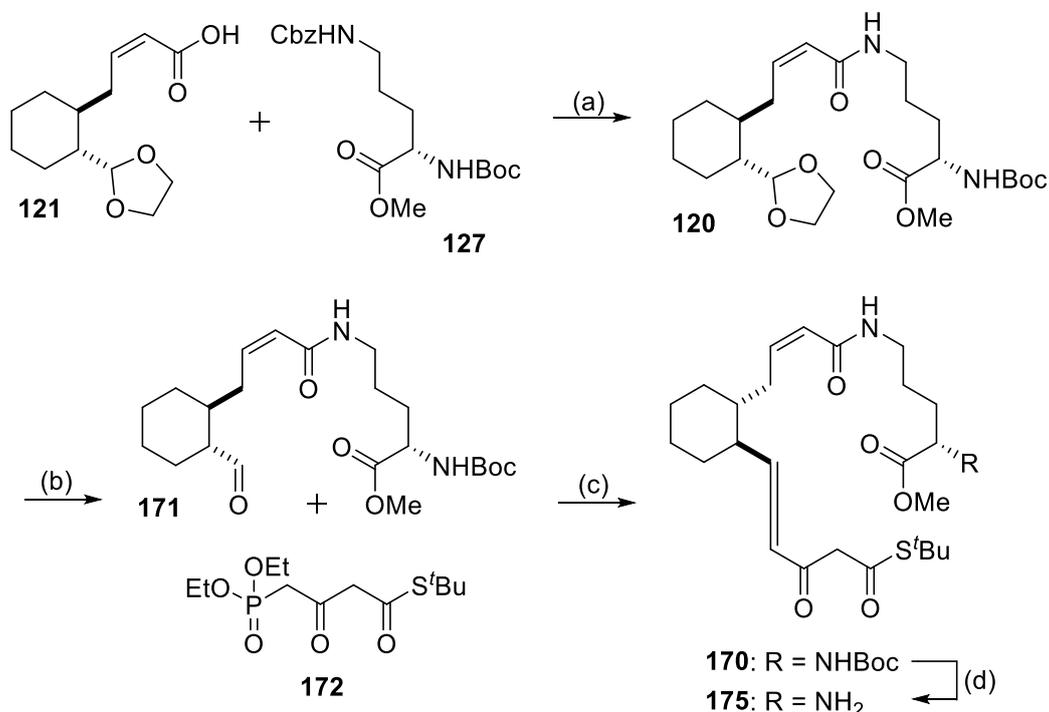
Für die Synthese des Phosphonats **172** wurde zunächst Bromessigsäurebromid (**173**) mit t BuSH und Meldrumsäure zum Thioester **174** umgesetzt. Anschließend reagierte dieser mit Diethylphosphit zum entsprechenden Phosphonat **172**. Die Gesamtausbeute betrug 23% über zwei Stufen (Schema 51).



Schema 51: Synthese des Thioesters **172**.^[67-68]

Reagenzien und Bedingungen: (a) Meldrumsäure, t BuSH, Pyridin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, Benzol, Δ T 3 h, 66%;
(b) Diethylphosphit, Na, NaH, THF *abs.*, RT, 16 h, 35%.

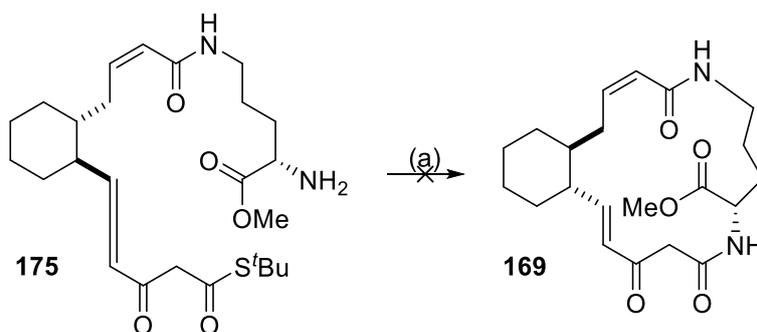
Der Cbz- und Boc-geschützte Ornithinmethylester **127** konnte über zwei Stufen zunächst Cbz-entschützt und anschließend mit der Modellsäure **121** zum α,β -ungesättigten Amid **120** gekuppelt werden. Dabei war der Zusatz von TFA bei der Entschützung entscheidend, um einen intramolekularen Ringschluss zum Lactam zu verhindern. Das so gebildete Dioxolan konnte zum Aldehyd **171** entschützt werden und mit Phosphonat **172**, in einer HWE-Reaktion zum β -Ketothioester **170** reagieren. Der Boc-geschützte Aminoester **175** wurde dann mit TFA entschützt (Schema 52).



Schema 52: Synthese des β -Ketothioesters **175**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. Pd/C (10 Massenprozent), TFA, H_2 , EtOH, RT, 30 min 2. DIPEA, HBTU, DMF *abs.*, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 91%; (b) I_2 , Aceton *p.a.* RT, 4 h, 70%; (c) NaH 60%, THF *abs.*, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h, 41%; (d) TFA, CH_2Cl_2 *abs.*, RT, 2 h, 70%.

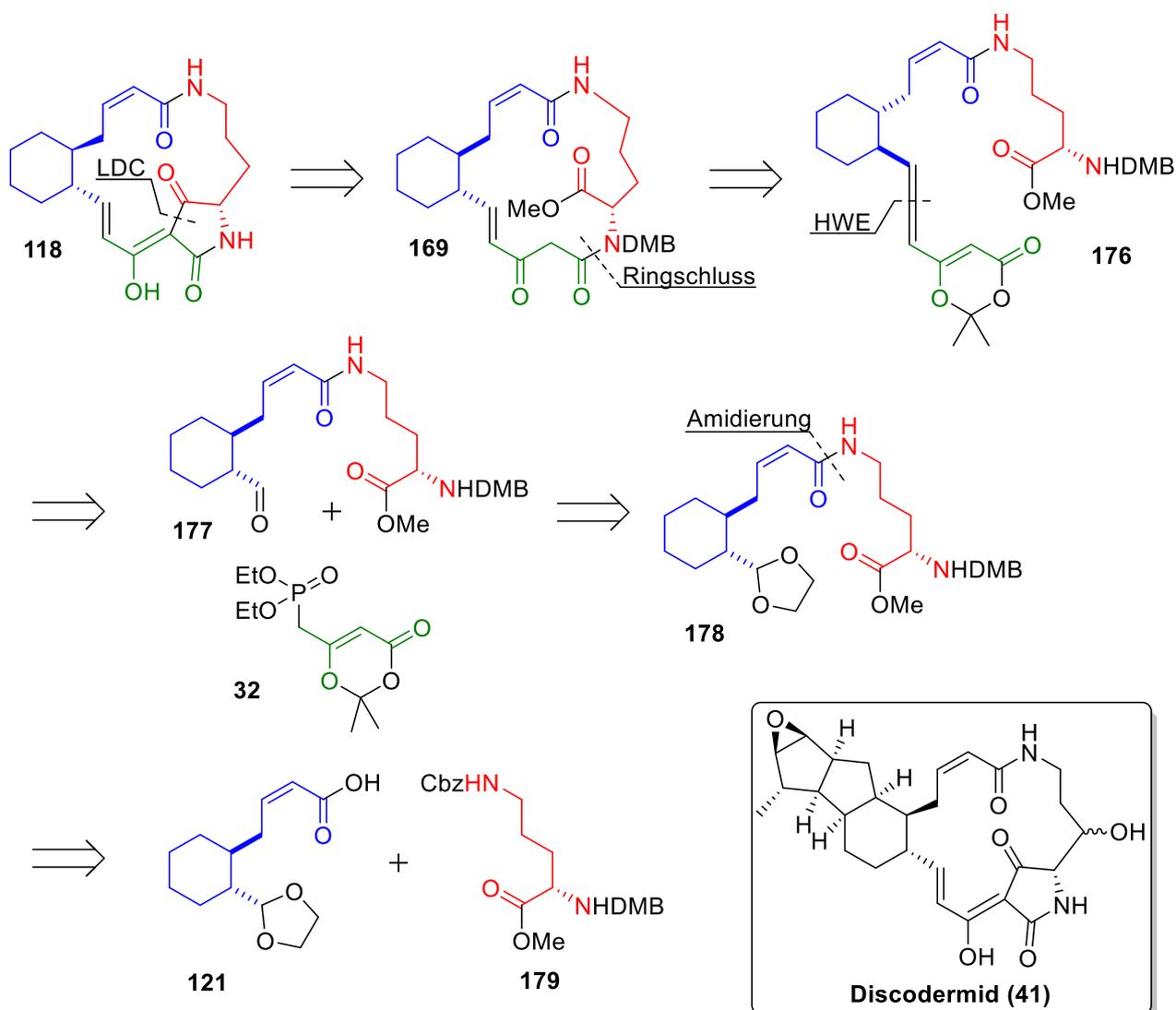
Es sollte eine silbersalzvermittelte intramolekulare Zyklisierung von β -Kethioester **175** zum β -Ketoamid **169** mit Silbertrifluoroacetat, analog zu den intermolekularen β -Ketoamidsynthesen von Ley *et al.*^[25] folgen, doch es konnte kein Umsatz beobachtet werden. Nach mehreren Versuchen mit demselben Ergebnis wurde die Synthesestrategie geändert, ohne eine befriedigende Erklärung für das Scheitern dieser Reaktionsführung zu erlangen (Schema 53).



Schema 53: Zyklisierungsversuch von Thioester **175** zum β -Ketoamid **169**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) AgO_2CCF_3 , MS 4 Å, THF *abs.*, 0 °C, 3 h.

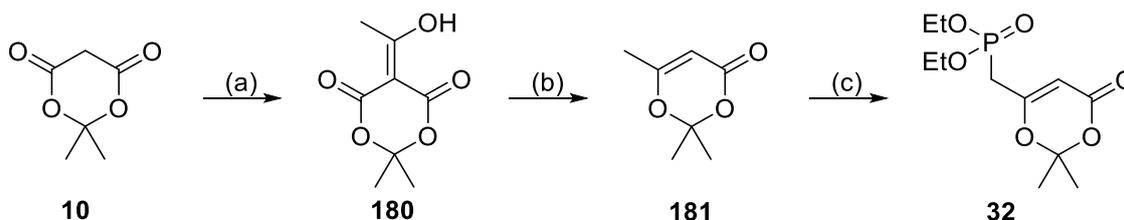
3.2.3. Synthese des monocarbozyklischen Discodermid Modells

Da auf später Stufe der makrozyklische Ringschluss des β -Ketothioesters erfolglos war, sollte als Alternative das von der Meldrumsäure abgeleitete Phosphonat **32** in Anlehnung an die Literatur nach Boeckman *et al.*^[35] anstelle des Thioesters eingesetzt werden. Da die Literatur^[35-36] beschreibt, dass der intramolekulare makrozyklische Ringschluss über eine DMB-geschützte Aminoestereinheit bei ähnlichen Systemen bereits erfolgreich war, wurde die Schutzgruppe des Ornithinbausteins von Boc auf DMB gewechselt. Der retrosynthetische Ansatz bleibt somit nahezu unverändert und die Synthese des Ornithinbausteins und der Modellsäure **121** können weitestgehend übernommen werden (Schema 54).



Schema 54: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des Modells **118** via Phosphonat **32**.

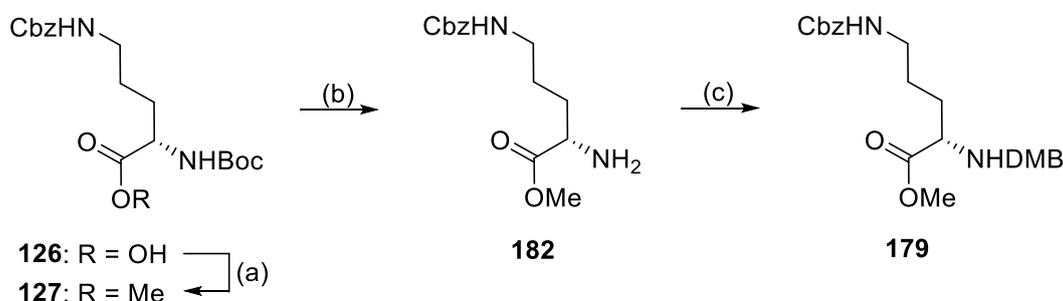
Das Phosphonat **32** konnte ausgehend von Meldrumsäure (**10**) mit einer Gesamtausbeute von 18% über drei Stufen analog zur Literatur^[47] synthetisiert werden. Dabei wurde im ersten Schritt Meldrumsäure (**10**) mit Acetylchlorid acyliert. Anschließend wurde thermisch decarboxyliert und in einem letzten Schritt das Meldrumsäureaddukt **181** mit Chlorodiethylphosphit zum Phosphonat **32** umgesetzt (Schema 55).



Schema 55: Synthese des Phosphonats **32**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Acetylchlorid, Pyridin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 75%; (b) Toluol, Aceton, ΔT , 2 h, 80%; (c) DIPEA, *n*BuLi, Chlorodiethylphosphit, THF *abs.*, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min, 30%.

Für den Wechsel der Schutzgruppen der Ornithinkomponente wurde zunächst kommerziell erhältliches Boc- und Cbz-geschütztem Ornithin **126** mit Mel verestert. Im nächsten Schritt wurde die Boc-Schutzgruppe mit TFA entfernt. Der freie Aminoester **182** konnte dann mit DMB zum vollständig geschützten Ornithinbaustein **179** mit einer Gesamtausbeute von 45% über 3 Stufen umgeschützt werden (Schema 56).

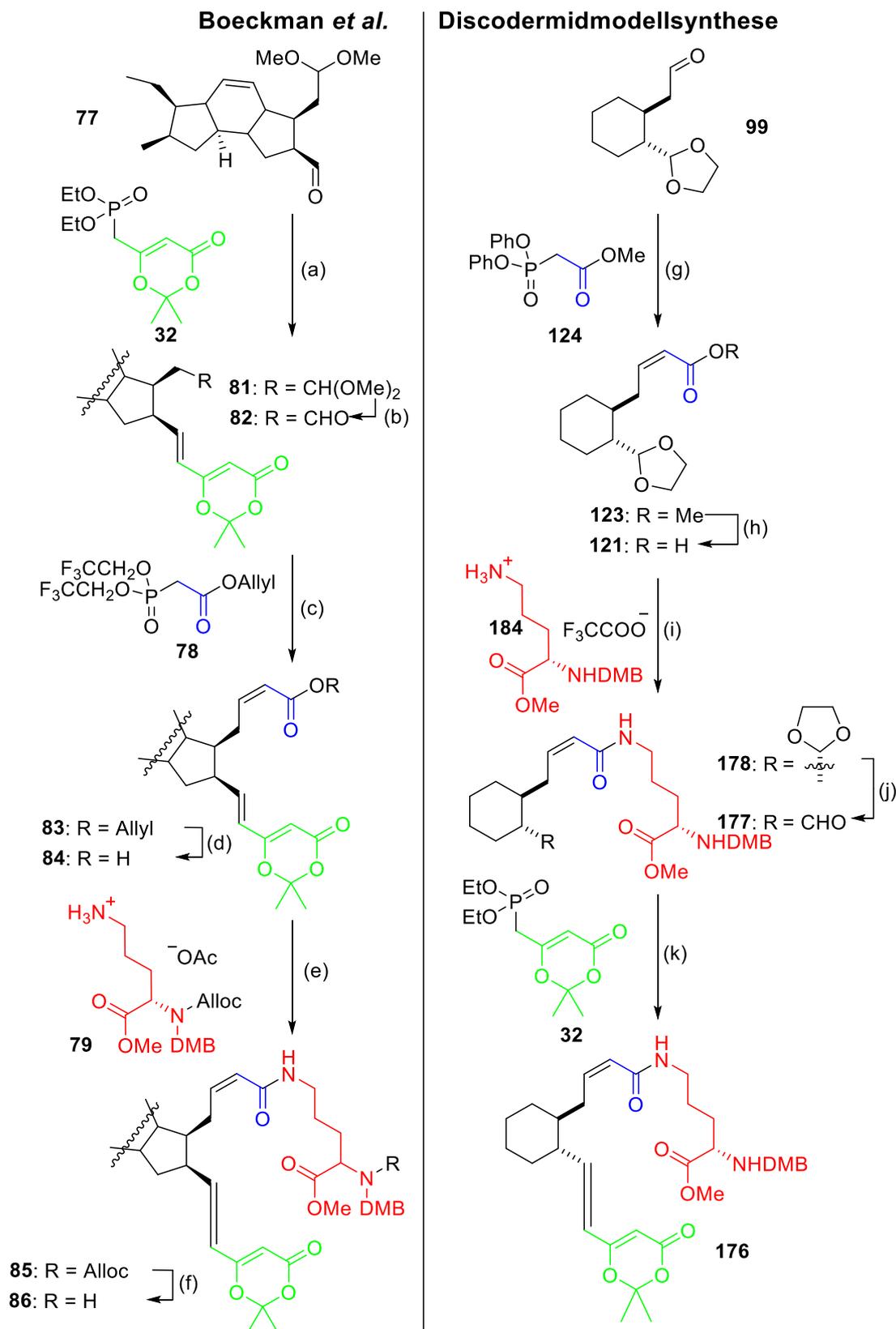


Schema 56: Umschätzung der Ornithin-Komponente von Boc auf DMB.

Reagenzien und Bedingungen: (a) CsCO_3 , MeI, DMF, RT, 24 h, quant; (b) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 75%; (c) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, NaBH_3CN , MeOH, RT, 72 h, 60%.

Das Cbz- und DMB-geschützte Ornithin **179** wurde analog zu der Boc-geschützten Variante mit der Modellsäure **121** zum entsprechenden Amid **178** gekuppelt. Der dioxolangeschützte Aldehyd **178** wurde daraufhin entschützt, um anschließend mit Phosphonat **32** in einer HWE-Reaktion zum Meldrumsäureaddukt **176** zu reagieren. Der Ringschluss zum Makrozyklus **169** konnte, analog zur Literatur,^[35] erfolgreich durchgeführt werden. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war auf der Stufe des β -Ketoamids **169** allerdings nicht möglich. Aus diesem Grund wurde das Rohprodukt direkt in einer Lacey-Dieckmann-Zyklisierung zur DMB-geschützten

geschützten Bisaldehyd **77** mit dem von Meldrumsäure abgeleiteten Phosphonat **32** in einer HWE-Reaktion zu kuppeln. Die verbleibende Dimethylacetal-geschützte Aldehydfunktion wurde anschließend entschützt und mit dem zweiten Phosphonat **78** umgesetzt. Der so entstandene Allylester **83** wird zur Carbonsäure **84** verseift und anschließend mit der Ornithinkomponente **79** zum α,β -ungesättigten Amid **85** umgesetzt. Dieses wurde im letzten Schritt Alloc-entschützt. Dagegen wurde in dieser Arbeit der Bisaldehyd **99** zunächst mit Phosphonat **124** in einer HWE-Reaktion zum Ester **123** umgesetzt. Dieser wurde dann mit KOH zur Carbonsäure **121** verseift, um anschließend mit der Ornithinkomponente **184** zu reagieren. Das so gebildete α,β -ungesättigte Amid **178** wurde Dioxolan-entschützt, um mit dem von Meldrumsäure abgeleiteten Phosphonat **32** in einer HWE-Reaktion zum α,β -ungesättigten Amid **176** zu reagieren. Sowohl der intramolekulare Ringschluss als auch die Lacey-Dieckmann Zyklisierung und die abschließende Entschätzung mit TFA erfolgten in beiden Arbeiten auf dieselbe Weise. Insgesamt ist die Reaktionsfolge von Boeckman *et al.* mit sechs Stufen geringfügig länger als die in dieser Arbeit vorgestellte. Allerdings ist die Gesamtausbeute mit 39% über diese sechs Stufen wesentlich besser als der Umsatz von 12 % über die fünf Stufen der Discodermidmodell synthese. Die Ausbeuten der Kupplung des Phosphonats **32** sind mit 64% bzw. 65% bei beiden Reaktionsfolgen nahezu identisch. Im Gegensatz dazu kann bei der Amidierung des Ornithinbausteins **79** bzw. **184** die von Boeckman *et al.* gewählte Methode mit 60%-80% wesentlich bessere Ausbeuten erzielen als die 40% von der Discodermidmodell synthese. Über die übrigen Reaktionsschritte (Entschätzung des Aldehyds **81** bzw. **178**, Kupplung des zweiten Phosphonats **78** bzw. **124**, Verseifung des Esters **83** bzw. **123**), können im Einzelnen weniger Aussagen getroffen werden, da Boeckman *et al.* die Ausbeuten über diese 3 Stufen mit 78% angibt. Diese Gesamtausbeute ist jedoch wesentlich höher als die der entsprechenden Reaktionen im Discodermidmodell. Die Verseifung des Esters **123** konnte mit einer Ausbeute von 85% und die Kupplung des zweiten Phosphonats **124** mit 92% durchgeführt werden. Allerdings drückt die Entschätzung des Aldehyds **178** mit 59% die Gesamtausbeute über diese drei Stufen auf 46% (Schema 58).

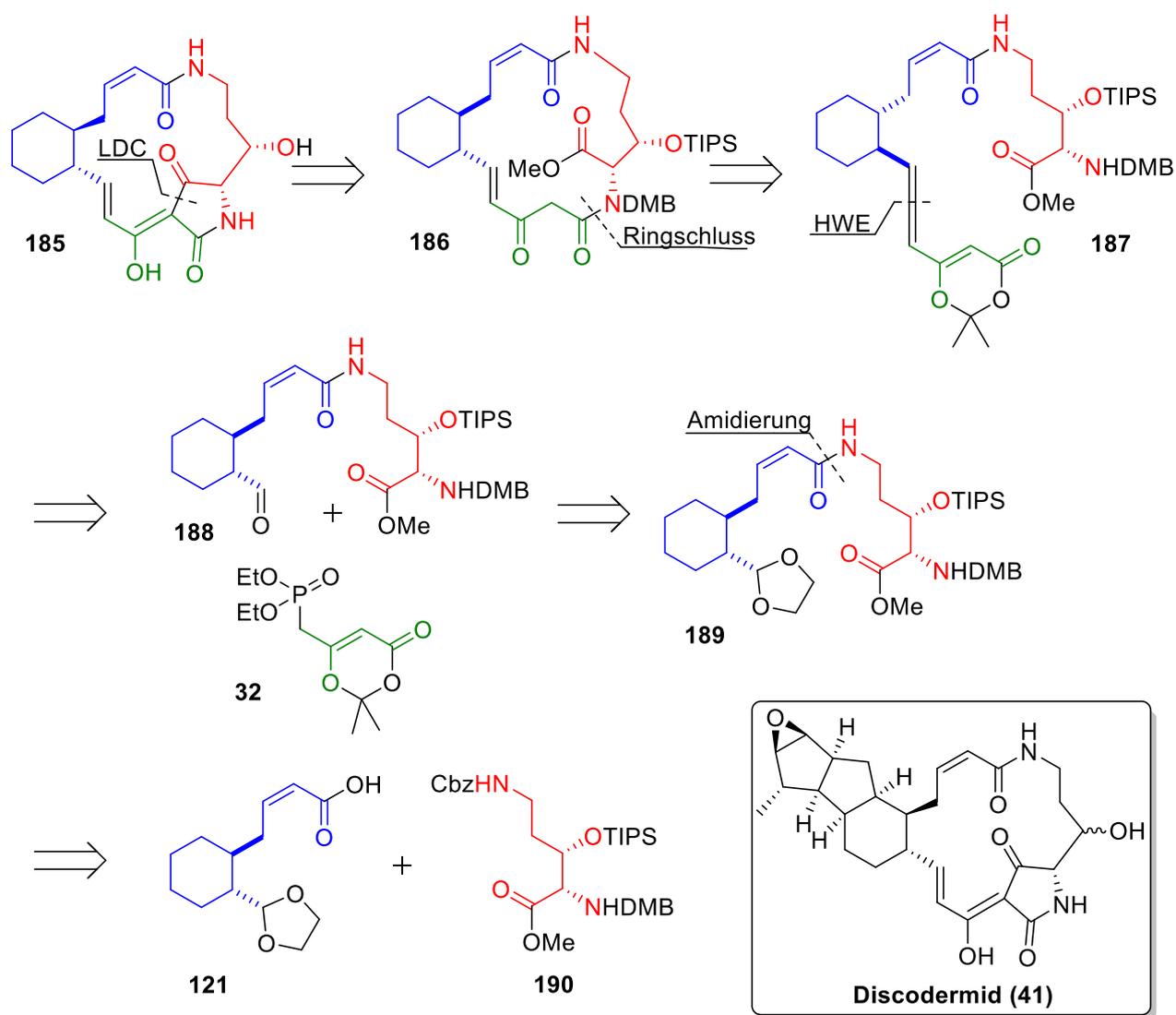


Schema 58: Vergleich der Reaktionsfolgen der Synthese des Discodermid Modells und der Ikarugamycinsynthese von Boeckman et al.;

Reagenzien und Bedingungen: (a) KHMDS, THF, 0 °C → 25 °C, 4 h, 65%; (b) Amberlyst 15, CH₃CN/H₂O (9:1 v/v), 25 °C, 12 h; (c) K₂CO₃, 18-c-6, Toluol, -20 °C → 0 °C, 4 h; (d) NH₄OAc, Pd(PPh₃)₄, Dioxan, 25 °C, 24 h, 78% über 3 Stufen; (e) 1. Mesitylensäurechlorid, NEt₃, THF, 25 °C, 10 min; 2. DMAP, THF, 25 °C, 4 h, 60-80%; (f) AcOH, Pd(PPh₃)₄, THF, 25 °C, 12 h, 95%; (g) NaH, THF, -78 °C, 2 h, 92%; (h) 1M KOH, MeOH, ΔT, 24 h, 85%; (i) DIPEA, HBTU, DMF, 0 °C, 24 h, 40%; (j) I₂, Aceton, RT, 2 h, 59%; (k) *n*BuLi, HMPA, DIPA, THF, -78 °C, 1 h, 64%.

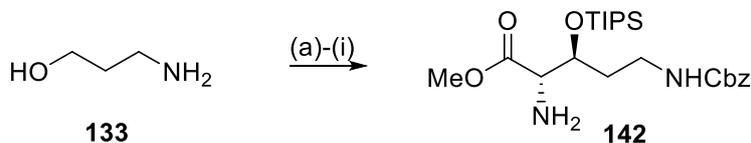
3.2.4. Synthese eines erweiterten monocarbozyklischen Modells

Nach der erfolgreichen Synthese des Discodermid-Modells sollte die Kompatibilität dieser Synthesestrategie mit der Synthese des vollständig geschützten β -Hydroxyornithinbaustein **190** von Julia Stöckl^[38] geprüft werden. Die Synthese des Hydroxy-Modells **185** soll analog zu dem ersten Modell verlaufen, wobei lediglich die Ornithinkomponente durch geschütztes β -Hydroxyornithin **190** substituiert werden muss (Schema 59).



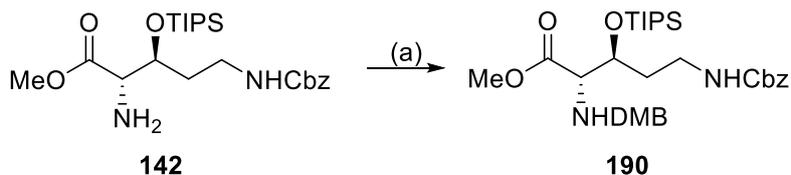
Schema 59: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des Modells **185** via β -Hydroxyornithin **190**.

Die von Julia Stöckl entwickelte β -Hydroxyornithinsynthese konnte bis auf die letzte Stufe mit einer Gesamtausbeute von 16% über 9 Stufen ausgehend von 3-Amino-*n*-propanol (**133**) reproduziert werden (Schema 60).



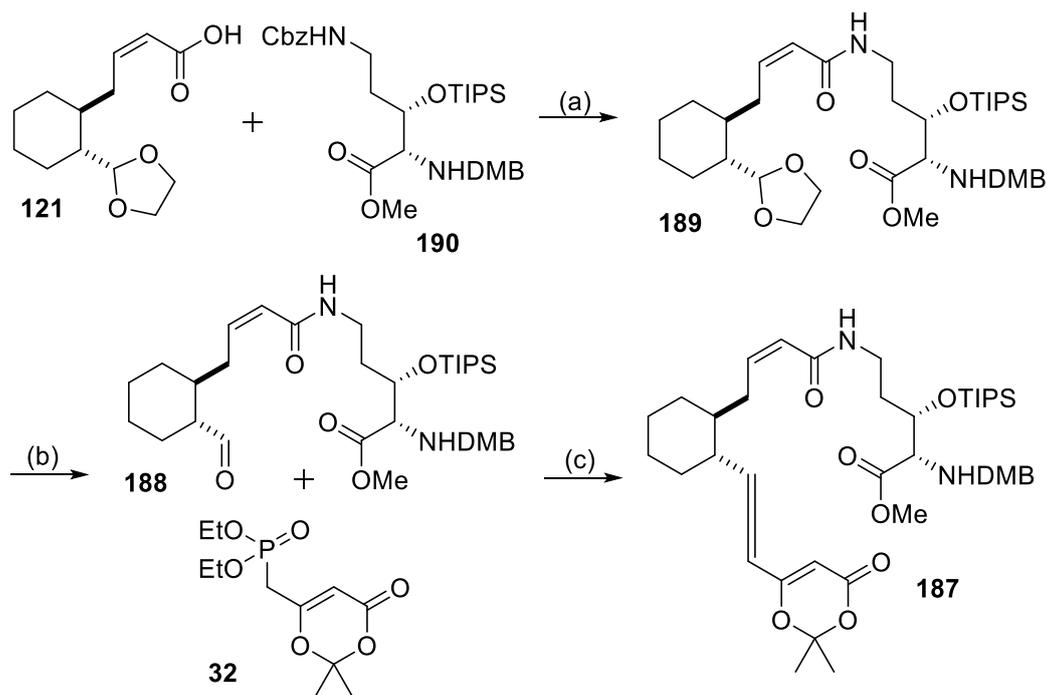
Schema 60: Reproduktion der Synthese des geschützten β -Hydroxyornithins **142** nach Julia Stöckl.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) 2M NaOH, 0 °C, 2 h, 96%; (b) CbzCl, NaHCO₃, THF/H₂O (1:1), RT, 17 h, 91%;
 (c) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 90 min, 73%; (d) CH₂Cl₂, 0 °C, 20 h, 90%; (e) MeSO₂NH₄, AD-mix α ,
^tBuOH/H₂O (1:1), 0 °C, 22 h, 95%; (f) NsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 27 h, 43%; (g) NaN₃, DMF *abs.*, Δ T, 23 h, 93%;
 (h) 2,6-Lutidin, TIPSOTf, CH₂Cl₂ *abs.*, 0 °C, 22 h, 67%; (i) 1. PPh₃, THF, 5 h; 2. H₂O, THF, RT, 19 h, 94%
 über zwei Stufen.

Im Gegensatz zum Protokoll von Julia Stöckl wurde auf der letzten Stufe die freie Aminogruppe von α -Aminoester **142** nicht mit Boc geschützt. Stattdessen wurde eine DMB-Schutzgruppe, analog zu den vorhergehenden Versuchen, eingeführt (Schema 61).



Schema 61: DMB-Schützung von Aminoester **142** zum vollständig geschützten Ornithin Baustein **190**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, NaBH₃CN, MeOH, RT, 20 h, 63%.

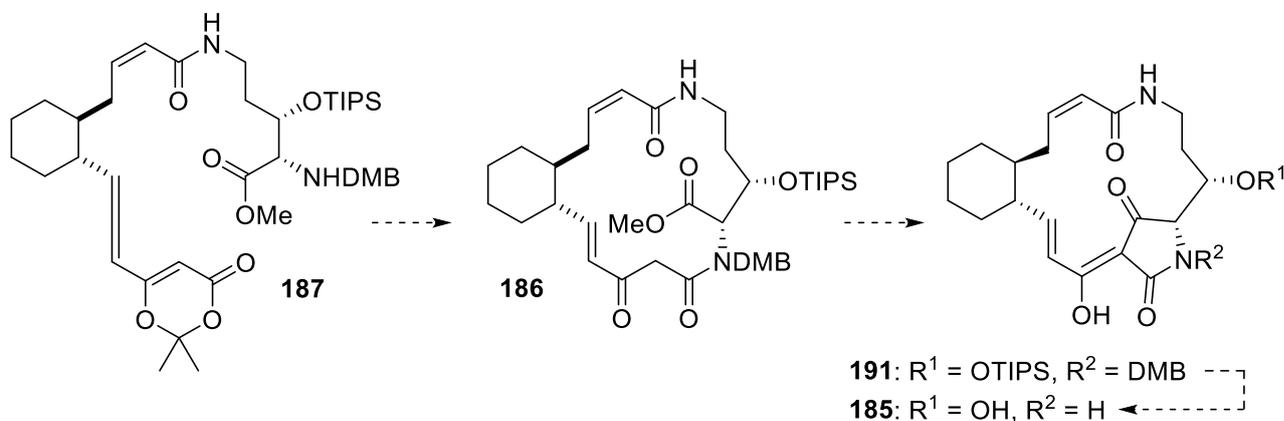
Analog zu den Versuchen am ersten Modell konnte der vollständig geschützte β -Hydroxyornithinmethylester **190** über zwei Stufen zunächst Cbz-entschützt und anschließend mit der Modellsäure **121** gekuppelt werden. Die im Vergleich zur ersten Kupplung wesentlich schlechtere Ausbeute von nur 22% könnte durch den Zusatz von einem Äquivalent TFA erklärt werden. Dieser verhindert zwar die Bildung des Lactams als ungewünschtem Nebenprodukt, könnte aber für die säurelabilen Schutzgruppen ein Problem darstellen. Der Dioxolan-geschützte Aminoester **189** konnte dann zum freien Aldehyd **188** entschützt werden, um in einer HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **32** die zweite Doppelbindung von Amid **187** auszubilden (Schema 62).



Schema 62: Kupplung der Synthesebausteine zum Meldrumsäureaddukt **187**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. Pd/C (5 Massenprozent), TFA, H₂, EtOAc, RT, 2 h; 2. DIPEA, HBTU, DMF *abs.*, 0 °C, 24 h, 22%; (b) I₂, Aceton, RT, 2 h, 93%; (c) *n*BuLi, HMPA, DIPA, THF *abs.*, -78 °C, 1 h, 33%.

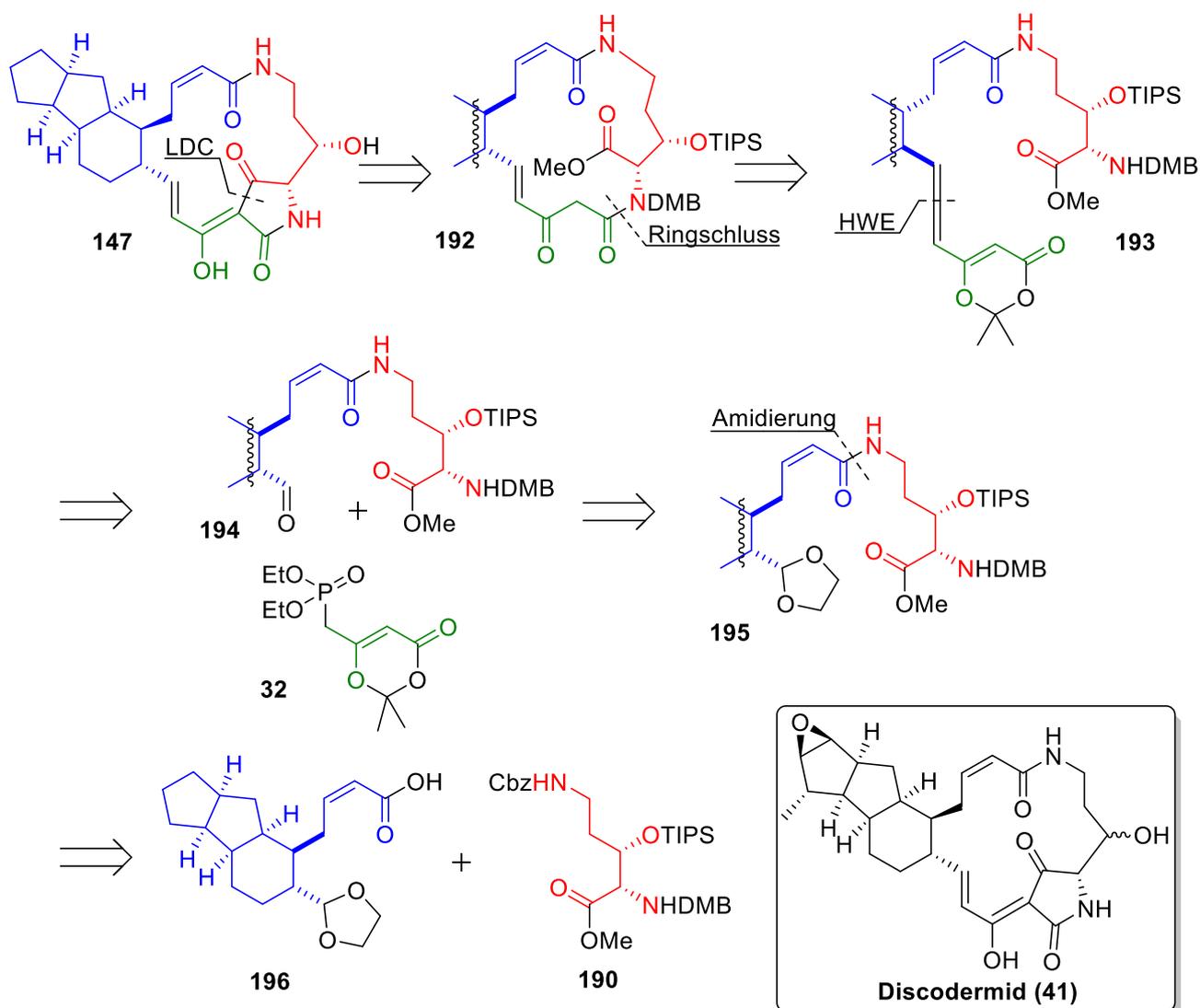
Analog zu bereits erfolgreich durchgeführten Reaktionen am vorhergehenden Modell wurde Meldrumsäureaddukt **187** zyklisiert, konnte aber auf dieser Stufe nicht säulenchromatografisch aufgereinigt werden. Es wurde versucht das Meldrumsäureaddukt **187** über zwei Stufen zur Tetramsäure **191** umzusetzen, allerdings konnte aufgrund der geringen Substanzmenge und der schwierigen Aufreinigung über RP-Säulenchromatographie kein sauberes Produkt isoliert werden. In einem größeren Ansatz sollte sich eine ausreichende Menge von Tetramsäure **191** herstellen lassen, die sich in einem letzten Reaktionsschritt global sauer entschützen lassen sollte (Schema 63).



Schema 63: Mögliches Ende der Synthese des Modells **185**.

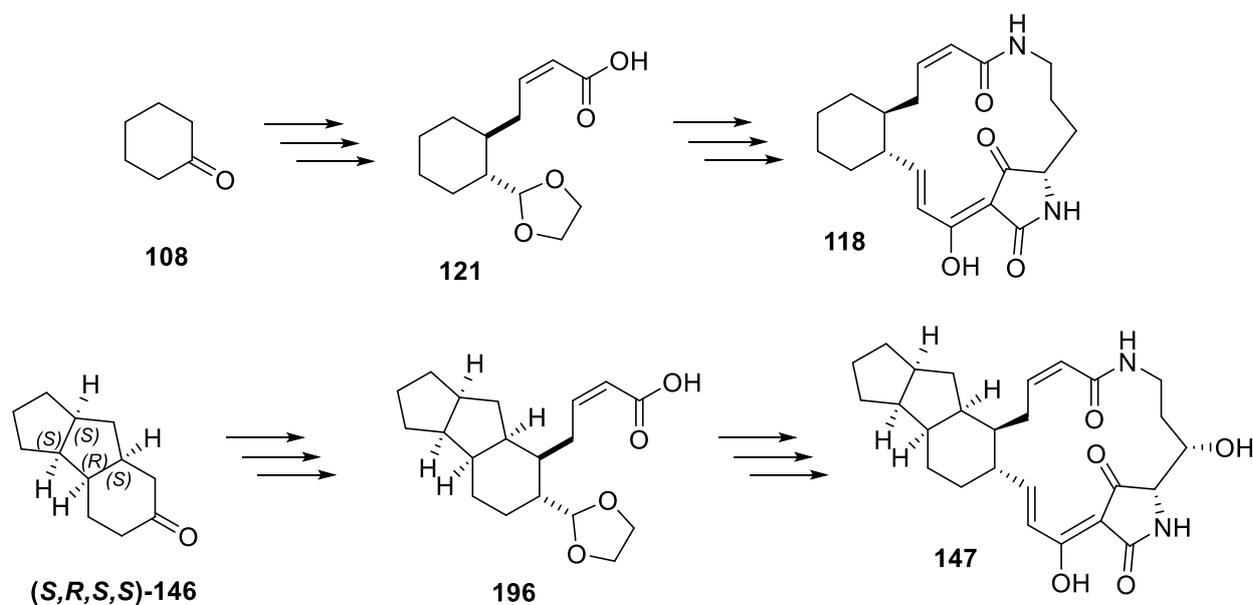
3.2.5. Synthese eines 5/5/6-Carbozyklus des Discodermid-Typs

Parallel zu den Arbeiten am Hydroxy-Modell sollte die bereits bestehende Synthese um das tricarbozyklische 5/5/6-Ringmotiv erweitert werden. Der Naturstoff **41** unterscheidet sich von dem tricarbozyklischen Modell **147** durch eine Epoxid- und eine Methylgruppe. Retrosynthetisch sollte sich damit Nor-Desoxy-Discodermid (**147**) aus einer tricarbozyklischen Carbonsäure **196**, der Ornithinkomponente **190** und dem Phosphonat **32** analog zu der Synthese des monocarbozyklischen Modells aufbauen lassen (Schema 64).



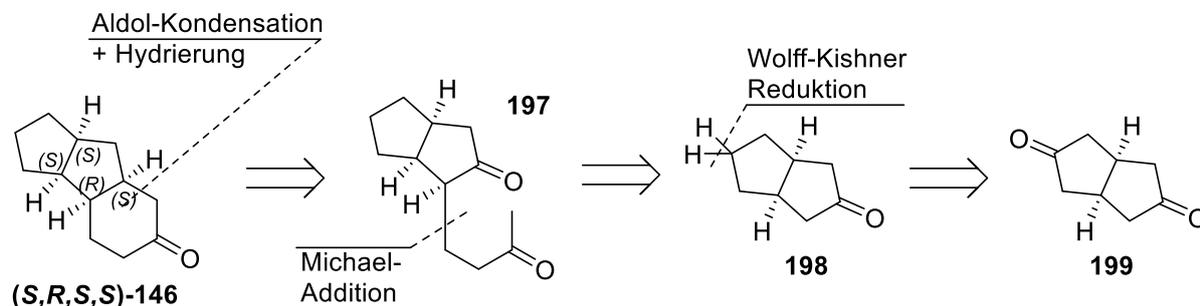
Schema 64: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von Nor-Desoxydiscodermid (**147**) via Tricarbozyklus **196**.

Auf dieselbe Weise wie die Modellsäure **121** des monocarbozyklischen Modells **118** ausgehend von Cyclohexanon (**108**) synthetisiert wurde, soll die tricarbozyklische Carbonsäure **196** ausgehend vom trizyklischen Keton (**S,R,S,S**)-**146** hergestellt werden (Schema 65).



Schema 65: Vergleich der zentralen intermediate des mono- und tricarbozyklischen Modells **118** bzw. **147**.

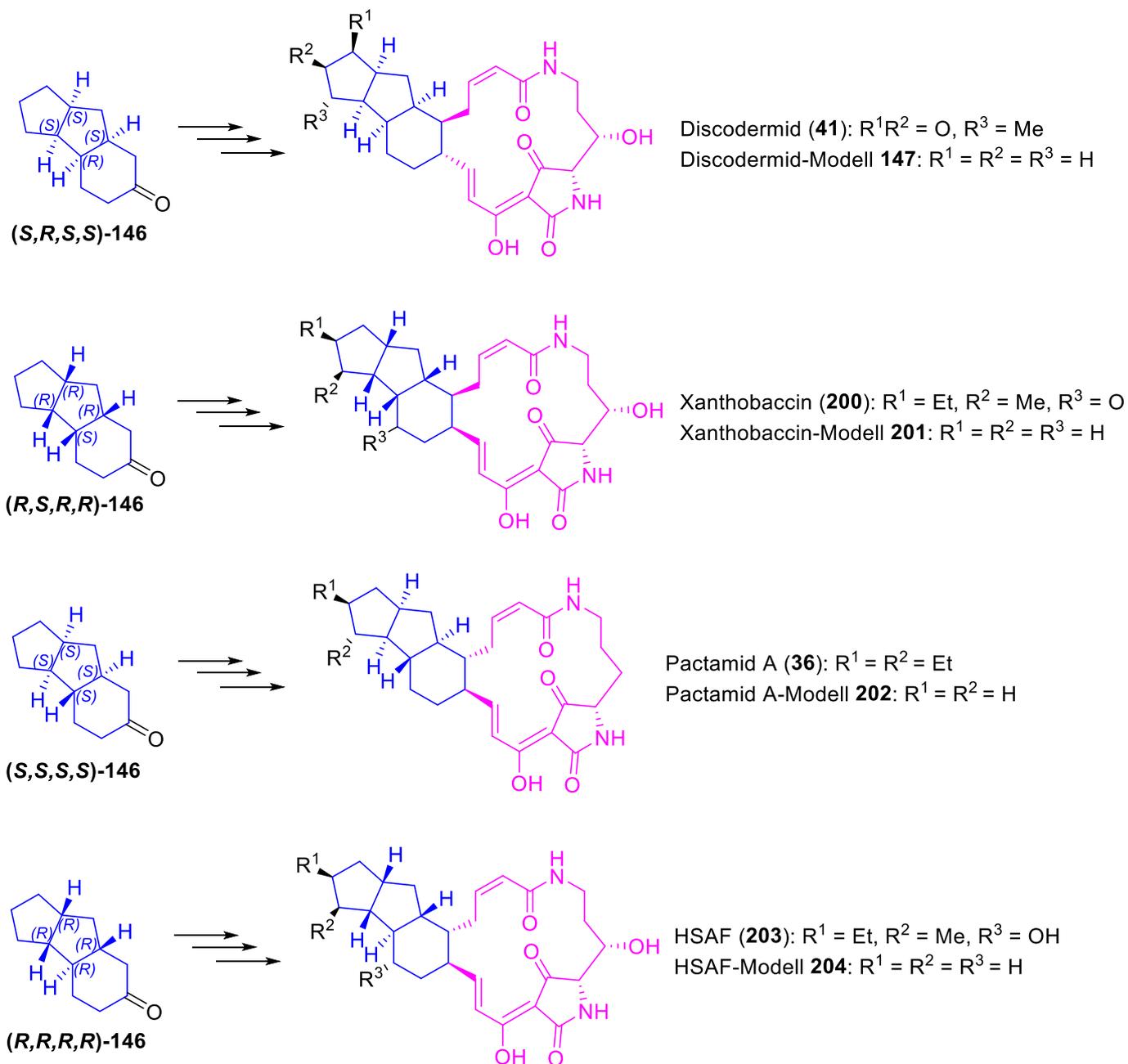
Die Synthese des trizyklischen Ketons **(S,R,S,S)-146** sollte sich ausgehend von dem literaturbekanntem^[48] Diketon **199** über eine Wolff-Kishner-Reduktion mit anschließender stereoselektiven Robinson Anellierung und Hydrierung des entstandenen Enons herstellen lassen (Schema 66).



Schema 66: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des trizyklischen Ketons **(S,R,S,S)-146**.

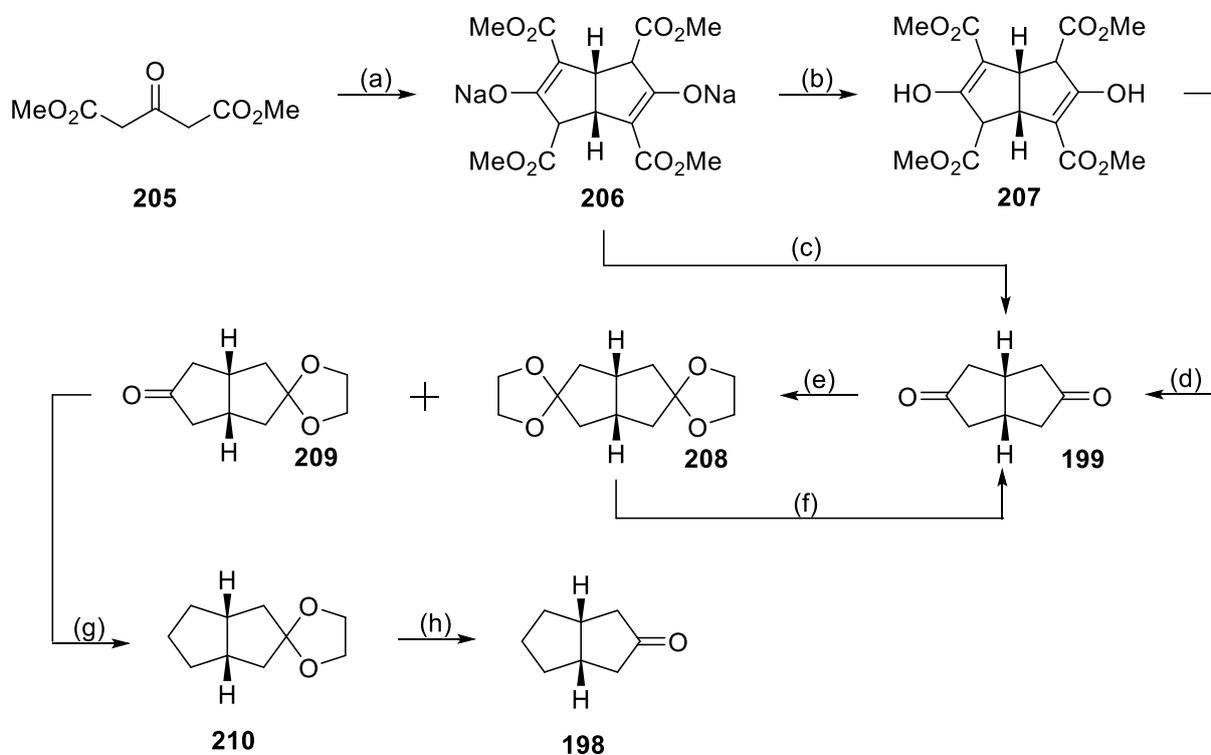
Die Konfiguration der beiden zuletzt aufgebauten Stereozentren von Trizyklus **146** entscheiden dabei über den, dem Modell zu Grunde liegenden, Naturstoff. Denn viele Naturstoffe der Stoffklasse PTM mit 5/5/6-Ringsystem unterscheiden sich strukturell nur in der Stereochemie und den funktionellen Gruppen in der polyzyklischen Einheit. So sollte es beispielsweise möglich sein aus dem Trizyklus **(S,S,S,S)-146** ein Modell **202** zu synthetisieren, das auf dem Naturstoff Pactamid A (**36**) basiert, während das Enantiomer **(R,R,R,R)-146** zum entsprechenden HSAF-Modell **204** führen würde. Aus diesem Grund sollte es möglich sein durch stereoselektive Robinson-Anellierung vier stereochemisch unterschiedliche trizyklische Verbindungen **146** zu synthetisieren, die für die Herstellung einer Vielzahl von PTM-Modellen genutzt werden könnte. So könnte

man zum einen die biologischen Aktivitäten der Modelle mit denen der Naturstoffe vergleichen und Aussagen über den Einfluss der funktionellen Gruppen auf die Aktivität treffen. Und zum anderen könnte die biologische Aktivität der einzelnen Modelle untereinander in Abhängigkeit von der räumlichen Orientierung des 5/5/6-Ringmotivs gemessen werden, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen erforschen zu können (Schema 67).



Schema 67: Potenzielle Vielfalt der Syntheseprodukte.

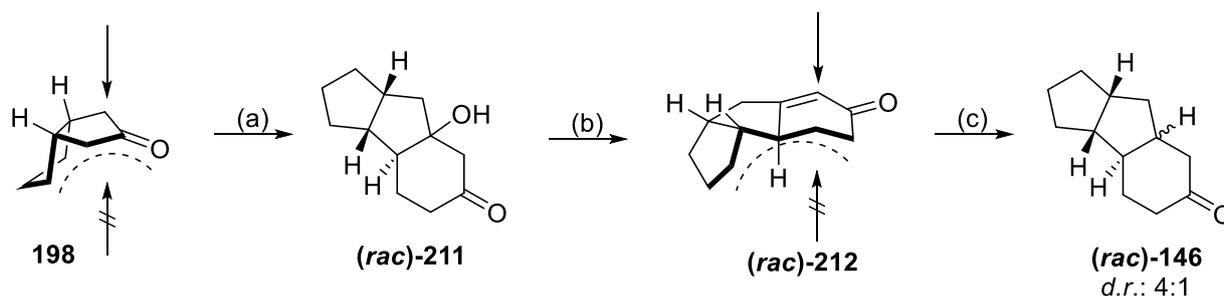
Diketon **199** konnte analog zur Literatur^[48] synthetisiert werden. Zwei Äquivalente des Diesters **205** wurden zunächst mit Glyoxal zum Natriumenolat **206** umgesetzt. Dieses reagierte mit HCl zum Diol **207**. Durch saure Hydrolyse wurden die Estergruppen des Diols **207** entfernt und Diketon **199** erhalten. Alternativ konnte das Natriumenolat **206** auch direkt zum Diketon **199** überführt werden. Allerdings ist dabei die Aufreinigung wesentlich aufwendiger als die Synthese über die Diol-Zwischenstufe **207**. Für die Reduktion einer Carbonylfunktion zum Monoketon **198** wurde eine Carbonylgruppe von Diketon **199** zunächst Dioxolan-geschützt, um anschließend die verbleibende Ketogruppe per Wolff-Kishner-Reduktion zu entfernen. Im letzten Reaktionsschritt wurde die Schutzgruppe wieder entfernt, um Monoketon **199** mit einer Gesamtausbeute von 11% über 6 Stufen ausgehend von Diester **205** zu erhalten. Während der Dioxolanschützung wurde eine statistische Verteilung von ungeschütztem Edukt **199**, einfach geschütztem Produkt **209** und doppelt geschütztem Nebenprodukt **208** erhalten. Alle drei Reaktionsprodukte konnten per Säulenchromatographie voneinander getrennt und reisoliert werden. Im Falle des doppelt geschützten Nebenprodukts **208** konnte dieses wieder unter sauren Bedingungen zum Diketon **199** entschützt werden (Schema 68).



Schema 68: Synthese des Monoketons **198**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaOH, Glyoxal, MeOH, 0 °C → ΔT, 18 h, 50%; (b) 1M HCl, H₂O/CHCl₃, RT, 30 min, 87%; (c) 1M HCl, AcOH, ΔT, 3 h, 76%; (d) 1M HCl, AcOH, ΔT, 2.5 h, 64%; (e) *p*TosOH · H₂O, Ethylenglykol, Toluol, ΔT, 18 h, 67%; (f) *p*TosOH · H₂O, Aceton, ΔT, 3 h, 95%; (g) NaOH, N₂H₄ · H₂O, Diethylenglykol, ΔT, 18 h, 60%; (h) *p*TosOH, Aceton, ΔT, 3 h, quant..

Für die racemische Synthese von Trizyklus **(rac)-146** wurde in einem Reaktionsschritt zunächst Monoketon **198** per Michaeladdition mit Methylvinylketon alkyliert und anschließend per intramolekularer Aldoladdition zum Alkohol **(rac)-211** zyklisiert. Dieser wurde dann mit *p*TosOH zum Enon **(rac)-212** eliminiert, um in einem letzten Schritt zum Trizyklus **(rac)-146** hydriert zu werden. Die Gesamtausbeute betrug 8% über 3 Stufen. Durch die gekrümmte Form des Monoketons **198** konnte eine Selektivität der Robinson Anellierung von der sterisch weniger gehinderten Seite festgestellt werden. Die beiden entstandenen Diastereomere des Enons **(rac)-212** konnten per Säulenchromatographie voneinander getrennt und ein Diastereomerenverhältnis von *d.r.* = 4:1 ermittelt werden. Analog dazu konnte bei der Hydrierung der Doppelbindung des Enons **(rac)-212** eine Selektivität von derselben Seite festgestellt werden. Die Diastereomere der trizyklischen Carbonylverbindung **(rac)-146** konnten allerdings nicht säulenchromatographisch voneinander getrennt werden. Durch die NMR-Daten des Rohprodukts konnte ein Diastereomerenverhältnis von *d.r.* = 4:1 gemessen werden (Schema 69).

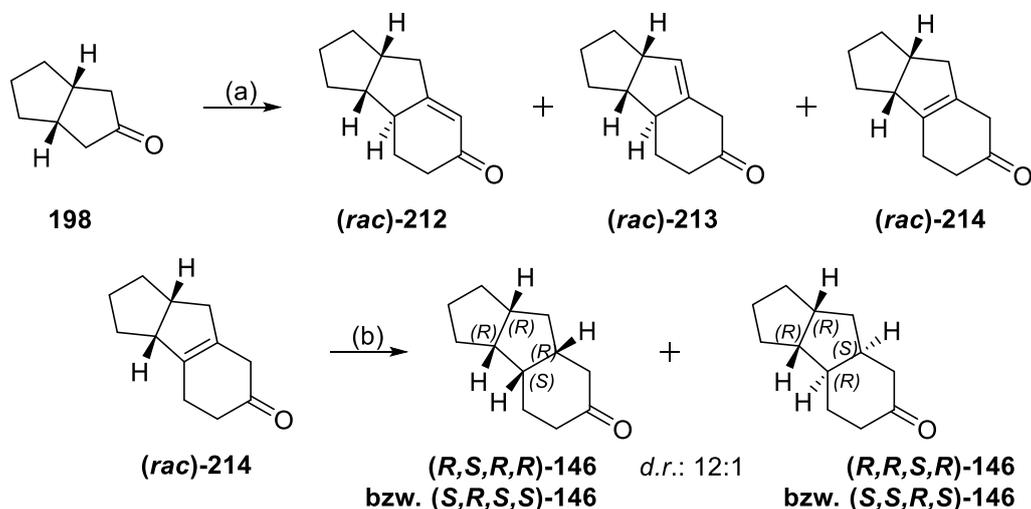


Schema 69: Racemische Synthese des Trizyklus **(rac)-146** via Monoketon **198**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Methylvinylketon, KOH/EtOH, Et₂O, 0 °C, 2 h, 32%; (b) *p*TosOH · H₂O, Benzol, ΔT, 3 h, 52%; (c) Pd/C (10 Massenprozent), H₂, EtOAc, RT, 2 h, 50%.

Vor der stereoselektiven Synthese der Trizyklen wurde versucht durch Veränderung der Reaktionsbedingungen die Ausbeute zu optimieren. Dabei konnte bei niedrigeren Temperaturen und längeren Reaktionszeiten kein tertiärer Alkohol isoliert werden. Stattdessen bildete sich eine Mischung der drei Eliminierungsprodukte: Das bereits synthetisierte konjugierte Enon **(rac)-212** und zwei Trizyklen **(rac)-213** bzw. **(rac)-214** mit jeweils isolierten Doppelbindungen. Der Trizyklus mit der höher substituierten Doppelbindung **(rac)-214** ist dabei von besonderem Interesse. Bei diesem wurde die Stereoinformation des im Alkylierungsschritt aufgebauten Stereozentrums zerstört. Durch die Hydrierung der Doppelbindung wurde erneut ein Stereozentrum aufgebaut, allerdings gibt es zwei bedeutsame Unterschiede: Die Konfiguration ist umgekehrt, da die Hydrierung von derselben Seite wie die Alkylierung erfolgt und die Selektivität der

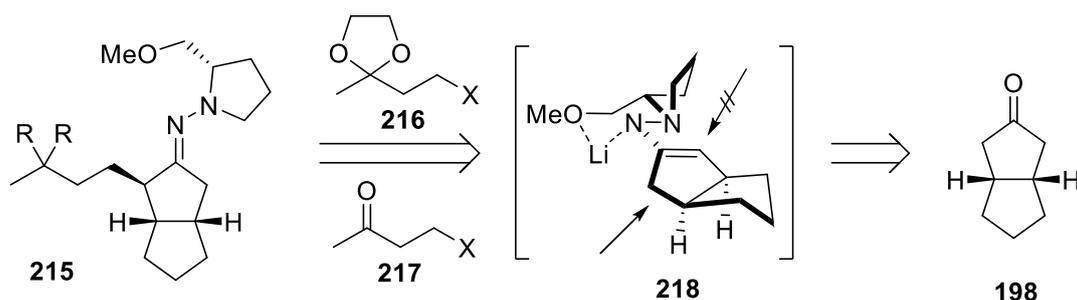
Hydrierung der isolierten Doppelbindung ist mit einem Diastereomerenverhältnis von $d.r. = 12:1$ wesentlich besser als die der konjugierten Doppelbindung. Somit konnten die durch die vorhergehenden Synthesen nicht zugänglichen Trizyklen **146** hergestellt werden (Schema 70).



Schema 70: Synthese der Trizyklen **146**.

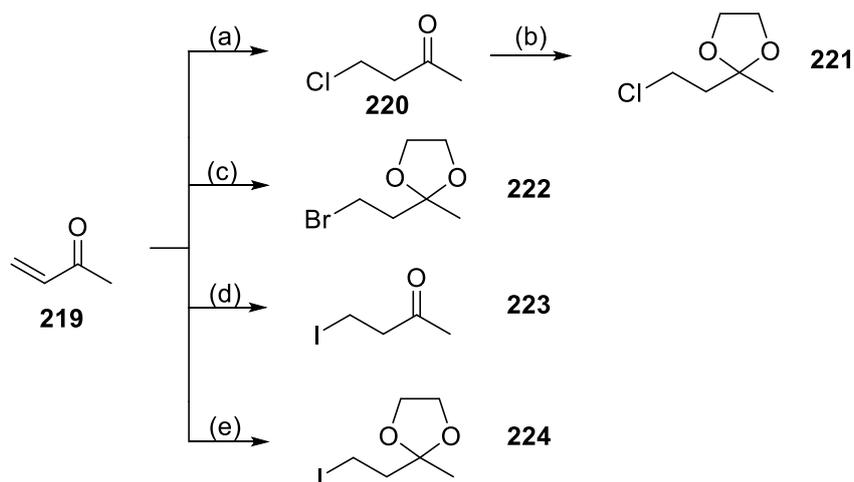
Reagenzien und Bedingungen: (a) Methylvinylketon, KOH/EtOH, Et₂O, -78 °C → RT, 18 h, **(rac)-212**: 17%, **(rac)-213**: 10%, **(rac)-214**: 11%; (b) H₂; Pd/C (10 Massenprozent), EtOAc, RT, 2 h, 60%.

Für die stereoselektive Synthese der trizyklischen Verbindungen **146** sollte die α -Alkylierung der entsprechenden SAMP- bzw. RAMP-Hydrason-Zwischenstufe **218** mit verschiedenen Alkylhalogeniden **216** bzw. **217** getestet werden. Das folgende Schema zeigt exemplarisch einen Übergangszustand des SAMP-Hydrasons **218**. In diesem Fall wäre eine Alkylierung von der Unterseite begünstigt (Schema 71).



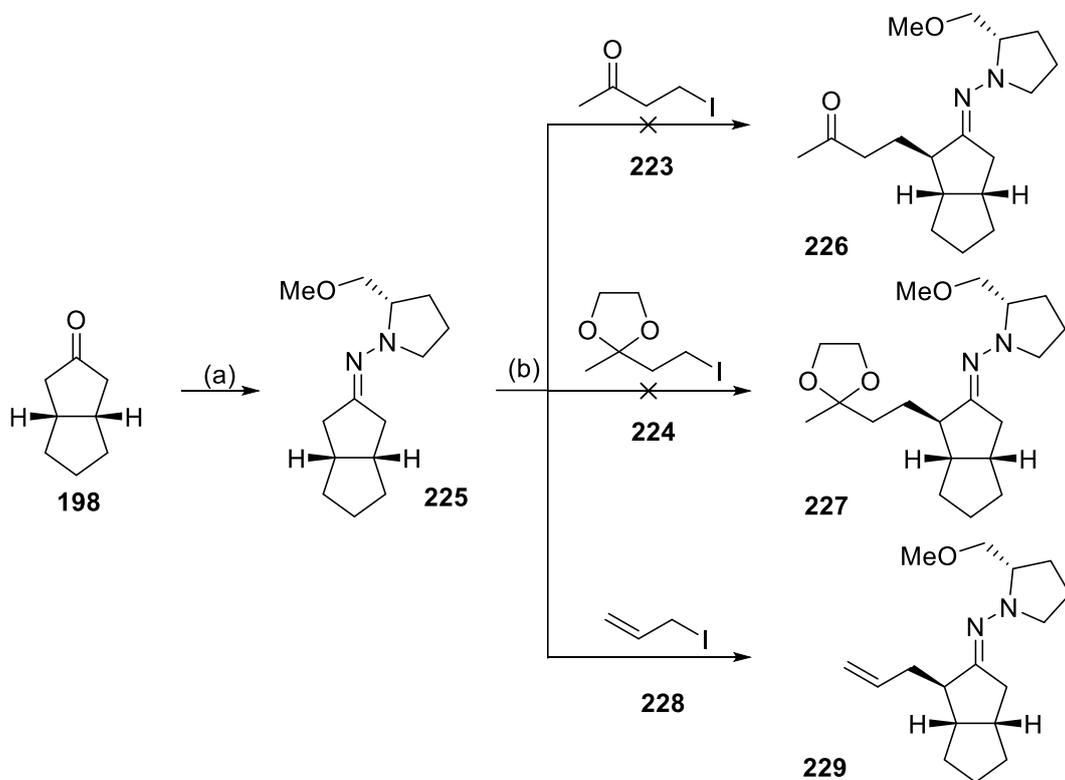
Schema 71: Retrosynthetischer Ansatz der α -Alkylierung via SAMP-Hydrason **218**.

Der für die Synthese benötigte 3-Oxobutyl-Rest soll, über die entsprechenden Alkylhalogenide **220-224** eingeführt werden. Diese wurden ausgehend von Methylvinylketon **219** in ein bis zwei Stufen synthetisiert (Schema 72).



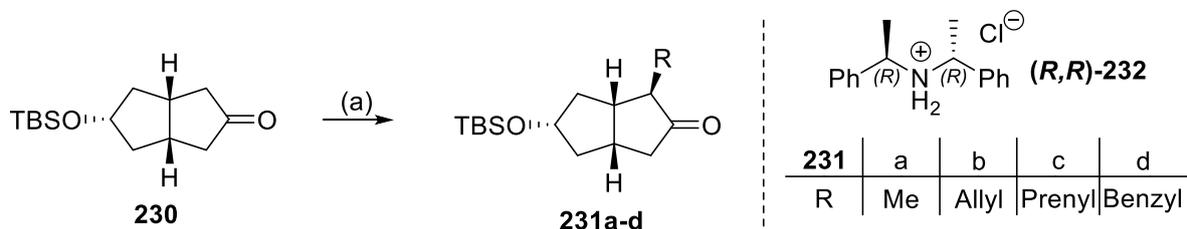
Schema 72 Synthese verschiedener Elektrophile **220-224** zur α -Alkylierung von Monoketon **198**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) TMSCl, H₂O, RT, 2 h, 67%; (b) Ethylenglykol, *p*TosOH, CHCl₃, Δ T, 2 h, 70%;
 (c) Ethylenglykol, TMSBr, 0 °C, 2 h, 54%; (d) NaI, TMSCl, MeCN, RT, 3 h, 91%; (e) NaI, TMSCl, Ethylenglykol,
 MeCN, RT, 1 h, 36%.

Die Synthese des Hydrazons **225** ausgehend von Monoketon **198** konnte mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Jenes wurde anschließend unter identischen Bedingungen, mit den beiden Alkyljodiden **223** bzw. **224** und Allyljodid (**228**) als Blindprobe versetzt. Lediglich die Allylierung zeigte den gewünschten Umsatz, während bei den anderen beiden Versuchen nur Edukt reisoliert werden konnte (Schema 73).



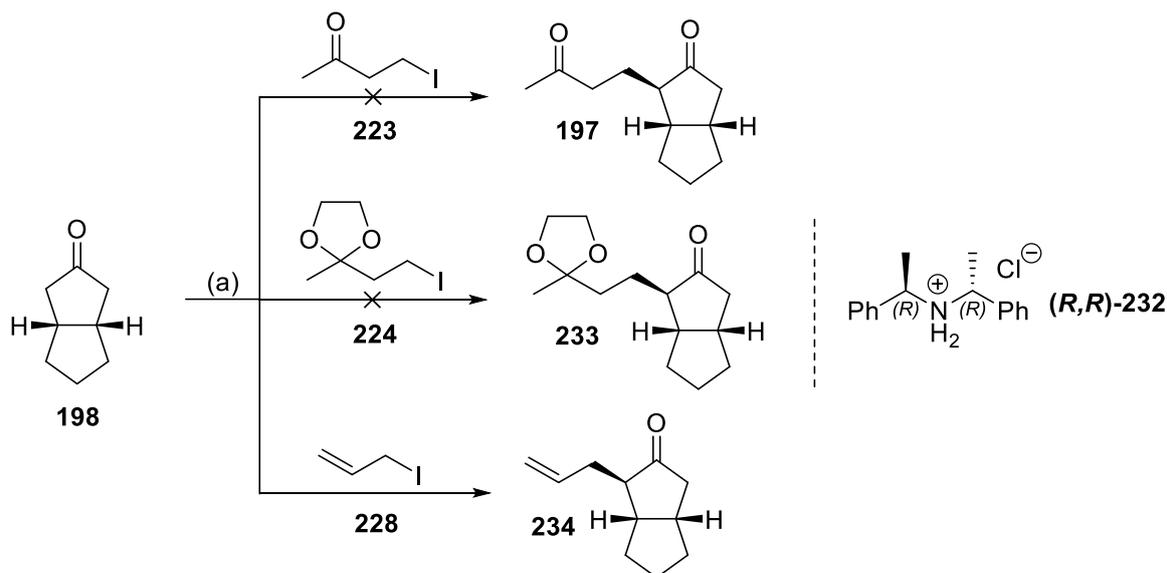
Schema 73: Alkylierungsversuche via Hydrazone **225**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) *p*TosOH · H₂O, SAMP, Cyclohexan *p.a.*, Δ T, 18 h, quant; (b) ^tBuLi, THF *abs.*,
 -78 °C, 18 h, **229**: 95%.

Als nächstes sollte eine selektive Alkylierungsmethode nach Laschat *et al.*^[49] getestet werden. Das geschützte Monoketon **230** konnte selektiv entweder direkt oder über eine Silylenoletherzwischenstufe durch verschiedene Elektrophile alkyliert werden (Schema 74).



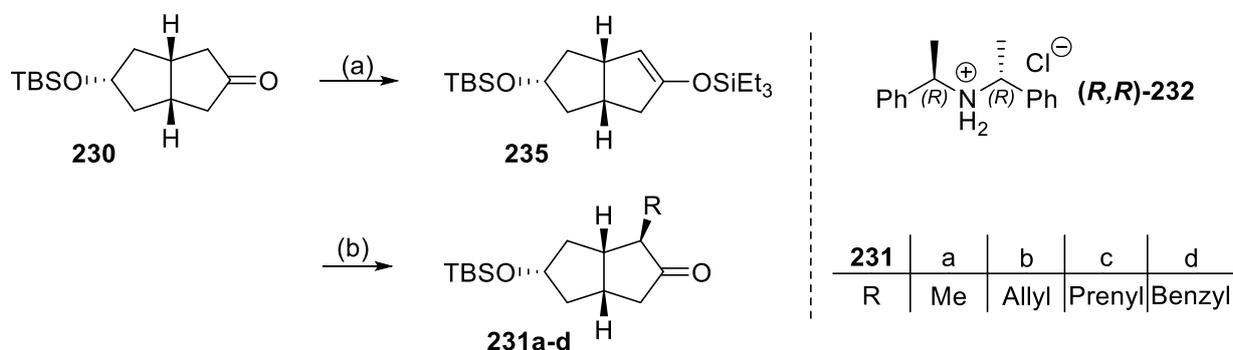
Schema 74: Selektive Alkylierung bicyklischer Ketone nach Laschat *et al.*^[49]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) **(R,R)-232**, *n*BuLi, R-Cl/-I, THF, -100 °C, 23 h.

Analog zu den Versuchen von Laschat *et al.* wurde Monoketon **198** mit Halogeniden **223** bzw. **224** versetzt. Allerdings konnte in den NMR-Spektren der Reaktionskontrolle selbst nach 48 Stunden kein Umsatz festgestellt werden. Lediglich das Edukt **198** konnte reisoliert werden. Um einen grundsätzlichen Fehler ausschließen zu können wurde analog zur Literatur eine Reaktion mit Allyliodid bei identischen Bedingungen durchgeführt. Im Gegensatz zu den anderen Alkylierungsversuchen konnte die Allylierung des Monoketons **198** mit sehr guten Ausbeuten erfolgreich durchgeführt werden. Das legt den Schluss nahe, dass die Reagenzien **223** bzw. **224** nicht für diese Reaktion geeignet sind und die Synthese über diesen Weg nicht möglich ist (Schema 75).



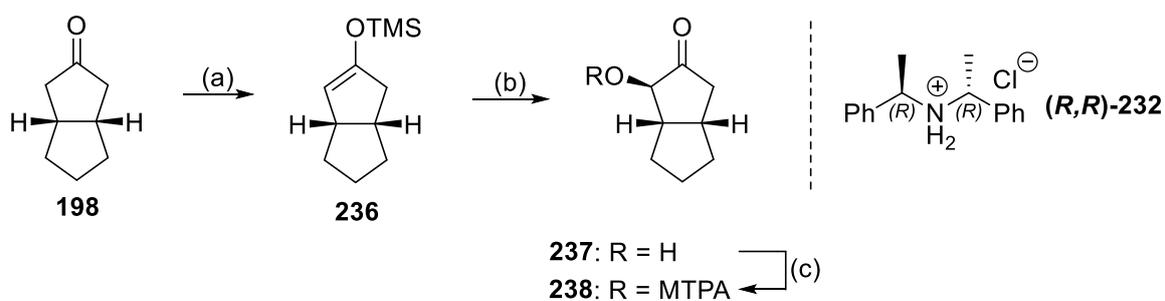
Schema 75: Direkte Alkylierungsversuche analog zu Laschat *et al.*;
 Reagenzien und Bedingungen: (a) *n*BuLi, **(R,R)-232**, THF *abs.*, -40 °C, 48 h.

Alternativ zu der direkten Alkylierung konnte Laschat *et al.* das geschützte Diketon **230** auch über eine Silylenolether Zwischenstufe **235** zum entsprechend alkylierten Produkt **231** überführen (Schema 76).^[49]



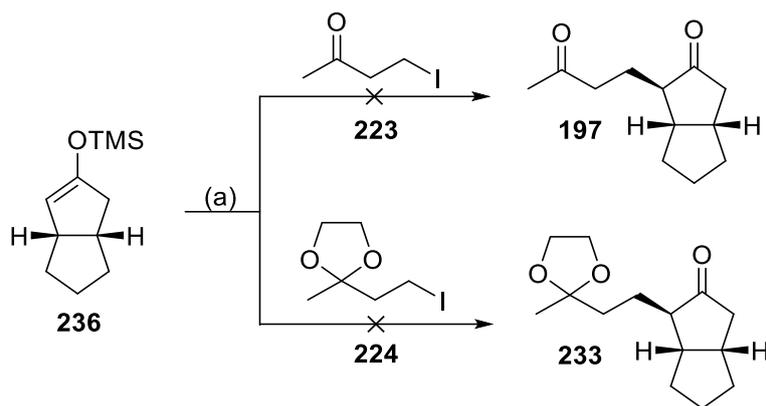
Schema 76: Selektive Alkylierung via Silylenolether Zwischenstufe **235** nach Laschat *et al.*,^[49]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. **(R,R)-232**, *n*BuLi, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2. TESCl, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h; (c) 1. MeLi, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 2. R-I/-Br, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Das Monoketon **198** wurde mit TMSCl und der chiralen Base **(R,R)-232** zum Silylenolether **236** umgesetzt. Der ee von 40% konnte analog zu den Arbeiten von Cousins *et al.*^[50] durch die Synthese des entsprechenden Mosheresters **238** bestimmt werden. Dafür wurde Silylenolether **236** mit *m*CPBA zum Alkohol **237** überführt, der wiederum verestert wurde. Der Vergleich der NMR-Daten zeigte einen *de* von 40% für die diastereomeren Ester **238** was einen ee von 40% für die enantiomeren Silylenolether **236** zur Folge haben sollte (Schema 77).



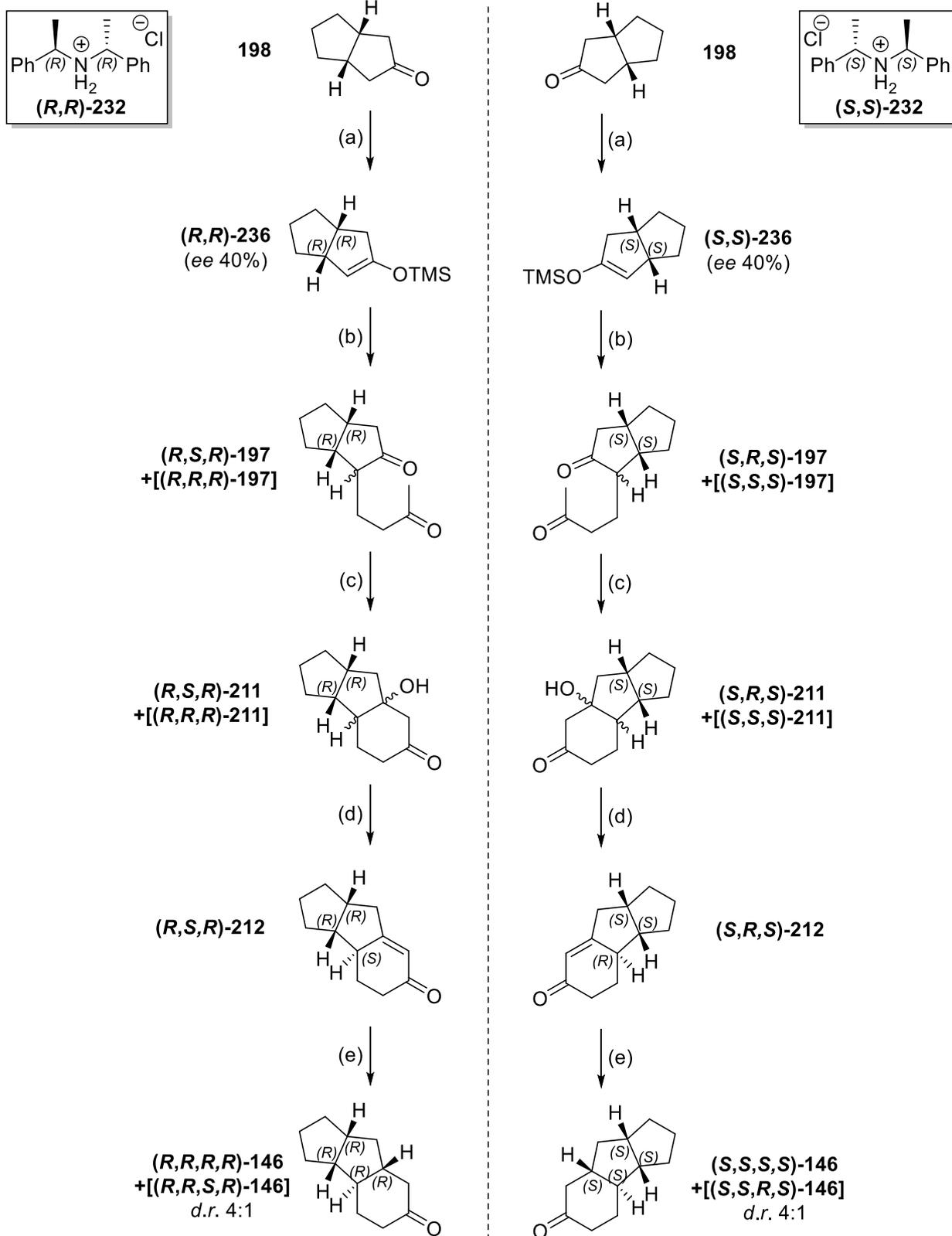
Schema 77: Synthese des Mosher-Esters **238**.^[50]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) **(R,R)-232**, *n*BuLi, TMSCl, THF abs., $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, quant.; (b) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h, 42%; (c) MTPACl, DMAP, CH_2Cl_2 , $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h, quant.;

Analog zu den Versuchen zur direkten Alkylierung des Monoketons, konnte bei der Alkylierung über die Silylenoletherzwischenstufe **236** kein Umsatz festgestellt werden. Das bekräftigt die Annahme, dass die Halogenide **223** bzw. **224** nicht für diese Reaktionsführung geeignet sind (Schema 78).



Schema 78: Alkylierungsversuche via Silylenolether **236** analog zu Laschat *et al.*;^[49]
 Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. MeLi, THF abs., 0 °C, 2 h; 2. Iodid **223** bzw. **224**, -40 °C, 18 h.

Als nächstes sollte versucht werden das Monoketon **198** analog zu den Arbeiten von Sato *et al.*^[51] mit Methylvinylketon und $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$ als Katalysator zu alkylieren. Dafür wurde Monoketon **198** mit $n\text{BuLi}/\text{HMPA}$ in Gegenwart von enantiomerenreinen **(R,R)-232** ein α -Proton abstrahiert. Das resultierende Lithiumenolat wurde dann mit TMSCl *in situ* gequencht, um enantiomerenangereicherten Silylenolether **236** zu erhalten. Die Mischung der enantiomeren Silylenolether **236** wurden anschließend mit Methylvinylketon und einer katalytischen Menge an $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$ alkyliert. Es entstand eine Mischung aus vorwiegend α -alkyliertem Keton **(R,S,R)-197** und einer unbestimmten Menge an **(R,R,R)-197**. Beide Diastereomere wurden unter basischen Bedingungen zu tertiären Alkoholen **(R,S,R)-211** und **(R,R,R)-211** zyklisiert. Im nächsten Reaktionsschritt wurde H_2O mit katalytischen Mengen an $p\text{TosOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ eliminiert um Enone **(R,S,R)-212** und **(R,R,R)-212** zu erhalten. Diese konnten per Säulenchromatographie getrennt und das Diastereomerenverhältnis von 4:1 bestimmt werden. Das Hauptdiastereomer **(R,S,R)-212** wurde dann mit Pd/C unter H_2 -Atmosphäre zu den Trizyklen **(R,R,R,R)-146** und **(R,R,S,R)-146** hydriert. Das Diastereomerenverhältnis wurde per NMR-Spektroskopie mit 4:1 bestimmt. Analog zu dieser Reaktionsfolge wurden alle Versuche nochmals mit chiraler Base **(S,S)-232** durchgeführt, um **(S,S,S,S)-146** als Hauptisomer zu erhalten (Schema 79).

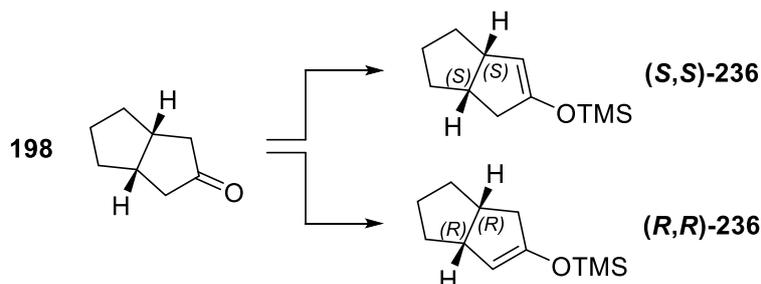

 Schema 79: Synthese der Trizyklen **(R,R,R,R)-146** bzw. **(S,S,S,S)-146**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) **(S,S)-232** bzw. **(R,R)-232**, HMPA, *n*BuLi, TMSCl, THF *abs.*, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 48 h, 55% (82% brsm); (b) $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h, 17% (55% brsm); (c) KOH, EtOH, Et_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 80%; (d) $p\text{TosOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, Benzol, ΔT , 3 h, 52%; (e) Pd/C (10 Massenprozent), H_2 , EtOAc, RT, 2 h, 50%.

4. Ausblick

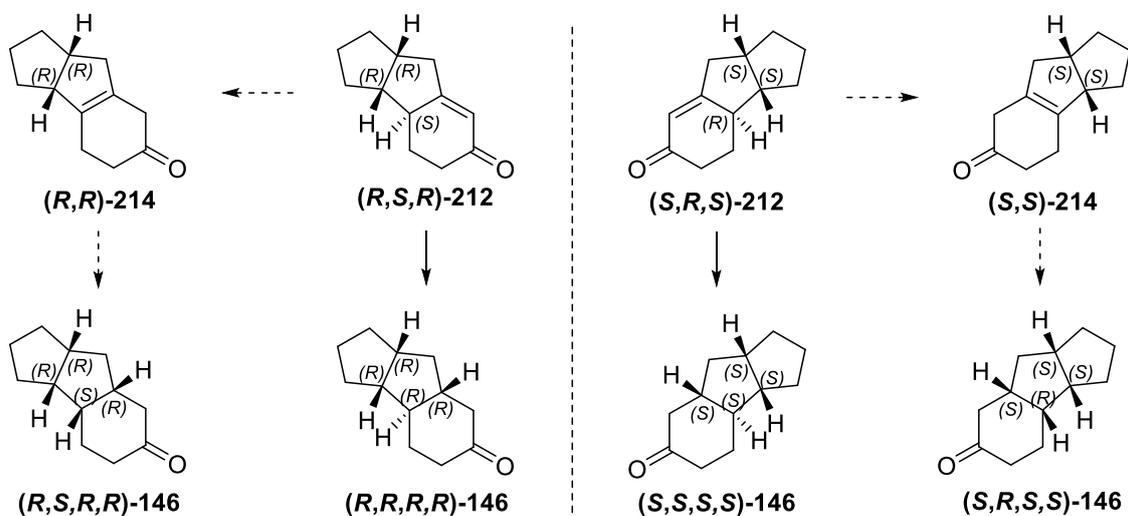
4.1. Optimierung der trizyklischen Keton Synthese

Da die Silylenolether **(R,R)-236** bzw. **(S,S)-236** bisher nur mit einem Enantiomerenüberschuss von 40% hergestellt werden konnten, ist ein screening verschiedener chiraler Basen für eine enantiomerenreine Synthese der trizyklischen Modelle nötig (Schema 80).



Schema 80: Optimierung der Synthese der Silylenolether **(S,S)-236** bzw. **(R,R)-236** per Basenscreening.

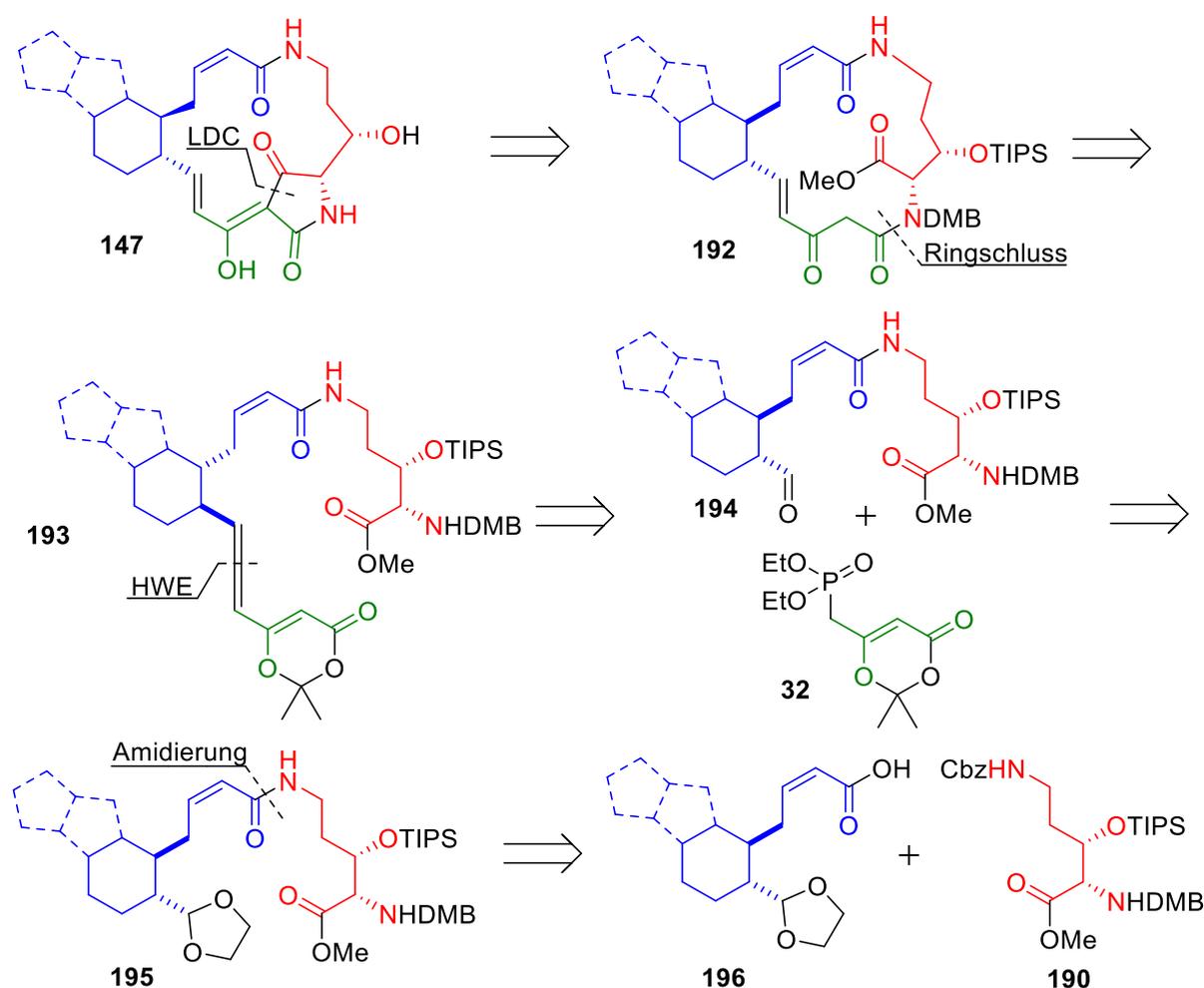
Außerdem wäre es wichtig im Hinblick auf ein Modell basierend auf dem Naturstoff Discodermid die Synthese des trizyklischen Ketons mit interner Doppelbindung (**(R,R)-214** bzw. **(S,S)-214**) stereoselektiv durchzuführen. Besonders elegant wäre es, die stereoselektive Synthese des konjugierten Enons **(R,S,R)-212** bzw. **(S,R,S)-212** zu übernehmen und auf dieser Stufe die Doppelbindung aus der Konjugation zur höher substituierten Doppelbindung zu isomerisieren. Damit könnte man flexibel auf später Stufe zwei verschiedene trizyklische Ketone synthetisieren und hätte damit Zugang zu insgesamt vier verschiedenen trizyklischen Ketone **146**, die alle als Motiv in verschiedenen Naturstoffen vorkommen (Schema 81).



Schema 81: Synthese der vier trizyklischen Ketone, ausgehend von den Enonen **(R,S,R)-212** und **(S,R,S)-212**.

4.2. Fortsetzung der Synthese des polyzyklischen PTM-Modells

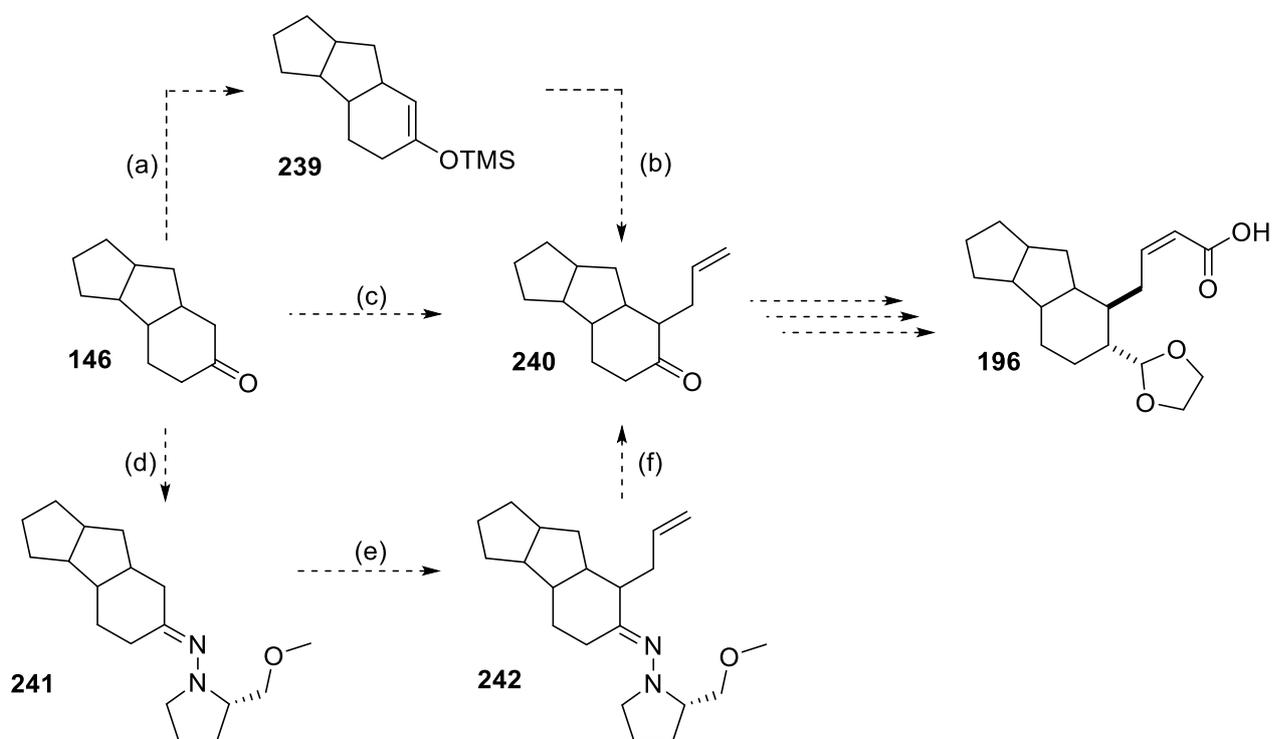
Das polyzyklische Modell **147** sollte sich analog zu der erfolgreichen Synthese des monocarbozyklischen Modells aus dem Phosphonat **32**, der Ornithinkomponente **190** und der tricarbozyklischen Carbonsäure **196** aufbauen lassen. Da, im Vergleich zur monocarbozyklischen Synthese, keine weiteren funktionellen Gruppen eingeführt werden würden, bestünde der einzige Unterschied zur monocarbozyklischen Synthese im höheren sterischen Anspruch der tricarbozyklischen Carbonsäure **196** (Schema 82).



Schema 82: Retrosynthese des polyzyklischen PTM-Modells **147**.

Die Synthese der tricarbozyklischen Modellsäure **196** sollte ebenfalls analog zu der Synthese der monocarbozyklischen Variante möglich sein. Unterschiede bestehen neben dem höheren sterischen Anspruch bei der Stereoselektivität des ersten Reaktionsschritts. Die stereoselektive Allylierung des trizyklischen Ketons **146** könnte analog zu den Arbeiten von Laschat *et al.*^[49] erfolgen. Somit könnte das trizyklische

Keton **146** entweder direkt mit einer chiralen Base und Allyliodid zum allylierten Produkt umgesetzt werden oder zunächst stereoselektiv ein trizyklischer Silylenolether **239** synthetisiert werden, der im Anschluss mit MeLi und Allyliodid allyliert werden würde. Eine weitere Möglichkeit wäre die selektive Allylierung über ein entsprechendes SAMP- bzw. RAMP-Hydrason. Hier würde zunächst das trizyklische Keton **146** mit SAMP bzw. RAMP zum entsprechenden Hydrason **241** umgesetzt. Anschließend würde die Allylierung mit Allyliodid und die Abspaltung des Hydrasons zum allylierten Produkt **240** folgen. Die darauffolgenden Reaktionsschritte sollten analog zur Modellsäuresynthese von Julia Stöckl^[38] erfolgen und somit einen Zugang zur tricarbozyklischen Modellsäure **196** ermöglichen (Schema 83).



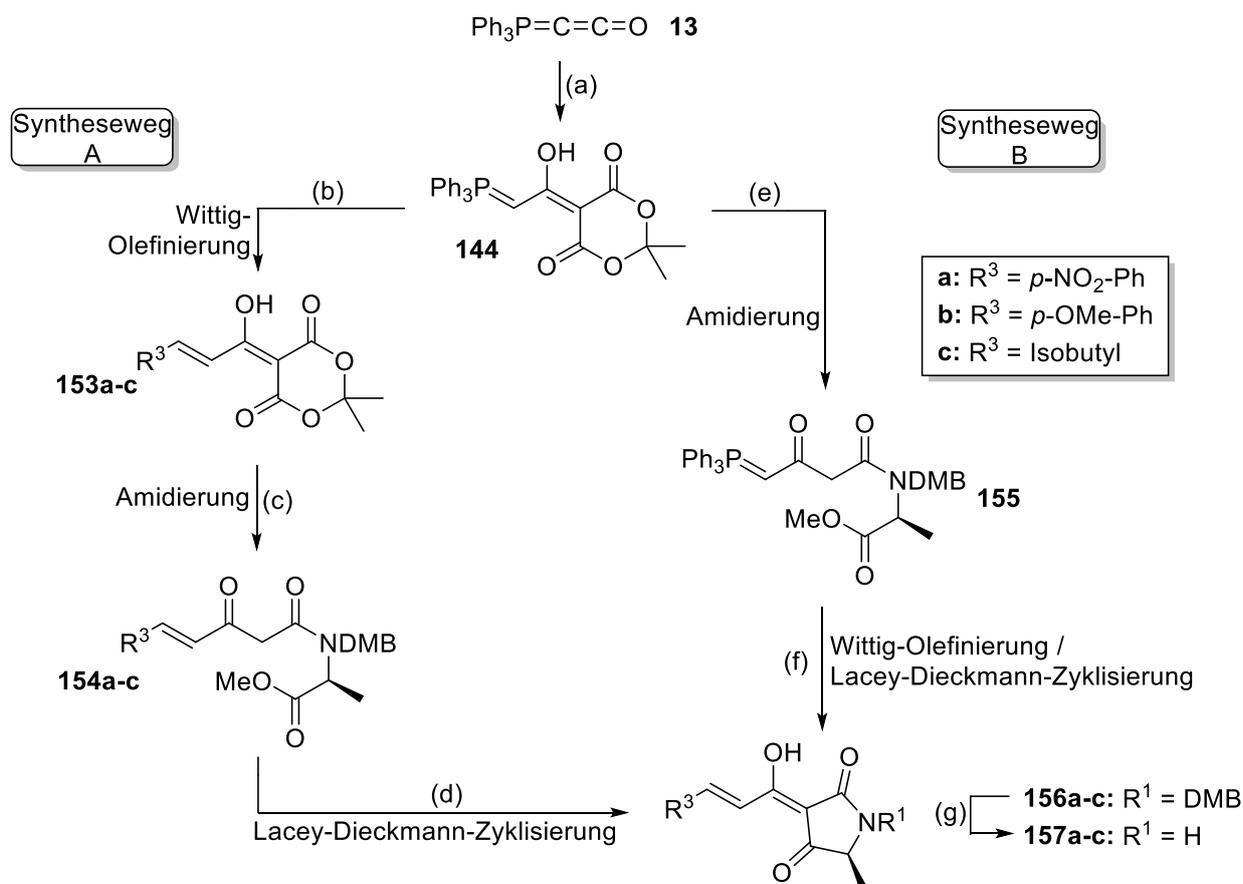
Schema 83: Mögliche Synthesen der tricarbozyklischen Carbonsäure **196**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. Chirale Base, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2. TMSCl, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) 1. MeLi, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2. Allyliodid, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) Chirale Base, Allyliodid, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$; (d) *p*TosOH · H₂O, SAMP, Cyclohexan *p.a.*, ΔT ; (e) ^tBuLi, Allyliodid, THF *abs.*, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (f) Oxalsäure, Et₂O, RT;

5. Zusammenfassung

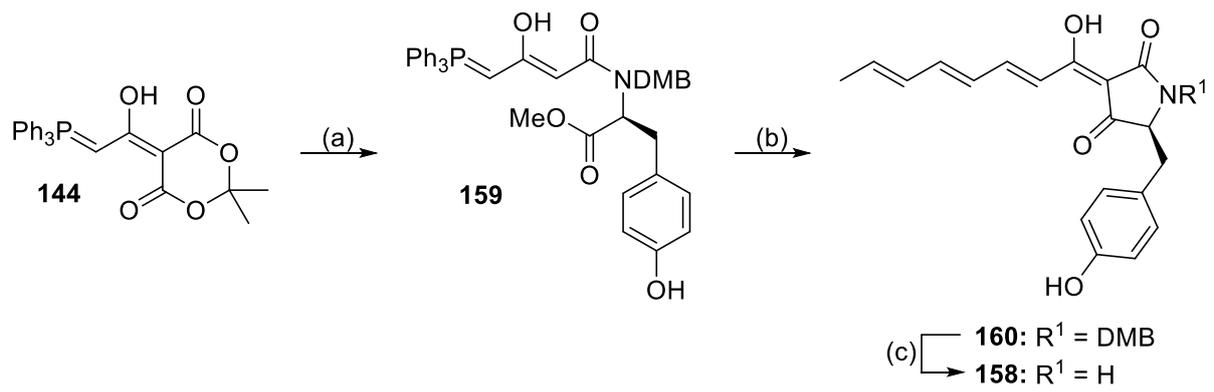
5.1. Tetramsäuresynthese via neuartigem Meldrumsäureacylylid

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Synthese von 3-Enoyltetramsäuren **145** über ein neues Meldrumsäureylid **144** erarbeitet und in der Naturstoffsynthese eingesetzt. Ausgehend von Ph_3PCCO (**13**) wurde das Ylid **144** in annähernd quantitativen Ausbeuten erhalten. Das Meldrumsäureylid **144** wurde dann über zwei verschiedene Synthesewege (A/B), die sich in der Anzahl und Reihenfolge der Reaktionsschritte unterschieden, zu den Tetramsäuren **157a-c** umgesetzt (Schema 84).



Schema 84: Synthese der Tetramsäuren **157a-c** ausgehend von Ylid **144** via Synthesewege A und B.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) Meldrumsäure, THF *abs.*, ΔT , 18 h, 98%; (b) KO^tBu , R^3CHO , THF *abs.*, RT, 18 h, 83-98%; (c) *N*-DMB-Ala-OMe, DMAP, 1,4-Dioxan, ΔT , 0.5 h, 34-55%; (d) NaOMe , MeOH, RT, 0.5 h, 84-93%; (e) *N*-DMB-Ala-OMe, DMAP, 1,4-Dioxan, ΔT , 24 h, 68%; (f) KO^tBu , R^3CHO , THF, RT, 24 h, 40-80%; (g) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 80-90%.

Um die Anwendbarkeit dieser Reaktionsführung in der Naturstoffsynthese zu demonstrieren, wurde die Tyrosin-abgeleitete Tetramsäure **158** über den Syntheseweg B mit einer Gesamtausbeute von 48% über drei Stufen ausgehend von Meldrumsäureylid **144** synthetisiert (Schema 85).

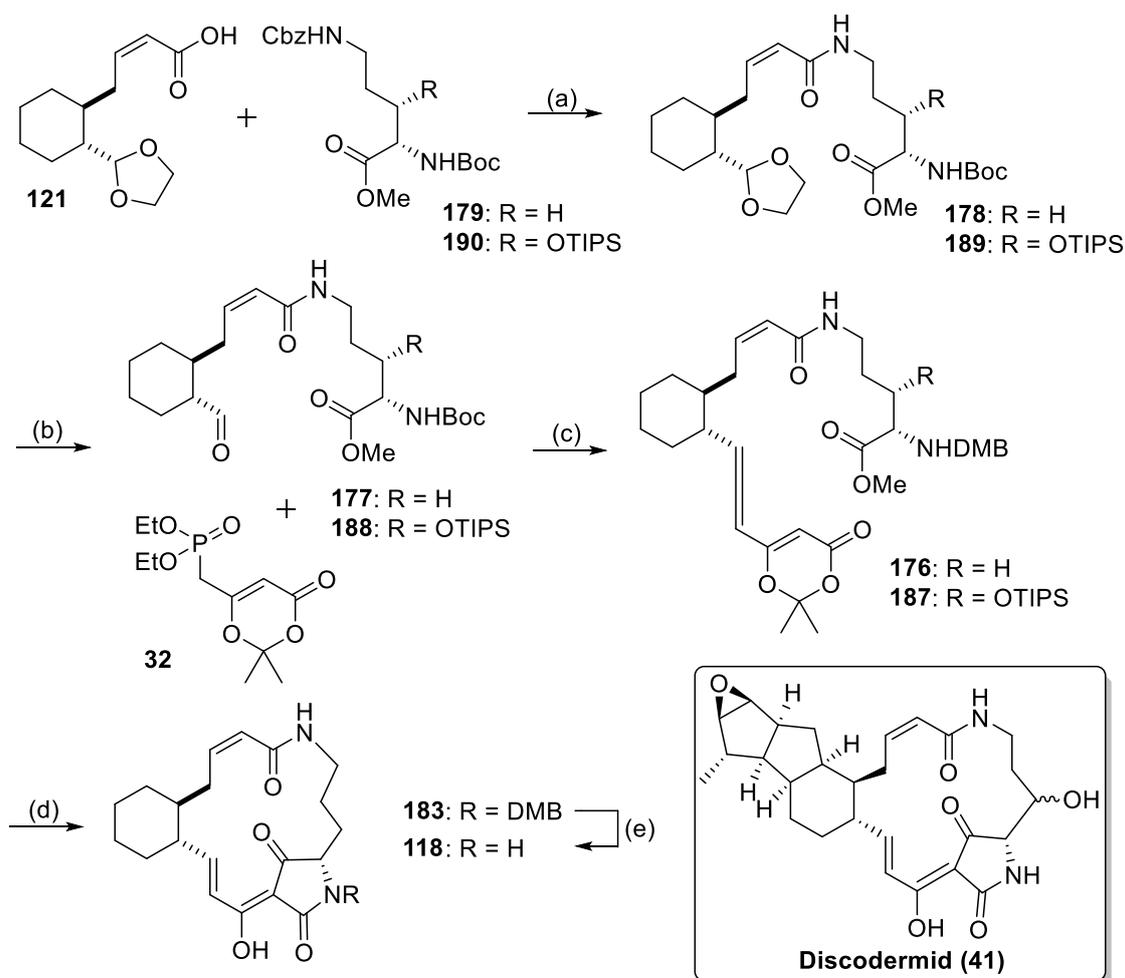


Schema 85: Synthese des Naturstoffs **158** über Syntheseweg B.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) *N*-DMB-Tyr-OMe, Toluol, ΔT , 16 h, 67%; (b) (2*E*,4*E*)-Hexadien-1-al, KO^tBu, MeOH, RT, 24 h, 80%; (c) TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 90%.

5.2. Beiträge zur Synthese eines Discodermidmodells

5.2.1. Synthese eines monocarbozyklischen Discodermidmodells

Aufbauend auf den Arbeiten von Stöckl^[38] und Winterer^[37] wurde ein Zugang zum Modell **118** des Naturstoffs Discodermid (**41**) erarbeitet. Dieses wurde aus Phosphonat **32**, Modellsäure **121** und Aminoester **179** mit einer Gesamtausbeute von 1.3% über 15 Stufen ausgehend von Cyclohexanon aufgebaut. Nach der Synthese des Modells **118** wurde mit Hinblick auf den Naturstoff, das von Stöckl^[38] erarbeitete geschützte β -Hydroxyornithin **190** in die Synthese eingebracht. Die Synthese des Hydroxy-Modells konnte bis zur Kupplung des Phosphonats **32** analog zu den vorhergehenden Versuchen durchgeführt werden. Bei der folgenden Zyklisierung konnten allerdings aufgrund der geringen Substanzmenge und der schwierigen Aufreinigung kein reines Produkt isoliert werden (Schema 86).

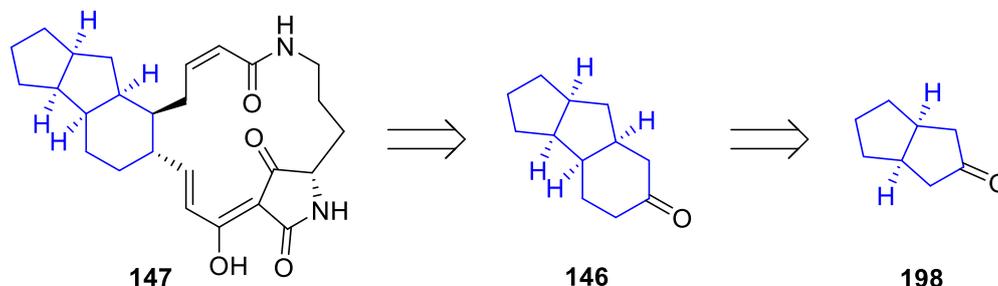


Schema 86: Synthese des Modells **118** via Ornithin Komponente **179** bzw. **190**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. Pd/C (5 Massenprozent), TFA, H₂, EtOAc, RT, 2 h; 2. DIPEA, HBTU, DMF abs., 0 °C, 24 h, **178**: 40%, **189**: 22%; (b) I₂, Aceton, RT, 2 h, **177**: 59%, **188**: 93%; (c) *n*BuLi, HMPA, DIPA, THF abs., -78 °C, 1 h, **176**: 64%, **187**: 27%; (d) 1. Toluol, Δ T, 4 h; 2. KO^tBu, *t*BuOH, RT, 20 min, 53% über zwei Stufen; (e) TFA, CH₂Cl₂, RT, 18 h, 50%.

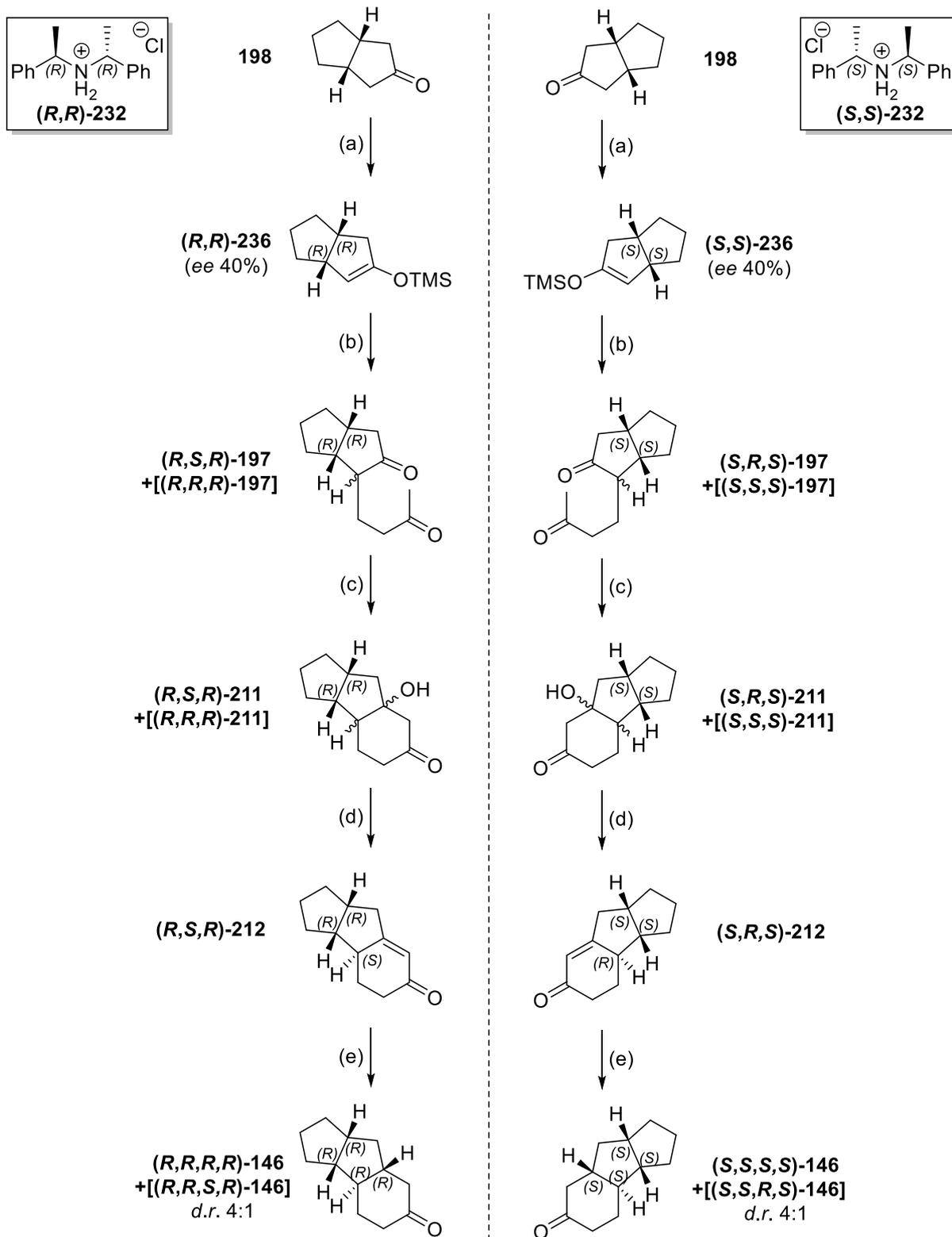
5.2.2. Synthese eines 5/5/6-Carbozyklus des Discodermid-Typs

Des Weiteren sollte das bereits synthetisierte Modell um das tricarbozyklische Motiv erweitert werden. Da das monocarbozyklische Modell **118** erfolgreich, ausgehend von Cyclohexanon, synthetisiert wurde, sollte analog dazu Keton **198** über trizyklische Carbonylverbindung **146** zum polyzyklischen Modell **147** führen (Schema 87).



Schema 87: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des polyzyklischen Modells **147**.

Das Monoketon **198** konnte über das literaturbekannte^[48] Diketon mit anschließender selektiven Wolff-Kishner-Reduktion mit einer Gesamtausbeute von 11% über sechs Stufen ausgehend von 3-Oxoglutaräuredimethylester synthetisiert werden. Monoketon **198** wurde mit chiraler Base (*R,R*)-**232** zum enantiomeren-angereicherten Silylenolether (*R,R*)-**236** umgesetzt, der mit Methylvinylketon und katalytischen Mengen an $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$ selektiv alkyliert wurde. Anschließend wurde Diketon **197** per intramolekularen Ringschluss zum trizyklischen Alkohol **211** umgesetzt. Durch die Eliminierung von H_2O wurden die Enone (*R,S,R*)-**212** und (*R,R,R*)-**212** erhalten, welche säulenchromatographisch voneinander getrennt wurden. Das Hauptisomer (*R,S,R*)-**212** wurde abschließend hydriert, um die Trizyklen (*R,R,R,R*)-**146** und (*R,R,S,R*)-**146** im Diastereomerenverhältnis von 4:1 zu erhalten. Somit konnte der Trizyklus (*R,R,R,R*)-**146** als Hauptisomer ausgehend von Monoketon **198** über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 1.4% hergestellt werden. Komplementär zu dieser Synthese wurde Monoketon **198** auch mit chiraler Base (*S,S*)-**232** umgesetzt, um auf dieselbe Weise Trizyklus (*S,S,S,S*)-**146** als Hauptisomer zu erhalten (Schema 88).

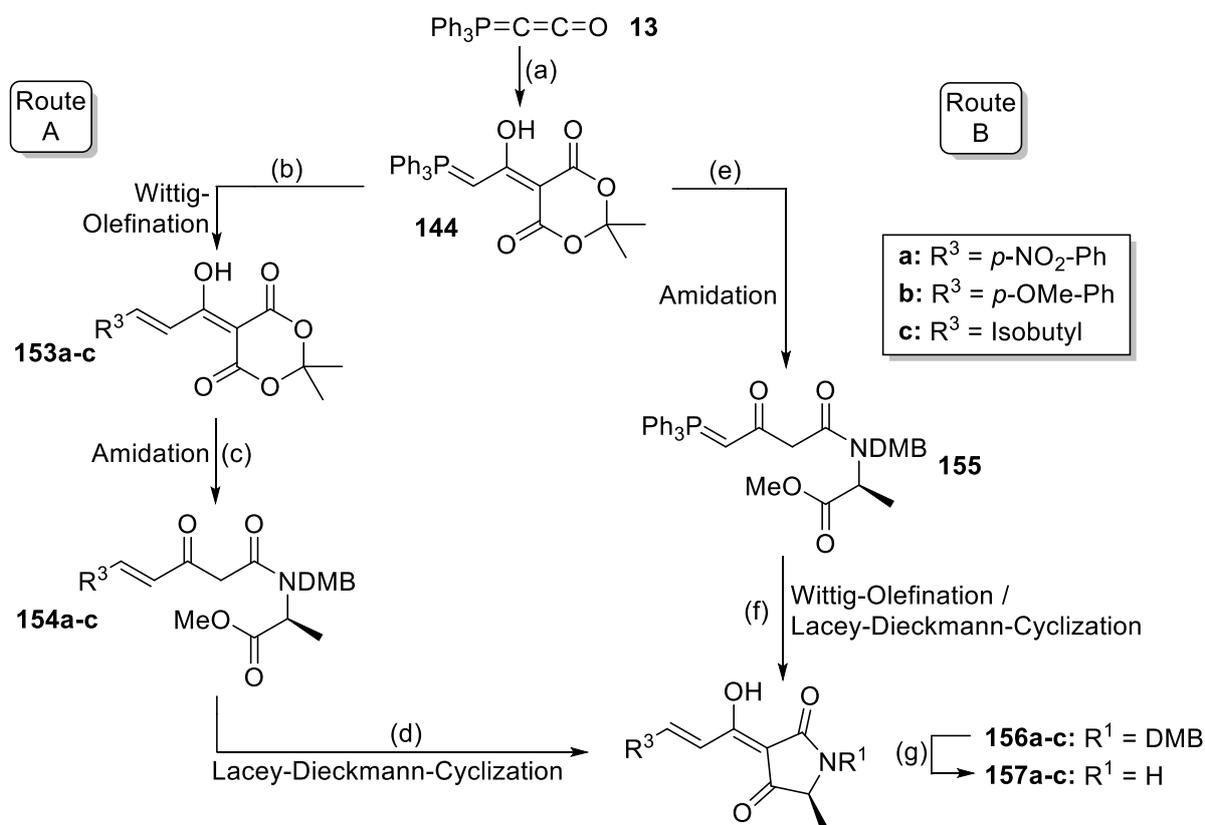

 Schema 88: Synthese der Trizyklen **(R,R,R,R)-146** bzw. **(S,S,S,S)-146**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) **(S,S)-232** bzw. **(R,R)-232**, HMPA, *n*BuLi, TMSCl, THF *abs.*, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 48h, 55% (82% brsm); (b) $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5h, 17% (55% brsm); (c) KOH, EtOH, Et_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2h, 80%; (d) *p*TosOH \cdot H_2O , Benzol, ΔT , 3h, 42%; (e) Pd/C (10 Massenprozent), H_2 , EtOAc, RT, 2h, 50%.

6. Summary

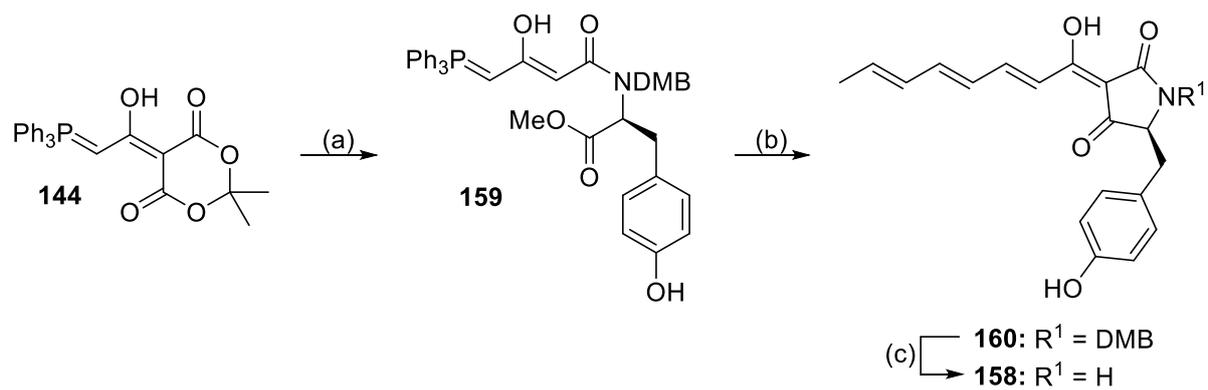
6.1. Tetramic acid synthesis via new meldrum's acid acyl ylide

Within the scope of this thesis a synthesis of 3-enoyltetramic acids **145** employing a new acyl ylide conjugate of Meldrum's acid **144** should be established and applied in natural product synthesis. Acyllylide **144** was readily obtained from Ph_3PCCO (**13**) in virtually quantitative yields. Meldrum's acid ylide **144** was then converted to 3-enoyltetramic acids **157a-c** via two synthetic routes (A/B) which differ in number of steps and the order of reactions (scheme 89).



Scheme 89: Synthesis of tetramic acids **157a-c** employing ylide **144** via synthetic routes A and B. Reagents and conditions: (a) Meldrum's acid, THF *abs.*, ΔT , 18 h, 98%; (b) KO^tBu , R^3CHO , THF *abs.*, RT, 18 h, 83-98%; (c) *N*-DMB-Ala-OMe, DMAP, dioxane, ΔT , 0.5 h, 34-55%; (d) NaOMe, MeOH, RT, 0.5 h, 84-93%; (e) *N*-DMB-Ala-OMe, DMAP, dioxane, ΔT , 24 h, 68%; (f) KO^tBu , R^3CHO , THF, RT, 24 h, 40-80%; (g) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 80-90%.

The applicability of this approach to natural products was demonstrated by the synthesis of the tyrosine-derived 3-acyltetramic acid **158**, via synthesis route B with an overall yield of 48% over 3 steps starting with acyllylide **144** (scheme 90).

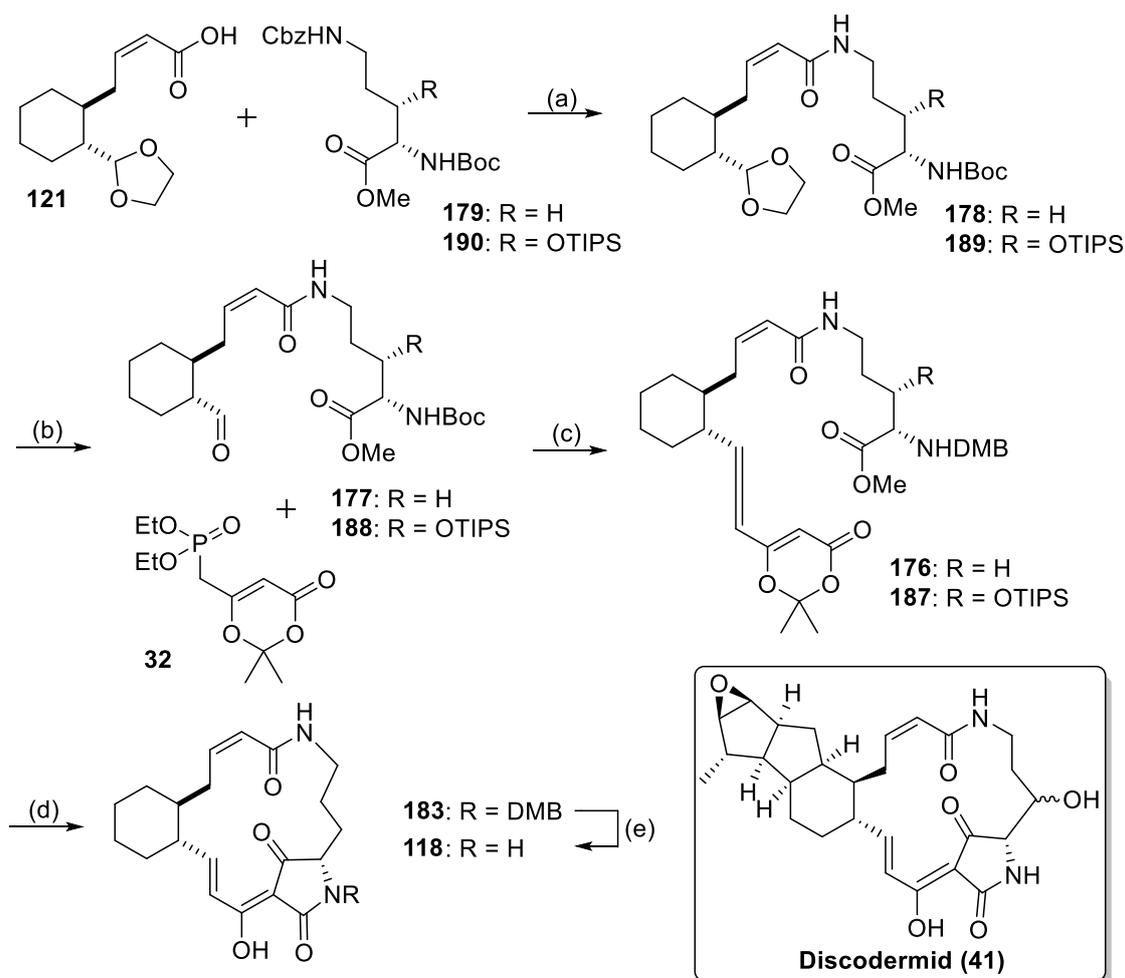


Scheme 90: Synthesis of natural product **158** via synthetic route B.
Reagents and conditions: (a) *N*-DMB-Tyr-OMe, toluene, Δ T, 16 h, 67%; (b) (2*E*,4*E*)-Hexadien-1-al, KO^tBu, MeOH, RT, 24 h, 80%; (c) TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 90%.

6.2. Contributions to the synthesis of a discodermid model

6.2.1. Synthesis of a monocarbocyclic discodermid model

Another objective of this dissertation was the development of a model **118** based on the natural product discodermid (**41**). Founded on the preliminary works of Winterer^[37] and Stöckl^[38] model acid **121**, phosphonate **32** and ornithine compound **190** were used as key intermediaries to afford model **118** with an overall yield of 1.3% over 15 steps starting with cyclohexanone. After synthesis of model **118** ornithin compound **179** was substituted with β -hydroxyornithine **190**, which was readily available due to the preliminary works of Julia Stöckl^[38], with regards to the natural product. All reaction steps could be reproduced analogously to the preceding synthesis up to the HWE-olefination reaction. Due to the small scale and the rather difficult cleaning procedures no product could be isolated following the cyclization reactions (scheme 91).

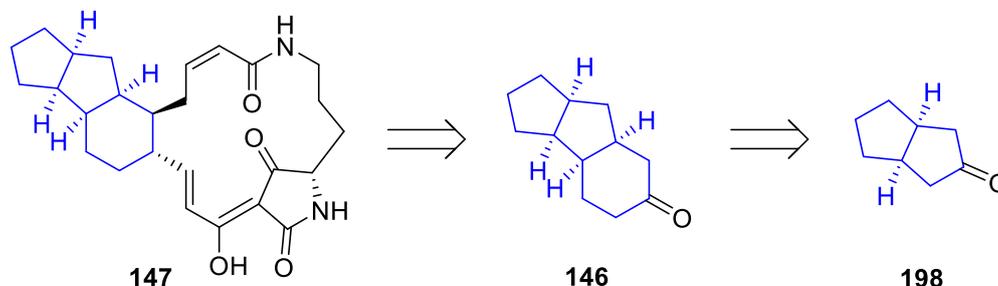


Scheme 91: Synthesis of model **118** via ornithine-compound **179** and **190** respectively.

Reagents and conditions: (a) 1. Pd/C (5 Massenprozent), TFA, H₂, EtOAc, RT, 2 h; 2. DIPEA, HBTU, DMF *abs.*, 0 °C, 24 h, **178**: 40%, **189**: 22%; (b) I₂, acetone, RT, 2 h, **177**: 59%, **188**: 93%; (c) *n*BuLi, HMPA, DIPA, THF *abs.*, -78 °C, 1 h, **176**: 64%, **187**: 27%; (d) 1. Toluene, Δ T, 4 h.; 2. KO^tBu, *t*BuOH, RT, 20 min, 53% two steps; (e) TFA, CH₂Cl₂, RT, 18 h, 50%.

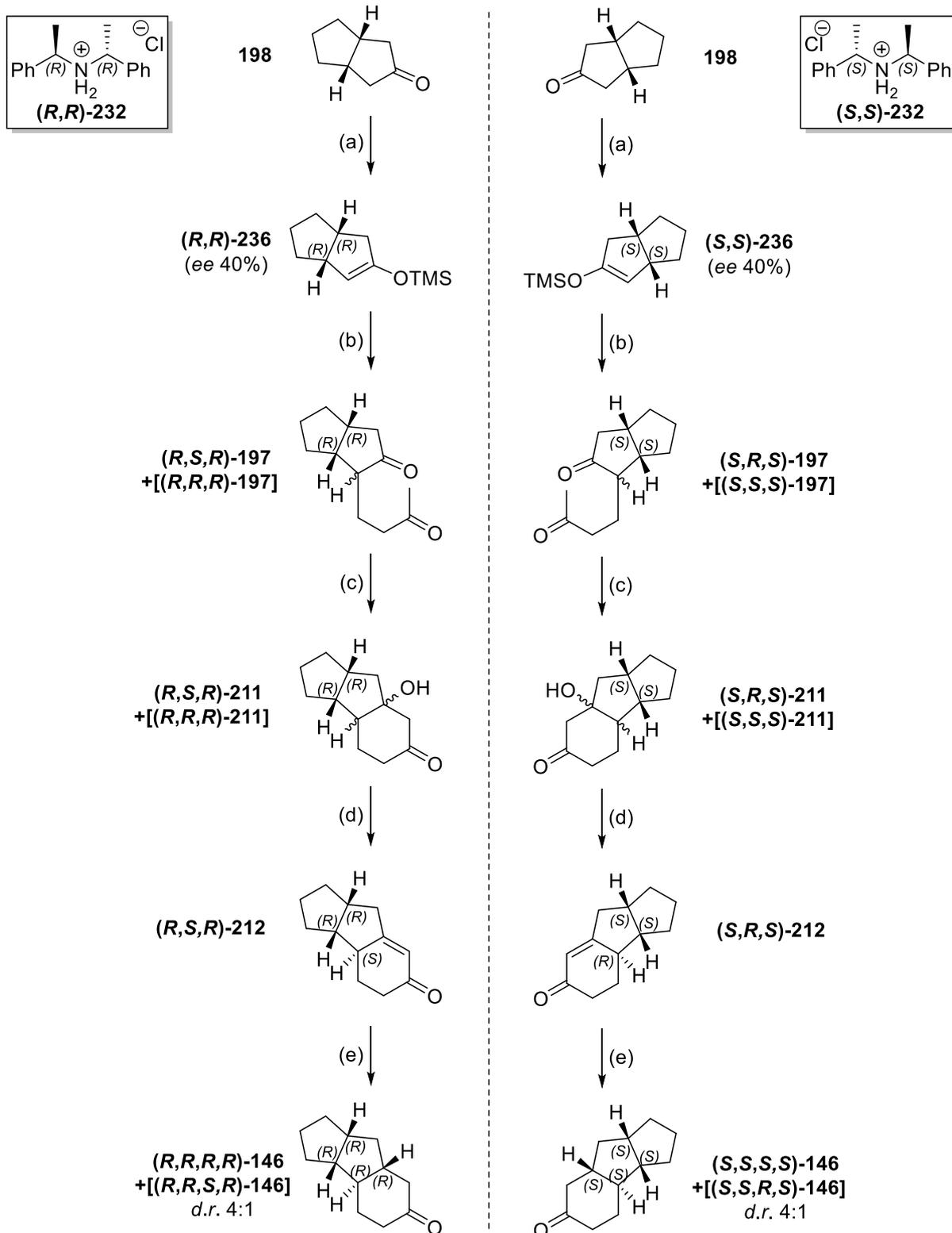
6.2.2. Synthesis of a 5/5/6-Carbocycle of the discoderamide type

Furthermore, the monocarbocyclic model should be expanded by the tricyclic motif. Since the monocarbocyclic model was successfully synthesized starting with cyclohexanone, tricyclic ketone **(S,R,S,S)-146** should afford polycyclic model **147** via monoketone **198** (scheme 92).



Scheme 92: Retrosynthetic approach to the synthesis of polycyclic model **147**.

Monoketone **198** was synthesized via Diketone^[48] and subsequent selective Wolff-Kishner-reduction with an overall yield of 11% over six steps starting with diester **205**. Monoketone **198** was treated with chiral base **(R,R)-232** to afford enantiomere-enriched silylenolether **(R,R)-236**, which was selectively alkylated with methylvinylketone and catalytic amounts of $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$. Subsequent intramolecular cyclization of diketone **197** afforded tertiary alcohol **211**. After elimination of H_2O enone **(R,S,R)-212** and **(R,R,R)-212** were afforded and separated via column chromatography. Major isomer **(R,S,R)-212** was then hydrated to tricyclic ketones **(R,R,R,R)-146** and **(R,R,S,R)-146** with a diastereomeric ratio of *d.r.* 4:1. Thus tricyclic ketone **(R,R,R,R)-146** could be obtained as major isomer with an overall yield of 1.4% over 5 steps starting with monoketone **198**. Complimentary to this synthesis all reactions were repeated with chiral base **(S,S)-232** to afford tricyclic ketone **(S,S,S,S)-146** as major isomere (scheme 93).

Scheme 93: Synthesis of tricyclic ketones **(R,R,R,R)-146** and **(S,S,S,S)-146** respectively.

Reagents and conditions: (a) **(S,S)-232** or **(R,R)-232**, HMPA, *n*BuLi, TMSCl, THF *abs.*, -40 °C, 48 h, 55% (82% brsm); (b) Bu₂Sn(OTf)₂, CH₂Cl₂, -78 °C, 5 h, 17% (55% brsm); (c) KOH, EtOH, Et₂O, 0 °C, 2 h, 80%; (d) *p*TosOH · H₂O, benzene, ΔT, 3 h, 42%; (e) Pd/C (10 wt-%), H₂, EtOAc, RT, 2 h, 50%.

7. Experimenteller Teil

7.1. Materialien und Methoden

Lösungsmittel:

Die verwendeten Lösungsmittel wurden entweder vor dem Gebrauch destilliert oder in der Reinheitsstufe *p.a.* eingesetzt. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden mit Lösungsmitteln durchgeführt, die zuvor entsprechend getrocknet wurden:

- THF, Et₂O und Toluol über Natrium/Benzophenon,
- CH₂Cl₂ und NEt₃ über Calciumhydrid,
- DMF, DMSO und MeOH über 3 Å Molsieb;

Getrocknete Lösungsmittel wurden unter Argonatmosphäre und über Molsieb gelagert.

Chemikalien:

Sofern nicht anders vermerkt, wurden alle kommerziell erworbenen Chemikalien ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Schutzgas:

Für luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurde Argon der Reinheitsstufe 4.8 in der Schlenktechnik eingesetzt. Vor der Verwendung wurde dieses durch Molsieb, wasserfreies KOH und Blaugel (wasserfreies Cobalt(II)-chlorid) geleitet.

Dünnschichtchromatographie:

Für Reaktionskontrollen wurden DC-Aluminiumplatten (Kieselgel 60 F254, Firma Merck) verwendet. Mittels UV-Absorption ($\lambda_1 = 254 \text{ nm}$ bzw. $\lambda_2 = 360 \text{ nm}$) und Anfärben mit wässriger KMnO₄-Lösung (1.00 g KMnO₄, 2.00 g Na₂CO₃, 100 mL H₂O) wurden die verschiedenen Phasen detektiert.

Kieselgel:

Für die säulenchromatographische Aufreinigung der Rohprodukte wurde MN Kieselgel 60 (Firma: Macherey-Nagel, Korngröße: 0.040-0.063 mm) verwendet.

IR-Spektroskopie:

IR-Spektren wurden am FT-IR-Spektrometer (Spectrum 100 FT-IR, Firma: Perkin Elmer) aufgenommen. Die Absorptionen wurden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben.

NMR-Spektroskopie:

NMR-Spektren wurden entweder am NMR-Spektrometer Bruker DRX 300 ($^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 75 MHz, $^{31}\text{P-NMR}$: 121 MHz) oder Bruker DRX 500 ($^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz, $^{31}\text{P-NMR}$: 202 MHz) aufgenommen. Als interne Referenz für die chemische Verschiebung [ppm] wurden die Resonanzsignale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel CDCl_3 ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.26$ ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 77.16$ ppm), MeOD ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3.31$ ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 49.00$ ppm), DMSO- d_6 ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.50$ ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 39.53$ ppm) verwendet. Die Kopplungskonstanten J wurden in Hz angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von zusätzlichen Standard-2D-Experimenten (COSY, HSQC, HMBC).

Massenspektrometrie:

Massenspektren wurden am Massenspektrometer (Finnigan MAT 8500, Firma: Thermo Fisher Scientific) bei einer Ionisierungsenergie von 70 eV aufgenommen. Hochaufgelöste Massen (ESI-MS Spektren, positiver Modus) wurden am Spektrometer (Q Exactive, Firma: Thermo Fisher Scientific) mit Hybrid Quadrupole Orbitrap-Analysator nach UPLC oder über Direkteinlass gemessen.

Schmelzpunktanalyse:

Schmelzpunkte wurden am Schmelzpunktmessgerät M-565 (Firma: Büchi) bestimmt.

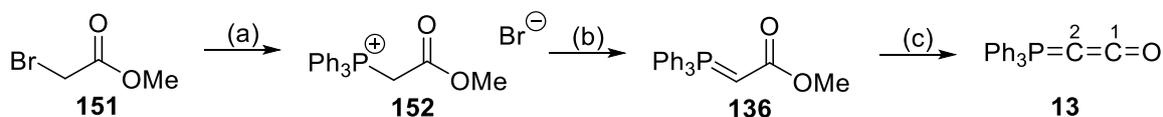
Drehwerte:

Drehwerte wurden am Polarimeter (Modell 343, Firma: Perkin Elmer) gemessen. Die Messungen erfolgten bei $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie).

7.2. Synthesevorschriften

7.2.1. Tetramsäuresynthese via Meldrumsäureylid

7.2.1.1. Ketenylidtriphenylphosphoran (**13**)^[52-53]



Schema 94: Synthese des kumuliertem Ylids **13**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) PPh₃, Toluol, RT, 18 h, 93%; (b) 2N NaOH, H₂O, 0 °C, 30 min, 84%; (c) NaNH₂, HMDS, Toluol, 70 °C → 40 °C, 3 h, 36%.

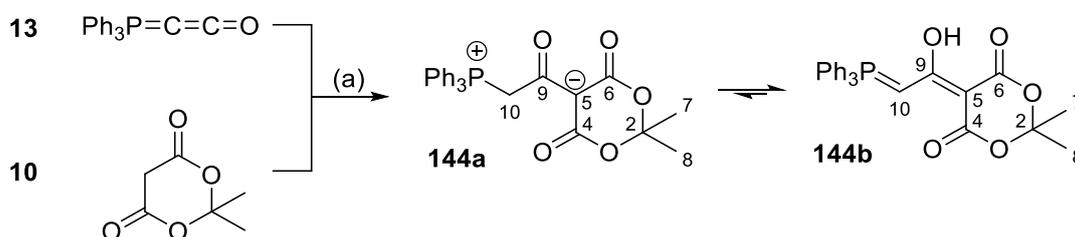
Eine Lösung von PPh₃ (529 g, 2.00 mol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (2.40 L) wurde mit 2-Bromessigsäuremethylester (**151**, 190 mL, 2.00 mol, 1.00 Äquiv.) über 2 h tropfenweise versetzt. Nach 18 h wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und mehrmals mit Toluol und Et₂O gewaschen. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Ester **152** wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloser Feststoff (770 g, 1.86 mmol, 93%) erhalten.

Eine Lösung des Esters **152** (230 g, 0.55 mol, 1.00 Äquiv.) in H₂O (2.70 L) wurde bei 0 °C innerhalb von 30 min mit NaOH (2M, 250 mL) tropfenweise versetzt. Nach 2 h wurde der Niederschlag abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Anschließend wurde der Feststoff in CH₂Cl₂ gelöst und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Ylid **136** wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloser Feststoff (154 g, 0.46 mmol, 84%) erhalten.

Eine Lösung von NaNH₂ (19.5 g, 0.50 mol, 1.09 Äquiv.) in Toluol (1.30 L) wurde mit HMDS (100 mL) versetzt und 3 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde das Esterylid **136** (154 g, 0.46 mol, 1.00 Äquiv.) bei 40 °C zugegeben. Nach 18 h wurde die Suspension über Alox B III und Celite heiß filtriert. Beim Abkühlen bildete sich ein Niederschlag, der abfiltriert und mit Et₂O gewaschen wurde. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Ylid **13** wurde ohne weitere Aufreinigung als fahlgelber Feststoff (60.3 g, 0.20 mol, 36%) erhalten.

Smp.: 162 °C (Lit.^[53] Smp: 173 °C); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 2097 (s), 1610 (w), 1587 (w), 1484 (w), 1437 (m), 1374 (w), 1302 (w), 1117 (s), 1026 (w), 994 (m), 774 (m), 749 (s), 719 (s), 689 (s), 662 (m), 566 (m); ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.59 – 7.73 (m, 15H, PPh₃-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 128.6 (PPh₃-C_q), 129.4 (d, *J* = 12.7 Hz, PPh₃-CH), 131.9 (d, *J* = 10.9 Hz, PPh₃-CH), 132.7 (d, *J* = 2.8 Hz, PPh₃-CH), 144.7 (d, *J* = 44 Hz, C1); ³¹P-NMR (121.5 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 4.2.

7.2.1.2. 2,2-Dimethyl-5-(triphenylphosphoranyliden)acetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**144**)

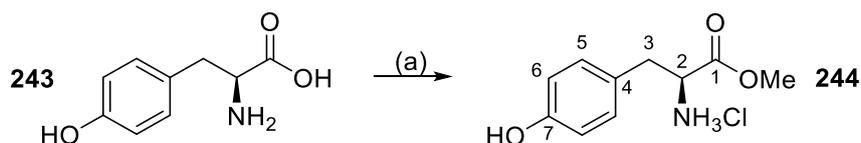


Schema 95: Synthese des Meldrumsäureacetylids **144**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) THF *abs.*, ΔT , 18 h, 98%.

Eine Lösung von Meldrumsäure (**10**, 1.32 g, 9.18 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (65.0 mL) wurde mit Ketenyldetriphenylphosphoran (**13**, 2.78 g, 9.18 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Et₂O aufgereinigt. Das Ylid **144** wurde als farbloser Feststoff (4.02 g, 9.00 mmol, 98%, **144a/144b** 1:4) erhalten.

Smp: > 161 °C (Zersetzung); R_f (SiO₂): 0.33 (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3101 (w), 3062 (w), 2980 (w), 1685 (m), 1626 (s), 1589 (w), 1575 (w), 1550 (m), 1517 (m), 1482 (m), 1438 (m), 1398 (s), 1375 (s), 1314 (m), 1272 (m), 1257 (m), 1204 (m), 1175 (m), 1158 (m), 1104 (s), 1055 (s), 1029 (m), 996 (m), 985 (m), 936 (m), 867 (s), 798 (m), 783 (m), 757 (s), 747 (s), 723 (m), 716 (s), 692 (s), 659 (m), 651 (m), 615 (m), 579 (m), 553 (w); **144a**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.59 (s, 6H, 7-H/8-H), 5.18 (d, J = 11.4 Hz, 2H, 10-H), 7.26 – 7.67 (m, 15H, PPh₃-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.6 (C7/8), 40.2 (d, J = 59.5 Hz, C10), 101.1 (C2), 120.4 (d, J = 88.8 Hz, PPh₃-C_q), 129.9 (d, J = 13.0 Hz, PPh₃-CH), 133.9 (d, J = 10.2 Hz, PPh₃-CH), 134.4 (d, J = 3.0 Hz, PPh₃-CH), 170.0 (C5), 175.9 (C4/6), 185.4 (C9); ³¹P-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.0; **144b**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.69 (s, 6H, 7-H/8-H), 5.76 (dd, J = 21.82, 2.94 Hz, 1H, 10-H), 7.26 – 7.67 (m, 15H, PPh₃-CH), 13.52 (d, J = 2.94 Hz, 1H, OH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.4 (C7/8), 56.8 (d, J = 108.8 Hz, C10), 78.7 (C5), 102.3 (C2), 124.9 (d, J = 91.5 Hz, PPh₃-C_q), 129.2 (d, J = 12.7 Hz, PPh₃-CH), 133.0 (d, J = 2.9 Hz, PPh₃-CH), 133.2 (d, J = 10.2 Hz, PPh₃-CH), 175.9 (C4/6), 188.9 (C9); ³¹P-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.8; LC-HRMS (ESI⁺): Berechnet: 447.13559 Gefunden: 447.13483 C₂₆H₂₃O₅P [M+H]⁺.

7.2.1.3. L-Tyrosinmethylesterhydrochlorid (**244**)^[54]



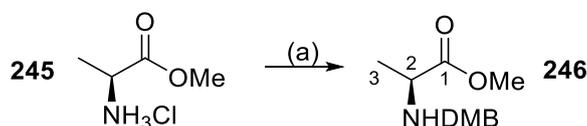
Schema 96: Synthese des Esters **244**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) MeOH, SO₂Cl₂, 0 °C → RT, 18 h, quant.;

Eine Lösung von L-Tyrosin (**243**, 1.81 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (10.0 mL) wurde bei –5 °C mit SO₂Cl₂ (1.00 mL, 14.0 mmol, 1.40 Äquiv.) versetzt. Nach 24 h bei RT wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Ester **244** wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloser Feststoff (2.31 g, 10.0 mmol, quant.) erhalten.

Smp: 189 °C (Lit.^[54] Smp: 193 °C); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3336 (m), 3008 (w), 2876 (m), 2705 (w), 2628 (w), 1742 (s), 1615 (m), 1592 (m), 1515 (s), 1501 (m), 1448 (m), 1434 (m), 1397 (w), 1350 (w), 1314 (w), 1291 (m), 1275 (m), 1226 (s), 1200 (m), 1175 (m), 1142 (m), 1123 (w), 1108 (m), 1060 (m), 991 (w), 935 (w), 908 (w), 866 (m), 840 (s), 826 (w), 794 (w), 732 (m), 715 (w), 600 (m), 572 (m); ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ (ppm) = 3.04 – 3.22 (m, 2H, 3-H), 3.81 (s, 3H, OMe-CH₃), 4.25 (t, J = 6.6 Hz, 1H, 2-H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 6-H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 5-H); ¹³C-NMR (75 MHz, MeOD): δ (ppm) = 36.8 (C3), 53.7 (OMe-CH₃), 55.6 (C2), 117.0 (C6), 125.7 (C4), 131.7 (C5), 158.5 (C7), 170.7 (C1); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 196.08899 Gefunden: 196.09682 C₁₀H₁₃NO₃ [M+H]⁺.

7.2.1.4. N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-L-Alaninmethylester (**246**)



Schema 97: Synthese des Esters **246**.

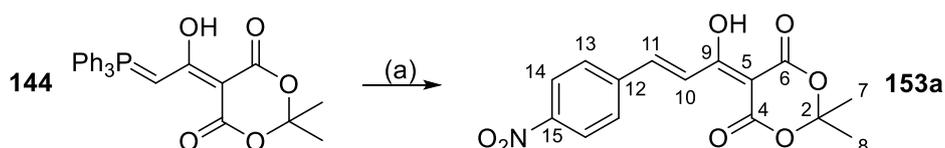
Reagenzien und Bedingungen: (a) DMB, NaBH₃CN, KO^tBu, MeOH, RT, 18 h, 57%.

Eine Lösung von Alaninmethylesterhydrochlorid (**245**, 1.39 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (20.0 mL) wurde mit DMB (1.66 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und NEt₃ (1.38 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 15 min wurde NaBH₃CN (1.26 g, 20.0 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben und 18 Stunden bei RT gerührt. Es wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Ester **246** wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl (1.45 g, 5.73 mmol, 57%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -13° ($c = 0.1$ in MeOH); R_f (SiO_2): 0.40 (n Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2997 (w), 2951 (w), 2838 (w), 2048 (w), 2014 (w), 1733 (s), 1612 (s), 1588 (m), 1506 (s), 1455 (s), 1439 (m), 1420 (m), 1373 (w), 1333 (w), 1288 (s), 1261 (m), 1206 (s), 1154 (s), 1129 (s), 1066 (m), 1034 (s), 979 (w), 934 (m), 920 (m), 832 (s), 788 (m), 748 (m), 731 (m), 704 (m), 636 (m), 579 (m), 570 (m), 553 (m); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.21 (d, $J = 7.00$ Hz, 3H, 3-H), 2.50 (1H, s, NH), 3.27 (q, $J = 7.00$ Hz, 1H, 2-H), 3.57 (s, 3H, OMe- CH_3), 3.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H, DMB- CH_2), 3.68 (s, 3H, DMB- CH_3), 3.71 (s, 3H, DMB- CH_3), 6.30 – 6.35 (m, 2H, DMB-CH), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, DMB-CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 18.8 (C3), 46.6 (DMB- CH_2), 51.4 (OMe- CH_3), 55.1 (DMB- CH_3), 55.6 (DMB- CH_3), 60.1 (C2), 98.2 (DMB-CH), 103.6 (DMB-CH), 120.1 (DMB- C_q), 130.3 (DMB-CH), 158.5 (DMB- C_q), 159.9 (DMB- C_q), 175.9 (C1); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 254.13086 Gefunden: 254.13868 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.1.5. 5-(1-Hydroxy-3-(4-nitrophenyl)allyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**153a**)



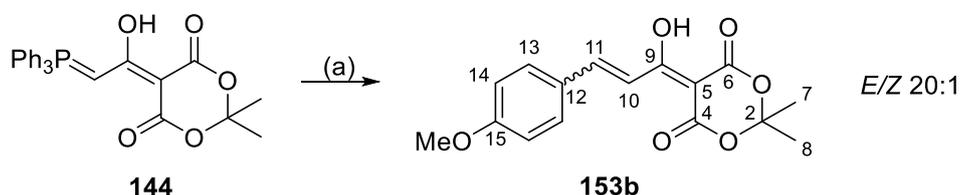
Schema 98: Synthese des Meldrumsäureaddukts **153a**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) $\text{KO}t\text{Bu}$, 4-Nitrobenzaldehyd, THF *abs.*, RT, 18 h, 98%.

Eine Lösung des Meldrumsäureylids **144** (113 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (5.00 mL) wurde mit $\text{KO}t\text{Bu}$ (28.0 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (63.0 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 18 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit CHCl_3 versetzt und mit H_2O extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dann mit gesättigter NH_4Cl -Lösung angesäuert und mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile

unter reduziertem Druck entfernt. Das Meldrumsäureaddukt **153a** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff (78.0 mg, 0.25 mmol, 98%) erhalten.

Smp: > 111 °C (Zersetzung); R_f (SiO₂): 0.27 (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3118 (w), 3102 (w), 3085 (w), 2999 (w), 1721 (s), 1663 (m), 1627 (s), 1599 (m), 1537 (s), 1517 (s), 1488 (m), 1460 (m), 1440 (w), 1411 (m), 1392 (s), 1381 (s), 1339 (s), 1303 (s), 1278 (s), 1197 (s), 1148 (s), 1110 (m), 1071 (m), 1038 (s), 1011 (m), 981 (s), 961 (s), 926 (s), 896 (m), 874 (m), 843 (s), 799 (s), 760 (m), 750 (s), 724 (s), 701 (s), 655 (m), 638 (s), 563 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.78 (s, 6H, 7-H/8-H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 13-H), 7.98 (d, J = 15.9 Hz, 1H, 11-H) 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 14-H), 8.36 (d, J = 15.9 Hz, 1H, 10-H), 14.96 (s, 1H, OH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.1 (C7/8), 91.4 (C5), 105.3 (C2), 123.8 (C10), 124.4 (C14), 129.8 (C13), 140.5 (C12), 143.3 (C11), 149.1 (C15), 160.5 (C4/6), 181.4 (C9); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 320.06865 Gefunden: 320.07648 C₁₅H₁₃NO₇ [M+H]⁺.

7.2.1.6. 5-(1-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)allyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**153b**)



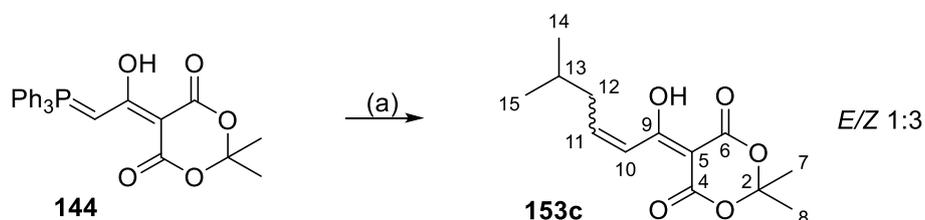
Schema 99: Synthese des Meldrumsäureaddukts **153b**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) KO^tBu, Anisaldehyd, THF *abs.*, RT, 18 h, 88%.

Eine Lösung des Meldrumsäureylids **144** (1.43 g, 3.21 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (60.0 mL) wurde mit KO^tBu (360 mg, 3.21 mmol, 1.00 Äquiv.) und Anisaldehyd (0.39 mL, 3.21 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 18 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit CHCl₃ versetzt und mit H₂O extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung angesäuert und mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Meldrumsäureaddukt **153b** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff (859 mg, 2.82 mmol, 88%, *E/Z* 20:1) erhalten.

Smp: > 112 °C (Zersetzung); R_f (SiO₂): 0.76 (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3111 (w), 3024 (w), 3008 (w), 2990 (w), 2941 (w), 2841 (w), 2561 (w), 2037 (w),

1726 (s), 1625 (s), 1599 (s), 1575 (m), 1537 (s), 1507 (s), 1466 (w), 1438 (w), 1393 (s), 1377 (s), 1326 (s), 1300 (s), 1286 (s), 1256 (s), 1204 (s), 1169 (s), 1113 (s), 1042 (s), 1021 (s), 981 (s), 975 (s), 955 (m), 921 (m), 893 (s), 874 (m), 824 (s), 803 (s), 791 (s), 748 (m), 725 (s), 696 (m), 679 (m), 643 (s), 607 (m), 579 (m); **E-153b**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.73 (s, 6H, 7-H/8-H), 3.84 (s, 3H, OMe- CH_3), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 14-H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 13-H), 7.95 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 11-H), 8.09 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 10-H), 14.86 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 26.8 (C7/8), 55.5 (OMe- CH_3), 89.3 (C5), 104.5 (C2), 114.6 (C14), 116.8 (C10), 127.4 (C12), 131.5 (C13), 147.3 (C11), 160.9 (C15), 162.8 (C4/6), 182.7 (C9); **Z-153b**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.73 (s, 6H, 7-H/8-H), 3.86 (s, 3H, OMe- CH_3), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 14-H), 7.13 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, 10-H), 7.19 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, 11-H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 13-H), 9.86 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 29.6 (C7/8), 53.6 (OMe- CH_3), 90.6 (C5), 104.5 (C2), 114.3 (C14), 116.1 (C10), 127.7 (C12), 132.6 (C13), 147.3 (C11), 161.1 (C15), 171.0 (C4/6), 184.3 (C9); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 305.09414 Gefunden: 305.10196 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.1.7. 5-(1-Hydroxy-5-methylhex-2-enyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (153c)

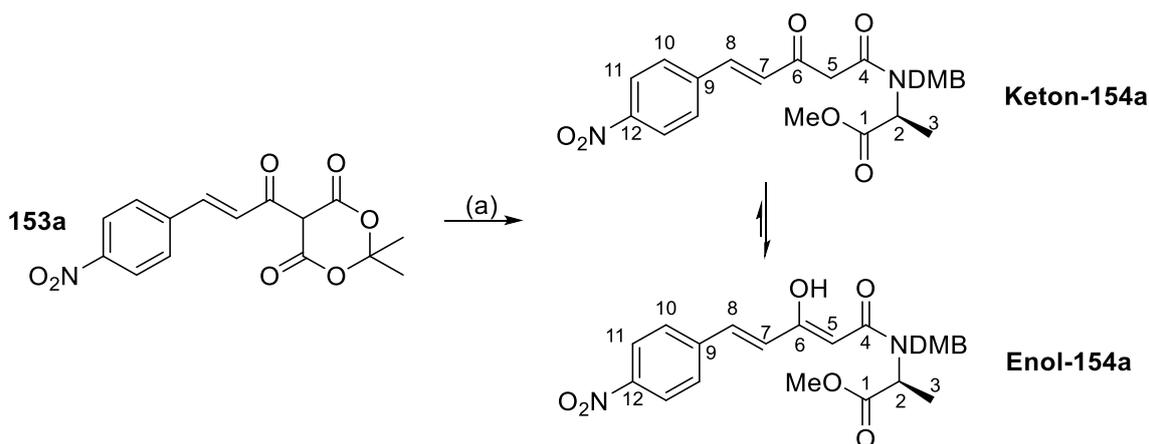


Schema 100: Synthese des Meldrumsäureaddukts **153c**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) $\text{KO}t\text{Bu}$, Isovaleraldehyd, THF *abs.*, RT, 18 h, 83%.

Eine Lösung des Meldrumsäureylids **144** (1.78 g, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (100 mL) wurde mit $\text{KO}t\text{Bu}$ (449 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) und Isovaleraldehyd (344 mg, 4.00 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 18 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit CH_3Cl versetzt und mit H_2O extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung angesäuert und mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Meldrumsäureaddukt **153c** wurde als gelbes Öl (844 mg, 3.32 mmol, 83%, *E/Z* 1:3) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.54 (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2958 (w), 2931 (w), 2872 (w), 1733 (s), 1658 (m), 1634 (s), 1543 (s), 1466 (w), 1395 (s), 1382 (s), 1291 (m), 1267 (s), 1201 (s), 1151 (s), 1121 (m), 1083 (w), 1054 (w), 1025 (m), 975 (m), 960 (m), 916 (m), 889 (m), 873 (m), 842 (w), 813 (m), 727 (m), 695 (w), 648 (m), 612 (w), 574 (w); **E-153c**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H, 14-H/15-H), 1.70 (s, 6H, 7-H/8-H), 1.77 (sept., J = 6.7 Hz, 1H, 13-H), 2.55 (ddd, J = 7.4, 7.0, 1.8 Hz, 2H, 12-H), 6.52 (dt, J = 12.0, 7.5 Hz, 1H, 11-H), 7.32 (dt, J = 12.0, 1.8 Hz, 1H, 10-H), 15.30 (s, 1H, OH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.3 (C14/15), 26.6 (C7/8), 28.8 (C13), 40.0 (C12) 90.3 (C5), 104.4 (C2), 121.8 (C10), 154.4 (C11), 160.2 (C4/6), 185.2 (C9); **Z-153c**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H, 14-H/15-H), 1.70 (s, 6H, 7-H/8-H), 1.81 (sept., J = 6.7 Hz, 1H, 13-H), 2.23 (ddd, J = 7.3, 6.9, 1.3 Hz, 2H, 12-H), 7.22 – 7.32 (m, 1H, 11-H), 7.50 (dt, J = 15.5, 1.3 Hz, 1H, 10-H), 14.84 (s, 1H, OH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.3 (C14/15), 26.7 (C7/8), 28.0 (C13), 42.5 (C12), 89.2 (C5), 104.5 (C2), 123.8 (C10), 152.6 (C11), 158.8 (C4/6), 182.5 (C9); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 255.11488 Gefunden: 255.12270 C₁₃H₁₆O₅ [M+H]⁺.

7.2.1.8. (S)-Methyl-2-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-(4-nitrophenyl)-3-oxopent-4-enamido)propanoat (154a)

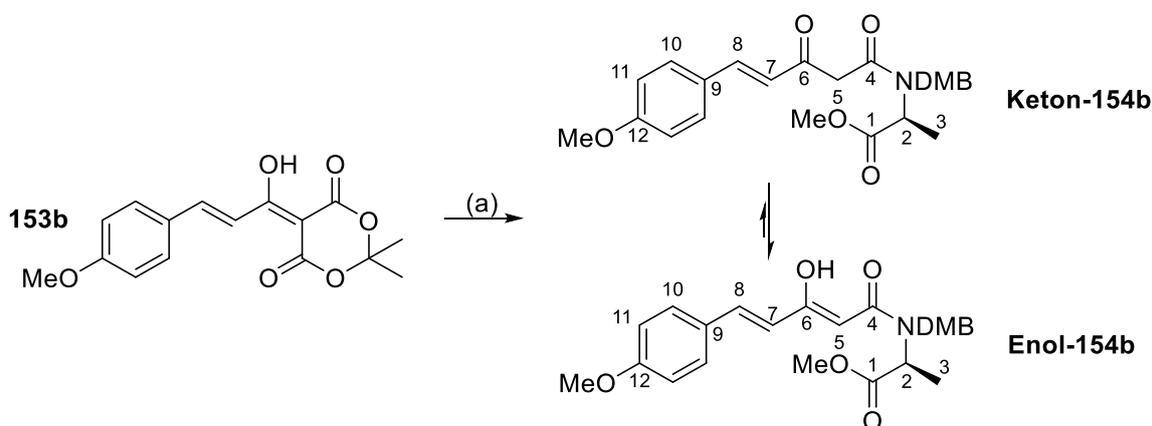


Eine Lösung des Meldrumsäureaddukts **153a** (160 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1,4-Dioxan *abs.* (15.0 mL) wurde mit *N*-DMB-AlaOMe (127 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) und DMAP (61.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 30 min unter

Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 aufgenommen und mit H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (*n*Hexan/EtOAc 5:1). Das β -Ketoamid **154a** wurde als gelbes Öl (129 mg, 0.27 mmol, 55%, Keton/Enol 1:7) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -4° ($c = 0.1$ in MeOH); R_f (SiO_2): 0.39 (*n*Hexan/EtOAc 5:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3107 (w), 3074 (w), 2946 (w), 2840 (w), 2451 (w), 2166 (w), 2047 (w), 1739 (m), 1697 (w), 1640 (m), 1585 (s), 1508 (s), 1456 (s), 1415 (m), 1388 (m), 1338 (s), 1302 (s), 1258 (s), 1227 (s), 1207 (s), 1175 (s), 1157 (s), 1109 (s), 1079 (m), 1063 (m), 1033 (s), 1011 (m), 971 (m), 948 (s), 918 (m), 866 (m), 837 (s), 781 (m), 749 (m), 695 (s), 671 (m), 633 (m), 585 (m), 564 (m); **Keton-154a**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-H), 3.61 (s, 2H, 5-H), 3.77 (s, 6H, DMB- CH_3), 3.79 (s, 3H, OMe- CH_3), 4.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 4.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2-H), 6.41 – 6.44 (m, 2H, DMB- CH), 6.80 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, 8-H), 6.99 (d, $J = 16.30$ Hz, 1H, 7-H), 7.06 – 7.16 (m, 1H, DMB- CH), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 10-H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 11-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.4 (C3), 47.3 (DMB- CH_2), 48.1 (C5), 52.2 (OMe- CH_3), 54.8 (DMB- CH_3), 58.7 (C2), 98.7 (DMB- CH), 104.1 (DMB- CH), 116.5 (DMB- C_q), 124.2 (C11), 128.7 (C7), 128.9 (C10), 129.2 (DMB- CH), 130.4 (C8), 140.9 (C9), 148.7 (C12), 157.9 (DMB- C_q), 161.0 (DMB- C_q), 167.7 (C4), 171.8 (C1), 189.3 (C6); **Enol-153a**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.36 (d, $J = 7.14$ Hz, 3H, 3-H), 3.68 (s, 3H, OMe- CH_3), 3.77 (s, 3H, DMB- CH_3), 3.81 (s, 3H, DMB- CH_3), 4.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 4.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 4.70 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, 2-H), 5.30 (s, 1H, 5-H), 6.44 – 6.47 (m, 2H, DMB- CH), 6.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 8-H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, DMB- CH), 7.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 10-H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 11-H), 14.11 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.7 (C3), 45.5 (DMB- CH_2), 52.3 (OMe- CH_3), 55.3 (DMB- CH_3), 60.4 (C2), 92.8 (C5), 98.5 (DMB- CH), 104.0 (DMB- CH), 117.1 (DMB- C_q), 124.1 (C11), 127.6 (C7), 127.9 (C10), 128.1 (DMB- CH), 132.7 (C8), 142.1 (C9), 147.6 (C12), 157.6 (DMB- C_q), 160.5 (DMB- C_q), 167.8 (C4), 172.3 (C1), 193.2 (C6); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 471.16837 Gefunden: 471.17619 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.1.9. (S)-Methyl-2-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-3-oxopent-4-enamido)propanoat (**154b**)



Schema 102: Synthese des β -Ketoamids **154b**.

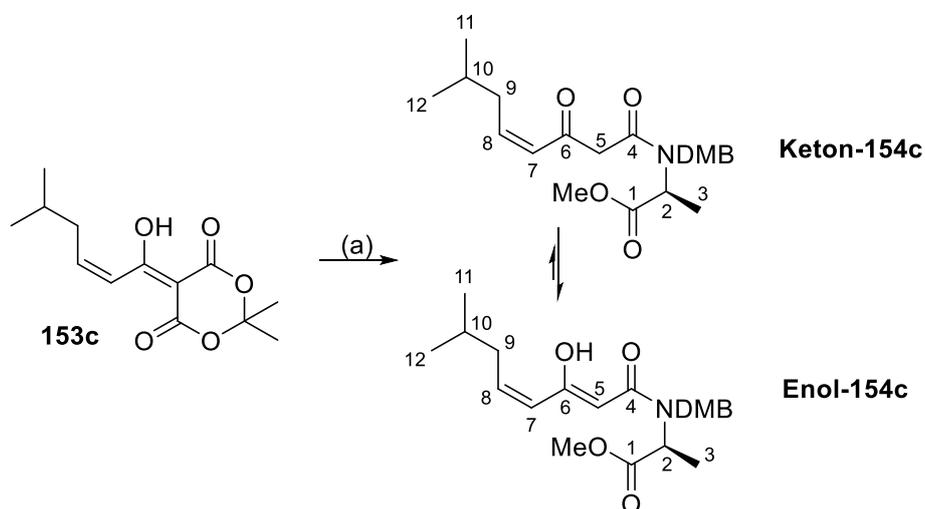
Reagenzien und Bedingungen: (a) *N*-DMB-AlaOMe, DMAP, 1,4-Dioxan *abs.*, ΔT , 30 min, 40%.

Eine Lösung des Meldrumsäureaddukts **153b** (152 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1,4-Dioxan *abs.* (15.0 mL) wurde mit *N*-DMB-AlaOMe (127 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) und DMAP (61.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 aufgenommen und mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 5:1) aufgereinigt. Das β -Ketoamid **154b** wurde als gelbes Öl (90.0 mg, 0.20 mmol, 40%, Keton/Enol 1:2) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -3° ($c = 0.1$ in MeOH); R_f (SiO_2): 0.47 (*n*Hexan/EtOAc 3:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2997 (w), 2948 (w), 2838 (w), 2160 (w), 2040 (w), 1740 (m), 1637 (m), 1586 (s), 1572 (s), 1509 (s), 1456 (s), 1440 (s), 1421 (m), 1387 (m), 1324 (m), 1303 (m), 1250 (s), 1207 (s), 1157 (s), 1119 (s), 1079 (m), 1030 (s), 972 (m), 946 (m), 914 (m), 825 (s), 778 (m), 730 (s), 660 (m), 648 (m), 635 (m), 584 (m); **Keton-154b**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-H), 3.62 (s, 2H, 5-H), 3.70 (s, 3H, OMe- CH_3), 3.80 (s, 6H, DMB- CH_3), 3.84 (s, 3H, OMe- CH_3), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.50 (dd, $J = 37.8, 18.1$ Hz, 2H, DMB- CH_2), 6.43 – 6.51 (m, 2H, DMB- CH), 6.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 7-H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 11-H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, DMB- CH), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 10-H), 7.59 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, 8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.5 (C3), 41.0 (C5), 45.2 (DMB- CH_2), 52.2 (OMe- CH_3), 54.7 (C2), 55.4

(OMe-CH₃), 55.5 (DMB-CH₃), 98.7 (DMB-CH), 104.1 (DMB-CH), 114.5 (C11), 116.9 (DMB-C_q), 123.1 (C7), 127.2 (C9), 129.3 (DMB-CH), 130.5 (C10), 144.3 (C8), 158.4 (DMB-C_q), 160.6 (DMB-C_q), 161.0 (C12), 168.0 (C4), 172.0 (C1), 193.4 (C6); **Enol-154b**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 3-H), 3.70 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.80 (s, 6H, DMB-CH₃), 3.84 (s, 3H, OMe-CH₃), 4.50 (dd, *J* = 37.9, 18.1 Hz, 2H, DMB-CH₂), 4.76 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, 2-H), 5.18 (s, 1H, 5-H), 6.23 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 7-H), 6.43 – 6.51 (m, 2H, DMB-CH), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 11-H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, DMB-CH), 7.34 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, 8-H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 10-H), 14.18 (s, 1H, OH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.9 (C3), 45.2 (DMB-CH₂), 52.4 (OMe-CH₃), 53.8 (C2), 55.4 (OMe-CH₃), 55.5 (DMB-CH₃), 90.2 (C5), 98.5 (DMB-CH), 104.0 (DMB-CH), 114.3 (C11), 117.6 (DMB-C_q), 121.1 (C7), 128.3 (C9), 128.6 (DMB-CH), 129.0 (C10), 135.4 (C8), 157.6 (DMB-C_q), 160.5 (DMB-C_q), 162.0 (C12), 169.3 (C4), 172.6 (C1), 173.3 (C6); LC-HRMS (ESI⁺): Berechnet: 456.19385 Gefunden: 456.20168 C₂₅H₂₉NO₇ [M+H]⁺.

7.2.1.10. (S)-Methyl-2-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-methyl-3-oxooct-4-enamido)propanoat (154c)



Schema 103: Synthese des β-Ketoamids **154c**.

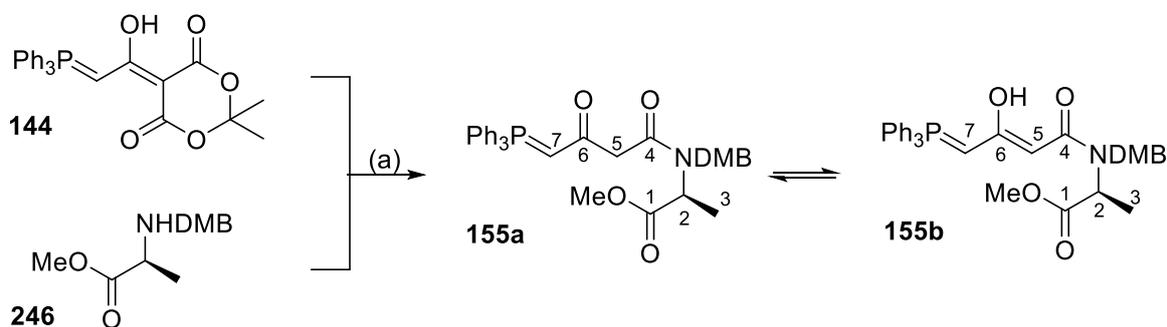
Reagenzien und Bedingungen: (a) *N*-DMB-AlaOMe, DMAP, 1,4-Dioxan *abs.*, ΔT, 30 min, 34%.

Eine Lösung des Meldrumsäureaddukts **153c** (104 mg, 0.41 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1,4-Dioxan *abs.* (5.00 mL) wurde mit *N*-DMB-AlaOMe (104 mg, 0.41 mmol, 1.00 Äquiv.) und DMAP (50.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in CHCl_3 aufgenommen und mit H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (*n*Hexan/EtOAc 5:1). Das β -Ketoamid **154c** wurde als gelbes Öl (57.0 mg, 0.14 mmol, 34%, Keton/Enol 1:2) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -6° ($c = 0.1$ in MeOH); R_f (SiO_2): 0.47 (*n*Hexan/EtOAc 3:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2955 (w), 2870 (w), 2839 (w), 1742 (m), 1655 (m), 1613 (m), 1586 (s), 1507 (m), 1463 (s), 1438 (s), 1418 (m), 1386 (m), 1371 (m), 1324 (m), 1299 (s), 1256 (s), 1225 (s), 1207 (s), 1175 (s), 1157 (s), 1120 (s), 1078 (m), 1062 (m), 1033 (s), 972 (m), 937 (m), 919 (m), 892 (m), 867 (w), 833 (m), 804 (m), 772 (m), 726 (m), 660 (w), 632 (m), 579 (m), 572 (m); **Keton-154c**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 11-H/12-H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 3-H), 1.71 (sept., $J = 6.7$ Hz, 1H, 10-H), 2.10 (dt, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 2H, 9-H), 3.64 (s, 3H, OMe- CH_3), 3.71 (s, 2H, 5-H), 3.80 (s, 3H, DMB- CH_3), 3.81 (s, 3H, DMB- CH_3), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2-H), 4.45 (dd, $J = 9.6, 7.5$ Hz, 2H, DMB- CH_2), 6.18 (dt, $J = 15.7, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.42 – 6.48 (m, 2H, DMB-CH), 6.88 (dt, $J = 15.8, 7.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, DMB-CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.4 (C3), 22.5 (C11/12), 28.0 (C10), 41.9 (C9), 45.3 (C5), 47.0 (DMB- CH_2), 52.1 (OMe- CH_3), 54.6 (C2), 55.5 (DMB- CH_3), 98.7 (DMB-CH), 104.0 (DMB-CH), 116.9 (DMB- C_q), 129.2 (DMB-CH), 130.6 (C7), 148.7 (C8), 158.4 (DMB- C_q), 160.9 (DMB- C_q), 167.8 (C4), 171.9 (C1), 193.7 (C6); **Enol-154c**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 11-H/12-H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 3-H), 1.69 (sept., $J = 6.7$ Hz, 1H, 10-H), 2.01 (dt, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 2H, 9-H), 3.68 (s, 3H, OMe- CH_3), 3.79 (s, 3H, DMB- CH_3), 3.80 (s, 3H, DMB- CH_3), 4.45 (dd, $J = 9.6, 7.5$ Hz, 2H, DMB- CH_2), 4.70 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 2-H), 5.03 (s, 1H, 5-H), 5.69 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.42 – 6.48 (m, 2H, DMB-CH), 6.57 (dt, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H, 7-H), 7.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, DMB-CH), 14.06 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.9 (C3), 22.5 (C11/12), 28.3 (C10), 42.0 (C9), 47.3 (DMB- CH_2), 52.3 (OMe- CH_3), 53.8 (C2), 55.3 (DMB- CH_3), 89.0 (C5), 98.4 (DMB-CH), 104.0 (DMB-CH), 117.6 (DMB- C_q), 126.6 (C7), 128.3 (DMB-CH), 138.7 (C8), 157.6 (DMB- C_q), 160.4 (DMB- C_q), 169.6 (C4), 172.5 (C1), 173.4 (C6); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 405.21459 Gefunden: 405.22241 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.1.11. (S)-Methyl-2-(N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(triphenylphosphoranylidene)-3-oxopent-4-enamido)propanoat (**155**)



Schema 104: Synthese des β -Ketoamids **155**.

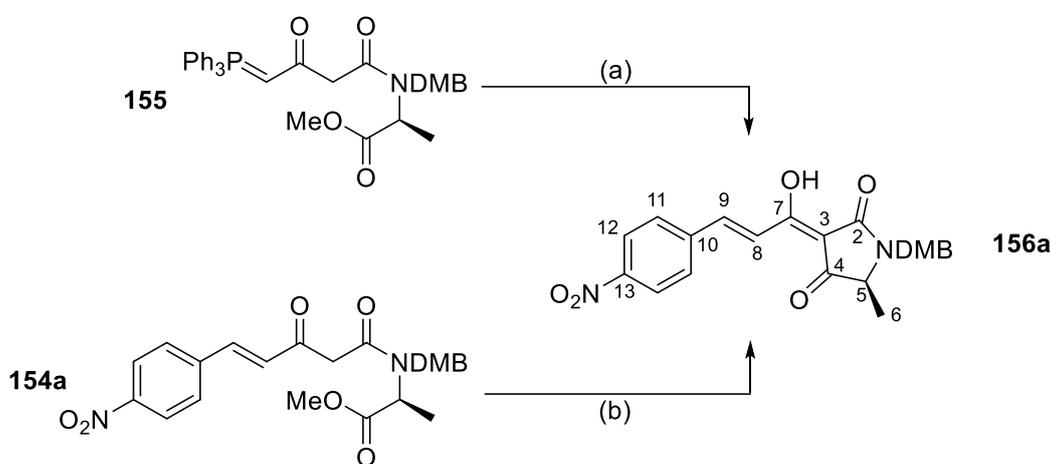
Reagenzien und Bedingungen: (a) DMAP, 1,4-Dioxan *abs.*, ΔT , 24h, 68%.

Eine Lösung des DMB-geschütztem Aminoesters **246** (248 mg, 0.98 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1,4-Dioxan *abs.* (20.0 mL) wurden mit DMAP (120 mg, 0.98 mmol, 1.00 Äquiv.) und Meldrumsäureacylylid **144** (437 mg, 0.98 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 aufgenommen und mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH). Das β -Ketoamid **155** wurde als oranges Öl (398 mg, 0.67 mmol, 68%, **155a/155b** 1:1) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $+16^\circ$ ($c = 0.1$ in MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3058 (w), 2969 (w), 2931 (w), 2837 (w), 2227 (w), 1980 (w), 1725 (w), 1652 (m), 1610 (s), 1588 (m), 1544 (s), 1506 (s), 1483 (m), 1455 (m), 1437 (s), 1412 (s), 1365 (m), 1334 (w), 1289 (m), 1261 (m), 1207 (m), 1189 (m), 1261 (m), 1207 (s), 1189 (m), 1155 (m), 1104 (s), 1029 (m), 998 (m), 969 (m), 908 (m), 836 (m), 791 (m), 720 (s), 690 (s), 642 (m), 595 (w), 566 (w), 555 (w); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.28/1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3-H), 3.53/3.60 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.73 (s, 2H, 5-H), 3.73 (s, 6H, DMB- CH_3), 3.76/3.77 (s, 3H, OMe- CH_3), 4.21/4.23 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 4.78/4.84 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 5.24 (s, 1H, 5-H), 5.25/5.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 7-H), 6.35 – 6.41 (m, 2H, DMB- CH), 7.11/7.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, DMB- CH), 7.40 – 7.76 (m, 15H, PPh_3 - CH), 12.94 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15.4/15.5 (C3), 36.6/36.7 (DMB- CH_2), 51.4 (C5), 52.9/53.5 (OMe- CH_3), 55.3/55.4 (C7), 55.3/55.4 (DMB- CH_3), 57.6/59.8 (C2), 90.4 (C5), 98.1/98.2 (DMB- CH), 104.3/104.4 (DMB- CH), 118.6/119.3

(DMB-C_q), 124.4/125.7 (d, $J = 91.3$ Hz, PPh₃-C_q), 129.1/129.2 (d, $J = 12.7$ Hz, PPh₃-CH), 129.7/130.3 (d, $J = 13.0$ Hz, PPh₃-CH), 132.8/132.9 (d, $J = 2.8$ Hz, PPh₃-CH), 133.1/133.2 (DMB-CH), 158.2/158.2 (DMB-C_q), 159.9/160.0 (DMB-C_q), 171.4/173.4 (C₄), 174.4/176.2 (C₁), 192.9/196.0 (C₆); ³¹P-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.5, 23.0; LC-HRMS (ESI⁺): Berechnet: 598.22748 Gefunden: 598.23530 C₃₅H₃₆NO₆P [M+H]⁺.

7.2.1.12. (S)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-methyl-3-(p-nitrocinnamoyl)pyrrolidin-2,4-dion (**156a**)



Schema 105: Synthese der DMB-geschützten Tetramsäure **156a**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 4-Nitrobenzaldehyd, KO^tBu, THF *abs.*, RT, 24 h, 80%; (b) NaOMe, MeOH, RT, 30 min, 93%.

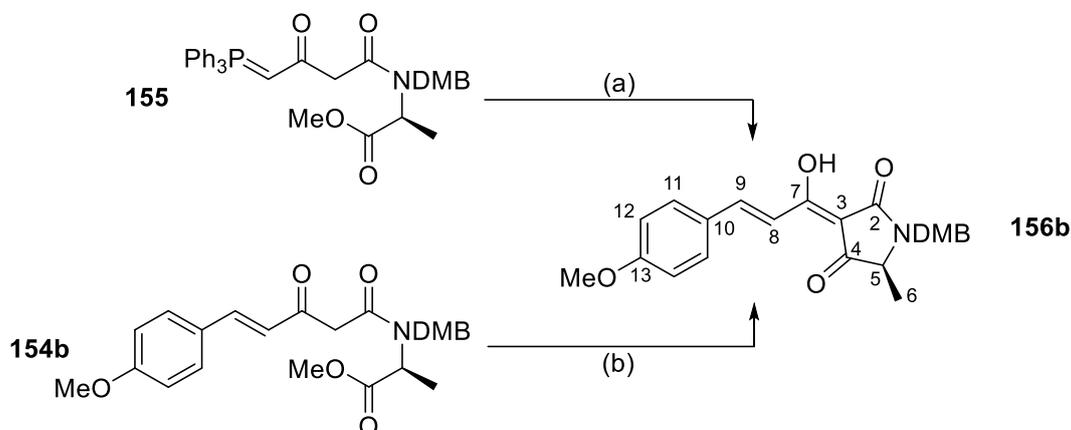
Eine Lösung des Ylids **155** (30.0 mg, 0.05 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (2.00 mL) wurde mit KO^tBu (11.0 mg, 0.10 mmol, 2.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (8.00 mg, 0.05 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 18 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung angesäuert und das Produkt mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die Tetramsäure **156a** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff (18.0 mg, 0.04 mmol, 80%) erhalten.

Eine Lösung des Amids **154a** (71.0 mg, 0.15 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (5.00 mL) wurde mit NaOMe (16.0 mg, 0.30 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile

unter reduziertem Druck entfernt. Die Tetramsäure **154a** wurde ohne weitere Aufreinigung als oranges Öl (61.0 mg, 0.14 mmol, 93%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: -17° ($c = 0.1$ in MeOH); Smp: $> 153^\circ\text{C}$; R_f (SiO₂): 0.13 (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3077 (w), 2928 (w), 2836 (w), 1704 (m), 1636 (s), 1602 (s), 1580 (s), 1519 (s), 1509 (s), 1462 (s), 1435 (m), 1421 (m), 1409 (m), 1371 (w), 1360 (w), 1336 (s), 1290 (m), 1276 (m), 1264 (s), 1229 (s), 1208 (s), 1168 (m), 1156 (m), 1139 (s), 1110 (s), 1056 (w), 1034 (s), 1010 (m), 983 (m), 957 (m), 930 (s), 891 (s), 864 (m), 844 (s), 829 (s), 792 (m), 785 (m), 755 (m), 746 (m), 734 (m), 718 (w), 695 (s), 660 (w), 640 (m), 625 (m), 613 (m), 595 (m), 583 (m), 561 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6-H), 3.69 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, DMB-CH₃), 3.81 (s, 3H, DMB-CH₃), 4.23 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, DMB-CH₂), 4.98 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, DMB-CH₂), 6.43 – 6.49 (m, 2H, DMB-CH), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, DMB-CH), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 11-H), 7.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 9-H), 7.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 8-H), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 12-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.1 (C6), 37.9 (DMB-CH₂), 55.6 (DMB-CH₃), 60.9 (C5), 98.6 (DMB-CH), 101.7 (C3), 104.8 (DMB-CH), 116.3 (DMB-C_q), 122.5 (C8), 124.2 (C12), 129.3 (C11), 131.5 (DMB-CH), 139.9 (C9), 141.0 (C10), 148.6 (C13), 158.7 (DMB-C_q), 161.0 (DMB-C_q), 171.7 (C2), 172.5 (C7), 195.8 (C4); LC-HRMS (ESI⁺): Berechnet: 439.14215 Gefunden: 439.14998 C₂₃H₂₂N₂O₇ [M+H]⁺.

7.2.1.13. (S)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-(*p*-methoxycinnamyl)-5-methylpyrrolidin-2,4-dion (**156b**)



Schema 106: Synthese der DMB-geschützten Tetramsäure **156b**.

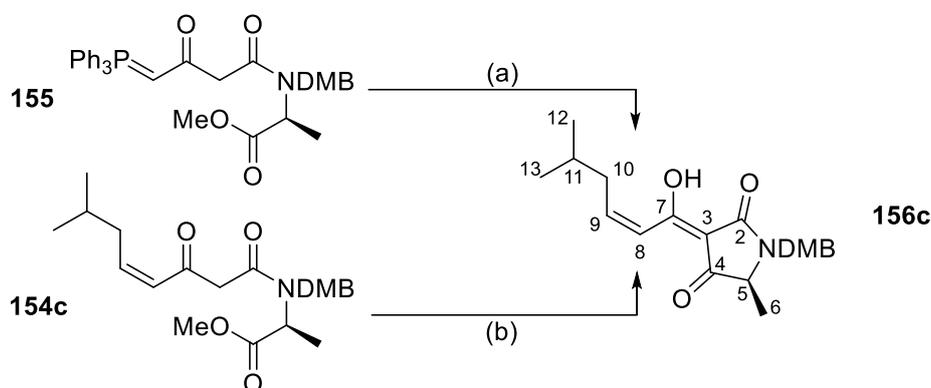
Reagenzien und Bedingungen: (a) Anisaldehyd, KO^tBu, THF *abs.*, RT, 24 h, 40%; (b) NaOMe, MeOH, RT, 30 min, 93%.

Eine Lösung des Ylids **155** (167 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (2.00 mL) wurde mit KO^tBu (63.0 mg, 0.56 mmol, 2.00 Äquiv.) und 4-Methoxybenzaldehyd (34.0 μ L, 0.28 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 18 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung angesäuert und das Produkt mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die Tetramsäure **156b** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl (47.0 mg, 0.11 mmol, 40%) erhalten.

Eine Lösung des Amids **154b** (55.0 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (5.00 mL) wurde mit NaOMe (13.0 mg, 0.24 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die Tetramsäure **156b** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl (47.0 mg, 0.11 mmol, 93%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: -13° ($c = 0.1$ in MeOH); R_f (SiO₂): 0.50 (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3069 (w), 2933 (w), 2837 (w), 2045 (w), 1697 (m), 1626 (s), 1579 (s), 1566 (s), 1508 (s), 1453 (s), 1440 (s), 1421 (s), 1364 (m), 1333 (m), 1308 (m), 1288 (s), 1252 (s), 1207 (s), 1170 (s), 1157 (s), 1135 (s), 1113 (s), 1091 (s), 1028 (s), 981 (s), 955 (m), 931 (s), 826 (s), 792 (s), 729 (s), 674 (m), 638 (m), 607 (m), 586 (m), 552 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6-H), 3.65 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, DMB-CH₃), 3.81 (s, 3H, DMB-CH₃), 3.85 (s, 3H, OMe-CH₃), 4.23 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, DMB-CH₂), 4.97 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, DMB-CH₂), 6.42 – 6.50 (m, 2H, DMB-CH), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 12-H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, DMB-CH), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 11-H), 7.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 9-H), 7.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.3 (C6), 37.8 (DMB-CH₂), 55.5 (DMB-CH₃), 55.6 (OMe-CH₃), 60.7 (C5), 98.7 (DMB-CH), 99.8 (C3), 104.6 (DMB-CH), 114.6 (C12), 116.0 (C8), 116.6 (DMB-C_q), 127.7 (C10), 130.9 (C11), 131.3 (DMB-CH), 143.8 (C9), 158.7 (DMB-C_q), 160.9 (DMB-C_q), 162.2 (C13), 173.2 (C2), 173.9 (C7), 195.7 (C4); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 424.16764 Gefunden: 424.17546 C₂₄H₂₅NO₆ [M+H]⁺.

7.2.1.14. (S)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-(5-methylhex-2-enoyl)-5-methylpyrrolidin-2,4-dion (**156c**)



Schema 107: Synthese der DMB-geschützten Tetramsäure **156c**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Isovaleraldehyd, KOtBu, THF *abs.*, RT, 24 h, 55%; (a) NaOMe, MeOH, RT, 30 min, 84%.

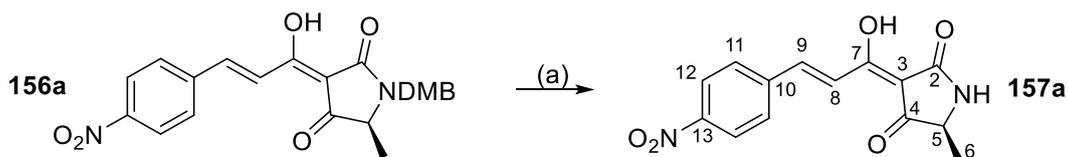
Eine Lösung des Ylids **155** (167 mg, 0.28 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (2.00 mL) wurde mit KOtBu (63.0 mg, 0.56 mmol, 2.00 Äquiv.) und Isovaleraldehyd (30.0 μ L, 0.28 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 18 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung angesäuert und das Produkt mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die Tetramsäure **156c** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten (57.0 mg, 0.15 mmol, 55%).

Eine Lösung des Amids **154c** (28.0 mg, 0.07 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (5.00 mL) wurde mit NaOMe (8.00 mg, 0.14 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die Tetramsäure **156c** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl (22.0 mg, 0.06 mmol, 84%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: -16° ($c = 0.1$ in MeOH); R_f (SiO₂): 0.44 (*n*Hexan/EtOAc 3:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2957 (w), 2931 (w), 2871 (w), 2837 (w), 1738 (w), 1705 (m), 1642 (s), 1612 (s), 1580 (s), 1507 (s), 1456 (s), 1385 (m), 1366 (m), 1335 (m), 1291 (m), 1262 (s), 1231 (s), 1208 (s), 1157 (s), 1142 (m), 1130 (m), 1115 (m), 1093 (m), 1034 (s), 986 (m), 952 (m), 929 (s), 900 (m), 834 (m), 785 (m), 751 (m), 732 (m), 685 (w), 640 (m), 605 (m), 582 (m), 570 (m), 554 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H,

12-H/13-H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6-H), 1.81 (sept., $J = 6.7$ Hz, 1H, 11-H), 2.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 10-H), 3.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, DMB- CH_3), 3.80 (s, 3H, DMB- CH_3), 4.20 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 4.95 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 6.42 – 6.48 (m, 2H, DMB- CH), 7.11 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, DMB- CH), 7.12 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, 9-H), 7.19 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, 8-H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.2 (C6), 22.6 (C12/13), 28.3 (C11), 37.7 (C10), 42.5 (DMB- CH_2), 55.5 (DMB- CH_3), 60.7 (C5), 98.7 (DMB- CH), 99.4 (C3), 104.6 (DMB- CH), 116.6 (DMB- C_q), 122.7 (C8), 131.3 (DMB- CH), 149.0 (C9), 158.7 (DMB- C_q), 161.0 (DMB- C_q), 173.2 (C2), 173.6 (C7), 195.6 (C4); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 374.18837 Gefunden: 374.19620 $C_{21}H_{27}NO_5$ $[M+H]^+$.

7.2.1.15. (S)-5-Methyl-3-(*p*-nitrocinnamoyl)pyrrolidin-2,4-dion (157a)



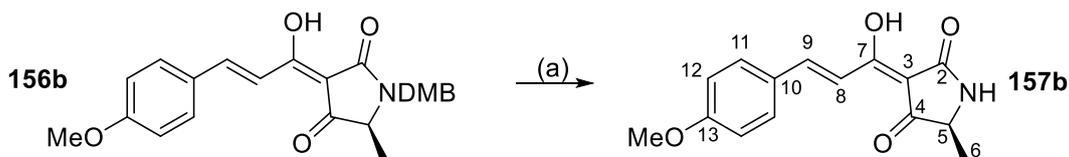
Schema 108: Synthese der Tetramsäure **157a**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 88%.

Eine Lösung der DMB-geschützten Tetramsäure **156a** (26.0 mg, 0.06 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (1.60 mL) wurde mit TFA (0.40 mL) versetzt. Nach 1 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Sephadex, MeOH) aufgereinigt. Die Tetramsäure **157a** wurde als gelber Feststoff (15.0 mg, 0.05 mmol, 88%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: $+12^\circ$ ($c = 0.1$ in MeOH); IR $\tilde{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3212 (w), 3107 (w), 3075 (w), 3046 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1948 (w), 1704 (m), 1668 (s), 1635 (s), 1602 (s), 1579 (s), 1517 (s), 1429 (s), 1411 (s), 1379 (m), 1342 (s), 1294 (m), 1273 (s), 1237 (s), 1206 (s), 1175 (m), 1114 (s), 1031 (m), 1011 (m), 975 (s), 959 (s), 915 (s), 886 (m), 873 (s), 842 (s), 793 (s), 764 (m), 749 (s), 724 (m), 694 (s), 653 (s), 633 (m), 605 (s), 573 (m); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6-H), 3.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 5.86 (s, 1H, NH), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 11-H), 7.82 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, 9-H), 7.89 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, 8-H), 8.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 12-H); ^{13}C -NMR (75 MHz,

CDCl₃: δ (ppm) = 17.8 (C6), 58.0 (C5), 101.0 (C3), 122.2 (C8), 124.4 (C12), 129.5 (C11), 140.7 (C10), 141.0 (C9), 149.0 (C13), 156.6 (C2), 174.7 (C7), 195.8 (C4); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 289.07407 Gefunden: 289.08190 C₁₄H₁₂N₂O₅ [M+H]⁺.

7.2.1.16. (S)-3-(*p*-Methoxycinnamyl)-5-methylpyrrolidin-2,4-dion (157b)

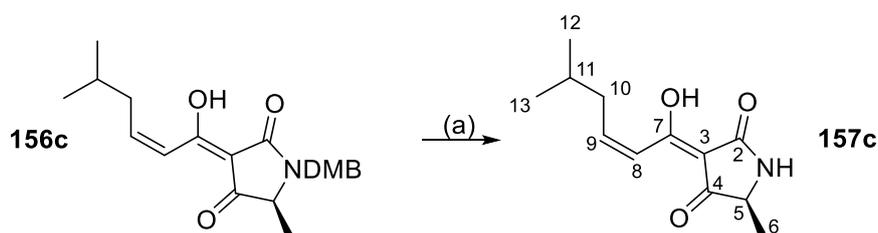


Schema 109: Synthese der Tetramsäure **157b**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 90%.

Eine Lösung der Tetramsäure **156b** (47.0 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (1.60 mL) wurde mit TFA (0.40 mL) versetzt. Nach 1 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Sephadex, MeOH) aufgereinigt. Die Tetramsäure **157b** wurde als gelber Feststoff (27.0 mg, 0.10 mmol, 90%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: -6° ($c = 0.1$ in MeOH); Smp: 115 – 120 °C; IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3201 (w), 3052 (w), 2997 (w), 2931 (w), 2837 (w), 2039 (w), 1980 (w), 1665 (s), 1621 (s), 1599 (s), 1561 (s), 1511 (s), 1454 (s), 1419 (s), 1366 (m), 1333 (m), 1309 (s), 1287 (s), 1248 (s), 1208 (s), 1184 (s), 1169 (s), 1114 (s), 1057 (m), 1032 (s), 983 (s), 966 (m), 939 (m), 921 (s), 875 (m), 824 (s), 796 (s), 728 (s), 663 (m), 606 (s), 567 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6-H), 3.49 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.92 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 5.70 (s, 1H, NH), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 12-H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 11-H), 7.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 9-H), 7.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.7 (C6), 55.6 (OMe-CH₃), 58.0 (C5), 99.0 (C3), 114.7 (C12), 115.5 (C8), 127.5 (C10), 131.2 (C11), 145.1 (C9), 162.6 (C13), 171.1 (C2), 175.3 (C7), 195.9 (C4); LC-HRMS (ESI+) Berechnet: 274.09956 Gefunden: 274.10738 C₁₅H₁₅NO₄ [M+H]⁺.

7.2.1.17. (S)-3-(5-Methylhex-2-enoyl)-5-methylpyrrolidin-2,4-dion (157c)

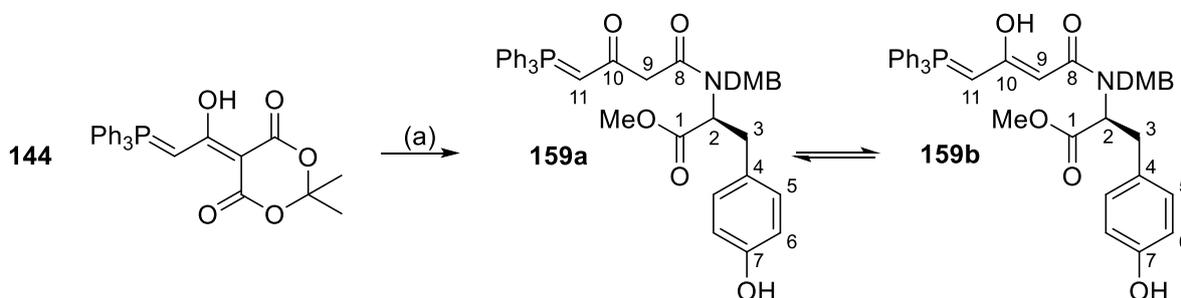


Schema 110: Synthese der Tetramsäure **157c**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 80%.

Eine Lösung der Tetramsäure **156c** (19.0 mg, 0.05 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (1.60 mL) wurde mit TFA (0.40 mL) versetzt. Nach 1 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Sephadex, MeOH) aufgereinigt. Die Tetramsäure **157c** wurde als gelbes Öl (9.00 mg, 0.04 mmol, 80%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: -14° ($c = 0.1$ in MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3292 (w), 2956 (w), 2925 (w), 2870 (w), 2843 (w), 2198 (w), 2039 (w), 1702 (m), 1641 (s), 1612 (s), 1580 (s), 1508 (s), 1454 (s), 1437 (s), 1368 (m), 1293 (s), 1262 (s), 1231 (s), 1207 (s), 1157 (s), 1114 (s), 1033 (s), 986 (s), 963 (m), 912 (s), 891 (m), 833 (s), 787 (m), 730 (m), 674 (m), 660 (m), 616 (s), 599 (s), 574 (s); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, 12-H/13-H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6-H), 1.81 (sept., $J = 6.6$ Hz, 1H, 11-H), 2.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 10-H), 3.89 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 5-H), 5.92 (s, 1H, NH), 7.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 9-H), 7.19 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.7 (C6), 22.6 (C12/13), 28.3 (C11), 37.8 (C10), 60.8 (C5), 101.6 (C3), 122.4 (C8), 131.3 (C9), 156.6 (C2), 175.0 (C7), 195.7 (C4); LC-HRMS (ESI+) Berechnet: 224.12029 Gefunden: 224.12812 C₁₂H₁₇NO₃ [M+H]⁺.

7.2.1.18. (S)-Methyl-2-(*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(triphenylphosphoranylidene)-3-oxopent-4-enamido)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat (**159**)



Schema 111: Synthese des β -Ketoamids **159**.

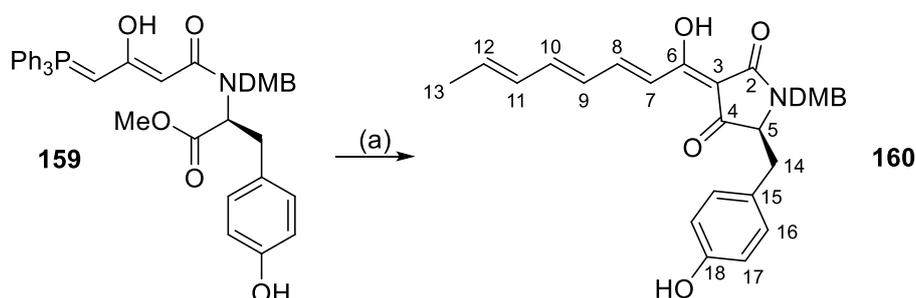
Reagenzien und Bedingungen: (a) *N*-DMB-TyrOMe, Toluol, Δ T, 16 h, 67%.

Eine Lösung des Meldrumsäureylids **144** (1.11 g, 2.49 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (40.0 mL) wurde mit *N*-DMB-TyrOMe (861 mg, 2.49 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan / EtOAc 1:2 + 5% MeOH) aufgereinigt. Das β -Ketoamid **159** wurde als beiger Feststoff (1.15 g, 1.67 mmol, 67%, **159a/159b** 1:1) erhalten.

Smp: 142 °C; $R_f = 0.63$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1); $[\alpha]_D^{25} = -7^\circ$ ($c = 0.1$ in CHCl_3). IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 3058 (w), 2937 (w), 2837 (w), 1652 (w), 1609 (m), 1589 (m), 1544 (m), 1506 (m), 1482 (m), 1454 (m), 1436 (s), 1415 (m), 1289 (w), 1259 (m), 1206 (m), 1155 (m), 1103 (s), 1030 (m), 997 (m), 933 (w), 918 (w), 886 (w), 870 (w), 823 (m), 776 (w), 743 (m), 718 (s), 689 (s), 643 (m), 615 (m), 597 (m), 570 (m); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.81 – 3.11 (m, 2H, 3-H), 3.46 (s, 1H, 9-H), 3.74/3.76 (s, 6H, DMB- CH_3), 3.77/3.78 (s, 3H, OMe- CH_3), 4.05/4.15 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H, DMB- CH_2), 4.73 (t, $J = 14.2$ Hz, 1H, 2-H), 4.94 – 5.32 (m, 1H, 11-H), 5.49 (s, 1H, OH), 5.74 (s, 2H, 9-H), 6.42 – 6.53 (m, 1H, DMB-CH), 6.58 (s, 1H, DMB-CH), 6.64 – 6.76 (m, 2H, 6-H), 6.86 – 7.08 (m, 3H, DMB-CH, 5-H), 7.54 – 7.87 (m, 15H, PPh_3 -CH), 13.02 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 34.2 (C3), 37.1 (DMB- CH_2), 51.1 (d, $J = 108.2$ Hz, C11), 54.8/55.1 (DMB- CH_3), 55.4 (OMe- CH_3), 59.8 (C9), 62.2 (C2), 98.1/98.2 (DMB-CH), 101.7 (C9) 104.6 (DMB-CH), 114.6 (C6), 118.3 (DMB- C_q),

120.4/124.3 (d, $J = 91.5$ Hz, $\text{PPh}_3\text{-C}_q$), 128.6/128.8 (C4) 129.5/129.6 (d, $J = 12.7$ Hz, $\text{PPh}_3\text{-CH}$), 129.8 (DMB-CH), 130.2/130.3 (C5), 132.7/133.6 (d, $J = 10.6$ Hz, $\text{PPh}_3\text{-CH}$), 133.2/134.1 ($\text{PPh}_3\text{-CH}$), 155.6/155.8 (C7), 157.9 (DMB- C_q), 159.5/159.8 (DMB- C_q), 170.8 (C1), 172.4/173.6 (C8), 177.0 (C10), 193.9 (C10); ^{31}P NMR (121.5 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 14.6, 23.0.

7.2.1.19. (S)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-(4-hydroxybenzyl)-3-[(2E,4E,6E)-octatrienoyl]pyrrolidin-2,4-dion (**160**)



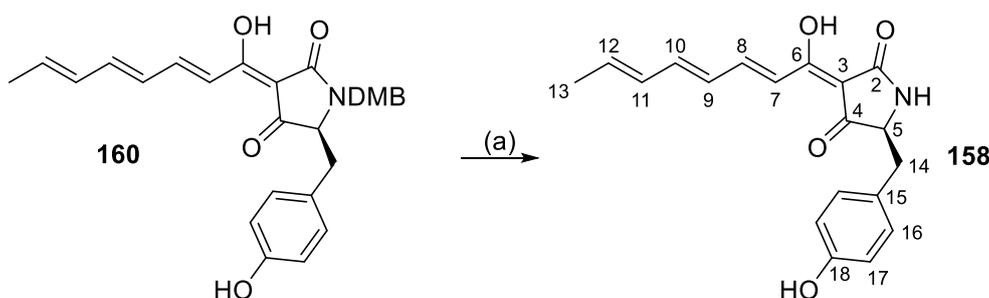
Schema 112: Synthese der DMB-geschützten Tetramsäure **160**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) (2E,4E)-Hexadien-1-al, KO^tBu , MeOH, RT, 24 h, 80%.

Eine Lösung des β -Ketoamids **159** (200 mg, 0.30 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (10.0 mL) wurde mit KO^tBu (68.0 mg, 0.60 mmol, 2.00 Äquiv.) und (2E,4E)-Hexadienal (0.30 mL, 0.30 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 18 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 aufgenommen und mit H_2O gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung angesäuert und mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die DMB-geschützte Tetramsäure **160** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Harz (114 mg, 0.24 mmol, 80%) erhalten.

$R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2); $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$ ($c = 0.1$ in CHCl_3). IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 3279 (w), 2931 (w), 2830 (w), 1679 (m), 1592 (s), 1553 (s), 1508 (s), 1451 (s), 1359 (m), 1289 (m), 1264 (m), 1240 (s), 1208 (s), 1172 (m), 1157 (m), 1118 (m), 1028 (s), 1012 (s), 976 (m), 930 (m), 886 (m), 860 (m), 824 (m), 785 (m), 769 (m), 724 (m), 696 (m), 639 (m), 611 (m), 579 (m), 567 (m), 556 (m); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.84 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 13-H), 3.05 – 3.13 (m, 2H, 14-H), 3.77/3.78 (s, 6H, DMB- CH_3), 3.80 – 3.86 (m, 1H, 5-H), 4.20 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 5.00 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, DMB- CH_2), 5.99 (dq, $J = 15.0, 6.9$ Hz, 1H, 12-H), 6.09 – 6.37 (m, 2H, 10-H/11-H),

6.37 – 6.47 (m, 2H, DMB-CH), 6.59 (dd, $J = 14.7, 10.7$ Hz, 1H, 9-H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 17-H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 16-H), 7.08 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, DMB-CH), 7.40 (dd, $J = 15.2, 11.1$ Hz, 1H, 8-H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 18.9 (C13), 34.1 (C14), 38.5 (DMB-CH₂), 55.5 (DMB-CH₃), 65.3 (C5), 98.6 (DMB-CH), 100.8 (C3), 104.6 (DMB-CH), 115.5 (C17), 116.3 (DMB-C_q), 120.6 (C7), 126.8 (C15), 128.8 (C9), 130.8 (C16), 131.6 (DMB-CH), 131.8 (C11), 136.9 (C12), 143.4 (C10), 144.8 (C8), 155.4 (C18), 158.7 (DMB-C_q), 161.0 (DMB-C_q), 173.0 (C2), 173.9 (C6), 194.9 (C4); LC-HRMS (ESI+) Berechnet: 476.20676 Gefunden: 476.20629 C₂₈H₃₀NO₆ [M+H]⁺.

7.2.1.20. (S)-5-(4-Hydroxybenzyl)-3-[(2E,4E,6E)-octatrienoyl]-pyrrolidin-2,4-dion (**158**)



Schema 113: Synthese der Tetransäure **158**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 90%.

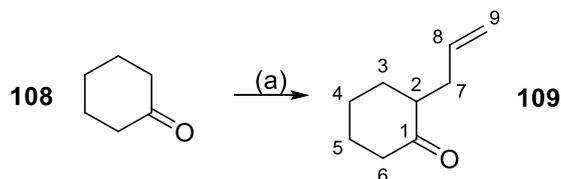
Eine Lösung der Tetransäure **160** (54.0 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (4.00 mL) wurde mit TFA (1 mL) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Sephadex LH20, Methanol) aufgereinigt. Die Tetransäure **158** wurde als gelber Feststoff (32.0 mg, 0.10 mmol, 90%) erhalten.

Smp: 171–173 °C (Lit.^[55] Smp. 172–173 °C); $R_f = 0.30$ (CH_2Cl_2 / MeOH 95:5); $[\alpha]_D^{25}$: -14° ($c = 0.1$ in MeOH) (Lit. $[\alpha]_D^{25}$: -9° ($c = 0.1$ in CHCl_3); IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$) 3305 (w), 3019 (w), 2928 (w), 2848 (w), 1643 (s), 1595 (s), 1552 (s), 1515 (s), 1431 (s), 1371 (w), 1294 (m), 1261 (m), 1247 (m), 1207 (m), 1172 (m), 1105 (w), 1035 (w), 1009 (m), 977 (w), 933 (w), 984 (w), 867 (w), 818 (w), 725 (w), 627 (w), 580 (w), 566 (w), 556 (w); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 13-H), 2.54 – 2.66 (m, 1H, 14-H), 3.22 (dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz, 1H, 14-H), 3.93 – 4.00 (m, 1H, 5-H), 5.98 – 6.12 (m, 1H, 12-H), 6.15 – 6.32 (m, 1H, 11-H), 6.39 (dd, $J = 15.1, 11.9$ Hz, 1H, 9-H), 6.67

(dd, $J = 15.1, 11.1$ Hz, 1H, 10-H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 17-H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 16-H), 7.16 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.53 (dd, $J = 15.4, 11.6$ Hz, 1H, 8-H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 18.9 (C13), 37.6 (C14), 63.7 (C5), 99.7 (C3), 116.0 (C17), 120.4 (C7), 128.7 (C15), 128.9 (C9), 130.3 (C16), 131.8 (C11), 137.6 (C12), 144.3 (C10), 146.0 (C8), 155.3 (C18), 174.9 (C2), 175.6 (C6), 194.3 (C4); LC-HRMS (ESI+) Berechnet: 326.13868 Gefunden: 326.13850 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.2. Synthese eines monocarbozyklischen Discodermid Modells

7.2.2.1. 2-Allylcyclohexan-1-on (**109**)^[56]

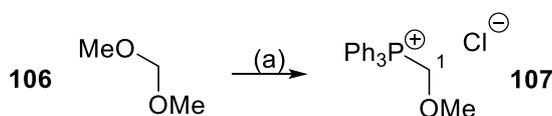


Schema 114: Synthese von 2-Allylcyclohexanon (**109**).
Reagenzien und Bedingungen: (a) NaNH₂, Allylbromid, Et₂O, ΔT, 3 h, 54%.

Eine Lösung von Cyclohexanon (**108**, 10.0 g, 0.10 mol, 1.00 Äquiv.) in Et₂O (60.0 mL) wurde mit NaNH₂ (4.18 g, 0.10 mol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde eine Lösung von Allylbromid (12.3 g, 0.10 mol, 1.00 Äquiv.) in Et₂O (40.0 mL) über 2 h tropfenweise zugegeben. Nach 20 h wurde so viel H₂O zugegeben, bis das ausgefallene Natriumbromid sich komplett gelöst hatte. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Destillation (75 – 80 °C bei 15 mbar) aufgereinigt. Es wurde 2-Allylcyclohexanon (**109**) als farbloses Öl (7.42 g, 55.0 mmol, 54%) erhalten.

Sdp: 75 °C bei 11 mbar (Lit.^[56] Sdp: 90-92 °C bei 23 mbar); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3075 (w), 2933 (m), 2862 (w), 1707 (s), 1640 (w), 1449 (m), 1431 (w), 1362 (w), 1339 (w), 1313 (w), 1228 (w), 1197 (w), 1125 (m), 1063 (w), 995 (w), 910 (m), 884 (w), 818 (w), 761 (w), 728 (w), 634 (w); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.22 – 1.40 (m, 1H, 5-H), 1.52 – 1.72 (m, 2H, 3-H/7-H), 1.75 – 1.87 (m, 1H, 7-H), 1.87 – 2.15 (m, 3H, 3-H/4-H/5-H), 2.20 – 2.41 (m, 3H, 2-H/6-H), 2.42 – 2.55 (m, 1H, 4-H), 4.91 – 5.03 (m, 2H, 9-H), 5.65 – 5.80 (m, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.0 (C7), 28.0 (C3), 33.4 (C5), 33.8 (C4), 42.1 (C6), 50.3 (C2), 116.2 (C9), 136.5 (C8), 212.4 (C1).

7.2.2.2. (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (**107**)

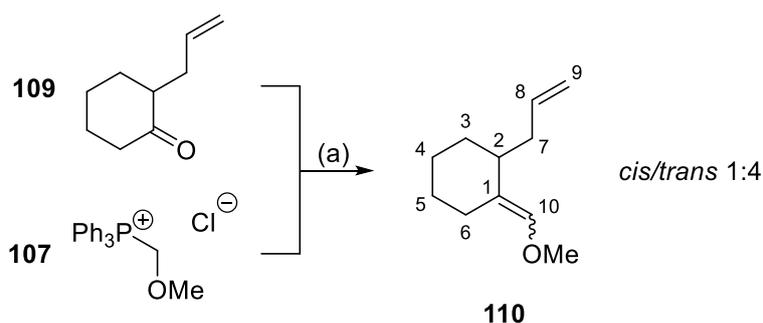


Schema 115: Synthese des Ylids **107**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) PPh₃, Acetylchlorid, Aceton, MeOH, ΔT, 3 h, 94%.

Eine Lösung von Dimethoxymethan (**106**, 8.00 mL, 90.0 mmol, 2.60 Äquiv.) in MeOH (0.11 mL) wurde mit PPh₃ (8.90 g, 34.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und Acetylchlorid (3.00 mL, 84.0 mmol, 2.50 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde bei 0 °C Aceton zugegeben (6.00 mL) und 1 h bei 0 °C stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Hexan und Et₂O gewaschen. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Ylid **107** wurde als farbloser Feststoff (11.0 g, 32.0 mmol, 94%) erhalten.

Smp: 196 °C (Lit.^[57] Smp: 191–193 °C); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3045 (w), 2991 (w), 2958 (w), 2861 (w), 2833 (w), 1586 (w), 1486 (w), 1465 (w), 1433 (w), 1332 (w), 1317 (w), 1187 (w), 1162 (w), 1114 (s), 1101 (s), 1064 (m), 1028 (w), 1012 (w), 996 (m), 958 (m), 900 (m), 881 (w), 851 (w), 801 (w), 753 (s), 719 (s), 688 (s), 614 (w), 572 (w); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.56 (s, 3H, OMe-CH₃), 5.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, 1-H), 7.54 – 7.60 (m, 6H, PPh₃-CH), 7.63 – 7.72 (m, 9H, PPh₃-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 62.5 (d, *J* = 12.5 Hz, OMe-CH₃), 65.8 (d, *J* = 68.3 Hz, C1), 116.4 (d, *J* = 86.2 Hz, PPh₃-C_q), 130.3 (d, *J* = 12.7 Hz, PPh₃-CH), 133.9 (d, *J* = 9.8 Hz, PPh₃-CH), 135.2 (d, *J* = 2.9 Hz, PPh₃-CH); ³¹P-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.4.

7.2.2.3. 1-Allyl-2-(methoxymethylen)cyclohexan (**110**)^[58]



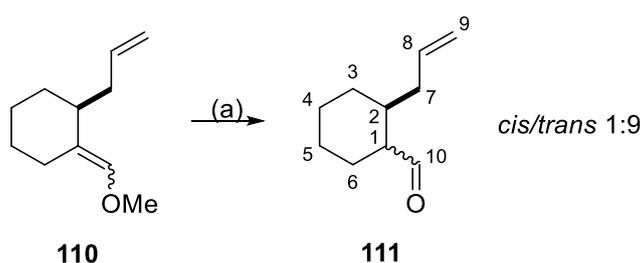
Schema 116: Synthese des Enolethers **110**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) NaNH₂, HMDS, THF *abs.*, ΔT , 3 h, 95%.

Eine Lösung von NaNH₂ (1.05 g, 27.0 mmol, 1.30 Äquiv.) in THF *abs.* (80.0 mL) wurde mit HMDS (5.70 mL, 27.0 mmol, 1.30 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde bei 0 °C Ylid **107** (8.06 g, 23.0 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Nach 1 h wurde 2-Allylcyclohexanon (**109**, 2.90 g, 21.0 mmol, 1.00 Äquiv.) zugetropft und das Eisbad nach weiteren 30 min entfernt. Nach 20 h bei RT wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Nachdem ein Großteil des Ph_3PO im Kühlschrank aus Hexan auskristallisiert wurde, wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 1:40) aufgereinigt. Der Enolether **110** wurde als farbloses Öl (3.31 g, 20.0 mmol, 95%, *cis/trans* 1:4) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.88 ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 1:40); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3075 (w), 2926 (m), 2852 (w), 1681 (m), 1640 (w), 1447 (w), 1435 (w), 1377 (w), 1234 (m), 1212 (m), 1199 (m), 1126 (s), 1105 (m), 1062 (w), 1027 (w), 993 (m), 908 (m), 836 (w), 743 (m), 696 (m), 662 (w), 620 (w), 594 (w), 575 (w); *trans*-**110**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.27 – 1.74 (m, 6H, 3-H/5-H/6-H), 1.92 – 2.37 (m, 5H, 2-H/4-H/7-H), 3.53 (s, 3H, OMe- CH_3), 4.94 – 5.06 (m, 2H, 9-H), 5.67 – 5.84 (m, 2H, 8-H/10-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 23.7/23.9/27.4 (C4-6), 33.1 (C3), 36.8 (C7), 39.2 (C2), 59.4 (OMe- CH_3), 115.3 (C9), 120.8 (C1), 138.0 (C8), 139.3 (C10); *cis*-**110**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.27 – 1.74 (m, 6H, 3-H/5-H/6-H), 1.92 – 2.37 (m, 5H, 2-H/4-H/7-H), 3.50 (s, 3H, OMe- CH_3), 4.94 – 5.06 (m, 2H, 9-H), 5.67 – 5.84 (m, 2H, 8-H/10-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 21.5/26.8/28.5 (C4-6), 30.4 (C3), 32.9 (C7), 36.0 (C2), 59.3 (OMe- CH_3), 114.8 (C9), 120.2 (C1), 138.2 (C8), 139.7 (C10).

7.2.2.4. 2-Allylcyclohexan-1-carbaldehyd (**111**)^[58]



Schema 117: Synthese des Aldehyds **111**.

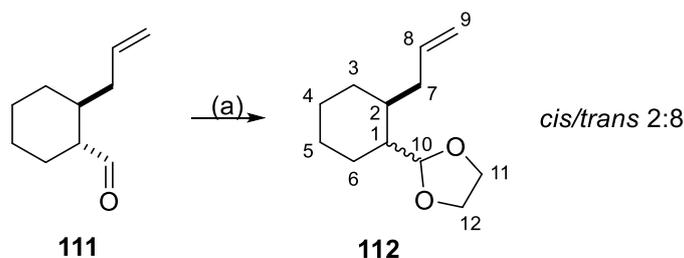
Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. THF: 5% HCl (4:1), ΔT , 30 min; 2. MeOH: 5% KOH (1:1), ΔT , 3h, 99%.

Eine Lösung des Enolethers **110** (4.70 g, 28.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF/5% HCl (4:1, 500 mL) wurde 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (110 mL) aufgenommen, mit 5% KOH

(110 mL) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/Et₂O 40:1) aufgereinigt. Der Aldehyd **111** wurde als farbloses Öl (4.26 g, 28.0 mmol, 99%, *cis/trans* 1:9) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.23 (*n*Hexan/Et₂O 40:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3077 (w), 2978 (w), 2926 (m), 2855 (m), 2705 (w), 1722 (s), 1640 (w), 1448 (w), 996 (w), 912 (m), 697 (w), 650 (w), 556 (w); *trans*-**111**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.85 – 1.02 (m, 1H, 6-H), 1.06 – 1.34 (m, 3H, 3-H/4-H/5-H), 1.56 – 1.79 (m, 5H, 2-H/3-H/4-H/5-H/6-H), 1.79 – 2.15 (m, 3H, 1-H/7-H), 4.85 – 4.98 (m, 2H, 9-H), 5.57 – 5.74 (m, 1H, 8-H), 9.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H, 10-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.7/25.0/25.9 (C3-5), 30.3 (C6), 36.3 (C2), 38.8 (C7), 54.8 (C1), 116.7 (C9), 135.9 (C8), 204.8 (C10); *cis*-**111**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 – 2.15 (m, 11H, 2-H/3-H/4-H/5-H/6-H/7-H), 2.36 – 2.45 (m, 1H, 1-H), 4.85 – 4.98 (m, 2H, 9-H), 5.57 – 5.74 (m, 1H, 8-H), 9.70 (m, 1H, 10-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23.6/23.7/24.2 (C3-5), 29.0 (C6), 35.7 (C2), 37.0 (C7), 51.4 (C1), 116.3 (C9), 136.9 (C8), 205.1 (C10).

7.2.2.5. 2-(2-Allylcyclohexyl)-1,3-dioxolan (**112**)^[58]



Schema 118: Synthese des Dioxolans **112**.

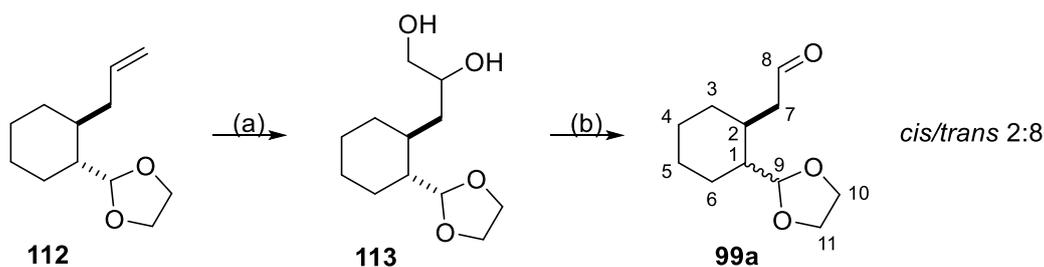
Reagenzien und Bedingungen: (a) Ethylenglykol, PPTS, Benzol, ΔT , 18 h, 93%.

Eine Lösung des Aldehyds **111** (4.04 mg, 26.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in Benzol (120 mL) wurde mit Ethylenglykol (75.0 mL) und PPTS (660 mg, 2.65 mmol, 0.10 Äquiv.) versetzt und 18 h mit Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Es wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels

Säulenchromatographie (*n*Hexan/Et₂O 50:1) aufgereinigt. Das Dioxolan **112** wurde als farbloses Öl (4.83 g, 24.7 mmol, 93%, *cis/trans* 2:8) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.40 (*n*Hexan/Et₂O 50:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3077 (w), 2973 (w), 2922 (s), 2882 (m), 2855 (m), 1640 (w), 1450 (m), 1402 (w), 1356 (w), 1322 (w), 1302 (w), 1241 (w), 1210 (w), 1157 (m), 1143 (m), 1119 (s), 1068 (m), 1056 (m), 1036 (s), 987 (m), 944 (s), 908 (s), 878 (m), 824 (w), 786 (w), 713 (w), 680 (w), 648 (w), 571 (w), 558 (w); *trans*-**112**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.91 – 1.03 (m, 1H, 3-H), 1.07 – 1.20 (m, 3H, 4-H/5-H/6-H), 1.39 – 1.48 (m, 2H, 1-H/2-H), 1.57 – 1.79 (m, 4H, 3-H/4-H/5-H/6-H), 1.86 – 2.37 (m, 2H, 7-H), 3.72 – 3.92 (m, 4H, 11-H/12-H), 4.89 – 5.00 (m, 3H, 9-H/10-H), 5.66 – 5.80 (m, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.6/25.5/25.8 (C4-6), 31.7 (C3), 37.8 (C2), 37.9 (C7), 44.1 (C1), 64.9/65.0 (C11/12), 104.9 (C10), 115.9 (C9), 137.0 (C8); *cis*-**112**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.91 – 1.03 (m, 1H, 3-H), 1.07 – 1.20 (m, 3H, 4-H/5-H/6-H), 1.39 – 1.48 (m, 2H, 1-H/2-H), 1.57 – 1.79 (m, 4H, 3-H/4-H/5-H/6-H), 1.86 – 2.37 (m, 2H, 7-H), 3.72 – 3.92 (m, 4H, 11-H/12-H), 4.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 10-H), 4.89 – 5.00 (m, 2H, 9-H), 5.66 – 5.80 (m, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.0/23.2/25.3 (C4-6), 28.4 (C3), 31.8 (C7), 34.8 (C2), 44.2 (C1), 64.6/64.7 (C11/12), 105.9 (C10), 115.3 (C9), 138.2 (C8).

7.2.2.6. 2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)acetaldehyd (**99**)



Schema 119: Synthese des Aldehyds **99**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) K₂OsO₄ · 2H₂O, NMO, Aceton, 0 °C, 16 h, 96%; (b) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 94%.

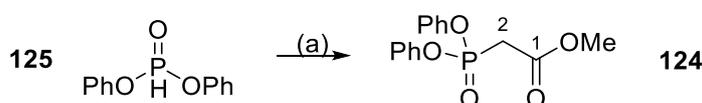
Eine Lösung des Dioxolans **112** (3.44 g, 17.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton *p.a.* (30.0 mL) wurde bei 0 °C mit einer Lösung von K₂OsO₄ · 2H₂O (130 mg, 0.35 mmol, 0.02 Äquiv.) in H₂O (30.0 mL) und NMO (6.00 mL, 50% in H₂O) versetzt. Nach 16 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (15.0 mL) und Na₂SO₃ (15.4 g in 50 mL H₂O) versetzt. Nach 2 h wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/Aceton 2:1 → 1:1) aufgereinigt. Der Diol **113** wurde als farbloses Öl (3.86 g, 16.8 mmol, 96%) erhalten. Da dieser thermisch instabil ist, wurde er direkt weiterverwendet.

Eine Lösung des Diols **113** (3.86 g, 16.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (50.0 mL) wurde mit frisch umkristallisiertem Pb(OAc)₄ (9.64 g, 21.8 mmol, 1.30 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Der Aldehyd **99** wurde als farbloses Öl (3.12 g, 15.7 mmol, 94%, *cis/trans* 2:8) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.41 (*n*Hexan/EtOAc 4:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 2923 (s), 2856 (m), 2719 (w), 1721 (s), 1449 (m), 1402 (m), 1353 (m), 1282 (m), 1254 (m), 1219 (m), 1160 (s), 1122 (s), 1092 (s), 1054 (s), 1035 (s), 974 (s), 948 (s), 925 (s), 878 (m), 868 (m), 847 (m), 802 (m), 732 (m), 649 (m), 624 (m), 596 (m), 585 (m), 571 (m), 560 (m); *trans*-**99**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.03 – 1.25 (m, 4H, 3-H/4-H/5-H/6-H), 1.39 – 1.48 (m, 1H, 1-H), 1.59 – 1.85 (m, 4H, 3-H/4-H/5-H/6-H), 1.90 – 2.01 (m, 1H, 2-H), 2.20 (ddd, $J = 16.7, 6.9, 2.3$ Hz, 1H, 7-H), 2.73 (ddd, $J = 16.6, 5.2, 1.8$ Hz, 1H, 7-H), 3.70 – 3.92 (m, 4H, 10-H/11-H), 4.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, 9-H), 9.66 – 9.69 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.4/25.9/26.6 (C3-5), 33.6 (C2), 33.6 (C6), 45.1 (C1), 49.0 (C7), 64.4/64.9 (C10/11), 105.9 (C9), 203.2 (C8); *cis*-**99**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.00 – 2.00 (m, 9H, 2-H/3-H/4-H/5-H/6-H), 2.09 (ddd, $J = 15.9, 5.4, 1.6$ Hz, 1H, 7-H), 2.33 (ddd, $J = 16.4, 8.2, 2.6$ Hz, 1H, 1-H), 2.44 (ddd, $J = 15.9, 7.7, 3.8$ Hz, 1H, 7-H), 3.70 – 3.92 (m, 4H, 10-H/11-H), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 9-H), 9.61 (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 23.8/25.0/30.6 (C3-5), 34.6 (C6), 35.4 (C2), 40.5 (C1), 44.5 (C7), 64.1/64.8 (C10/11), 105.6 (C9), 202.0 (C8).

7.2.2.7. Methyl-2-(diphenoxyphosphoryl)acetat (**124**)^[59]

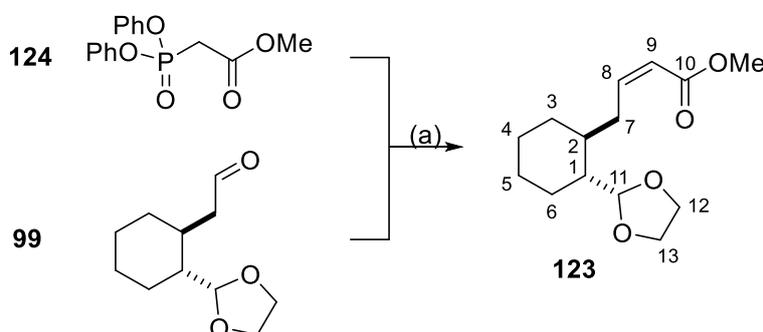


Schema 120: Synthese des Phosponats **124**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) Methylbromacetat, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 15 min, 37%.

Eine Lösung von Diphenylphosphit (**125**, 17.2 mL, 90.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (90.0 mL) wurde bei 0 °C mit Methylbromacetat (8.52 mL, 90.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und NEt₃ (17.5 mL, 126 mmol, 1.40 Äquiv.) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. Nach einer weiteren Stunde bei RT wurde H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit *n*Hexan/EtOAc 1:3 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 2:1) aufgereinigt. Das Phosphonat **124** wurde als farbloses Öl (10.1 g, 33.0 mmol, 37%) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.27 (*n*Hexan/EtOAc 2:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1739 (m), 1590 (m), 1488 (m), 1456 (w), 1436 (m), 1397 (w), 1280 (m), 1208 (m), 1183 (s), 1161 (s), 1116 (m), 1071 (m), 1025 (m), 1008 (m), 927 (s), 832 (m), 812 (m), 760 (s), 688 (s), 619 (m), 561 (m), 555 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.28 (d, J = 21.6 Hz, 2H, 2-H), 3.72 (s, 3H, OMe-CH₃), 7.14 – 7.19 (m, 2H, Ph-CH), 7.21 – 7.25 (m, 4H, Ph-CH), 7.29 – 7.34 (m, 4H, Ph-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 33.6 (d, J = 137.2 Hz, C2), 52.6 (OMe-CH₃), 120.4 (d, J = 4.5 Hz, Ph-CH), 125.4 (Ph-CH), 129.7 (Ph-CH), 149.7 (d, J = 8.2 Hz, Ph-C_q), 165.0 (d, J = 6.5 Hz, C1); ³¹P-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.7; LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 307.07299 Gefunden: 307.07203 C₁₅H₁₈O₅P [M+H]⁺.

7.2.2.8. Methyl-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-(2Z)-enoat (**123**)



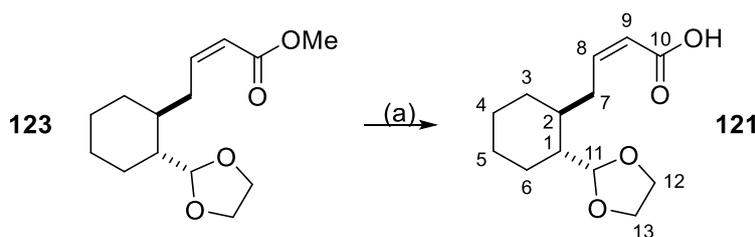
Schema 121: Synthese des Esters **123**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) NaH, THF *abs.*, -78 °C, 2 h, 55%.

Eine Lösung des Phosphonats **124** (1.83 g, 6.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (100 mL) wurde bei -78 °C mit NaH (330 mg, 60% in Paraffin, 8.40 mmol, 1.40 Äquiv.) versetzt und 25 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds **99**

(1.29 g, 6.60 mmol, 1.10 Äquiv.) in THF *abs.* (50.0 mL) zugetropft und zunächst 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend 2.5 h bei RT gerührt. Es wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Der Ester **123** wurde als farbloses Öl (781 mg, 3.30 mmol, 55%) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.74 (*n*Hexan/EtOAc 4:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 3417 (w), 2924 (m), 2882 (w), 2855 (w), 1721 (s), 1645 (w), 1606 (w), 1595 (w), 1502 (w), 1472 (w), 1438 (m), 1408 (w), 1357 (w), 1268 (w), 1202 (s), 1170 (s), 1123 (s), 1071 (m), 1034 (m), 996 (m), 980 (m), 945 (m), 878 (w), 850 (w), 827 (m), 814 (m), 755 (m), 734 (w), 692 (m), 610 (w), 577 (w), 569 (w); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.09 – 1.25 (m, 3H, 3-H/4-H/5-H), 1.44 – 1.60 (m, 2H, 1-H/2-H), 1.60 (m, 5H, 3-H/4-H/5-H/6-H), 2.69 – 2.87 (m, 2H, 7-H), 3.68 (s, 3H, OMe- CH_3), 3.77 – 3.95 (m, 4H, 12-H/13-H), 4.94 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 11-H), 5.79 (dt, $J = 11.6, 1.8$ Hz, 1H, 9-H), 6.25 (ddd, $J = 11.6, 8.3, 6.6$ Hz, 1H, 8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.9/25.5/25.8 (C3-5), 32.1 (C6), 33.0 (C7), 38.4 (C2), 44.5 (C1), 51.1 (OMe- CH_3), 64.9/65.1 (C12/13), 105.1 (C11), 120.0 (C9), 149.9 (C8), 167.1 (C10).

7.2.2.9. 4-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-(2Z)-ensäure (**121**)



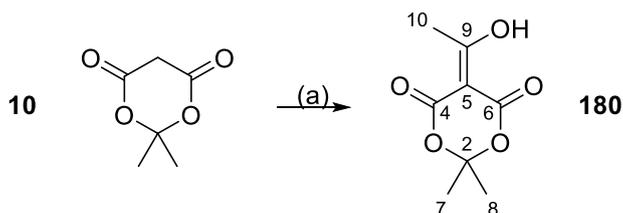
Schema 122: Synthese der Carbonsäure **121**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) 1M KOH, MeOH, ΔT , 24 h, 74%.

Eine Lösung des Esters **123** (781 mg, 3.07 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (35.0 mL) wurde mit 1M KOH (22.0 mL) versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Et_2O gewaschen und die wässrige Phase mit 1M HCl angesäuert. Diese wurde anschließend mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/ Et_2O 40:1 \rightarrow

*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH) aufgereinigt. Die Carbonsäure **121** wurde als farbloses Öl (546 mg, 2.27 mmol, 74%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2926 (m), 2856 (w), 1722 (w), 1692 (s), 1638 (m), 1447 (w), 1295 (w), 1235 (m), 1191 (w), 1156 (m), 1121 (m), 1071 (w), 1035 (m), 980 (w), 944 (m), 908 (s), 878 (m), 831 (m), 728 (s), 648 (m), 559 (w); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.98 – 1.34 (m, 4H, 3-H/4-H/5-H/6-H), 1.34 – 1.90 (m, 6H, 1-H/2-H/3-H/4-H/5-H/6-H), 2.51 – 3.10 (m, 2H, 7-H), 3.77 – 3.98 (m, 4H, 12-H/13-H), 4.93 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 11-H), 5.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, 9-H), 6.30 – 6.43 (m, 1H, 8-H), 7.82 (s, 1H, COOH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.1/25.5/25.9 (C4-6), 32.3 (C3), 33.4 (C7), 38.5 (C2), 44.5 (C1), 64.9/65.1 (C12/13), 105.2 (C11), 119.8 (C9), 152.5 (C8), 172.0 (C10).

7.2.2.10. 5-(1-Hydroxyethyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**180**)^[47]



Schema 123: Synthese des Dioxans **180**.

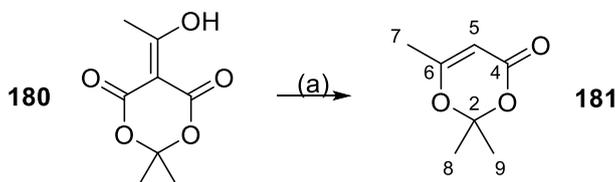
Reagenzien und Bedingungen: (a) Acetylchlorid, Pyridin, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 75%.

Eine Lösung von Meldrumsäure (**10**, 10.8 g, 75.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ *abs.* (50.0 mL) wurde bei 0 °C mit Pyridin (12.0 g, 150 mmol, 1.00 Äquiv.) und einer Lösung von Acetylchlorid (6.28 g, 80.0 mmol, 1.07 Äquiv.) in CH₂Cl₂ *abs.* (20.0 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 1 h bei 0 °C, dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 2M HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Das Dioxan **180** wurde als gelber Feststoff (10.5 g, 56.4 mmol, 75%) erhalten.

Smp: 83 °C (Lit.^[60] Smp: 83-84 °C); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2986 (w), 1724 (m), 1659 (m), 1546 (m), 1531 (m), 1437 (m), 1395 (m), 1366 (s), 1333 (m), 1322 (m), 1284 (s), 1262 (m), 1201 (s), 1151 (s), 1099 (m), 1065 (m), 1021 (m), 995 (m), 938 (s), 922 (s), 890 (m), 794 (s), 733 (m), 703 (w), 679 (m), 643 (m), 587 (m), 561 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.64 (s, 6H, 7-H/8-H), 2.58 (s, 3H, 10-H), 15.02 (s, 1H, OH);

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 23.4 (C10), 26.7 (C7/8), 91.8 (C5), 104.8 (C2), 160.3/170.1 (C4/6), 194.5 (C9).

7.2.2.11. 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (**181**)^[47]

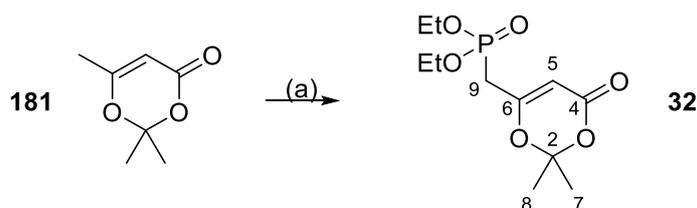


Schema 124: Synthese des Dioxins **181**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) Toluol, Aceton, ΔT , 2 h, 80%.

Eine Lösung von Dioxan **180** (9.00 g, 48.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (50.0 mL) wurde mit Aceton *p.a.* (4.00 mL) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Destillation (80 °C bei 11 mbar) aufgereinigt. Das Dioxin **181** wurde als gelbes Öl (5.49 g, 38.7 mmol, 80%) erhalten.

Sdp: 80 °C bei 11 mbar (Lit.^[61] Sdp: 82-83 °C bei 9 mbar); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3105 (w), 3000 (w), 2948 (w), 1718 (s), 1636 (s), 1558 (w), 1463 (w), 1438 (w), 1390 (s), 1378 (s), 1354 (s), 1310 (w), 1271 (s), 1252 (s), 1201 (s), 1186 (s), 1145 (w), 1117 (w), 1092 (w), 1030 (s), 1005 (s), 960 (w), 932 (w), 900 (s), 856 (m), 803 (s), 745 (w), 707 (w), 628 (m), 567 (w); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.56 (s, 6H, 8-H/9-H), 1.87 (s, 3H, 7-H), 5.11 (s, 1H, 5-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 19.8 (C7), 24.8 (C8/9), 93.6 (C5), 106.2 (C2), 161.0 (C4), 168.7 (C6).

7.2.2.12. Diethyl-1-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-dioxin-6-yl)methylphosphat (**32**)^[47]



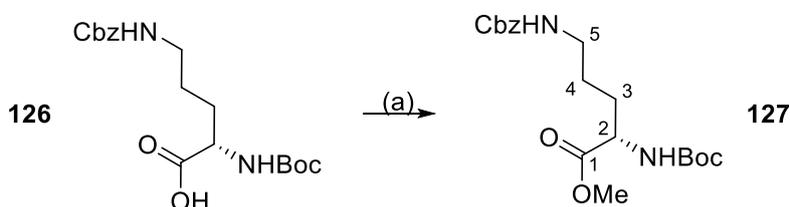
Schema 125: Synthese des Phosphonats **32**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) DIPEA, *n*BuLi, Chlorodiethylphosphit, THF *abs.*, -78 °C, 40 min, 30%.

Eine Lösung von DIPA (0.52 mL, 3.68 mmol, 1.40 Äquiv.) in THF *abs.* (3.00 mL) wurde bei 0 °C mit *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 1.48 mL, 3.68 mmol, 1.40 Äquiv.) versetzt. Nach

30 min wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Dioxin **181** (374 mg, 2.63 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach weiteren 40 min wurde Chlorodiethylphosphit (0.55 mL, 3.68 mmol, 1.40 Äquiv.) zugegeben und das Eisbad entfernt. Die Lösung wurde mit Et_2O versetzt und mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit H_2O_2 (1.00 mL, 30 Massenprozent) versetzt. Nach 1 h wurde EtOAc zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (EtOAc) aufgereinigt. Das Phosponat **32** wurde als gelbes Öl (219 mg, 0.79 mmol, 30%) erhalten.

R_f (SiO_2): 0.21 (EtOAc); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2917 (s), 2850 (s), 1738 (m), 1635 (w), 1468 (m), 1374 (w), 1239 (m), 1165 (w), 1099 (w), 1020 (m), 970 (w), 904 (w), 883 (w), 865 (w), 802 (w), 719 (m), 610 (w), 559 (w); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OEt-CH_3), 1.67 (s, 6H, 7-H/8-H), 2.77 (d, $J = 22.1$ Hz, 2H, 9-H), 4.08 – 4.16 (dq, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 4H, OEt-CH_2), 5.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, 5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 16.4 (d, $J = 6.3$ Hz, OEt-CH_3), 25.0 (C7/8), 32.4 (d, $J = 137.2$ Hz, C9), 62.8 (d, $J = 6.7$ Hz, OEt-CH_2), 96.2 (d, $J = 8.2$ Hz, C5), 107.2 (C2), 160.7 (d, $J = 2.7$ Hz, C4), 163.1 (d, $J = 10.0$ Hz, C6).

7.2.2.13. Methyl-(S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoat (**127**)^[62]



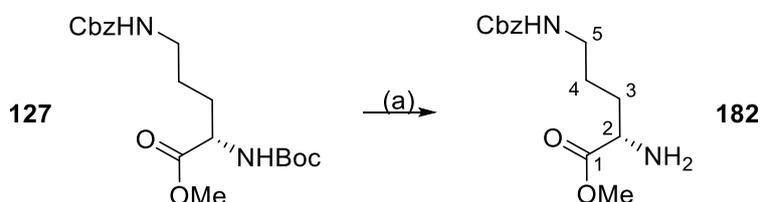
Schema 126: Synthese des Esters **127**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) Cs_2CO_3 , MeI, DMF, RT, 24 h, quant.;

Eine Lösung von Boc-Orn(Z)-OH (**126**, 4.00 g, 10.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (40 mL) wurde mit Cs_2CO_3 (5.34 g, 16.4 mmol, 1.50 Äquiv.) und MeI (0.83 mL, 13.2 mmol, 1.21 Äquiv.) versetzt. Nach 24 h wurde EtOAc zugegeben und die organische Phase mit H_2O , 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter

NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:4) aufgereinigt. Der Ester **127** wurde als farbloses Öl (4.15 g, 10.9 mmol, quant.) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.73 (*n*Hexan/EtOAc 1:4); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3340 (w), 3065 (w), 3034 (w), 2976 (w), 2953 (w), 2872 (w), 1693 (s), 1516 (s), 1454 (m), 1440 (m), 1392 (w), 1366 (m), 1245 (s), 1216 (s), 1158 (s), 1081 (m), 1046 (m), 1023 (m), 912 (w), 865 (w), 776 (m), 734 (s), 697 (s), 593 (m), 573 (m), 557 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, Boc-CH₃), 1.45 – 1.88 (m, 4H, 3-H/4-H), 3.20 (q, J = 6.4 Hz, 2H, 5-H), 3.72 (s, 3H, OMe-CH₃), 4.24 – 4.34 (m, 1H, 2-H), 4.88 – 4.97 (m, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.09 – 5.15 (m, 1H, NH), 7.28 – 7.37 (m, 5H, Cbz-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.0 (C₄), 28.3 (Boc-CH₃), 29.9 (C₃), 40.5 (C₅), 52.2 (OMe-CH₃), 53.1 (C₂), 66.5 (Cbz-CH₂), 79.9 (Boc-C_q), 128.0 (Cbz-CH), 128.1 (Cbz-CH), 128.5 (Cbz-CH), 136.7 (Cbz-C_q), 155.4 (Cbz-C_q), 156.5 (Boc-C_q), 173.1 (C₁).

7.2.2.14. Methyl-(S)-2-amino-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-pentanoat (**182**)



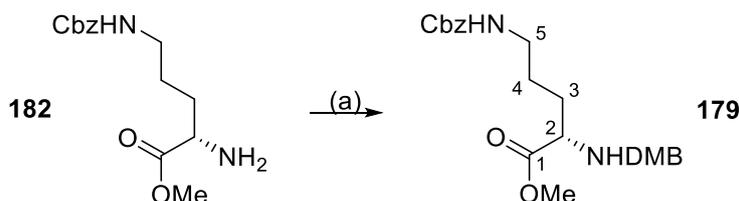
Schema 127: Synthese des Aminoesters **182**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) TFA, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 75%.

Eine Lösung des Esters **127** (1.00 g, 2.63 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (10.0 mL) wurde mit TFA (10.0 mL) versetzt. Nach 1 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:4 → MeOH) aufgereinigt. Der Aminoester **182** wurde als gelbes Öl (555 mg, 1.97 mmol, 75%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3334 (w), 2951 (w), 2483 (w), 1699 (s), 1587 (w), 1531 (m), 1498 (w), 1452 (m), 1427 (s), 1359 (m), 1245 (s), 1211 (s), 1176 (m), 1145 (s), 1081 (w), 1002 (m), 913 (m), 822 (w), 774 (m), 733 (s), 697 (s), 647 (m), 608 (m), 575 (m), 561 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.40 – 1.72 (m, 4H, 3-H/4-H), 2.99 – 3.16 (m,

2H, 5-H), 3.28 – 3.39 (m, 1H, 2-H), 3.60 (s, 3H, OMe-CH₃), 4.99 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.03 (s, 1H, NH), 5.38 (m, 1H, NH), 7.15 – 7.32 (m, 5H, Cbz-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.1 (C4), 31.7 (C3), 40.4 (C5), 51.9 (C2), 53.7 (OMe-CH₃), 66.4 (Cbz-CH₂), 127.9 (Cbz-CH), 128.0 (Cbz-CH), 128.4 (Cbz-CH), 136.6 (Cbz-C_q), 156.4 (Cbz-C_q), 176.1 (C1).

7.2.2.15. Methyl-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)pentanoat (**179**)^[63]



Schema 128: Synthese des Esters **179**.

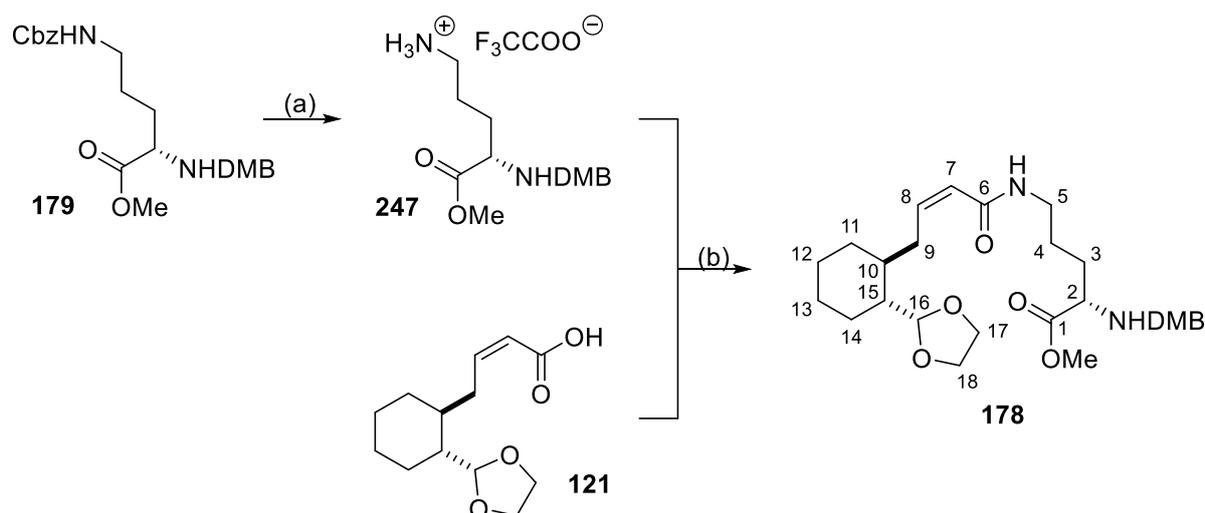
Reagenzien und Bedingungen: (a) Dimethoxybenzaldehyd, NaBH₃CN, MeOH, RT, 72 h, 60%.

Eine Lösung des Aminoesters **182** (555 mg, 1.98 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (20.0 mL) wurde mit 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (658 mg, 3.96 mmol, 2.00 Äquiv.) und NaBH₃CN (311 mg, 4.95 mmol, 2.50 Äquiv.) versetzt. Nach 72 h wurde CH₂Cl₂ zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH) aufgereinigt. Der Ester **179** wurde als farbloses Öl (512 mg, 1.19 mmol, 60%) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.48 (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3345 (w), 2948 (w), 2836 (w), 1716 (s), 1612 (m), 1588 (m), 1506 (s), 1455 (s), 1439 (m), 1419 (w), 1371 (w), 1334 (w), 1288 (s), 1247 (s), 1206 (s), 1155 (s), 1131 (s), 1034 (s), 934 (m), 920 (m), 832 (m), 776 (m), 736 (m), 697 (m), 635 (m), 606 (m), 583 (m), 573 (m), 552 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 – 1.71 (m, 4H, 3-H/4-H), 3.13 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, 5-H), 3.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 3.60 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.62 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, DMB-CH₂), 3.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, DMB-CH₂), 3.74 (s, 3H, DMB-CH₃), 3.74 (s, 3H, DMB-CH₃), 5.05 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.57 (s, 1H, NH), 6.35 – 6.42 (m, 2H, DMB-CH), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, DMB-CH), 7.25 – 7.35 (m, 5H, Cbz-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 26.1 (C4), 30.4 (C3), 40.5 (C5), 46.9 (OMe-CH₃), 51.4 (OMe-CH₃), 55.0 (DMB-CH₃), 60.2 (C2), 66.2 (Cbz-CH₂), 98.2 (DMB-CH), 103.5 (DMB-CH), 119.9 (DMB-C_q), 127.8 (Cbz-CH), 127.8 (Cbz-CH), 128.2 (Cbz-CH), 130.2

(DMB-CH), 136.6 (Cbz-C_q), 156.3 (Cbz-C_q), 158.4 (DMB-C_q), 160.0 (DMB-C_q), 175.4 (C1).

7.2.2.16. Methyl-(S)-5-((Z)-4-((2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enamido)-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)pentanoat (**178**)



Schema 129: Synthese des α,β -ungesättigten Amids **178**.

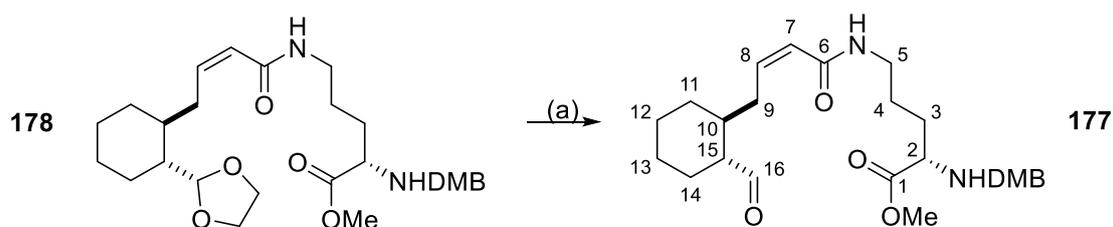
Reagenzien und Bedingungen: (a) Pd/C (5 Massenprozent), TFA, H₂, EtOAc, RT, 2 h; (b) DIPEA, HBTU, DMF *abs.*, 0 °C, 24 h, 40%.

Eine Lösung des Esters **179** (1.93 g, 4.49 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (20.0 mL) wurde mit Pd/C (193 mg, 5 Massenprozent) und TFA (0.40 mL, 5.39 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h unter H₂-Atmosphäre wurde das Reaktionsgemisch über Celite[®] filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das entstandene TFA-Salz **247** wurde sofort weiterverwendet.

Eine Lösung von Carbonsäure **121** (920 mg, 3.83 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF *abs.* (35.0 mL) wurde bei 0 °C mit DIPEA (1.30 mL, 7.66 mmol, 2.00 Äquiv.) und HBTU (1.63 g, 4.21 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Nach 20 min wurde TFA-Salz **247** (1.57 g, 3.83 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 24 h bei RT wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) aufgereinigt. Das α,β -ungesättigte Amid **178** wurde als oranges Harz (700 mg, 1.80 mmol, 40%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3423 (w), 2927 (w), 2856 (w), 1739 (w), 1656 (w), 1614 (m), 1588 (m), 1532 (w), 1509 (m), 1454 (m), 1440 (m), 1375 (w), 1332 (w), 1291 (m), 1260 (m), 1242 (m), 1208 (m), 1158 (m), 1136 (m), 1121 (m), 1071 (w), 1031 (m), 978 (w), 940 (m), 837 (s), 738 (m), 698 (w), 637 (w), 585 (w), 573 (w), 557 (s); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.94 – 2.00 (m, 12H, 3-H/4-H/11-H/12-H/13-H/14-H), 1.37 – 1.50 (m, 2H, 10-H/15-H), 2.62 – 2.80 (m, 2H, 9-H), 3.14 – 3.28 (m, 2H, 5-H), 3.54 – 3.61 (m, 1H, 2-H), 3.70 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.77/3.83 (s, 6H, DMB-CH₃), 3.77 – 3.93 (m, 4H, 17-H/18-H), 3.86 – 4.02 (m, 2H, DMB-CH₂), 4.92 (t, J = 2.71 Hz, 1H, 16-H), 5.42 (s, 1H, NH), 5.70 (d, J = 11.5 Hz, 1H, 7-H), 5.91 – 6.00 (m, 1H, 8-H), 6.38 – 6.45 (m, 2H, DMB-CH), 6.52 – 6.58 (m, 1H, NH), 7.12 – 7.20 (m, 1H, DMB-CH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.7/25.5/25.8/28.6/32.1/32.6 (C3-4/11-14), 32.6 (C9), 38.3 (C5), 38.4 (C10), 44.5 (C15), 47.6 (DMB-CH₂), 52.9 (OMe-CH₃), 55.5/55.6 (DMB-CH₃), 59.6 (C2), 64.9/65.1 (C17/18), 98.5 (DMB-CH), 104.6 (C16), 104.9 (DMB-CH), 113.7/113.8 (DMB-C_q), 122.7/122.8 (C7), 132.2 (DMB-CH), 144.7/144.8 (C18), 159.0 (DMB-C_q), 161.8/161.9 (DMB-C_q), 167.6 (C6), 171.8 (C1); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 519.30648 Gefunden: 519.30542 C₂₈H₄₃N₂O₇ [M+H]⁺.

7.2.2.17. Methyl-(S)-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-5-((Z)-4-((2-formylcyclohexyl)but-2-enamido)pentanoat (177)



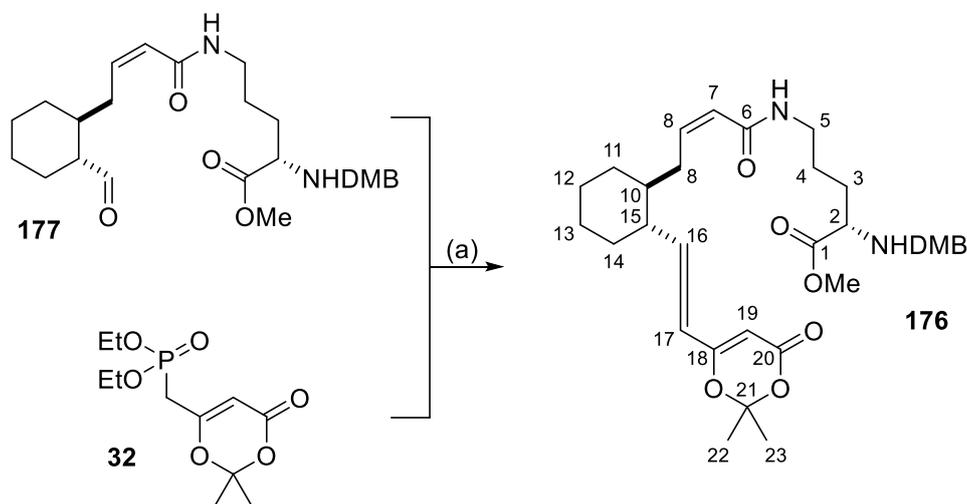
Schema 130: Synthese des Aldehyds **177**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) I₂, Aceton, RT, 2 h, 59%.

Eine Lösung des α,β -ungesättigten Amids **178** (106 mg, 0.20 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton *p.a.* (10.0 mL) wurde mit I₂ (43.0 mg, 0.17 mmol, 0.83 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurde CH₂Cl₂ zugegeben. Die organische Phase wurde mit 5% Na₂S₂O₃, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Aldehyd **177** wurde als gelbes Öl (57.0 mg, 0.12 mmol, 59%) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.41 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3421 (w), 2930 (w), 2855 (w), 1746 (w), 1717 (w), 1655 (w), 1615 (m), 1589 (w), 1533 (w), 1511 (m), 1440 (m), 1368 (w),

1329 (w), 1293 (m), 1268 (w), 1245 (w), 1209 (m), 1160 (m), 1136 (m), 1121 (w), 1029 (m), 979 (w), 937 (w), 832 (s), 736 (m), 701 (w), 556 (s); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.86 – 2.08 (m, 14H, 3-H/4-H/10-H/11-H/12-H/13-H/14-H/15-H), 2.48 – 2.65 (m, 2H, 9-H), 3.01 – 3.27 (m, 2H, 5-H), 3.70 (s, 3H, OMe-CH_3), 3.73/3.80 (s, 6H, DMB-CH_3), 3.77 – 3.82 (m, 1H, 2-H), 4.14/4.24 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H, DMB-CH_2), 5.80 – 5.93 (m, 2H, 7-H/8-H), 6.34 – 6.44 (m, 2H, DMB-CH), 7.02 – 7.08 (m, 1H, NH), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, DMB-CH), 9.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, 16-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.6/24.7/25.1/26.1/27.0 (C3-4/11-13), 30.3 (C10), 30.3/30.5 (C9), 33.3 (C14), 36.9 (C15), 37.8 (C5), 46.7 (DMB-CH_2), 53.4 (OMe-CH_3), 55.5/55.6 (DMB-CH_3), 58.4 (C2), 98.4 (DMB-CH), 105.0 (DMB-CH), 109.8 (DMB-C_q), 123.7/123.8 (C7), 133.4 (DMB-CH), 142.9/143.0 (C8), 159.2 (DMB-C_q), 162.7 (DMB-C_q), 167.3 (C6), 169.0 (C1), 206.0 (C16); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 475.28026 Gefunden: 475.27935 $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.2.18. Methyl-(S)-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-5-((Z)-4-((2-((E)-2-(2,2-dimethyl-4-oxo-4H-1,3-dioxin-6-yl)vinyl)cyclohexyl)but-2-enamido)pentanoat (176)



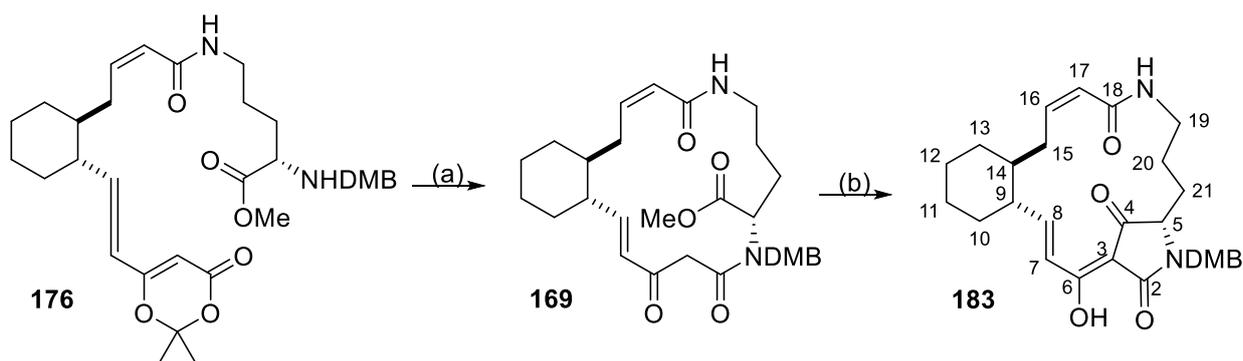
Schema 131: Synthese des Esters **176**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) $n\text{BuLi}$, HMPA, DIPA, THF *abs.*, -78 °C, 1 h, 64%.

Analog zur Lit.^[35] wurde eine Lösung von DIPA (0.02 mL, 0.14 mmol, 1.05 Äquiv.) in THF *abs.* (1.00 mL) bei 0 °C mit $n\text{BuLi}$ (2.50 M in $n\text{Hexan}$, 0.06 mL, 0.14 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurde die Lösung auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von Phosphonat **32** (36.0 mg, 0.13 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (1.00 mL)

zugegeben. Nach 15 min bei RT wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ HMPA (0.04 mL, 0.23 mmol, 1.77 Äquiv.) zugegeben. Nach weiteren 30 min wurde eine Lösung von Aldehyd **177** (60.0 mg, 0.13 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (1.00 mL) zugetropft. Nach einer weiteren Stunde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktionslösung mit EtOAc versetzt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung und gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) aufgereinigt. Der Ester **176** wurde als gelbes Öl (50.0 mg, 0.08 mmol, 64%) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3320 (w), 2999 (w), 2924 (w), 2853 (w), 1722 (s), 1649 (m), 1614 (m), 1588 (m), 1534 (w), 1506 (m), 1456 (m), 1389 (m), 1374 (m), 1273 (m), 1249 (m), 1205 (s), 1156 (m), 1135 (m), 1018 (s), 974 (m), 935 (w), 903 (m), 859 (w), 833 (m), 800 (m), 731 (m), 697 (m), 674 (w), 639 (m), 608 (m), 591 (w), 568 (w); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.12 – 1.97 (m, 14H, 3-H/4-H/10-H/11-H/12-H/13-H/14-H/15-H), 1.69 (s, 6H, 22-H/23-H), 2.40 – 2.73 (m, 2H, 9-H), 3.19 – 3.28 (m, 3H, 2-H/5-H), 3.60 – 3.70 (m, 2H, DMB- CH_2), 3.64 (s, 3H, OMe- CH_3), 3.78/3.79 (s, 6H, DMB- CH_3), 5.21 (s, 1H, 19-H), 5.58 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 7-H), 5.81 – 5.90 (m, 1H, 16-H), 5.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 17-H) 6.30 – 6.44 m, (3H, 8-H/DMB- CH), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, DMB- CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.1/25.2 (C22/23), 25.7/25.9/31.0/31.5/32.9/33.9 (C3-4/9/11-14), 39.0 (C5), 42.2 (C10), 47.4 (C15), 47.5 (DMB- CH_2), 51.9 (OMe- CH_3), 55.4/55.5 (DMB- CH_3), 60.6 (C2), 93.4 (C19), 98.6 (DMB- CH), 103.9 (DMB- CH), 106.4 (DMB- C_q), 119.9 (C21), 122.4 (C17), 123.4 (C7), 130.7 (DMB- CH), 144.0 (C16), 146.8 (C8), 158.8 (DMB- C_q), 160.5 (DMB- C_q), 162.3 (C20), 163.6 (C6), 166.5 (C18), 175.5 (C1); LC-HRMS (ESI+) Berechnet: 599.33269 Gefunden: 599.33141 $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{O}_8\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.2.19. DMB-geschütztes Discodermidmodell **183**Schema 132: Synthese der Tetramsäure **183**.

Reagenzien und Bedingungen: a) Toluol, ΔT , 4 h; b) KO t Bu, t BuOH, RT, 20 min, 53% über zwei Stufen.

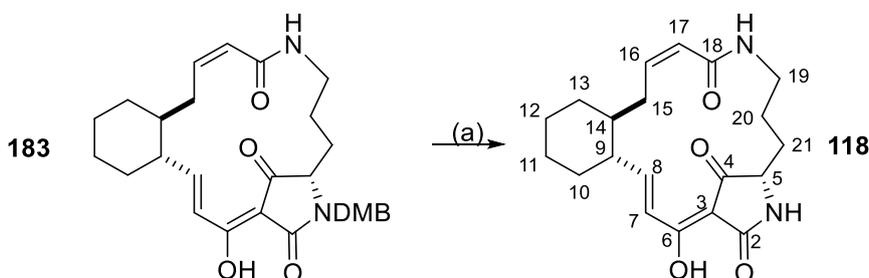
Analog zur Lit.^[64] wurde eine Lösung des Esters **176** (64.0 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (100 mL) zu siedendem Toluol (250 mL) über 2 h tropfenweise zugegeben. Nach weiteren 2 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **169** wurde direkt weiter umgesetzt.

Eine Lösung von β -Ketoamid **169** (20.0 mg, 0.04 mmol, 1.00 Äquiv.) in t BuOH (2.00 mL) wurde mit KO t Bu (8.00 mg, 0.07 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 20 min wurde 5% Zitronensäure zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die Tetramsäure **183** wurde als oranges Öl (11.0 mg, 0.02 mmol, 53% über 2 Stufen) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3314 (w), 2921 (s), 2852 (m), 1705 (m), 1640 (s), 1612 (s), 1583 (s), 1508 (s), 1455 (s), 1363 (m), 1290 (s), 1263 (s), 1237 (s), 1208 (s), 1185 (m), 1157 (s), 1130 (s), 1116 (s), 1033 (s), 988 (s), 941 (m), 919 (m), 830 (m), 817 (s), 786 (m), 731 (m), 698 (m), 677 (m), 640 (s), 619 (s), 599 (s), 582 (s); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.64 – 2.47 (m, 18H, 9-H/10-H/11-H/12-H/13-H/14-H/15-H/19-H/20-H/21-H), 3.59 – 3.70 (m, 1H, 5-H), 3.79 (s, 6H, DMB-CH₃), 4.15 (d, J = 14.8 Hz, 1H, DMB-CH₂), 4.90 (t, J = 14.8 Hz, 1H, DMB-CH₂), 5.70 – 5.81 (m, 2H, 7-H/17-H), 6.04 – 6.12 (m, 1H, 8-H), 6.41 – 6.47 (m, 2H, DMB-CH), 6.70 (dd, J = 15.5, 10.5 Hz, 1H, 16-H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H, DMB-CH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.2/25.4/26.4/26.7/30.2/33.0/33.5 (C10-13/15/20-21), 37.8/37.9 (C19), 38.8/38.9 (DMB-CH₂), 38.95/39.1 (C14), 45.6/46.6 (C9), 55.6 (DMB-CH₃), 64.5/64.6 (C5), 98.6 (DMB-CH), 101.0/101.1 (C3), 104.5 (DMB-CH), 116.6 (DMB-C_q), 121.7/121.8 (C17), 123.6 (C7), 131.4/131.5 (DMB-CH), 142.0/143.1 (C8), 152.4 (C16), 158.5 (DMB-C_q), 160.9 (DMB-C_q), 166.5 (C18), 166.9 (C4), 173.6/173.9 (C2), 195.5/195.9 (C6); LC-HRMS

(ESI+): Berechnet: 509.26461, Gefunden: 509.26483 C₂₉H₃₇N₂O₆ [M+H]⁺; Berechnet: 531.24656, Gefunden 531.24664 C₂₉H₃₆N₂O₆Na [M+Na]⁺.

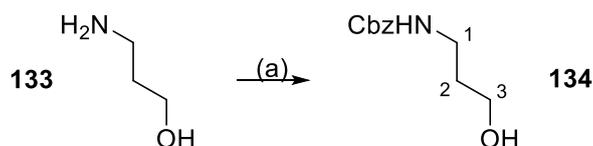
7.2.2.20. Discodermidmodell 118



Schema 133: Synthese der Tetramsäure **118**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) TFA, CH₂Cl₂, RT, 18 h, 50%.

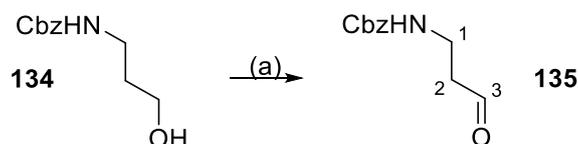
Analog zur Lit.^[64] Eine Lösung der Tetramsäure **183** (8.00 mg, 0.02 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (1.00 mL) wurde mit TFA (1.00 mL) versetzt. Nach 18 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Toluol codestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels RP-Säulenchromatographie aufgereinigt. Die Tetramsäure **118** wurde als oranges Öl (4.00 mg, 0.01 mmol, 50%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3299 (w), 2923 (m), 2853 (m), 1780 (w), 1702 (m), 1645 (s), 1610 (m), 1582 (s), 1508 (m), 1437 (s), 1365 (m), 1294 (m), 1262 (m), 1203 (s), 1173 (s), 1135 (s), 1117 (m), 1034 (s), 988 (m), 943 (m), 909 (m), 855 (m), 817 (m), 799 (m), 761 (m), 729 (s), 705 (m), 672 (m), 644 (m), 629 (m), 606 (m), 596 (m), 583 (m), 574 (m), 567 (m); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.80 – 2.36 (m, 16H, 9-H/10-H/11-H/12-H/13-H/14-H/15-H/20-H/21-H), 3.46 – 3.71 (m, 2H, 19-H), 3.74 – 3.94 (m, 1H, 5-H), 5.73 – 5.98 (m, 2H, 17-H/NH), 6.06 – 6.15 (m, 1H, 16-H), 6.76 (dd, J = 15.5, 10.4 Hz, 1H, 8-H), 7.11 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 7-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.1/25.3/26.4/29.8/30.2/32.0/33.0 (C10-13/15/20/21), 38.9 (C19), 39.2 (C14), 46.8 (C9), 61.5 (C5), 100.5 (C3), 121.6 (C17), 123.6 (C7), 142.1 (C8), 153.5 (C16), 166.6 (C18), 174.6 (C2), 176.0 (C4), 196.2 (C6); LC-HRMS (ESI+): Berechnet 359.19653 Gefunden: 359.19659 C₂₀H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺; Berechnet 381.17848 Gefunden: 381.17908 C₂₀H₂₆N₂NaO₄ [M+Na]⁺.

7.2.2.21. Benzyl-(3-hydroxypropyl)carbamat (**134**)^[65]Schema 134: Synthese des Alkohols **134**.Reagenzien und Bedingungen: (a) CbzCl, NaHCO₃, THF/H₂O 1:1, RT, 17 h, 91%.

Eine Lösung des Alkohols **133** (6.06 mL, 79.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF/H₂O (1:1, 162 mL) wurde mit NaHCO₃ (16.8 g, 200 mmol, 2.50 Äquiv.) und CbzCl (11.4 mL, 79.8 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 17 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 3:1 → EtOAc) aufgereinigt. Der Alkohol **134** wurde als farbloser Feststoff (15.1 g, 72.3 mmol, 91%) erhalten.

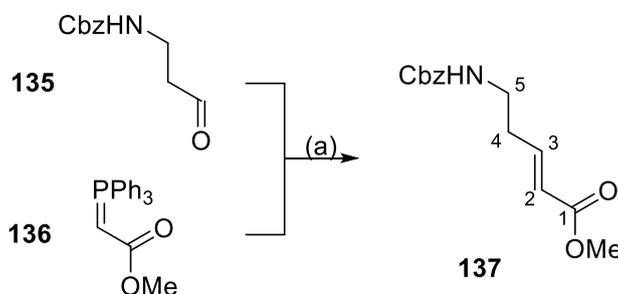
Smp: 53 °C (Lit.^[66] Smp: 48-52 °C); R_f(SiO₂): 0.53 (EtOAc); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3324 (m), 3062 (w), 3039 (w), 2955 (w), 2932 (w), 2885 (w), 1681 (s), 1588 (w), 1530 (s), 1486 (m), 1463 (m), 1453 (m), 1443 (m), 1393 (m), 1364 (m), 1326 (m), 1297 (m), 1257 (s), 1216 (s), 1142 (m), 1116 (m), 1086 (m), 1063 (s), 1022 (s), 984 (m), 966 (m), 924 (m), 911 (m), 883 (m), 841 (m), 816 (w), 785 (m), 773 (m), 749 (s), 724 (s), 696 (s), 660 (s), 627 (s), 618 (s), 586 (s), 568 (s), 555 (s); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.68 (quint, *J* = 6.1 Hz, 2H, 2-H), 2.89 (s, 1H, OH), 3.32 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, 1-H), 3.66 (s, 2H, 3-H), 5.09 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.19 (s, 1H, NH), 7.26 – 7.36 (m, 5H, Cbz-CH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 32.6 (C2), 37.8 (C1), 59.6 (C3), 66.9 (Cbz-CH₂), 128.2 (Cbz-CH), 128.3 (Cbz-CH), 128.6 (Cbz-CH), 136.5 (Cbz-C_q), 157.5 (Cbz-C_q).

7.2.2.22. Benzyl-(3-oxopropyl)carbamat (**135**)^[67]Schema 135: Synthese des Aldehyds **135**.Reagenzien und Bedingungen: (a) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 90 min, 83%.

Eine Lösung von Oxalylchlorid (6.15 mL, 71.7 mmol, 2.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 *abs.* (60.0 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit $\text{DMSO}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:3, 40.0 mL) versetzt. Nach 10 min wurde eine Lösung von Alkohol **134** (7.50 g, 35.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 *abs.* (30.0 mL) zugegeben. Nach weiteren 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde NEt_3 (49.6 mL) zugegeben. Nach 90 min wurde gesättigte NaCl -Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 2:1 \rightarrow 1:1) aufgereinigt. Der Aldehyd **135** wurde als farbloser Feststoff (6.97 g, 33.4 mmol, 83%) erhalten.

Smp: $56\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit.^[67] Smp: $55\text{--}57\text{ }^\circ\text{C}$); $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.40 ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 1:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3319 (m), 3062 (w), 3034 (w), 2978 (w), 2952 (w), 2901 (w), 2852 (w), 2737 (w), 1710 (s), 1682 (s), 1651 (m), 1607 (w), 1587 (w), 1537 (s), 1499 (m), 1480 (w), 1464 (w), 1454 (m), 1420 (m), 1387 (m), 1309 (s), 1284 (m), 1251 (s), 1216 (m), 1141 (m), 1110 (m), 1081 (w), 1025 (s), 967 (m), 905 (m), 842 (m), 812 (w), 782 (m), 751 (m), 723 (s), 695 (s), 677 (m), 642 (s), 619 (s), 576 (s); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.67 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H, 2-H), 3.45 (q, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H, 1-H), 5.06 (s, 2H, Cbz- CH_2), 5.36 (s, 1H, NH), 7.23 – 7.36 (m, 5H, Cbz-CH), 9.74 (s, 1H, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 34.4 (C1), 43.8 (C2), 66.5 (Cbz- CH_2), 127.9 (Cbz-CH), 128.0 (Cbz-CH), 128.4 (Cbz-CH), 136.4 (Cbz- C_q), 156.3 (Cbz- C_q), 201.3 (C3).

7.2.2.23. Methyl-(*E*)-5(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-2-enoat (**137**)



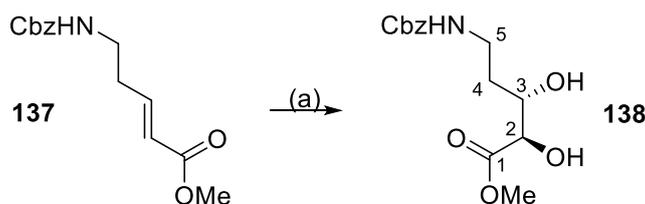
Schema 136: Synthese des Esters **137**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h, 88%.

Eine Lösung des Aldehyds **135** (266 mg, 1.28 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 *abs.* (5.00 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit dem Ylid **136** (515 mg, 1.54 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt.

Nach 20 h wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Der Ester **137** wurde als farbloses Öl (295 mg, 1.13 mmol, 88%) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.63 (*n*Hexan/EtOAc 1:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3344 (w), 3065 (w), 3032 (w), 2951 (w), 1698 (s), 1658 (m), 1587 (w), 1526 (m), 1455 (m), 1436 (m), 1411 (w), 1368 (w), 1317 (m), 1242 (s), 1215 (s), 1194 (m), 1172 (s), 1136 (s), 1112 (m), 1084 (w), 1039 (m), 1028 (m), 1005 (m), 975 (s), 912 (w), 854 (w), 823 (w), 776 (m), 734 (s), 696 (s), 609 (m), 577 (m), 556 (m); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.36 (q, J = 6.7 Hz, 2H, 4-H), 3.27 (q, J = 6.4 Hz, 2H, 5-H), 3.67 (s, 3H, OMe-CH₃), 5.05 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.29 (s, 1H, NH), 5.84 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 2-H), 6.86 (dt, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H, 3-H), 7.25 – 7.30 (m, 5H, Cbz-CH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 32.5 (C₄), 39.4 (C₅), 51.4 (OMe-CH₃), 66.6 (Cbz-CH₂), 122.9 (C₂), 128.0 (Cbz-CH), 128.0 (Cbz-CH), 128.4 (Cbz-CH), 136.5 (Cbz-C_q), 145.6 (C₃), 156.3 (Cbz-C_q), 166.6 (C₁).

7.2.2.24. Methyl-(2*R*,3*S*)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2,3-dihydroxypentanoat (**138**)



Schema 137: Synthese des Diols **138**.

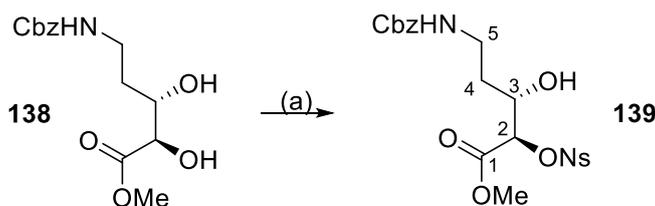
Reagenzien und Bedingungen: (a) MeSO₂NH₂, AD-mix α , *t*-BuOH/H₂O 1:1, 0 °C, 22 h, 88%.

Eine Lösung von MeSO₂NH₂ (105 mg, 1.10 mmol, 1.00 Äquiv.) in *t*-BuOH/H₂O (1:1, 11.5 mL) wurde bei 0 °C mit AD-mix α (1.54 g, 1.40 g/mmol) und Ester **137** (290 mg, 1.10 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 22 h bei RT wurde Na₂SO₃ (971 mg, 7.70 mmol, 7.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 45 min wurde die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) aufgereinigt. Anschließend wurde das chromatographierte Produkt in CHCl₃

gelöst und 72 h bei $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ stehen gelassen, um das restliche MeSO_2NH_2 auszufällen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem CHCl_3 gewaschen. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Diol **138** wurde als farbloser Feststoff (262 mg, 0.88 mmol, 80%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -18° ($c = 0.1$ in CHCl_3); Smp: $58\text{ }^{\circ}\text{C}$; $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3531 (w), 3423 (w), 3318 (m), 3036 (w), 2953 (w), 2888 (w), 1727 (s), 1687 (s), 1545 (s), 1497 (w), 1452 (m), 1326 (m), 1304 (m), 1260 (s), 1242 (s), 1211 (s), 1146 (s), 1122 (m), 1094 (s), 1061 (s), 1040 (s), 1022 (m), 1003 (m), 984 (m), 967 (m), 938 (m), 915 (m), 871 (w), 837 (m), 779 (m), 746 (m), 731 (s), 697 (s), 667 (m), 644 (m), 592 (m), 575 (s), 556 (m); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.70 – 1.90 (m, 2H, 4-H), 3.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, OH), 3.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, OH), 3.25 – 3.50 (m, 1H, 5-H), 3.81 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.95 – 4.00 (m, 1H, 3-H), 4.05 – 4.10 (m, 1H, 2-H), 5.10 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.15 (s, 1H, NH), 7.30 – 7.40 (m, 5H, Cbz-CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 33.9 (C4), 37.9 (C5), 53.0 (OMe-CH₃), 67.0 (Cbz-CH₂), 70.0 (C3), 73.8 (C2), 128.2 (Cbz-CH), 128.3 (Cbz-CH), 128.7 (Cbz-CH), 136.5 (Cbz-C_q), 157.3 (Cbz-C_q), 173.7 (C1).

7.2.2.25. Methyl-(2*R*,3*S*)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxy-2-(((4-nitro-phenyl)sulfonyl)oxy)pentanoat (**139**)



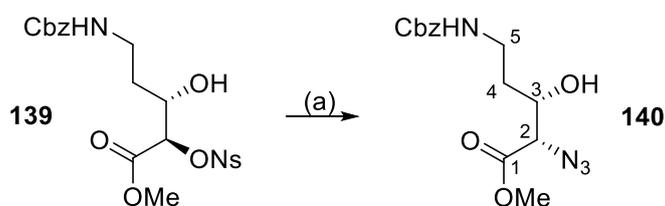
Schema 138: Synthese des Esters **139**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) NsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 27 h, 63%.

Eine Lösung des Diols **138** (315 mg, 1.06 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (12.4 mL) wurden mit NEt_3 (2.94 μL) versetzt. Anschließend wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ NsCl (235 mg, 1.06 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 1.5 h wurde das Eisbad entfernt und weitere 27 h bei $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und mit 0.5 M HCl , gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels

Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Der Ester **139** wurde als farbloser Feststoff (318 mg, 0.67 mmol, 63%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: -1° ($c = 0.1$ in MeOH); Smp: 122°C ; $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.48 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3422 (w), 3108 (w), 3070 (w), 3034 (w), 2957 (w), 1751 (m), 1695 (m), 1608 (w), 1532 (s), 1455 (w), 1439 (w), 1405 (w), 1350 (s), 1313 (m), 1260 (s), 1246 (s), 1216 (m), 1185 (s), 1140 (m), 1109 (m), 1094 (m), 1013 (s), 951 (m), 910 (m), 851 (s), 776 (m), 758 (m), 734 (s), 697 (s), 683 (s), 646 (m), 615 (s), 608 (s), 579 (s); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.60 – 1.68 (m, 1H, 4-H), 1.70 – 1.80 (m, 1H, 4-H), 3.20 – 3.28 (m, 1H, 5-H), 3.43 – 3.48 (m, 1H, 5-H), 3.68 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.82 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, OH), 4.15 – 4.20 (m, 1H, 3-H), 5.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 2-H), 5.08 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 7.29 – 7.38 (m, 5H, Cbz-CH), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ns-CH), 8.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ns-CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 33.5 (C4), 37.2 (C5), 53.1 (OMe-CH₃), 67.2 (Cbz-CH₂), 68.5 (C3), 81.3 (C2), 124.4/128.2/128.4/128.7/129.6 (Cbz-CH/Ns-CH), 136.2 (Cbz-C_q), 141.8 (Ns-C_q), 150.9 (Ns-C_q), 157.7 (Cbz-C_q), 167.2 (C1).

7.2.2.26. Methyl-(2S,3S)-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-hydroxypentanoat (**140**)

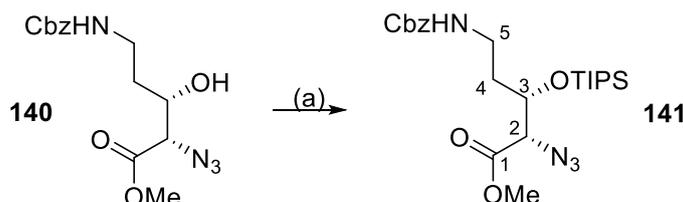


Schema 139: Synthese des Azids **140**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) NaN_3 , DMF *abs.*, ΔT , 23 h, 78%.

Eine Lösung des Esters **139** (328 mg, 0.68 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF *abs.* (9.00 mL) wurde mit NaN_3 (298 mg, 4.59 mmol, 6.75 Äquiv.) versetzt und 23 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde H_2O zugegeben und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 3:2) aufgereinigt. Das Azid **140** wurde als gelbes Öl (171 mg, 0.53 mmol, 78%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: -8° ($c = 0.1$ in CHCl_3); Sdp: Zersetzung $> 300^\circ\text{C}$; R_f (SiO_2): 0.25 ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3360 (w), 2955 (w), 2108 (s), 1739 (m), 1694 (s), 1521 (m), 1455 (m), 1437 (m), 1248 (s), 1210 (s), 1177 (m), 1139 (m), 1094 (m), 1026 (s), 1002 (m), 911 (m), 776 (m), 735 (s), 697 (s), 605 (m), 576 (m); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.57 – 1.74 (m, 2H, 4-H), 3.16 – 3.35 (m, 1H, 5-H), 3.35 – 3.54 (m, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, OMe-CH_3), 3.90 – 4.05 (m, 2H, 2-H/3-H), 5.08 (s, 2H, Cbz-CH_2), 5.30 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, NH), 7.28 – 7.37 (m, 5H, Cbz-CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 33.2 (C4), 37.5 (C5), 52.8 (OMe-CH_3), 66.2 (C3), 67.0 (Cbz-CH_2), 69.4 (C2), 128.2 (Cbz-CH), 128.3 (Cbz-CH), 128.6 (Cbz-CH), 136.3 (Cbz-C_q), 157.5 (Cbz-C_q), 169.4 (C1).

7.2.2.27. Methyl-(2S,3S)-2-azido-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (141)



Schema 140: Synthese des Silylethers **141**.

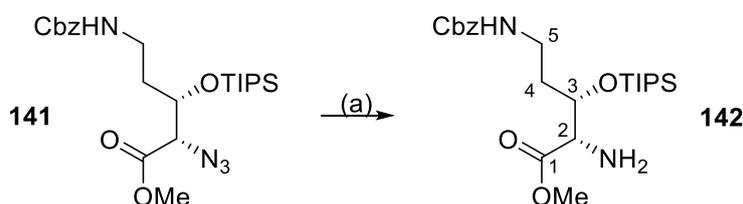
Reagenzien und Bedingungen: (a) 2,6-Lutidin, TIPSOTf, CH_2Cl_2 *abs.*, 0°C , 22 h, 78%.

Eine Lösung des Esters **140** (171 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 *abs.* (6.20 mL) wurde bei 0°C mit 2,6-Lutidin (114 mg, 1.06 mmol, 2.00 Äquiv.) und TIPSOTf (286 μL , 1.06 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 23 h wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 10:1 \rightarrow 7:1) aufgereinigt. Der Silylether **141** wurde als klares Öl (197 mg, 0.41 mmol, 78%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: -8° ($c = 0.1$ in CHCl_3); Sdp: 300°C ; R_f (SiO_2): 0.22 ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$ 5:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3336 (w), 2946 (m), 2892 (w), 2867 (m), 2109 (s), 1705 (s), 1520 (m), 1456 (m), 1437 (m), 1384 (w), 1366 (w), 1328 (w), 1246 (s), 1211 (s), 1177 (m), 1117 (s), 1066 (m), 1043 (m), 1014 (m), 999 (m), 919 (m), 882 (s), 815 (w), 776 (m), 734 (m), 696 (s), 678 (s), 654 (s); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.05 – 1.07 (m, 3H, TIPS-CH),

1.08 (s, 18H, TIPS-CH₃), 1.80 – 1.91 (m, 2H, 4-H), 3.23 – 3.36 (m, 2H, 5-H), 3.78 (s, 3H, OMe-CH₃), 4.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, 2-H), 4.35 – 4.41 (m, 1H, 3-H), 4.89 – 4.96 (m, 1H, NH), 5.09 (s, 2H, Cbz-CH₂), 7.29 – 7.39 (m, 5H, Cbz-CH) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.7 (TIPS-CH), 18.1 (TIPS-CH₃), 18.2 (TIPS-CH₃), 33.6 (C₄), 37.5 (C₅), 52.9 (OMe-CH₃), 66.8 (Cbz-CH₂), 67.0 (C₂), 71.7 (C₃), 128.1 (Cbz-CH), 128.2 (Cbz-CH), 128.6 (Cbz-CH), 136.7 (Cbz-C_q), 156.4 (Cbz-C_q), 168.7 (C₁).

7.2.2.28. Methyl-(2*S*,3*S*)-2-amino-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (**142**)



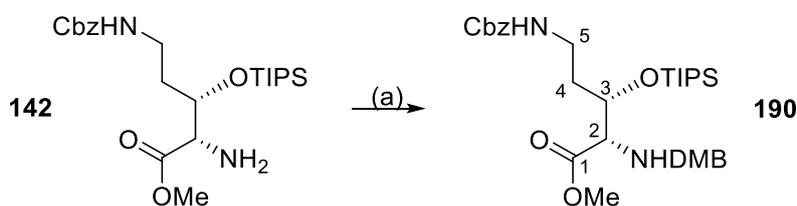
Schema 141: Synthese des Aminoesters **142**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. PPh₃, THF, 5 h; 2. H₂O, THF, 19 h, RT, 80%.

Eine Lösung des Esters **141** (197 mg, 0.41 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (6.00 mL) wurde mit PPh₃ 119 mg (0.45 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Nach 5 h wurde H₂O (0.20 mL) zugegeben. Nach 19 h wurden die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:3) aufgereinigt. Der Aminoester **142** wurde als farbloses Harz (150 mg, 0.33 mmol, 80%) erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -15° (*c* = 0.1 in CHCl₃); *R_f* (SiO₂): 0.41 (EtOAc); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3331 (w), 2944 (m), 2867 (m), 1721 (s), 1521 (m), 1465 (m), 1456 (m), 1383 (m), 1366 (m), 1244 (s), 1173 (m), 1095 (s), 1062 (m), 1013 (m), 997 (m), 919 (m), 882 (s), 818 (m), 775 (m), 734 (s), 696 (s), 677 (s), 577 (m), 570 (m), 557 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.02 – 1.11 (m, 21H, TIPS), 1.68 (s, 2H, NH₂), 1.76 – 1.84 (m, 2H, 4-H), 3.21 – 3.34 (m, 2H, 5-H), 3.71 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.75 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, 2-H), 4.22 – 4.29 (m, 1H, 3-H), 5.09 (s, 2H, Cbz-CH₂), 5.45 (s, 1H, NH), 7.28 – 7.38 (m, 5H, Cbz-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.7 (TIPS-CH), 18.2 (TIPS-CH₃), 32.9 (C₄), 37.5 (C₅), 52.2 (OMe-CH₃), 59.4 (C₂), 66.6 (Cbz-CH₂), 72.6 (C₃), 128.2 (Cbz-CH), 128.3 (Cbz-CH), 128.6 (Cbz-CH), 136.9 (Cbz-C_q), 156.4 (Cbz-C_q), 173.2 (C₁).

7.2.2.29. Methyl-(2*S*,3*S*)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (**190**)



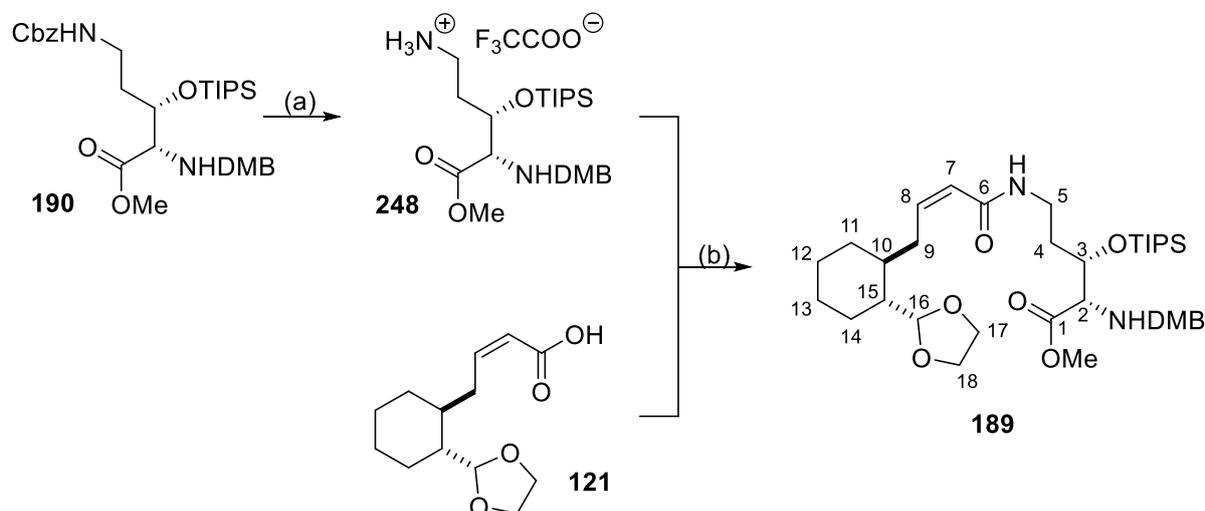
Schema 142: Synthese des Esters **190**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, NaBH₃CN, MeOH, RT, 20 h, 63%.

Eine Lösung des Aminoesters **142** (139 mg, 0.31 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (3.00 mL) wurde mit 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (102 mg, 0.61 mmol, 2.00 Äquiv.) und NaBH₃CN (48.0 mg, 0.77 mmol, 2.50 Äquiv.) versetzt. Nach 20 h wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Ester **190** wurde als farbloses Öl (117 mg, 0.19 mmol, 63%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25}$: +3° ($c = 0.1$ in CHCl₃); R_f (SiO₂): 0.67 (n Hexan/EtOAc 1:1 + 5% MeOH); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3340 (w), 2945 (m), 2866 (m), 1721 (m), 1614 (m), 1589 (m), 1507 (m), 1462 (m), 1456 (m), 1438 (m), 1421 (m), 1385 (w), 1367 (w), 1333 (w), 1288 (m), 1258 (m), 1244 (m), 1207 (s), 1156 (s), 1130 (s), 1104 (m), 1037 (s), 1014 (m), 919 (m), 882 (m), 834 (m), 823 (m), 776 (m), 732 (s), 697 (s), 678 (s), 650 (m), 584 (m), 569 (m); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 – 1.12 (m, 21H, TIPS), 1.71 – 1.91 (m, 2H, 4-H), 3.28 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 5-H), 3.40 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.64 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.64/3.71 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H, DMB-CH₂), 3.74/3.76 (s, 6H, DMB-CH₃), 4.14 – 4.19 (m, 1H, 3-H), 5.09 (s, 2H, Cbz-CH₂), 6.09 – 6.15 (m, 1H, NH), 6.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, DMB-CH), 6.40 (s, 1H, DMB-CH), 6.43 – 6.48 (m, 1H, NH), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, DMB-CH), 7.32 – 7.37 (m, 5H, Cbz-CH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.6 (TIPS-CH), 18.0 (TIPS-CH₃), 34.2 (C4), 36.6 (C5), 47.2 (DMB-CH₂), 51.7 (OMe-CH₃), 55.2/55.4 (DMB-CH₃), 65.6 (C2), 66.3 (Cbz-CH₂), 72.3 (C3), 98.4 (DMB-CH), 103.7 (DMB-CH), 120.0 (DMB-C_q), 127.9 (Cbz-CH), 128.0 (Cbz-CH), 128.5 (Cbz-CH), 130.9 (DMB-CH), 137.0 (Cbz-C_q), 156.4 (Cbz-C_q), 158.7 (DMB-C_q), 160.3 (DMB-C_q), 173.6 (C1); LC-HRMS (ESI⁺): Berechnet: 603.34360 Gefunden: 603.34333 C₃₂H₅₂N₂O₇Si [M+H]⁺.

7.2.2.30. Methyl-(2*S*,3*S*)-5-((*Z*)-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)-but-2-enamido)-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pentanoat (**189**)



Schema 143: Synthese des α,β -ungesättigten Amids **189**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Pd/C (5 Massenprozent), TFA, H₂, EtOAc, RT, 2 h; (b) DIPEA, HATU, DMF *abs.*, 0 °C, 24 h, 22%.

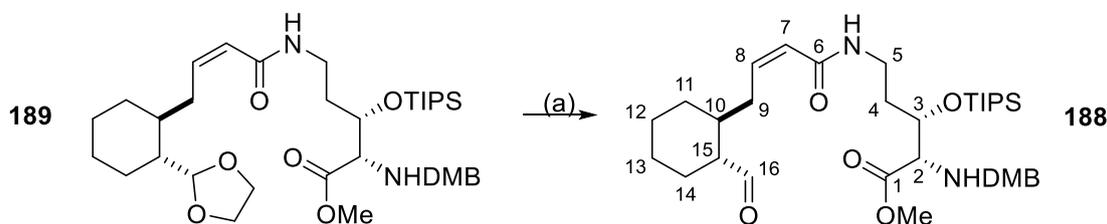
Eine Lösung des Esters **190** (602 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (5.00 mL) wurde mit Pd/C (42.0 mg, 5 Massenprozent) und TFA (0.09 mL, 1.20 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h unter H₂-Atmosphäre wurde über Celite filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Aufgrund der Instabilität des TFA-Salzes **248** wurde dieses sofort weiterverwendet.

Eine Lösung der Carbonsäure **121** (120 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF *abs.* (5.00 mL) wurde bei 0 °C mit DIPEA (0.17 mL, 1.00 mmol, 2.00 Äquiv.) und HATU (209 mg, 0.55 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Nach 20 min wurde das TFA-Salz **248** (285 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach weiteren 24 h bei RT wurde EtOAc zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:1 → MeOH) aufgereinigt. Das α,β -ungesättigte Amid **189** wurde als oranges Harz (75.0 mg, 0.11 mmol, 22%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3249 (w), 2924 (m), 2866 (m), 1740 (w), 1667 (m), 1613 (m), 1589 (m), 1541 (w), 1508 (m), 1463 (s), 1440 (m), 1386 (w), 1368 (w), 1290 (s), 1262 (s), 1208 (s), 1157 (s), 1116 (s), 1063 (s), 1034 (s), 997 (m), 939 (m), 921 (m), 882 (s), 833 (m),

730 (s), 679 (s), 582 (m), 571 (m); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.82 – 1.03 (m, 21H, TIPS), 1.10 – 2.02 (m, 13H, 4-H/9-H/10-H/11-H/12-H/13-H/14-H), 2.80 – 2.83 (m, 2H, 5-H), 3.66 – 3.90 (m, 15H, 17-H/18-H/OMe- CH_3 /DMB- CH_2 /DMB- CH_3), 4.34 – 4.37 (m, 1H, 2-H), 4.42 – 4.47 (m, 1H, 3-H), 4.88 – 4.99 (m, 1H, 16-H), 5.65 – 5.70 (m, 1H, 7-H), 5.88 – 5.92 (m, 1H, 8-H), 6.36 – 6.45 (m, 2H, DMB- CH), 7.14 – 7.18 (m, 1H, DMB- CH); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.6 (TIPS- CH), 18.1 (TIPS- CH_3), 24.4/25.4/25.8/32.0/32.4/34.1/36.2 (C4-5/9/11-14), 38.4 (C10), 44.4 (C15), 46.8 (DMB- CH_2), 52.2 (OMe- CH_3), 55.4/55.5 (DMB- CH_3), 65.0 (C17/18), 67.1 (C2), 71.7 (C3), 98.6 (DMB- CH), 104.8 (DMB- CH), 105.2 (C16), 112.1 (DMB- C_q), 123.5 (C7), 130.8 (DMB- CH), 142.0 (C8), 158.8 (DMB- C_q), 158.9 (DMB- C_q), 165.9 (C6), 166.6 (C1); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 691.43482 Gefunden 691.43243 $\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Berechnet: 713.41676 Gefunden: 713.41431 $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

7.2.2.31. Methyl-(2S,3S)-2-((2,4-dimethoxybenzyl)amino)-5-((Z)-4-(2-formylcyclohexyl)but-2-enamido)-3-((triisopropylsilyl)oxy)-pentanoat (**188**)



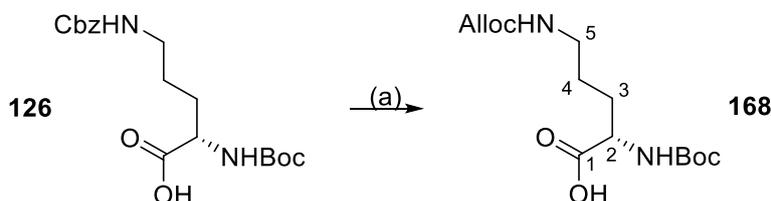
Schema 144: Synthese des Aldehyds **188**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) I_2 , Aceton *p.a.*, RT, 2 h, 93%.

Eine Lösung des α,β -ungesättigten Amids **189** (75.0 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton *p.a.* (5.00 mL) wurde mit I_2 (23.0 mg, 0.09 mmol, 0.83 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurde CH_2Cl_2 zugegeben. Die organische Phase wurde mit 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Aldehyd **188** wurde als oranges Öl (65.0 mg, 0.10 mmol, 93%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3299 (w), 2924 (m), 2865 (m), 1725 (m), 1667 (m), 1612 (m), 1590 (m), 1536 (w), 1507 (m), 1463 (m), 1440 (m), 1384 (w), 1366 (w), 1330 (w), 1290 (m), 1262 (s), 1208 (s), 1157 (s), 1114 (s), 1065 (m), 1033 (s), 1000 (m), 936 (m), 920 (m), 882

(s), 816 (m), 733 (s), 697 (m), 678 (s), 657 (s), 582 (m), 561 (m); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.85 – 1.05 (m, 21H, TIPS), 1.20 – 2.10 (m, 14H, 4-H/9-H/10-H/11-H/12-H/13-H/14-H/15-H), 2.66 – 2.71 (m, 2H, 5-H), 3.65 – 3.90 (m, 11H, OMe- CH_3 /DMB- CH_2 /DMB- CH_3), 4.27 – 4.31 (m, 1H, 2-H), 4.37 – 4.41 (m, 1H, 3-H), 5.60 – 5.65 (m, 1H, 7-H), 5.80 – 5.95 (m, 2H, 8-H/NH), 6.39 – 6.45 (m, 2H, DMB- CH), 7.05 – 7.12 (m, 1H, DMB- CH), 9.53 – 9.63 (m, 1H, 16-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.5 (TIPS- CH), 18.1 (TIPS- CH_3), 24.8/25.0/26.0/29.8/30.6/34.0/37.1 (C4-5/9/11-14), 38.4 (C10), 44.3 (C15), 47.5 (DMB- CH_2), 52.0 (OMe- CH_3), 55.3/55.5 (DMB- CH_3), 65.3 (C2), 71.8 (C3), 98.6 (DMB- CH), 104.0 (DMB- CH), 120.6 (DMB- C_q), 124.6 (C7), 130.8 (DMB- CH), 142.2 (C8), 158.8 (DMB- C_q), 158.9 (DMB- C_q), 165.5 (C6), 166.3 (C1), 205.6 (C16); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 647.40861 Gefunden: 647.40765 $\text{C}_{35}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Berechnet: 669.39055 Gefunden: 669.38959 $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

7.2.2.32. Boc-Orn(Alloc)-OH (**168**)^[68]



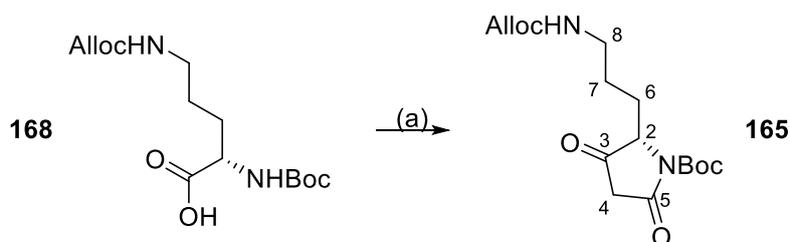
Schema 145: Synthese der Carbonsäure **168**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1. Ammoniumformiat, Pd/C (10 Massenprozent), MeOH, RT, 2 h; 2. Alloc-Cl, K_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$, RT, 18 h, 80%.

Eine Lösung von Boc-Orn(Cbz)-OH (**126**, 3.66 g, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in MeOH (20.0 mL) wurde mit Ammoniumformiat (3.15 g, 50.0 mmol, 5.00 Äquiv.) und Pd/C (851 mg, 10 Massenprozent) versetzt. Nach 2 h wurde über Celite[®] filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von K_2CO_3 (3.46 g, 25.0 mmol, 2.50 Äquiv.) in H_2O (20.0 mL) und einer Lösung von Alloc-Cl (1.45 g, 12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) in Et_2O (20.0 mL) versetzt. Nach 18 h wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 1M HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Die Carbonsäure **168** wurde als farbloses Öl (2.52 g, 8.00 mmol, 80%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3333 (w), 3095 (w), 2978 (w), 2933 (w), 1690 (s), 1525 (s), 1480 (m), 1453 (m), 1393 (m), 1367 (s), 1338 (m), 1248 (s), 1157 (s), 1112 (m), 1050 (m), 1024 (m), 992 (m), 922 (m), 860 (m), 777 (m), 733 (m), 645 (m); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, Boc-CH₃), 1.41 – 1.90 (m, 4H, 3-H/4-H), 3.05 – 3.20 (m, 2H, 5-H), 4.14 – 4.31 (m, 1H, 2-H), 4.38 – 4.60 (m, 2H, Alloc-CH₂), 5.03 – 5.28 (m, 2H, Alloc-CH₂), 5.30 – 5.51 (m, 1H, NH), 5.70 – 5.98 (m, 1H, Alloc-CH), 6.13 – 6.56 (m, 1H, NH), 11.30 (s, 1H, COOH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.7 (C₄), 28.3 (Boc-CH₃), 29.7 (C₃), 40.4 (C₅), 53.0 (C₂), 65.6 (Alloc-CH₂), 80.1 (Boc-C_q), 117.6 (Alloc-CH₂), 132.9 (Alloc-CH), 155.8 (Boc-C_q), 156.7 (Alloc-C_q), 175.7 (C₁).

7.2.2.33. (S)-tert-Butyl-2-(3-(allyloxycarbonylamino)propyl)-3,5-dioxopyrrolidin-1-carboxylat (**165**)



Schema 146: Synthese der Tetramsäure **165**.

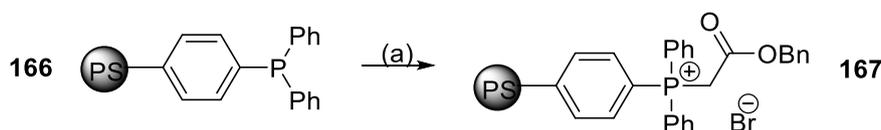
Reagenzien und Bedingungen: (a) Meldrumsäure, DMAP, EDC · HCl, CH₂Cl₂, 0 °C, 18 h, 11%.

Eine Lösung der Boc-geschützten Aminosäure **168** (938 mg, 2.97 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ *abs.* (40.0 mL) wurde bei 0 °C mit Meldrumsäure (470 mg, 3.26 mmol, 1.10 Äquiv.), DMAP (507 mg, 4.15 mmol, 1.40 Äquiv.) und EDC · HCl (682 mg, 3.56 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 18 h wurde EtOAc zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung und 5% Zitronensäure gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (1:1 *n*Hexan/EtOAc → MeOH) aufgereinigt. Die Tetramsäure **165** wurde als fahlgelbes Öl (110 mg, 0.33 mmol, 11%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3369 (w), 2979 (w), 2938 (w), 1775 (m), 1705 (s), 1648 (w), 1623 (w), 1506 (m), 1457 (w), 1391 (m), 1381 (m), 1365 (m), 1325 (m), 1299 (m), 1271 (s), 1242 (s), 1157 (s), 1079 (m), 1055 (m), 1043 (m), 1016 (m), 987 (m), 972 (m), 913 (m), 871 (m), 776 (m), 729 (s), 647 (m), 596 (w), 578 (w), 560 (w); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, Boc-CH₃), 1.44 – 1.61 (m, 2H, 7-H), 1.79 – 2.00 (m, 2H, 6-H),

2.37 – 2.52 (m, 2H, 8-H), 3.52 – 3.63 (m, 1H, 4-H), 4.00 (dt, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 1H, 4-H), 4.18 – 4.30 (m, 1H, 2-H), 4.68 (dq, $J = 5.5, 1.4$ Hz, 2H, Alloc-CH₂), 5.23 (dq, $J = 10.5, 1.3$ Hz, 1H, Alloc-CH₂), 5.37 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, Alloc-CH₂), 5.39 – 5.48 (m, 1H, NH), 5.90 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H, Alloc-CH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.8 (C6), 26.3 (C7), 28.0 (Boc-CH₃), 40.3 (C8), 53.4 (C4), 60.2 (C2), 65.2 (Alloc-CH₂), 79.9 (Boc-C_q), 118.9 (Alloc-CH₂), 131.3 (Alloc-CH), 153.3 (Boc-C_q), 155.5 (Alloc-C_q), 171.2 (C5); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 363.15266
Gefunden: 363.15192 C₁₆H₂₄O₆N₂Na [M+Na]⁺.

7.2.2.34. Polymergebundenes Carbobenzyloxymethyltriphenylphosphoniumbromid (**167**)^[16]

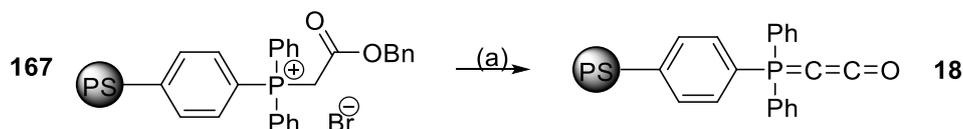


Schema 147: Synthese des polymergebundenen Benzylesters **167**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) Bromessigsäurebenzylester, THF *abs.*, RT, 16 h, 99%.

Es wurde Triphenylphosphinpolystyrol **166** (Beladungsgrad: 1.29 mmol/g, 3.00 g, 3.87 mmol, 1.00 Äquiv.) in einem Festphasenreaktor mit Fritte vorgelegt und 1.5 h in THF *abs.* (15.0 mL) gequollen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und eine Lösung von Bromessigsäurebenzylester (2.54 mL, 15.5 mmol, 4.00 Äquiv.) in THF *abs.* (17.5 mL) zugegeben und 18 h bei RT geschüttelt. Das Harz wurde filtriert, mit Lösungsmitteln gewaschen (3 x 8.00 mL THF *abs.*, 3 x 8.00 mL CH₂Cl₂ *abs.*, 3 x 8.00 mL Toluol *abs.*) und unter reduziertem Druck getrocknet. Der polymergebundene Benzylester **167** wurde als beiges Harz (99% bestimmt durch Massenzunahme) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3060 (w), 3024 (w), 2919 (w), 2851 (w), 1732 (m), 1600 (w), 1587 (w), 1493 (m), 1452 (m), 1437 (m), 1376 (w), 1302 (w), 1267 (w), 1180 (m), 1155 (m), 1111 (m), 1081 (w), 1071 (w), 1028 (w), 996 (w), 977 (w), 964 (w), 906 (w), 860 (w), 847 (w), 832 (w), 824 (w), 797 (w), 748 (s), 730 (s), 695 (s), 636 (m), 618 (m), 601 (m), 575 (m), 560 (s).

7.2.2.35. Polymergebundenes Ketenylidetriphenylphosphoran (18)^[16]

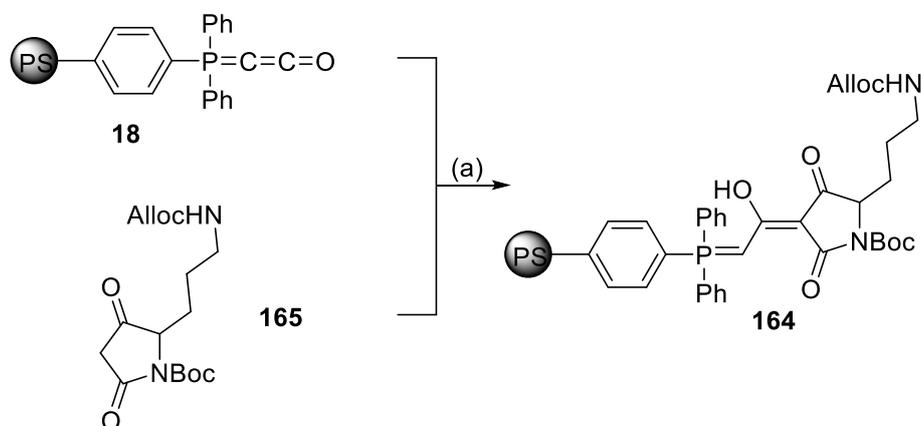


Schema 148: Synthese des polymergebundenen Ketenylidetriphenylphosphorans (**18**).
Reagenzien und Bedingungen: (a) LiHMDS, THF *abs.*, RT, 18 h, 98%.

Es wurde der polymergebundene Ester **167** (4.50 g, 3.44 mmol, 1.00 Äquiv.) mit Benzol *abs.* (5.00 mL) und THF *abs.* (5.00 mL) gewaschen und mit einer LiHMDS-Lösung (1M in THF, 8.60 mL, 8.60 mmol, 2.50 Äquiv.) in Benzol *abs.* (5.00 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei RT geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Harz mit Lösungsmitteln gewaschen (3 x 7.00 mL Toluol *abs.*, 3 x 7.00 mL Benzol *abs.*, 3 x 7.00 mL THF *abs.*, 3 x 7.00 mL CH₂Cl₂ *abs.*). Anschließend wurde das Harz unter reduziertem Druck getrocknet. Das polymergebundene Ylid **18** wurde als gelbes Harz (98% bestimmt durch Massenzunahme) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3677 (w), 3350 (w), 3085 (w), 3060 (w), 3026 (w), 2924 (w), 2851 (w), 2093 (m), 1601 (m), 1493 (m), 1480 (w), 1452 (m), 1437 (m), 1406 (w), 1379 (w), 1333 (w), 1310 (w), 1182 (w), 1108 (m), 1052 (m), 1028 (m), 997 (w), 958 (w), 906 (w), 830 (w), 747 (m), 733 (m), 718 (m), 696 (s), 679 (s), 613 (m), 586 (s), 564 (s).

7.2.2.36. Polymergebundene Tetramsäure (164)

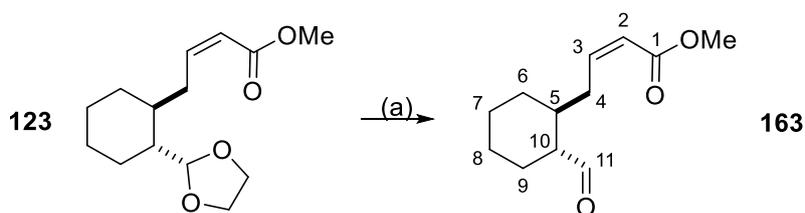


Schema 149: Synthese der polymergebundenen Tetramsäure **164**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) THF *abs.*, RT, 16 h, 90%.

Es wurde polymergebundenes Ketenylidetriphenylphosphan **18** (815 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (10.0 mL) vorgelegt und 30 min geschüttelt. Anschließend wurde die Tetramsäure **165** (340 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und 16 h bei RT geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Harz mit Lösungsmitteln gewaschen (3 x 5.00 mL THF *abs.*, 3 x 5.00 mL CH₂Cl₂ *abs.*). Anschließend wurde das Harz unter reduziertem Druck getrocknet. Die polymergebundene Tetramsäure **164** wurde als oranges Harz (90% bestimmt durch Massenzunahme) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3304 (w), 3288 (w), 3060 (w), 3024 (w), 2925 (w), 1721 (m), 1643 (m), 1574 (m), 1493 (m), 1452 (m), 1438 (m), 1365 (m), 1338 (m), 1302 (m), 1249 (m), 1156 (m), 1102 (m), 1064 (m), 1028 (m), 997 (m), 905 (m), 848 (m), 748 (s), 697 (s), 619 (m), 573 (m), 565 (m), 557 (m).

7.2.2.37. (Z)-Methyl-4-(2-formylcyclohexyl)but-2-enoat (**163**)



Schema 150: Synthese des Aldehyds **163**.

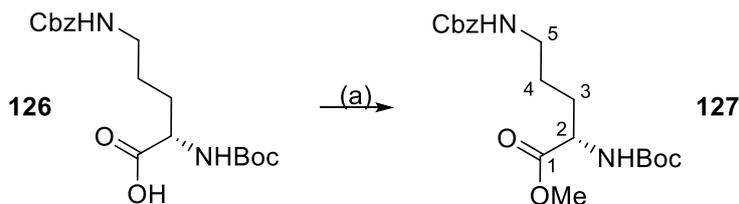
Reagenzien und Bedingungen: (a) I₂, Aceton *p.a.*, RT, 42 h, quant.;

Eine Lösung des Dioxolans **123** (508 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton *p.a.* (10.0 mL) wurde mit I₂ (100 mg, 0.40 mmol, 0.20 Äquiv.) versetzt. Nach 42 h wurde CH₂Cl₂ zugegeben und die organische Phase mit 5% Na₂S₂O₃, H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Aldehyd **163** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl (420 mg, 2.00 mmol, quant.) erhalten.

R_f(SiO₂): 0.55 (9:1 *n*Hexan/EtOAc); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3426 (w), 2930 (m), 2856 (w), 2711 (w), 1718 (s), 1645 (m), 1606 (w), 1595 (w), 1502 (w), 1472 (w), 1439 (m), 1408 (w), 1360 (w), 1266 (m), 1203 (s), 1172 (s), 1137 (m), 1094 (w), 1070 (w), 1032 (w), 998 (w), 916 (w), 888 (w), 826 (m), 814 (m), 756 (m), 732 (s), 693 (m), 648 (w), 621 (w), 601 (w), 586 (w), 575 (w), 568 (w); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 – 2.05 (m, 10H, 5-H/6-H/7-H/8-H/9-H/10-H), 2.44 – 2.60 (m, 2H, 4-H), 3.56 (s, 3H, OMe-CH₃), 5.71 (dt, 1H, *J* = 11.5, 1.6 Hz, 2-H), 6.10 (ddd, 1H, *J* = 11.5, 8.3, 7.2 Hz, 3-H), 9.47 (d,

^1H , $J = 3.2$ Hz, 11-H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.4 (C7), 24.7 (C6), 25.7 (C8), 30.3 (C4), 33.4 (C5), 36.4 (C9), 50.8 (OMe- CH_3), 54.7 (C10), 119.7 (C2), 147.8 (C3), 166.4 (C1), 204.7 (C11).

7.2.2.38. Methyl-(S)-5-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoat (**127**)

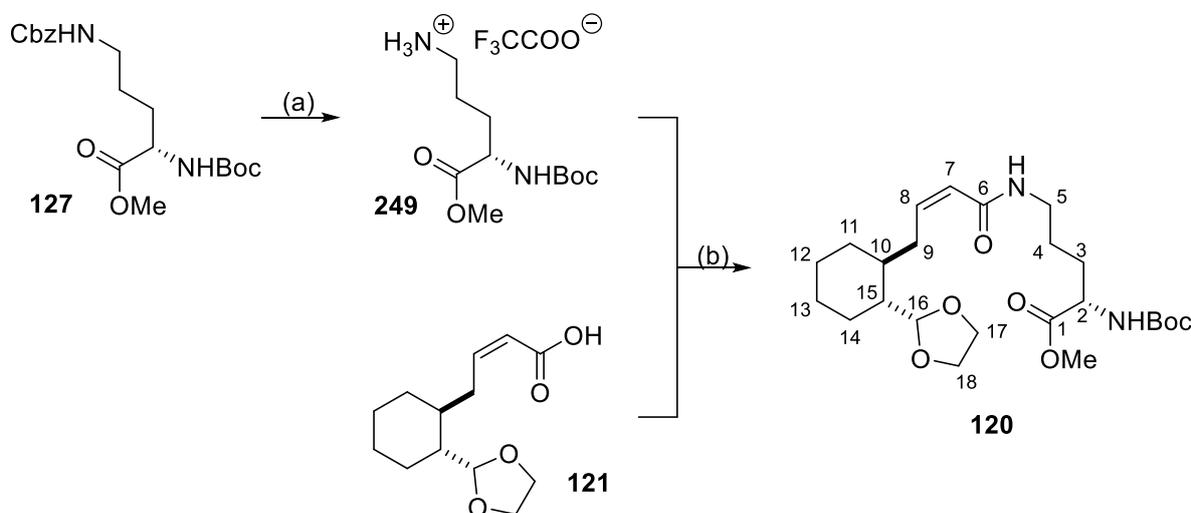


Schema 151: Synthese des Esters **127**.
Reagenzien und Bedingungen: (a) Cs_2CO_3 , MeI, DMF, RT, 24 h, quant.;

Eine Lösung des doppelt geschützten Ornithins **126** (4.00 g, 10.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF (40.0 mL) wurde mit Cs_2CO_3 (5.34 g, 16.4 mmol, 1.50 Äquiv.) und MeI (0.83 mL, 13.2 mmol, 1.21 Äquiv.) versetzt. Nach 24 h wurde EtOAc zugegeben und die organische Phase mit H_2O , 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:4) aufgereinigt. Der Ester **127** wurde als farbloses Öl (4.15 g, 10.9 mmol, quant.) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.73 (*n*Hexan/EtOAc 1:4); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3340 (w), 3065 (w), 3034 (w), 2976 (w), 2953 (w), 2872 (w), 1693 (s), 1516 (s), 1454 (m), 1440 (m), 1392 (w), 1366 (m), 1245 (s), 1216 (s), 1158 (s), 1081 (m), 1046 (m), 1023 (m), 912 (w), 865 (w), 776 (m), 734 (s), 697 (s), 593 (m), 573 (m), 557 (m); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.40 (s, 9H, Boc- CH_3), 1.45 – 1.86 (m, 4H, 3-H/4-H), 3.16 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz, 5-H), 3.68 (s, 3H, OMe- CH_3), 4.18 – 4.33 (m, 1H, 2-H), 5.06 (s, 2H, Cbz- CH_2), 5.11 – 5.19 (m, 1H, NH), 7.27 – 7.35 (m, 5H, Cbz-CH); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 26.0 (C4), 28.3 (Boc- CH_3), 29.9 (C3), 40.5 (C5), 52.3 (OMe- CH_3), 53.1 (C2), 66.6 (Cbz- CH_2), 79.9 (Boc- C_q), 128.0 (Cbz-CH), 128.1 (Cbz-CH), 128.5 (Cbz-CH), 136.6 (Cbz- C_q), 155.4 (Cbz- C_q), 156.5 (Boc- C_q), 173.1 (C1).

7.2.2.39. Methyl-(S)-5-((Z)-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)cyclohexyl)but-2-enamido)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoat (**120**)



Schema 152: Synthese des α,β -ungesättigten Amids **120**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Pd/C (10 Massenprozent), TFA, H₂, EtOH, RT, 30 min, 99%; (b) DIPEA, HBTU, DMF *abs.*, 0 °C, 24 h, 92%.

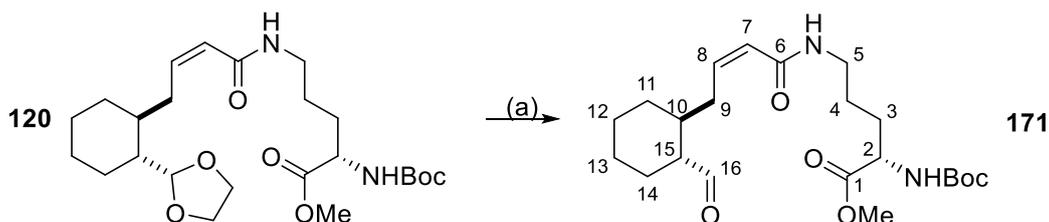
Eine Lösung des Esters **127** (2.44 g, 6.42 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOH (30.0 mL) wurde mit Pd/C (122 mg, 10 Massenprozent) und TFA (0.60 mL, 7.70 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min unter H₂-Atmosphäre wurde über Celite® filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das TFA-Salz **249** wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloser Feststoff (2.29 g, 6.36 mmol, 99%) erhalten.

Eine Lösung von Säure **121** (688 mg, 2.86 mmol, 1.00 Äquiv.) in DMF *abs.* (30.0 mL) wurde bei 0 °C mit DIPEA (0.97 mL, 5.72 mmol, 2.00 Äquiv.) und HBTU (1.22 g, 3.15 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Nach 20 min wurde TFA-Salz **249** (1.03 g, 2.86 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und 24 h bei RT gerührt. Es wurde mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) aufgereinigt. Das α,β -ungesättigte Amid **120** wurde als farbloser Feststoff (1.24 g, 2.63 mmol, 92%) erhalten.

R_f(SiO₂): 0.50 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3322 (w), 2929 (w), 2861 (w), 2246 (w), 1743 (w), 1705 (m), 1661 (w), 1632 (w), 1521 (m), 1451 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1244 (m), 1216 (m), 1158 (m), 1120 (w), 1069 (w), 1049 (w), 1030 (w), 944 (w), 910 (m), 865 (w), 824 (w), 779 (w), 727 (s), 646 (m), 583 (w), 572 (w), 562 (w), 553 (w);

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.82 – 1.82 (m, 14H, 3-H/4-H/10-H/11-H/12-H/13-H/14-H/15-H), 1.35 (s, 9H, Boc- CH_3), 2.66 – 2.78 (m, 2H, 9-H), 3.22 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, 5-H), 3.65 (s, 3H, OMe- CH_3), 3.69 – 3.88 (m, 4H, 17-H/18-H), 4.13 – 4.26 (m, 1H, 2-H), 4.90 (d, 1.9 Hz, 1H, 16-H), 5.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 5.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, 8-H), 5.81 – 5.98 (m, 1H, 7-H), 6.10 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.6/25.3/25.7 (C11-13), 28.3 (Boc- CH_3), 31.9 (C4), 32.4 (C9), 38.3 (C5), 38.6 (C10), 44.3 (C15), 52.3 (OMe- CH_3), 53.2 (C2), 64.8/64.9 (C17/18), 79.9 (Boc- C_q), 104.9 (C8), 123.0 (C7), 144.0 (C16), 155.5 (Boc- C_q), 166.8 (C6), 173.0 (C1); LC-HRMS (ESI+) Berechnet: 491.27179 Gefunden: 491.27277 $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

7.2.2.40. (S)-Methyl-2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-((Z)-4-(2-formylcyclohexyl)but-2-enamido)pentanoat (171)



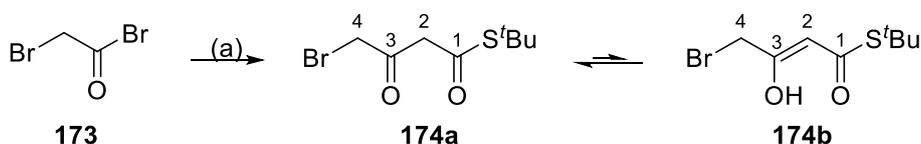
Schema 153: Synthese des Aldehyds **171**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) I_2 , Aceton *p.a.*, RT, 4 h, 70%.

Eine Lösung des α,β -ungesättigten Amids **120** (300 mg, 0.60 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton *p.a.* (20.0 mL) wurde mit I_2 (130 mg, 0.50 mmol, 0.83 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurde CH_2Cl_2 zugegeben und die organische Phase mit 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) aufgereinigt. Der Aldehyd **171** wurde als gelbes Öl (178 mg, 0.42 mmol, 70%) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.59 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3344 (w), 2930 (w), 2857 (w), 2247 (w), 1742 (m), 1714 (s), 1665 (m), 1632 (m), 1521 (m), 1449 (m), 1392 (w), 1366 (m), 1245 (m), 1215 (m), 1160 (s), 1050 (w), 1018 (w), 915 (m), 864 (w), 814 (w), 779 (w), 729 (s), 646 (m), 574 (m); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.95 – 2.10 (m, 23H, 3-H/4-H/10-H/11-H/12-H/13-H/14-H/15-H /Boc- CH_3), 2.51 – 2.62 (m, 2H, 9-H), 3.15 – 3.25 (m, 2H, 5-H), 3.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, NH), 3.63 (s, 3H, OMe- CH_3), 4.14 – 4.20 (m, 1H, 2-H), 5.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 5.68 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 7-H),

5.86 (dt, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 1H, 8-H), 9.52 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, 16-H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.6 (C12), 24.9 (C4), 25.5 (C11), 25.9 (C13), 28.2 (Boc- CH_3), 30.1 (C9), 30.6 (C3), 33.4 (C10), 36.7 (C14), 38.5 (C5), 53.1 (OMe- CH_3), 54.6 (C-2), 54.9 (C15), 79.8 (Boc- C_q), 123.9 (C7), 142.4 (C8), 155.5 (Boc- C_q), 166.4 (C6), 173.0 (C1), 205.4 (C16); LC-HRMS (ESI+) Berechnet: 447.24656 Gefunden: 477.24555 $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

7.2.2.41. S-tert-butyl-4-bromo-3-oxobutanthionat (**174**)^[45]



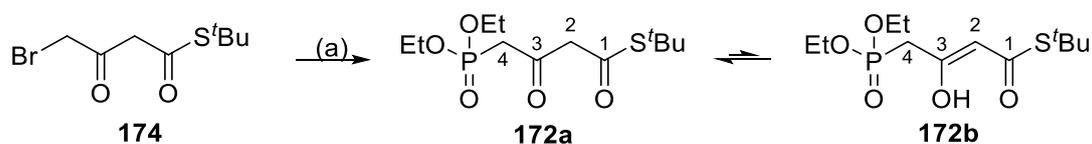
Schema 154: Synthese des β -Ketothioesters **174**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Meldrumsäure, $^t\text{BuSH}$, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, Benzol, ΔT , 3 h, 66%.

Eine Lösung von Meldrumsäure (5.76 g, 40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (60.0 mL) wurde bei 0°C mit Pyridin (6.46 mL, 80.0 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 5 min wurde Bromoacetyl bromid (**173**, 3.83 mL, 44.0 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Nach 30 min wurde das Eisbad entfernt. Nach weiteren 30 min bei RT wurde HBr (2M, 200 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10% NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und mit *tert*-Butanthiol (13.5 mL, 120 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Der β -Ketothioester **174** wurde als pinkes Öl (6.61 g, 26.0 mmol, 66%, **174a/174b** 2:1) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.69 (*n*Hexan/EtOAc 9:1); **174a**: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, $^t\text{Bu-CH}_3$), 3.82 (s, 2H, 4-H), 4.03 (s, 2H, 2-H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 29.7 ($^t\text{Bu-CH}_3$), 30.8 (C4), 49.6 ($^t\text{Bu-C}_q$), 55.1 (C2), 192.2 (C1), 196.9 (C3); **174b**: ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.50 (s, 9H, $^t\text{Bu-CH}_3$), 3.77 (s, 2H, 4-H), 5.57 (s, 1H, 2-H), 12.69 (s, 1H, OH); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 30.1 ($^t\text{Bu-CH}_3$), 34.4 (C4), 49.0 ($^t\text{Bu-C}_q$), 101.2 (C2), 167.5 (C1), 194.0 (C3).

7.2.2.42. (S)-tert-Butyl-4-(diethoxyphosphoryl)-3-oxobutanthioat (172)^[46]



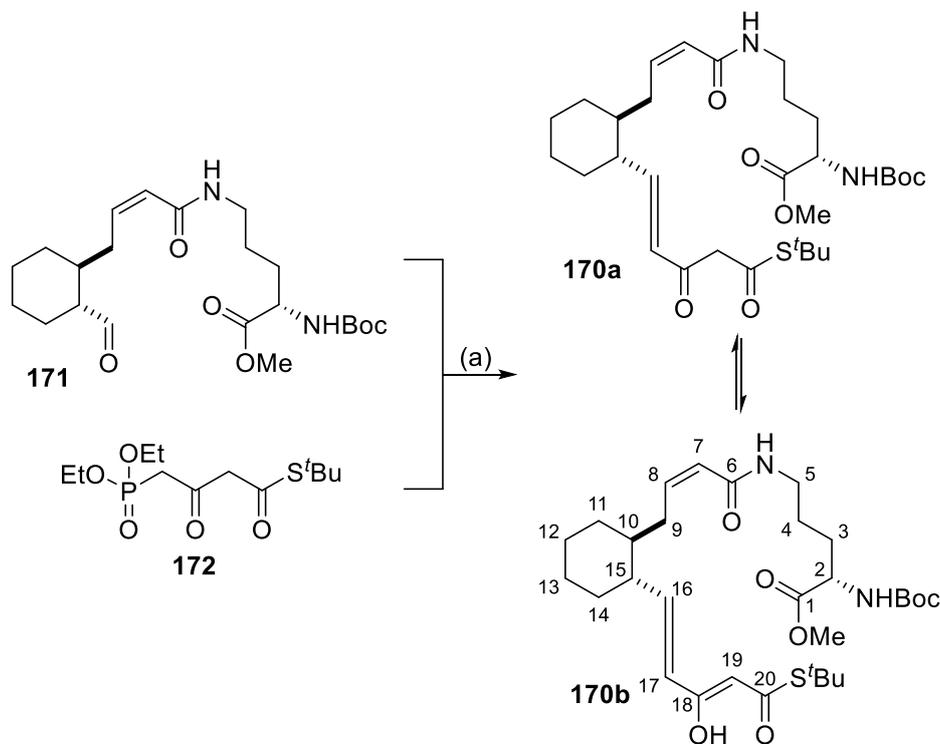
Schema 155: Synthese des Phosphonats **172**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Diethylphosphit, Na, NaH, THF *abs.*, RT, 16 h, 35%.

Eine Suspension von Natrium (222 mg, 9.70 mmol, 1.30 Äquiv.) in THF *abs.* (15.0 mL) wurde mit Diethylphosphit (1.14 mL, 8.95 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 4 h wurde eine Suspension von NaH (328 mg, 8.21 mmol, 1.10 Äquiv.) in THF *abs.* (10.0 mL) bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung des β -Ketothioesters **174** (1.89 g, 7.46 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (9.00 mL) versetzt und solange gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. Anschließend wurde die Diethylphosphit-Lösung zu der β -Ketothioester-Lösung gegeben. Es wurde mit Et₂O verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und H₂O gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:3) aufgereinigt. Das Phosphonat **172** wurde als gelbes Öl (800 mg, 2.58 mmol, 35%, **172a/172b** 4:1) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.31 (*n*Hexan/EtOAc 1:3); **172a**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 6H, OEt-CH₃), 1.43 (s, 9H, ^tBu-CH₃), 3.21 (d, J = 22.5 Hz, 2H, 4-H), 3.77 (s, 2H, 2-H), 4.04 – 4.16 (m, 4H, OEt-CH₂); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.4 (d, J = 6.0 Hz, OEt-CH₃), 29.7 (^tBu-CH₃), 30.1 (^tBu-C_q), 42.7 (d, J = 126.8 Hz, C4), 49.3 (^tBu-C_q), 58.6 (C2), 62.8 (d, J = 6.4 Hz, OEt-CH₂), 192.3 (C1), 196.4 (d, J = 1.8 Hz, C3); ³¹P-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.9; **172b**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 6H, OEt-CH₃), 1.47 (s, 9H, ^tBu-CH₃), 2.68 (d, J = 22.5 Hz, 2H, 4-H), 4.04 – 4.16 (m, 4H, OEt-CH₂), 5.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 2-H), 12.93 (s, 1H, OH); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.5 (d, J = 6.0 Hz, OEt-CH₃), 30.1 (^tBu-CH₃), 33.8 (d, J = 136.2 Hz, C4), 48.6 (^tBu-C_q), 62.7 (d, J = 6.4 Hz, OEt-CH₂), 102.2 (d, J = 7.9 Hz, C2), 192.3 (C1), 194.2 (d, J = 6.4 Hz, C3); ³¹P-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.7.

7.2.2.43. (S)-Methyl-2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-((Z)-4-(2-((E)-5-(tert-butylthio)-3,5-dioxopent-1-enyl)cyclohexyl)but-2-enamido)-pentanoat (170)



Schema 156: Synthese des β -Ketothioesters **170**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) NaH 60%, THF *abs.*, 0 °C, 16 h, 41%.

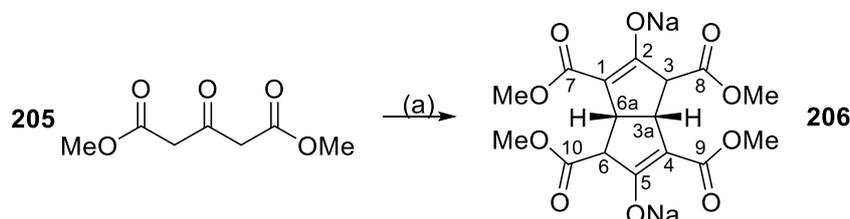
Eine Lösung von NaH (70.0 mg, 1.75 mmol, 3.30 Äquiv., 60% in Mineralöl) in THF *abs.* (10.0 mL) wurde bei 0 °C mit Phosphonat **172** (248 mg, 0.80 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Nach 1 h wurde eine Lösung des Aldehyds **171** (225 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (20.0 mL) zugegeben. Nach 16 h bei RT wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:2 + 5% MeOH → MeOH) aufgereinigt. Der β -Ketothioester **170** wurde als oranges Öl (120 mg, 0.22 mmol, 41%, **170a/170b** 1:1) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH 8:2); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3343 (w), 2968 (w), 2928 (w), 2857 (w), 2248 (w), 1693 (m), 1651 (m), 1583 (m), 1533 (m), 1478 (w), 1449 (m), 1392 (m), 1366 (m), 1328 (w), 1300 (w), 1242 (m), 1159 (s), 1076 (s), 1051 (m), 1024 (m), 977 (m), 945 (w), 909 (m), 857 (m), 840 (m), 817 (w), 771 (m), 728 (s), 674 (m), 646 (m),

601 (m), 584 (m), 571 (m), 562 (m); **170a**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.14 – 1.90 (m, 13H, 2-H/3-H/4-H/11-H/12-H/13-H/14-H), 1.41 (s, 9H, Boc- CH_3), 1.43/1.48 (s, 9H, $^t\text{Bu-CH}_3$), 2.40 – 2.70 (m, 4H, 9-H/10-H/15-H), 3.15 – 3.39 (m, 2H, 5-H), 4.04 – 4.18 (m, 2H, 19-H), 4.24 – 4.32 (m, 3H, OMe- CH_3), 5.69 – 5.96 (m, 1H, 7-H), 6.10 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.31 (d, 1H, NH), 6.45 – 6.56 (m, 1H, 8-H), 6.66 – 6.77 (m, 1H, 16-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.4/25.6/25.9 (C3-4/12), 28.4 (Boc- CH_3), 29.7/30.2 ($^t\text{Bu-CH}_3$), 32.4 (C13) 33.0 (C14), 34.0 (C9), 38.8 (C5), 41.9 (C10), 42.1 (C15), 47.3/47.4 (C2), 48.4/49.0 ($^t\text{Bu-C}_q$), 53.0 (OMe- CH_3), 63.2 (C19), 80.1 (Boc- C_q), 123.1/123.3 (C7), 129.3 (C17), 146.7 (C8), 154.9 (C16), 155.9 (Boc- C_q), 166.7 (C6), 167.2/167.4 (C1), 192.5/193.1 (C20), 196.5 (C18); **170b**: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.14 – 1.90 (m, 13H, 2-H/3-H/4-H/11-H/12-H/13-H/14-H), 1.41 (s, 9H, Boc- CH_3), 1.43/1.48 (s, 9H, $^t\text{Bu-CH}_3$), 2.40 – 2.70 (m, 4H, 9-H/10-H/15-H), 3.15 – 3.39 (m, 2H, 5-H), 4.24 – 4.32 (m, 3H, OMe- CH_3), 5.31 – 5.42 (m, 1H, 19-H), 5.65 (d, 1H, $J = 15.29$ Hz, 17-H), 5.69 – 5.96 (m, 2H, 7-H/16-H), 6.31 (d, 1H, NH), 6.45 – 6.56 (m, 1H, 8-H), 10.35 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.4/25.6/25.9 (C3-4/12), 28.4 (Boc- CH_3), 29.7/30.2 ($^t\text{Bu-CH}_3$), 32.4 (C13) 33.0 (C14), 34.0 (C9), 38.8 (C5), 41.9 (C10), 42.1 (C15), 47.3/47.4 (C2), 48.4/49.0 ($^t\text{Bu-C}_q$), 53.0 (OMe- CH_3), 80.1 (Boc- C_q), 100.7 (C19), 123.1/123.3 (C7), 124.1 (C17), 144.2 (C16), 146.7 (C8), 155.9 (Boc- C_q), 166.7 (C6), 167.2/167.4 (C1), 175.0 (C18), 192.5/193.1 (C20); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 581.32482 Gefunden: 581.32550 $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.3. Synthese eines 5/5/6-Carbozyklus des Discodermid-Typs

7.2.3.1. Natrium-1,3,4,6-tetrakis(methoxycarbonyl)-1,3a,4,6a-tetrahydropentalen-2,5-bis(olat) (**206**)^[48]



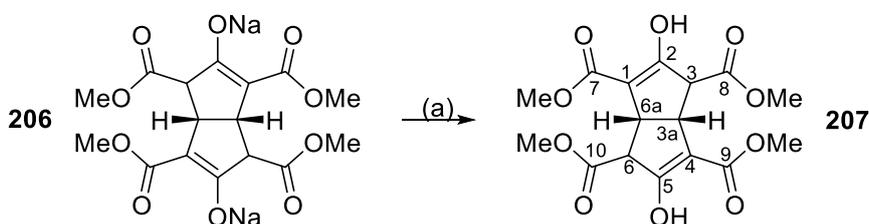
Schema 157: Synthese des Natriumsalzes **206**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaOH, Glyoxal, MeOH, 0 °C → ΔT, 18 h, 50%.

Eine Lösung von NaOH (3.20 g, 80.0 mmol, 1.81 Äquiv.) in MeOH *p.a.* (60.0 mL) wurde bei 0 °C mit dem Diester **205** (11.3 mL, 78.5 mmol, 1.77 Äquiv.) versetzt. Der entstandene farblose Feststoff wurde in der Siedehitze gelöst und anschließend mit Glyoxal (6.11 mL, 44.3 mmol, 1.00 Äquiv., 40 Massenprozent in H₂O) versetzt. Nach 18 h bei RT wurde der Feststoff abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Natrium-Salz **206** wurde ohne weitere Aufreinigung als beiger Feststoff (9.10 g, 22.2 mmol, 50%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3448 (w), 2999 (w), 2952 (w), 2917 (w), 2835 (w), 1734 (m), 1705 (m), 1654 (s), 1530 (s), 1436 (s), 1401 (m), 1328 (w), 1292 (s), 1270 (s), 1238 (s), 1182 (s), 1150 (s), 1138 (s), 1040 (s), 1023 (s), 1009 (s), 984 (m), 959 (w), 922 (m), 864 (m), 830 (w), 811 (w), 789 (m), 780 (m), 747 (w), 710 (s), 685 (w), 634 (w), 624 (w), 588 (w), 563 (w); ¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 3.22 – 3.25 (m, 2H, 3-H/6-H), 3.53 – 3.59 (m, 2H, 3a-H/6a-H), 3.57 (s, 6H, OMe-CH₃), 3.73 (s, 6H, OMe-CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): δ (ppm) = 44.2 (C3a/6a), 50.0/52.4 (OMe-CH₃), 63.8 (C3/6), 97.0 (C1/4), 169.6 (C7/9), 177.4 (C8/10), 182.4 (C2/5).

7.2.3.2. Tetramethyl-2,5-dihydroxy-1,3a,4,6a-tetrahydro-pentalen-1,3,4,6-tetracarboxylat (**207**)^[48]

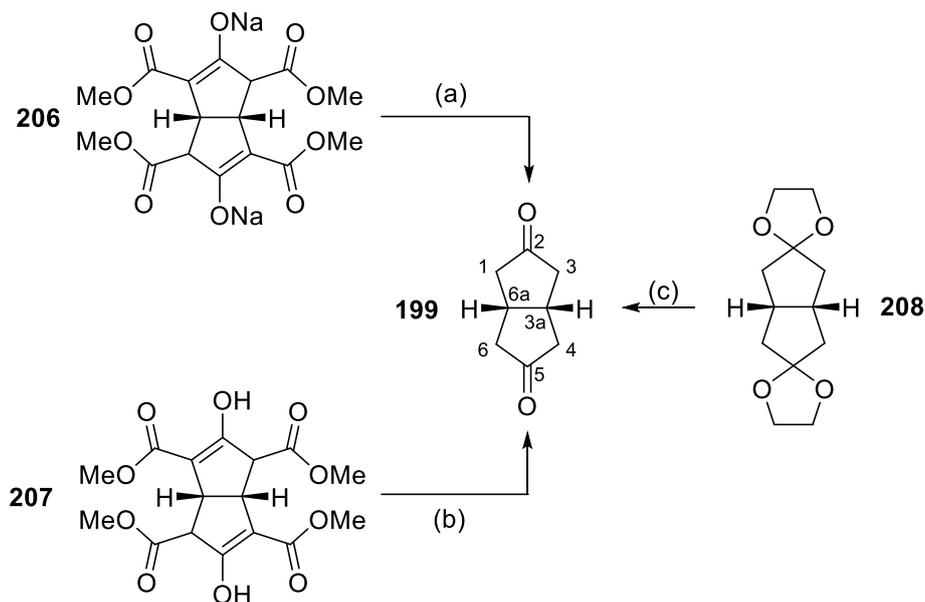


Schema 158: Synthese des Diols **207**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1M HCl, H₂O/CHCl₃, RT, 30 min, 87%.

Eine Lösung von Na-Salz **206** (9.10 g, 22.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in CHCl₃ (50.0 mL) und H₂O (40.0 mL) wurde mit HCl (1M, 50.0 mL, 50.0 mmol, 2.27 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurden die Phasen getrennt und wässrige Phase mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Umkristallisation (*n*Hexan/EtOAc 2:1) aufgereinigt. Der Diol **207** wurde als farbloser Feststoff (7.10 g, 19.2 mmol, 87%) erhalten.

Smp: 104 °C (Lit.^[48] Smp: 97-100 °C; IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3004 (w), 2957 (w), 1735 (s), 1669 (s), 1632 (m), 1445 (m), 1437 (m), 1373 (w), 1326 (m), 1242 (s), 1195 (s), 1151 (s), 1051 (m), 1023 (m), 987 (m), 960 (w), 935 (w), 842 (w), 788 (m), 761 (m), 733 (s), 702 (m), 590 (w), 561 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.62 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H, 3-H/6-H), 3.75 (s, 6H, OMe-CH₃), 3.77 (s, 6H, OMe-CH₃), 3.84 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H, 3a-H/6a-H), 10.31 (s, 2H, OH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 43.9 (C3a/6a), 51.8/52.8 (OMe-CH₃), 55.4 (3/6), 104.0 (C1/4), 169.3 (C7/9), 170.8 (C8/10), 171.0 (C2/5).

7.2.3.3. Tetrahydropentalen-2,5(1*H*,3*H*)-dion (**199**)^[48]Schema 159: Synthese des Diketons **199**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) 1M HCl, AcOH, ΔT , 3 h, 76%; (b) 1M HCl, AcOH, ΔT , 2.5 h, 64%; (c) *p*TosOH · H₂O, Aceton, ΔT , 3 h, 95%.

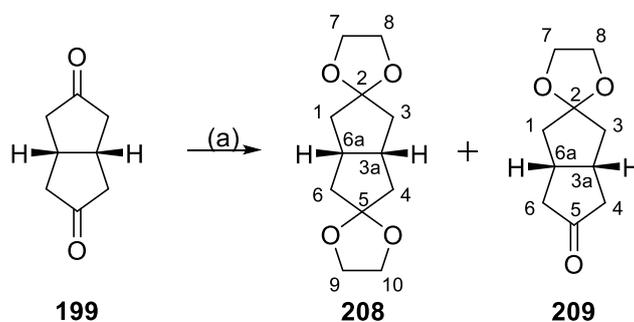
Eine Lösung des Na-Salzes **206** (79.2 g, 0.19 mol, 1.00 Äquiv.) in 1M HCl (469 mL) wurde mit Eisessig (100 mL) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Das Diketon **199** wurde als fahlgelber, kristalliner Feststoff (16.0 g, 0.14 mol, 76%) erhalten.

Eine Lösung des Diols **207** (7.10 g, 19.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1M HCl (41.6 mL) wurde mit Eisessig (4.50 mL) versetzt und 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Toluol codestilliert. Der Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Umkristallisation (MeOH) aufgereinigt. Das Diketon **199** wurde als fahlgelber, kristalliner Feststoff (1.70 g, 12.3 mmol, 64%) erhalten.

Eine Lösung von Dioxolan **208** (3.92 g, 17.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton *p.a.* (40.0 mL) wurde mit *p*TosOH · H₂O (660 mg, 3.74 mmol, 0.20 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 7:3) aufgereinigt. Das Diketon **199** wurde als fahlgelber, kristalliner Feststoff (2.28 g, 16.5 mmol, 95%) erhalten.

Smp: 85 °C (Lit.^[69] Smp: 82-84 °C); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3445 (w), 2956 (w), 2917 (w), 2898 (w), 1721 (s), 1628 (m), 1592 (w), 1490 (w), 1437 (w), 1401 (m), 1341 (w), 1293 (m), 1256 (m), 1234 (m), 1208 (w), 1179 (m), 1146 (m), 1114 (m), 1046 (w), 955 (w), 941 (w), 915 (w), 834 (w), 792 (m), 729 (w), 692 (w), 661 (w), 613 (m), 571 (w), 562 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.12 (dd, *J* = 19.6, 5.3 Hz, 4H, 1-H/3-H/4-H/6-H), 2.55 (dd, *J* = 19.6, 8.7 Hz, 4H, 1-H/3-H/4-H/6-H), 2.97 – 3.07 (m, 2H, 3a-H/6a-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 36.3 (3a/6a), 43.4 (1/3/4/6), 218.0 (2/5).

7.2.3.4. Tetrahydro-1'H,3'H-dispiro[[1,3]dioxolan-2,2'-pentalen-5',2''-[1,3]dioxolan] (**208**) und Tetrahydro-1H-spiro[pentalen-2,2'-[1,3]dioxolan]-5(3H)-on (**209**)



Schema 160: Synthese der Dioxolane **208** und **209**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) *p*TosOH · H₂O, Ethylenglykol, Toluol, ΔT , 18 h, **199**: 19%, **209**: 67%, **208**: 18%.

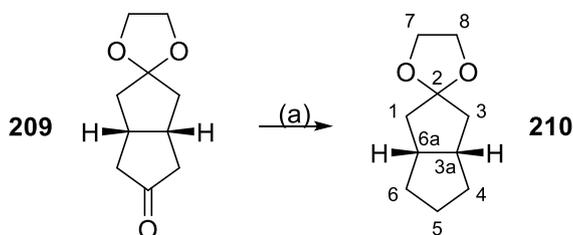
Analog zur Lit.^[70] wurde eine Lösung von Diketon **199** (24.2 g, 175 mmol, 1.00 Äquiv.) in Toluol (500 mL) mit *p*TosOH · H₂O (3.29 g, 17.5 mmol, 0.10 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde bei 111 °C Ethylenglykol (8.23 mL, 158 mmol, 0.90 Äquiv.) in vier Portionen über 8 h zugegeben. Nach 18 h am Wasserabscheider wurde die Reaktionslösung mit 1M NaOH und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels

Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 9:1 → 7:3) aufgereinigt. Es wurde ungeschütztes Edukt **199** als fahlgelber, kristalliner Feststoff (4.13 g, 29.9 mmol, 19%), einfach geschütztes Diketon **209** als farbloses Öl (19.0 g, 104 mmol, 67%) und doppelt geschütztes Diketon **208** als farbloser, kristalliner Feststoff (6.31 g, 28.0 mmol, 18%) erhalten.

209: $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.44 (*n*Hexan/EtOAc 7:3); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2958 (w), 2887 (w), 1735 (s), 1591 (w), 1490 (w), 1434 (w), 1404 (w), 1343 (w), 1326 (m), 1291 (m), 1277 (m), 1244 (w), 1209 (m), 1185 (m), 1161 (m), 1113 (s), 1048 (m), 1018 (s), 983 (m), 945 (s), 895 (m), 842 (w), 796 (m), 768 (m), 730 (m), 691 (m), 648 (w), 616 (m), 584 (w), 568 (w); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.61 (dd, J = 13.8, 4.1 Hz, 2H, 1-H/3-H), 2.02 – 2.12 (m, 4H, 1-H/3-H/4-H/6-H), 2.36 (dd, J = 19.4, 8.1 Hz, 2H, 4-H/6-H), 2.66 – 2.77 (m, 2H, 3a-H/6a-H), 3.78 (s, 4H, 7-H/8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 37.0 (C3a/6a), 41.4 (C1/3), 44.2 (C4/6), 63.9/64.6 (C7/8), 118.6 (C2), C5 außerhalb des Messbereichs.

208: $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.60 (*n*Hexan/EtOAc 7:3); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2966 (m), 2934 (m), 2873 (m), 1735 (w), 1477 (w), 1445 (w), 1430 (m), 1348 (w), 1309 (s), 1262 (m), 1234 (m), 1209 (m), 1180 (m), 1108 (s), 1044 (s), 1015 (s), 983 (s), 944 (s), 894 (m), 879 (s), 804 (m), 783 (m), 733 (m), 718 (m), 650 (m), 618 (s); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.66 (dd, J = 13.2, 6.1 Hz, 4H, 1-H/3-H/4-H/6-H), 1.89 – 1.95 (m, 4H, 1-H/3-H/4-H/6-H), 2.50 – 2.60 (m, 2H, 3a-H/6a-H), 3.82 – 3.85 (m, 8H, 7-H/8-H/9-H/10-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 37.0 (C3a/6a), 41.4 (C1/3/4/6), 63.9 (C7-10), 64.6 (C7-10), 118.6 (C2/5).

7.2.3.5. Hexahydro-1*H*-spiro[pentalen-2,2'-[1,3]dioxolan] (**210**)



Schema 161: Synthese des Dioxolans **210**.

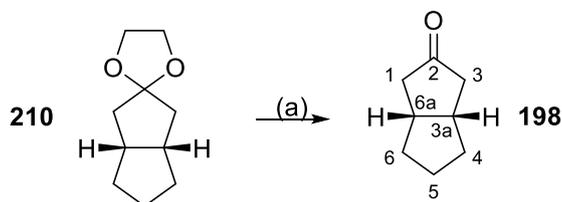
Reagenzien und Bedingungen: (a) NaOH, $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Diethylenglykol, ΔT , 18 h, 60%.

Analog zur Lit.^[70] wurde eine Lösung von Dioxolan **209** (180 mg, 0.99 mmol, 1.00 Äquiv.) in Diethylenglykol (20.0 mL) mit NaOH (292 mg, 7.30 mmol, 7.37 Äquiv.)

und Hydrazinhydrat (0.48 mL) versetzt und 2 h bei 136 °C gerührt. Anschließend wurde 18 h bei 200 °C am Wasserabscheider erhitzt. Es wurde H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Das Dioxolan **210** wurde als farbloses Öl (100 mg, 0.59 mmol, 60%) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.41 (*n*Hexan/EtOAc 9:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 2940 (w), 2864 (w), 1470 (w), 1449 (w), 1431 (w), 1331 (m), 1302 (w), 1277 (w), 1241 (m), 1203 (w), 1124 (m), 1100 (s), 1025 (s), 992 (m), 978 (m), 945 (m), 903 (w), 886 (w), 847 (w), 795 (w), 724 (w), 715 (w), 681 (w), 605 (w), 571 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.33 – 1.41 (m, 2H, 4-H/6-H), 1.42 – 1.56 (m, 3H, 1-H/3-H/5-H), 1.58 – 1.69 (m, 3H, 4-H/5-H/6-H), 1.92 – 1.99 (m, 2H, 1-H/3-H), 2.44 – 2.53 (m, 2H, 3a-H/6a-H), 3.84 – 3.91 (m, 4H, 7-H/8-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.6 (C5), 33.6 (C4/6), 40.0 (C3a/6a), 41.9 (C1/3), 64.0/64.7 (C7/8), 118.9 (C2).

7.2.3.6. Hexahydropentalen-2(1*H*)-on (**198**)



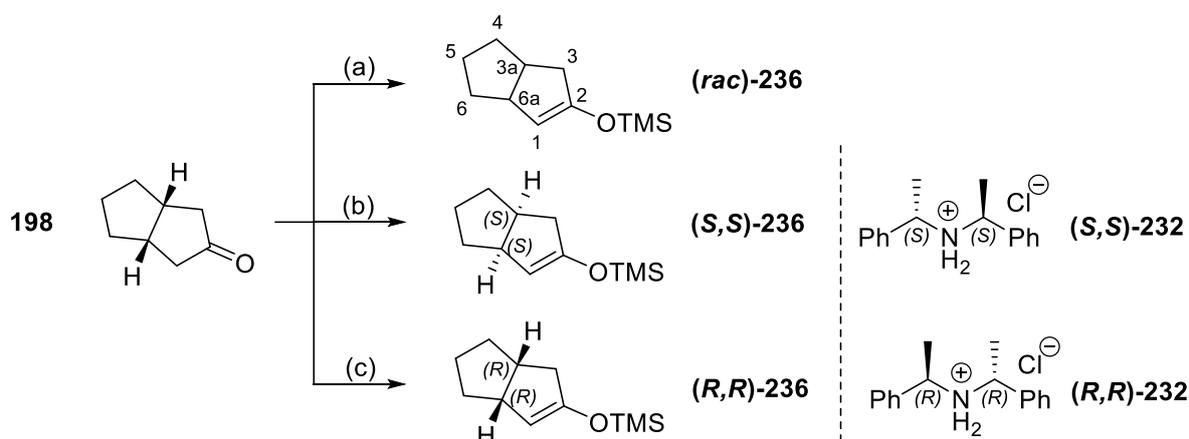
Schema 162: Synthese des Monoketons **198**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) *p*TosOH · H₂O, Aceton, ΔT , 3 h, quant.;

Analog zur Lit.^[70] wurde eine Lösung des Dioxolans **210** (180 mg, 1.07 mmol, 1.00 Äquiv.) in Aceton *p.a.* (5.00 mL) mit *p*TosOH · H₂O (20.0 mg, 0.11 mmol, 0.10 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Das Keton **198** wurde als gelbes Öl (133 mg, 1.07 mmol, quant.) erhalten; $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.45 (*n*Hexan/EtOAc 9:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 2946 (m), 2866 (w), 1735 (s), 1470 (w), 1450 (w), 1404 (m), 1310 (w), 1279 (w), 1241 (w), 1163 (m), 1041 (w), 945 (w), 913 (w), 898 (w), 800 (w), 659 (w), 605 (w), 578 (w), 555 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 – 1.38 (m, 2H, 4-H/6-H), 1.52 – 1.62 (m, 1H, 5-H), 1.64 – 1.74 (m, 1H, 5-H), 1.84 – 1.92 (m, 2H,

4-H/6-H), 1.95 (dd, $J = 19.2, 4.1$ Hz, 2H, 1-H/3-H), 2.37 – 2.45 (m, 2H, 1-H/3-H), 2.59 – 2.69 (m, 2H, 3a-H/6a-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.5 (C5), 33.4 (C4/6), 39.6 (C3a/6a), 44.7 (C1/3), C2 außerhalb des Messbereichs; LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 125.09609 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Gefunden: 125.09623.

7.2.3.7. ((1,3a,4,5,6,6a-Hexahydropentalen-2-yl)oxy)trimethylsilan (**236**)



Schema 163: Synthese der Silylenoether **236**.

Reagenzien und Bedingungen: a) DIPA, $n\text{BuLi}$, TMSCl , THF abs. , -78°C , 30 min, quant.; (b/c) **(S,S)-232** bzw. **(R,R)-232**, HMPA , $n\text{BuLi}$, TMSCl , THF abs. , -40°C , 48 h, 55% (82% brsm).

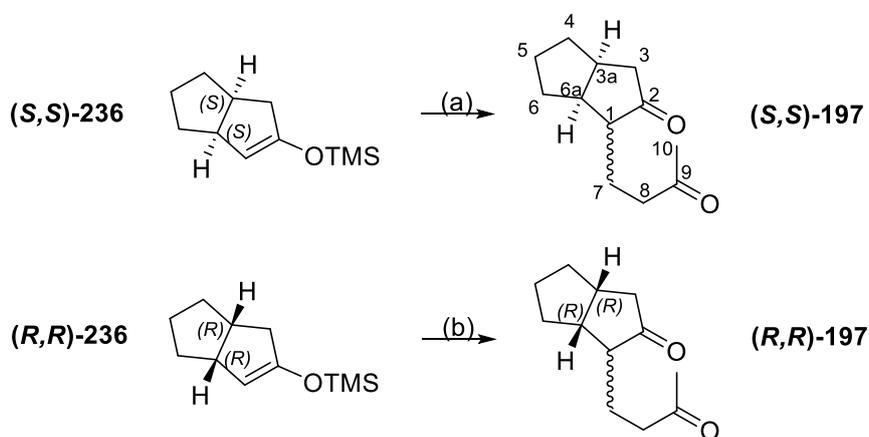
(rac)-236: Eine Lösung von DIPA (0.13 mL, 0.89 mmol, 1.10 Äquiv.) in THF abs. (1.00 mL) wurde bei -78°C mit $n\text{BuLi}$ (0.36 mL, 2.50 M in Hexan, 0.89 mmol, 1.10 Äquiv.) und einer Lösung des Ketons **198** (100 mg, 0.81 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF abs. (1.00 mL) versetzt. Nach 30 min wurde TMSCl (0.22 mL, 1.74 mmol, 2.15 Äquiv.) zugegeben. Es wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Silylenoether **(rac)-236** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl (159 mg, 0.81 mmol, quant.) erhalten.

(R,R)-236 bzw. **(S,S)-236**: Analog zur Lit.^[50] wurde eine Lösung von **232** (654 mg, 2.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF abs. (10.0 mL) bei -78°C mit $n\text{BuLi}$ (2.00 mL, 5.00 mmol, 2.00 Äquiv., 2.50 M in Hexan) und HMPA (0.88 mL, 5.00 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Nach 1 h bei RT wurde TMSCl (1.30 mL, 12.8 mmol, 5.10 Äquiv.) und eine Lösung des Ketons **198** (250 mg, 2.00 mmol, 0.80 Äquiv.) in THF abs. (1.00 mL) bei -78°C zugegeben. Nach 48 h bei -40°C wurde NEt_3 und gesättigte

NaHCO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulen chromatographie (*n*Hexan/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Der Silylenolether **236** wurde als gelbes Öl (215 mg, 1.10 mmol, 55% (82% brsm)) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3060 (w), 2944 (m), 2907 (w), 2862 (w), 1645 (m), 1468 (w), 1447 (w), 1414 (w), 1343 (m), 1323 (m), 1298 (w), 1282 (w), 1251 (s), 1220 (s), 1190 (w), 1167 (w), 1146 (w), 1122 (w), 1098 (w), 1027 (w), 989 (w), 974 (w), 926 (m), 898 (m), 868 (s), 839 (s), 787 (m), 751 (m), 690 (w), 626 (w), 586 (w); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.18 (s, 9H, TMS-CH₃), 1.29 – 1.40 (m, 2H, 3-H/6-H), 1.40 – 1.49 (m, 1H, 5-H), 1.49 – 1.63 (m, 2H, 3-H/5-H), 1.63 – 1.74 (m, 1H, 6-H), 1.88 – 1.94 (m, 1H, 4-H), 2.53 – 2.61 (m, 2H, 3a-H/4-H), 3.00 – 3.09 (m, 1H, 6a-H), 4.48 (m, 1H, 1-H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.1 (TMS-CH₃), 25.2 (C5), 33.5 (C3), 35.8 (C6), 38.2 (C3a), 42.0 (C4), 46.5 (C6a), 107.5 (C1), 153.3 (C2).

7.2.3.8. 1-(3-Oxobutyl)hexahydropentalen-2(1H)-on (**197**)



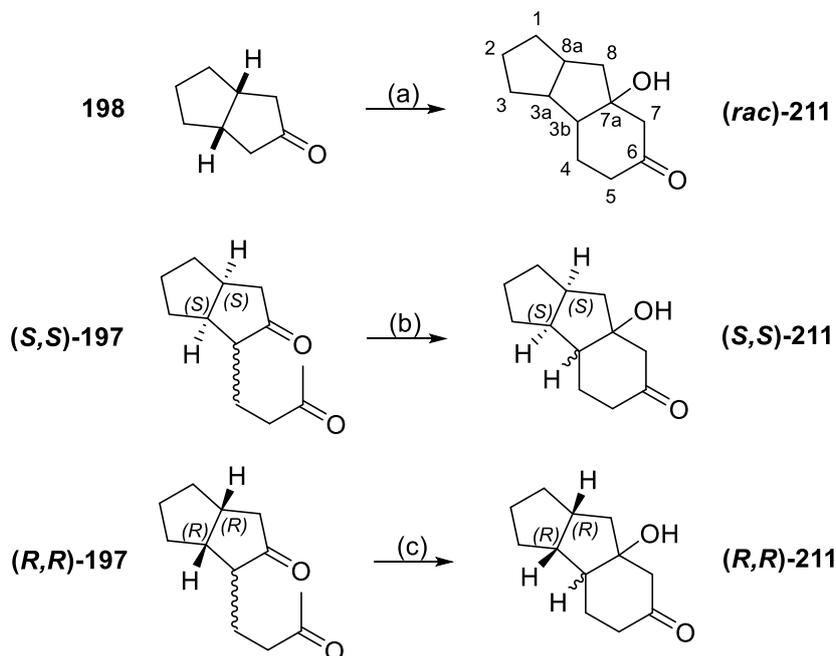
Schema 164: Synthese der Diketone **197**.

Reagenzien und Bedingungen: (a/b) Bu₂Sn(OTf)₂, CH₂Cl₂, -78 °C, 5 h, 17% (55% brsm).

(R,R)-197 bzw. (S,S)-197: Analog zur Lit.^[51] wurde eine Lösung des Silylenolethers **236** (105 mg, 0.53 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ *abs.* (5.00 mL) bei -78 °C mit Methylvinylketon (0.06 mL, 0.70 mmol, 1.30 Äquiv.) und Bu₂Sn(OTf)₂ (16.0 mg, 0.03 mmol, 0.05 Äquiv.) versetzt und 1 h bei -78 °C gerührt. Nach weiteren 4 h bei RT wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und

die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Das Diketon **197** wurde als gelbes Öl (17.0 mg, 0.09 mmol, 17%, (55% brsm)) erhalten. $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.68 (*n*Hexan/EtOAc 1:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3418 (w), 2929 (m), 2861 (m), 1730 (s), 1716 (s), 1449 (m), 1409 (m), 1365 (m), 1306 (m), 1282 (m), 1226 (w), 1166 (m), 1101 (w), 1074 (w), 1042 (w), 1018 (w), 973 (w), 900 (w), 841 (w), 806 (w), 724 (w); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.33 – 1.37 (m, 1H, 6-H), 1.48 – 1.54 (m, 1H, 4-H), 1.64 – 1.68 (m, 1H, 5-H), 1.68 – 1.73 (m, 1H, 7-H), 1.73 – 1.79 (m, 1H, 5-H), 1.81 – 1.86 (m, 1H, 7-H), 1.86 – 1.91 (m, 1H, 1-H), 1.91 – 1.97 (m, 2H, 4-H/6-H), 2.08 – 2.17 (m, 4H, 3-H/10-H), 2.26 – 2.31 (m, 1H, 3a-H), 2.44 – 2.51 (m, 1H, 3-H), 2.53 – 2.65 (m, 3H, 6a-H/8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.3 (C7), 25.8 (C5), 30.1 (C10), 32.9 (C4), 33.7 (C6), 37.6 (C6a), 41.1 (C8), 44.1 (C3), 46.6 (C3a), 53.3 (C1), 208.7 (C9), C2 außerhalb des Messbereichs.

7.2.3.9. 7a-Hydroxydecahydrocyclopenta[*a*]inden-6(1*H*)-on (**211**)



Schema 165: Synthese der Alkohole **211**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Methylvinylketon, KOH/EtOH, Et_2O , 0 °C, 2 h, 32%; (b/c) KOH, EtOH, Et_2O , 0 °C, 2 h, 80%.

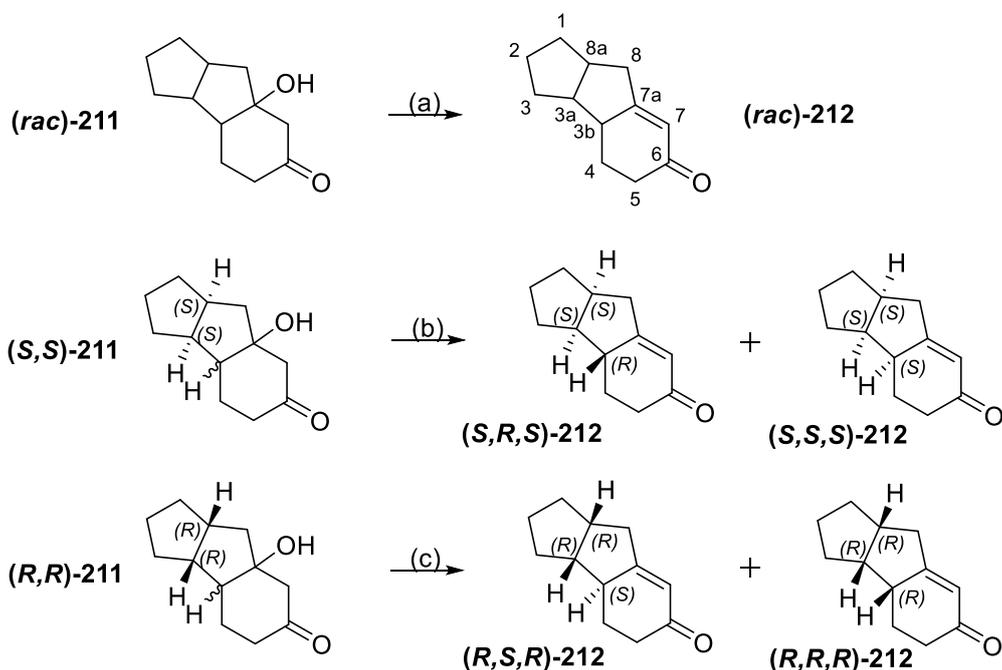
(rac)-211: Analog zur Lit.^[51] wurde eine Lösung des Ketons **198** (300 mg, 2.42 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et_2O *p.a.* (4.00 mL) bei 0 °C mit einer Lösung von KOH (53.0 mg, 0.97 mmol, 0.40 Äquiv.) in EtOH *p.a.* (2.00 mL) versetzt. Nach 30 min wurde eine Lösung von Methylvinylketon (0.23 mL, 2.81 mmol, 1.16 Äquiv.) in Et_2O (4.00 mL) über

1 h bei 0 °C zugetropft. Nach 1 h wurde H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Der Alkohol (**rac**)-**211** wurde als farbloser Feststoff (148 mg, 0.76 mmol, 32%) erhalten.

(R,R)-211 bzw. (S,S)-211: Analog zur Lit.^[51] wurde eine Lösung des Diketons **197** (5.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et₂O *p.a.* (0.40 mL) bei 0 °C mit einer Lösung von KOH (0.65 mg, 0.01 mmol, 0.40 Äquiv.) in EtOH *p.a.* (0.20 mL) versetzt. Nach 2 h bei RT wurde H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Der Alkohol **211** wurde als farbloser Feststoff (4.00 mg, 0.02 mmol, 80%) erhalten.

Smp: 93.3 °C; R_f(SiO₂): 0.42 (*n*Hexan/EtOAc 1:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3359 (m), 2966 (w), 2938 (m), 2900 (m), 2871 (m), 2859 (m), 1705 (s), 1466 (m), 1451 (m), 1440 (m), 1430 (m), 1408 (w), 1348 (m), 1329 (m), 1306 (m), 1291 (m), 1271 (m), 1247 (m), 1213 (m), 1184 (m), 1141 (m), 1104 (m), 1040 (m), 1013 (m), 990 (m), 966 (m), 936 (m), 893 (w), 852 (m), 802 (w), 758 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 – 1.37 (dd, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 1H, 8-H), 1.37 – 1.47 (m, 2H, 1-H/4-H), 1.47 – 1.62 (m, 5H, 1-H/2-H/3b-H/4-H), 1.79 – 1.88 (m, 1H, 3-H), 1.88 – 1.96 (dd, *J* = 12.6, 8.2 Hz, 1H, 8-H), 2.00 – 2.09 (m, 1H, 3-H), 2.12 – 2.19 (m, 1H, 5-H), 2.22 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 7-H), 2.32 – 2.43 (m, 3H, 3a-H/5-H/8a-H), 2.46 – 2.52 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 7-H), 3.09 (s, 1H, OH); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.1 (C3), 24.8 (C2), 32.1 (C4), 33.3 (C1), 36.1 (C5), 38.6 (C8a), 43.4 (C3a), 47.7 (C8), 49.3 (C3b), 49.6 (C7), 84.2 (C7a), 212.5 (C6); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 195.13796 Gefunden: 195.13830 C₁₂H₁₉O₂ [M+H]⁺.

7.2.3.10. 2,3,3a,3b,4,5,8,8a-Octahydrocyclopenta[a]inden-6(1H)-on (212)



Schema 166: Synthese der Enone **212**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a/b/c) *p*TosOH · H₂O, Benzol, ΔT, 3 h, 55%.

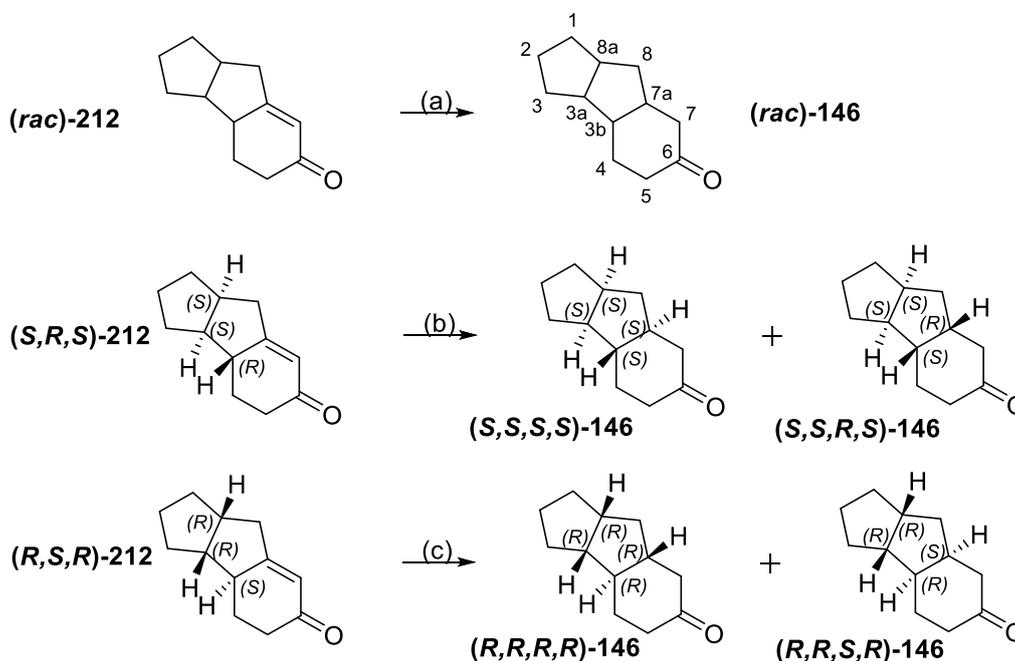
Eine Lösung des Alkohols **211** (265 mg, 1.36 mmol, 1.00 Äquiv.) in Benzol (20.0 mL) wurde mit *p*TosOH · H₂O (273 mg, 1.36 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt. Die Enone **212** wurden als gelbe Öle (**(S,R,S)-212** bzw. **(R,S,R)-212**: 63.0 mg, 0.26 mmol, 39%; **(S,S,S)-212** bzw. **(R,R,R)-212**: 20.0 mg, 0.11 mmol, 16%) erhalten.

(S,R,S)-212 bzw. **(R,S,R)-212**: $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.75 (*n*Hexan/EtOAc 1:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3303 (w), 2939 (m), 2862 (m), 1665 (s), 1467 (w), 1450 (w), 1421 (w), 1358 (m), 1319 (m), 1295 (w), 1266 (w), 1248 (w), 1225 (m), 1188 (m), 1150 (w), 1121 (w), 1040 (w), 1008 (w), 965 (w), 944 (w), 919 (w), 866 (m), 797 (w), 756 (w), 692 (w), 639 (w), 609 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 – 1.44 (m, 1H, 3-H), 1.54 – 1.63 (m, 2H, 1-H/4-H), 1.63 – 1.78 (m, 4H, 1-H/2-H/3-H), 2.10 – 2.17 (m, 1H, 3a-H), 2.19 – 2.30 (m, 4H, 3b-H/4-H/5-H/8-H), 2.39 – 2.45 (m, 1H, 5-H), 2.53 – 2.62 (m, 1H, 8a-H), 2.67 – 2.76 (dd, *J* = 8.7, 17.8 Hz, 1H, 8-H), 5.79 (s, 1H, 7-H); ¹³C-NMR (125 MHz,

CDCl₃: δ (ppm) = 25.7 (C2), 29.6 (C4), 32.1 (C1), 33.9 (C3), 37.6 (C5), 39.5 (C4), 41.7 (C8a), 47.6 (C3b), 50.3 (C3a), 121.3 (C7), 176.2 (C7a), 200.2 (C6).

(S,S,S)-212 bzw. (R,R,R)-212: $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.75 (*n*Hexan/EtOAc 1:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3317 (w), 2945 (m), 2866 (m), 1732 (m), 1663 (s), 1451 (m), 1420 (m), 1360 (m), 1321 (m), 1291 (w), 1250 (m), 1233 (m), 1194 (m), 1108 (w), 1057 (w), 1039 (w), 1014 (w), 962 (m), 943 (w), 922 (w), 875 (m), 812 (w), 746 (w), 628 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.10 – 1.17 (m, 1H, 3-H), 1.28 – 1.36 (m, 1H, 1-H), 1.43 – 1.52 (m, 1H, 2-H), 1.52 – 1.60 (m, 1H, 3-H), 1.60 – 1.69 (m, 1H, 2-H), 1.69 – 1.78 (m, 1H, 4-H), 1.90 – 1.98 (m, 1H, 1-H), 2.00 – 2.08 (m, 1H, 4-H), 2.08 – 2.18 (m, 1H, 8-H), 2.24 – 2.34 (m, 1H, 5-H), 2.39 – 2.47 (m, 1H, 5-H), 2.51 – 2.59 (m, 1H, 3a-H), 2.59 – 2.67 (m, 1H, 8a-H), 2.78 – 2.90 (m, 2H, 3b-H/8-H), 5.88 (m, 1H, 7-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.8 (C4), 26.1 (C2), 27.7 (C3), 33.6 (C1), 37.4 (C5), 39.9 (C8), 41.3 (C8a), 44.8 (C3b), 47.9 (C3a), 123.0 (C7), 175.5 (C7a), 200.3 (C6); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 177.12739 Gefunden: 177.12768 C₁₂H₁₇O [M+H]⁺.

7.2.3.11. Decahydrocyclopenta[*a*]inden-6(1*H*)-on (**146**)



Schema 167: Synthese der Trizyklen **146**.

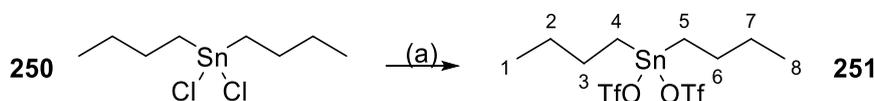
Reagenzien und Bedingungen: (a/b/c) Pd/C (10 Massenprozent), H₂, EtOAc, RT, 2 h, 50%.

Eine Lösung des Enons **212** (20.0 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (5.00 mL) wurde mit Pd/C (10.0 mg, 10 Massenprozent) versetzt. Nach 2 h unter H₂-Atmosphäre

wurde über Celite[®] filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Trizyklus **146** wurde als gelbes Öl erhalten (10.0 mg, 0.06 mmol, 50%).

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.73 (*n*Hexan/EtOAc 3:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3420 (w), 2933 (s), 2860 (m), 1710 (s), 1467 (w), 1451 (w), 1422 (w), 1362 (w), 1345 (w), 1314 (w), 1276 (w), 1261 (w), 1236 (w), 1190 (w), 1171 (w), 1138 (w), 1097 (w), 1076 (w), 1030 (w), 959 (w), 941 (w), 914 (w), 903 (w), 882 (w), 841 (w), 804 (w), 732 (w), 672 (w), 647 (w); **(S,S,S,S)-146** bzw. **(R,R,R,R)-146**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.20 – 1.34 (m, 2H, 1-H/3-H), 1.34 – 1.42 (m, 1H, 8-H), 1.42 – 1.51 (m, 1H, 2-H), 1.51 – 1.61 (m, 1H, 2-H), 1.61 – 1.70 (m, 1H, 8-H), 1.70 – 1.87 (m, 4H, 1-H/3-H/3b-H/4-H), 1.91 – 2.05 (m, 1H, 4-H), 2.20 – 2.29 (m, 2H, 5-H/7-H), 2.29 – 2.42 (m, 3H, 3a-H/5-H/7-H), 2.42 – 2.51 (m, 1H, 7a-H), 2.51 – 2.63 (m, 1H, 8a-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 26.4 (C2), 28.5 (C4), 33.3 (C1/3), 34.5 (C1/3), 38.7 (C8), 38.8 (C5/7), 41.4 (C7a), 41.5 (C8a), 43.1 (C5/7), 44.8 (C3b), 47.5 (C3a), 213.7 (C6); **(S,S,R,S)-146** bzw. **(R,R,S,R)-146**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.81 – 0.87 (m, 1H, 8-H), 1.15 – 1.21 (m, 1H, 3a-H), 1.21 – 1.27 (m, 1H, 4-H), 1.35 – 1.43 (m, 2H, 1-H/3-H), 1.44 – 1.63 (m, 5H, 1-H/2-H/3-H/8a-H), 1.97 – 2.06 (m, 2H, 3b-H/8-H), 2.06 – 2.16 (m, 2H, 4-H/7-H), 2.22 – 2.30 (m, 1H, 5-H), 2.35 – 2.41 (m, 1H, 5-H), 2.45 – 2.55 (m, 2H, 7-H/7a-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.3 (C2), 29.6 (C4), 31.3 (C1/3), 33.4 (C1/3), 40.4 (C8), 41.3 (C5), 43.3 (C7a), 47.0 (C8a), 47.5 (C7), 47.8 (C3b), 51.0 (C3a), 212.4 (C6); LC-HRMS (ESI+): Berechnet: 179.14304 Gefunden: 179.14321 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.2.3.12. Dibutylstannandiylobis(trifluoromethansulfonat) (**251**)^[71]



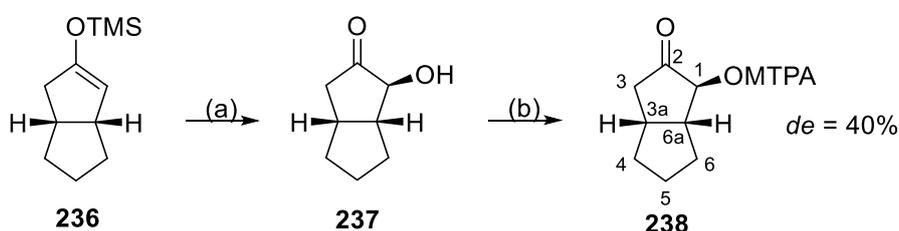
Schema 168: Synthese des Triflats **251**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Silbertriflat, EtOH, RT, 2 h, 70%.

Eine Lösung von Dibutylzinnchlorid (**250**, 75.0 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOH *p.a.* (2.50 mL) wurde mit Silbertriflat (130 mg, 0.51 mmol, 2.06 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurde das ausgefallene AgCl durch Filtration entfernt und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Triflat **251** wurde ohne weitere Aufreinigung als grauer Feststoff (96.0 mg, 0.18 mmol, 70%) erhalten.

IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3335 (w), 3216 (w), 2969 (w), 2938 (w), 2878 (w), 1645 (w), 1467 (w), 1421 (w), 1384 (w), 1276 (m), 1231 (s), 1212 (s), 1187 (s), 1089 (w), 1016 (s), 973 (w), 889 (w), 862 (w), 771 (w), 693 (m); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 1-H/8-H), 1.41 (sxt, J = 7.4 Hz, 4H, 2-H /7-H), 1.73 – 1.81 (m, 4H, 3-H/6-H), 2.05 – 2.12 (m, 4H, 4-H/5-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.3 (C1/8), 25.8 (C2/7), 26.4 (C3-6), 119.3 (q, J = 316.6 Hz, CF₃).

7.2.3.13. (1*S*,3*aR*,6*aR*)-2-Oxo-octahydro-pentalen-1-yl-(*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoat (**238**)



Schema 169: Synthese des Mosheresters **238**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5 h, 42%; (b) MTPACl, DMAP, CH₂Cl₂, Δ T, 1.5 h, quant.;

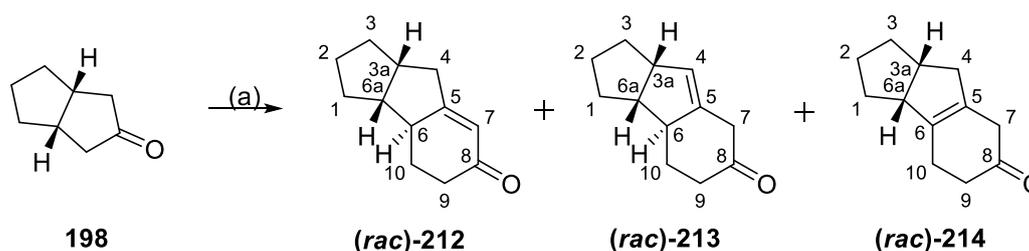
Analog zur Lit.^[50] wurde eine Lösung des Silylenolethers **236** (70.0 mg, 0.36 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ (2.50 mL) bei 0 °C mit *m*CPBA (92.0 mg, 0.41 mmol, 1.15 Äquiv.) versetzt. Nach 1.5 h wurde über Celite filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 8:2) aufgereinigt. Der Alkohol **237** wurde als farbloses Öl erhalten (21.0 mg, 0.15 mmol, 42%).

Eine Lösung des Alkohols **237** (21.0 mg, 0.15 mmol, 1.00 Äquiv.) in CH₂Cl₂ *abs.* (5.00 mL) wurde mit DMAP (44.0 mg, 0.36 mmol, 2.40 Äquiv.) und MTPACl (0.07 mL, 0.36 mmol, 2.40 Äquiv.) versetzt und 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1M HCl und gesättigter Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Ester **238** wurde als farbloses Öl (51.0 mg, 0.15 mmol, quant.) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.31 (*n*Hexan/EtOAc 9:1); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 – 1.48 (m, 1H, 6-H), 1.71 – 1.90 (m, 4H, 4-H/5-H), 1.98 – 2.03 (m, 1H, 6-H), 2.20 – 2.27 (m, 1H, 3-H), 2.53 – 2.63 (m, 2H, 3-H/3a-H), 2.65 – 2.75 (m, 1H, 6a-H), 3.41 (s, 3H, MTPA-CH₃), 5.15 – 5.21 (m, 1H, 1-H), 7.33 – 7.66 (m, 5H, MTPA-CH); ¹³C-NMR

(125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.6/25.7 (C5), 31.0/31.4 (C4), 34.0/34.1 (C6), 35.9 (C6a), 41.1/41.4 (C1), 43.9/44.4 (C3a), 56.0 (MTPA- CH_3), 81.0/81.7 (C3), 121.7/122.2 (MTPA- C_q), 124.0/124.5 (MTPA- CF_3), 127.0/127.6 (MTPA-CH), 128.6/128.8 (MTPA-CH), 129.8/130.2 (MTPA-CH), 130.8/131.3 (MTPA- C_q), 160.7/162.0 (MTPA- C_q), 211.3/212.3 (C2).

7.2.3.14. Octahydrocyclopenta[a]inden-6(1H)-on (**212-214**)



Schema 170: Synthese der Trizyklen **212-214**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Methylvinylketon, KOH/EtOH , Et_2O , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h, 38%.

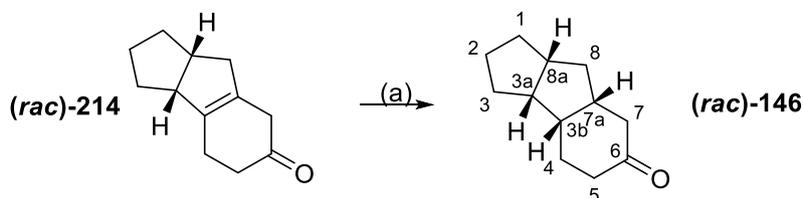
Eine Lösung des Ketons **198** (300 mg, 2.42 mmol, 1.00 Äquiv.) in Et_2O *p.a.* (4.00 mL) wurde bei -78°C mit einer Lösung von KOH (53.0 mg, 0.97 mmol, 0.40 Äquiv.) in EtOH *p.a.* (2.00 mL) und einer Lösung von Methylvinylketon (0.23 mL, 2.81 mmol, 1.16 Äquiv.) in Et_2O *p.a.* (1.00 mL) versetzt. Nach 6 h wurde das Eisbad entfernt und weitere 18 h bei RT gerührt. Es wurde H_2O zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/ EtOAc 5:1) aufgereinigt. Die Enone **212-214** wurden als gelbe Öle (**212**: 77.0 mg, 0.41 mmol, 17%; **213**: 43.0 mg, 0.24 mmol, 10%; **214**: 50.0 mg, 0.27 mmol, 11%) erhalten.

213: $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.75 (*n*Hexan/ EtOAc 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.20 – 1.24 (m, 1H, 10-H), 1.48 – 1.70 (m, 2H, 3-H), 1.96 – 2.03 (m, 2H, 6a-H/10-H), 2.02 – 2.09 (m, 2H, 6-H/9-H), 2.33 – 2.48 (m, 5H, 1-H/3a-H/7-H), 2.50 – 2.59 (m, 2H, 2-H), 2.69 – 2.76 (m, 1H, 9-H), 5.64 (s, 1H, 4-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.0 (C2), 28.9 (C10), 31.1 (C1/3), 31.8 (C1/3), 36.3 (C9), 36.7 (C7), 42.0 (C3a), 48.2 (C6), 50.8 (C6a), 121.4 (C4), 157.1 (C5), 199.5 (C8).

214: $R_f(\text{SiO}_2)$: 0.60 (*n*Hexan/ EtOAc 5:1); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2937 (s), 2861 (m), 1716 (s), 1682 (m), 1628 (w), 1575 (w), 1467 (w), 1448 (m), 1407 (w), 1378 (w), 1347 (w), 1331

(m), 1281 (m), 1237 (w), 1193 (m), 1156 (w), 1127 (m), 1102 (m), 1070 (w), 1042 (w), 1025 (m), 993 (w), 978 (m), 947 (w), 900 (w), 847 (w), 798 (w), 759 (w), 713 (w), 681 (w), 610 (w); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.27 – 1.32 (m, 1H, 1-H/3-H), 1.40 – 1.51 (m, 4H, 1-H/2-H/3-H/7-H/9-H), 1.55 – 1.61 (m, 1H, 1-H/3-H), 1.68 – 1.75 (m, 1H, 1-H/3-H), 1.86 – 1.98 (m, 2H, 7-H/9-H), 2.28 – 2.38 (m, 2H, 10-H), 2.45 – 2.51 (m, 1H, 4-H), 2.51 – 2.59 (m, 1H, 7-H/9-H), 2.69 – 2.74 (m, 1H, 3a-H), 2.96 – 3.02 (m, 1H, 6a-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.3 (C10), 25.7 (C2), 30.5 (C1/3), 35.6 (C1/3), 38.9 (C4), 40.7 (C3a), 40.8 (C7/9), 43.3 (C7/9), 52.7 (C6a), 131.5 (C5), 136.6 (C6), 211.5 (C8).

7.2.3.15. (*rac*)-Decahydrocyclopenta[*a*]inden-6(1*H*)-on (**146**)

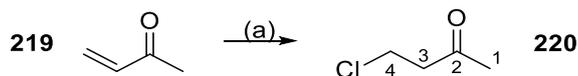


Schema 171: Synthese des Trizyklus **146**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) H_2 , Pd/C (10 Massenprozent), EtOAc, RT, 2 h, 60%.

Eine Lösung des Ketons **214** (50.0 mg, 0.17 mmol, 1.00 Äquiv.) in EtOAc (6.00 mL) wurde mit Pd/C (20.0 mg, 10 Massenprozent) versetzt. Nach 2 h unter H_2 -Atmosphäre wurde über Celite filtriert und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Trizyklus **146** wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten (30.0 mg, 0.17 mmol, 60%).

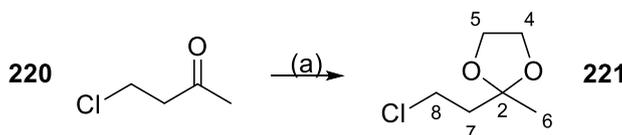
IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3416 (w), 2939 (s), 2862 (m), 1713 (s), 1468 (w), 1448 (m), 1421 (w), 1361 (w), 1330 (w), 1298 (w), 1235 (w), 1175 (m), 1129 (w), 1102 (m), 1036 (w), 1005 (w), 970 (w), 947 (w), 903 (w), 882 (w), 850 (w), 815 (w), 766 (w), 744 (w); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.01 – 1.07 (m, 1H, 1-H/3-H), 1.21 – 1.27 (m, 1H, 5-H/7-H), 1.45 – 1.52 (m, 2H, 2-H), 1.52 – 1.61 (m, 2H, 1-H/3-H/4-H), 1.61 – 1.71 (m, 2H, 1-H/3-H/5-H/7-H), 1.80 – 1.89 (m, 2H, 1-H/3-H/4-H), 2.19 – 2.24 (m, 1H, 7a-H), 2.24 – 2.32 (m, 2H, 5-H/7-H/8-H), 2.39 – 2.45 (m, 1H, 8a-H), 2.45 – 2.49 (m, 1H, 3a-H), 2.51 – 2.57 (m, 1H, 5-H/7-H), 2.57 – 2.63 (m, 1H, 3b-H), 2.75 – 2.78 (m, 1H, 8-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.1 (C4), 27.3 (C2), 28.6 (C1/3), 32.8 (C5/7), 38.1 (C1/3), 39.8 (C7a), 40.4 (C8a), 43.4 (C3a), 43.5 (C5/7), 44.5 (C8), 47.2 (C3b), 213.9 (C6).

7.2.3.16. 4-Chlorbutan-2-on (**220**)^[72]

Schema 172: Synthese des Ketons **220**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) TMSCl, H₂O, RT, 2 h, 67%.

Eine Lösung von Methylvinylketon (**219**, 0.83 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in H₂O (0.14 mL, 7.50 mmol, 0.75 Äquiv.) wurde mit TMSCl (1.90 mL, 15.0 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Keton **220** wurde ohne weitere Aufreinigung als braunes Öl (0.71 g, 6.70 mmol, 67%) erhalten.

R_f(SiO₂): 0.76 (*n*Hexan/EtOAc 3:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2973 (w), 1714 (s), 1683 (w), 1662 (w), 1619 (w), 1418 (m), 1401 (w), 1363 (s), 1300 (w), 1245 (w), 1224 (w), 1207 (w), 1183 (m), 1158 (m), 1114 (w), 1058 (w), 1013 (w), 972 (w), 929 (w), 903 (w), 832 (w), 729 (m), 654 (m), 595 (w), 571 (m); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.16 (s, 3H, 1-H), 2.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 3-H), 3.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 4-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.3 (C1), 38.2 (C4), 45.8 (C3), 205.2 (C2).

7.2.3.17. 2-(2-Chlorethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**221**)^[73]

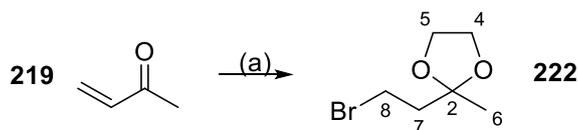
Schema 173: Synthese des Dioxolans **221**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) Ethylenglykol, *p*TosOH, CHCl₃, Δ T, 2 h, 70%.

Eine Lösung des Ketons **220** (0.69 g, 6.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in CHCl₃ (21.0 mL) wurde mit Ethylenglykol (3.20 mL, 57.2 mmol, 8.80 Äquiv.) und *p*TosOH (9.00 mg, 0.05 mmol, 0.01 Äquiv.) versetzt und 2 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Es wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Dioxolan **221** wurde ohne weitere Aufreinigung als braunes Öl (679 mg, 4.55 mmol, 70%) erhalten.

R_f(SiO₂): 0.70 (*n*Hexan/EtOAc 3:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3492 (w), 2984 (w), 2959 (w), 2939 (w), 2883 (w), 1720 (w), 1705 (w), 1675 (w), 1662 (w), 1611 (w), 1596 (w), 1510 (w), 1479 (w), 1454 (w), 1378 (m), 1357 (m), 1350 (m), 1337 (w), 1291 (w), 1248 (m), 1216

(m), 1182 (m), 1141 (m), 1122 (m), 1097 (m), 1057 (s), 1034 (s), 948 (m), 913 (w), 862 (s), 794 (w), 739 (m), 657 (m), 555 (m); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.21 (s, 3H, 6-H), 2.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, 7-H), 3.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, 8-H), 3.76 – 3.86 (m, 4H, 4-H/5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.1 (C6), 39.4 (C8), 42.2 (C7), 64.7 (C4/5), 108.5 (C2).

7.2.3.18. 2-(2-Bromomethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**222**)^[74]



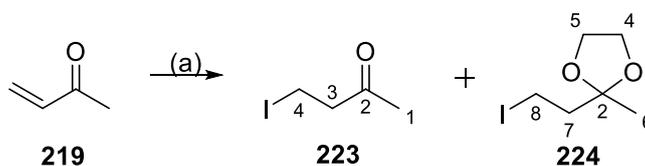
Schema 174: Synthese des Dioxolans **222**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) Ethylenglykol, TMSBr, 0 °C, 2 h, 54%.

Eine Lösung von Methylvinylketon (**219**, 0.20 mL, 2.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in Ethylenglykol (0.56 mL, 10.0 mmol, 4.00 Äquiv.) wurde bei 0 °C mit TMSBr (0.40 mL, 3.00 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Mischung aus Pentan und 5%-iger wässriger Natriumcarbonatlösung gegeben und 5 min gerührt. Die organische Phase wurde mit 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Dioxolan **222** wurde ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl (262 mg, 1.35 mmol, 54%) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2)$: 0.64 (3:1 *n*Hexan/EtOAc); IR $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3327 (w), 2983 (w), 2958 (w), 2938 (w), 2882 (w), 1717 (m), 1447 (w), 1376 (m), 1358 (w), 1346 (w), 1327 (w), 1292 (w), 1246 (m), 1220 (m), 1197 (m), 1173 (m), 1135 (m), 1116 (m), 1082 (m), 1033 (s), 992 (w), 947 (m), 856 (s), 790 (w), 691 (w), 662 (w), 642 (w), 619 (m), 595 (w); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.24 (s, 3H, 6-H), 2.13 – 2.20 (m, 2H, 7-H), 3.28 – 3.36 (m, 2H, 8-H), 3.80 – 3.90 (m, 4H, 4-H/5-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.0 (C6), 26.8 (C8), 42.8 (C7), 64.7 (C4/5), 108.9 (C2).

7.2.3.19. 4-Iodbutan-2-on (**223**) und 2-(2-Iodethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (**224**)^[75]



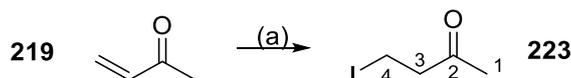
Schema 175: Synthese des Acetals **224** und des Ketons **223**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) NaI, TMSCl, Ethylenglykol, MeCN, RT, 1 h, **224**: 37%, **223**: 23%.

Eine Lösung von NaI (513 mg, 3.40 mmol, 1.20 Äquiv.) in Acetonitril *p.a.* (5.00 mL) wurde mit Methylvinylketon (**219**, 200 mg, 2.83 mmol, 1.00 Äquiv.) und TMSCl (372 mg, 3.40 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 25 min wurde Ethylenglykol (213 mg, 3.40 mmol, 1.20 Äquiv.) zugegeben und weitere 25 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Mischung aus 5%-iger wässriger NaHCO₃-Lösung überschichtet mit *n*Hexan gegeben, wobei sich drei Phasen bilden. Die wässrige Phase wurde entfernt und die organischen Phasen mit 5%-iger wässriger Na₂S₂O₃ gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Das Dioxolan **224** (302 mg, 1.25 mmol, 37%) wurde als farbloses Öl und das Keton **223** als gelbes Öl (154 mg, 0.78 mmol, 23%) erhalten.

224: R_f (SiO₂): 0.70 (3:1 *n*Hexan/EtOAc); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2982 (w), 2958 (w), 2933 (w), 2881 (w), 1744 (w), 1724 (w), 1677 (w), 1653 (w), 1615 (w), 1475 (w), 1448 (w), 1437 (w), 1377 (m), 1356 (w), 1338 (w), 1320 (w), 1292 (w), 1217 (s), 1175 (s), 1135 (m), 1113 (m), 1074 (s), 1056 (s), 1033 (s), 948 (w), 921 (w), 896 (w), 845 (s), 788 (w), 774, 736 (w), 681 (w), 624 (w), 612 (w), 578 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (s, 3H, 6-H), 2.27 – 2.34 (m, 2H, 7-H), 3.13 – 3.21 (m, 2H, 8-H), 3.89 – 4.00 (m, 4H, 4-H/5-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -2.2 (C8), 23.8 (C6), 44.3 (C7), 64.9 (C4/5), 109.8 (C2).

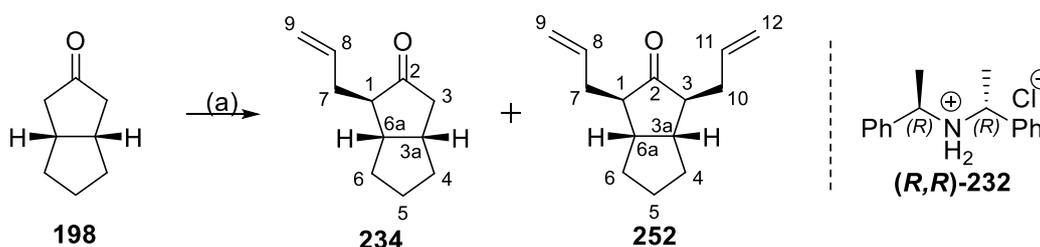
223: R_f (SiO₂): 0.38 (9:1 *n*Hexan/EtOAc); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 1710 (s), 1414 (m), 1397 (m), 1361 (s), 1325 (m), 1262 (w), 1241 (m), 1177 (s), 1145 (s), 1002 (w), 960 (w), 864 (w), 808 (w), 727 (m), 585 (m), 564 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.08 (s, 3H, 1-H), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 3-H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 4-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.3 (C4), 29.9 (C1), 46.8 (C3), 205.7 (C2).

7.2.3.20. 4-Iodbutan-2-on (223**)^[76]**


Schema 176: Synthese des Ketons **223**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) NaI, TMSCl, MeCN, RT, 3 h, 91%.

Eine Lösung von NaI (1.80 g, 12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) in Acetonitril *p.a.* (15.0 mL) wurde mit TMSCl (1.50 mL, 12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde H₂O (0.11 mL, 6.00 mmol, 0.60 Äquiv.) und Methylvinylketon (**219**, 0.84 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 3 h wurde H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5% Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Keton **223** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl (1.80 g, 9.10 mmol, 91%) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.38 (9:1 *n*Hexan/EtOAc); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 1710 (s), 1414 (m), 1397 (m), 1361 (s), 1325 (m), 1262 (w), 1241 (m), 1177 (s), 1145 (s), 1002 (w), 960 (w), 864 (w), 808 (w), 727 (m), 585 (m), 564 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.08 (s, 3H, 1-H), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 3-H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H, 4-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.3 (C4), 29.9 (C1), 46.8 (C3), 205.7 (C2).

7.2.3.21. 1-Allylhexahydropentalen-2(1H)-on (234**) und 1,3-Diallylhexahydropentalen-2(1H)-on (**252**)**


Schema 177: Synthese der allylierten Ketone **234** bzw. **252**.
 Reagenzien und Bedingungen: (a) *n*BuLi, **(R,R)-232**, Allyliodid, THF *abs.*, -40 °C, 48 h, **234**: 88%, **252**: 10%.

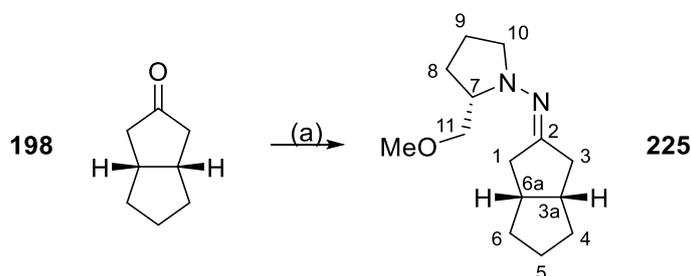
Analog zur Lit.^[49] wurde eine Lösung von **(R,R)-232** (76.0 mg, 0.29 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (5.00 mL) bei -78 °C mit *n*BuLi (0.22 mL, 0.56 mmol, 1.95 Äquiv.) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde bei -78 °C eine Lösung des Ketons **198** (25.0 mg, 0.20 mmol, 0.70 Äquiv.) in THF *abs.* (5.00 mL) zugegeben. Nach 1 h wurde Allyliodid (0.05 mL, 0.57 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben und 48 h bei -40 °C gerührt.

Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt. Das einfach allylierte Produkt **234** (28.0 mg, 0.18 mmol, 88%) und doppelt allyliertes Nebenprodukt **252** (4.00 mg, 0.02 mmol, 10%) wurden als gelbe Öle erhalten.

234: R_f(SiO₂): 0.32 (*n*Hexan/EtOAc 20:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3441 (w), 3077 (w), 2946 (m), 2866 (m), 1734 (s), 1641 (w), 1467 (w), 1440 (w), 1407 (w), 1322 (w), 1301 (w), 1281 (w), 1241 (w), 1166 (m), 1100 (w), 1072 (w), 1000 (m), 913 (m), 827 (m), 797 (m), 774 (m), 759 (w), 734 (w), 706 (w), 639 (w), 628 (w), 609 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 – 1.37 (m, 1H, 4-H), 1.45 – 1.52 (m, 1H, 6-H), 1.61 – 1.66 (m, 1H, 5-H), 1.71 – 1.77 (m, 1H, 5-H), 1.88 – 2.01 (m, 3H, 1-H/4-H/6-H), 2.08 – 2.17 (m, 2H, 3-H/7-H), 2.34 – 2.49 (m, 3H, 3-H/6a-H/7-H), 2.53 – 2.61 (m, 1H, 3a-H), 4.98 – 5.08 (m, 2H, 9-H), 5.71 – 5.78 (m, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.6 (C5), 33.0 (C6), 33.6 (C4), 34.7 (C7), 37.5 (C3a), 44.2 (C3), 45.6 (C6a), 54.2 (C1), 116.8 (C9), 135.9 (C8), C2 Außerhalb des Messbereichs.

252: R_f(SiO₂): 0.48 (*n*Hexan/EtOAc 20:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3078 (w), 2947 (m), 2936 (m), 2865 (w), 1733 (s), 1641 (m), 1467 (w), 1440 (m), 1416 (w), 1347 (w), 1322 (w), 1284 (w), 1234 (w), 1203 (w), 1167 (w), 1140 (w), 1122 (w), 1062 (w), 997 (m), 911 (s), 829 (w), 797 (w), 751 (w), 702 (w), 638 (w), 608 (w); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 – 1.51 (m, 2H, 4-H/6-H), 1.60 – 1.69 (m, 1H, 5-H), 1.69 – 1.79 (m, 1H, 5-H), 1.87 – 1.97 (m, 2H, 4-H/6-H), 2.05 – 2.13 (m, 4H, 1-H/3-H/7-H/10-H), 2.26 – 2.33 (m, 2H, 3a-H/6a-H), 2.40 – 2.51 (m, 2H, 7-H/10-H), 5.00 – 5.10 (m, 4H, 9-H/12-H), 5.71 – 5.81 (m, 2H, 8-H/11-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.8 (C5), 33.6 (C4/6), 34.5 (C7/10), 43.5 (C3a/6a), 53.9 (C1/3), 116.7 (9/12), 136.3 (8/11), C2 außerhalb des Messbereichs.

7.2.3.22. *N*-(2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)hexahydropentalen-2(1*H*)-imin (**225**)



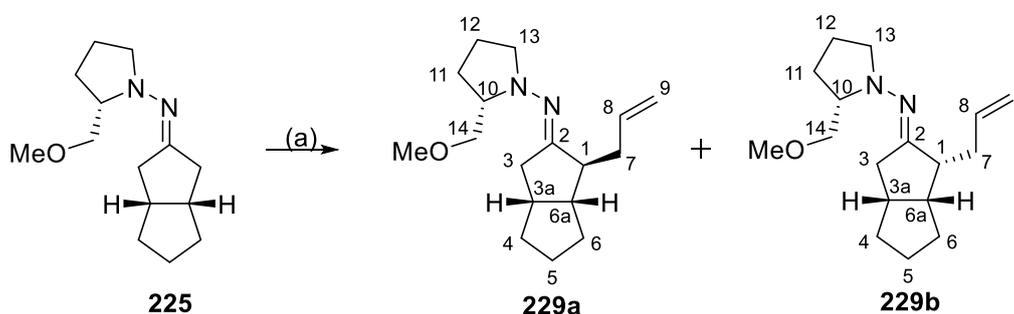
Schema 178: Synthese des Hydrazons **225**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) *p*TosOH · H₂O, SAMP, Cyclohexan *p.a.*, ΔT, 18 h, quant.;

Eine Lösung von *p*TosOH · H₂O (4.00 mg, 0.02 mmol, 0.10 Äquiv.) in Cyclohexan *p.a.* (5.00 mL) wurde mit Keton **198** (25.0 mg, 0.20 mmol, 1.00 Äquiv.) und SAMP (0.03 mL, 0.20 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 2:1) aufgereinigt. Das Hydrazon **225** wurde als fahlgelbes Öl (47.0 mg, 0.20 mmol, quant.) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.33 (*n*Hexan/EtOAc 1:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 2947 (s), 2869 (s), 2830 (m), 1740 (m), 1652 (w), 1450 (m), 1428 (m), 1375 (m), 1362 (m), 1343 (w), 1284 (w), 1234 (m), 1198 (m), 1181 (m), 1129 (s), 1100 (s), 1060 (m), 1009 (w), 970 (m), 909 (m), 845 (m), 769 (w), 730 (w), 702 (m), 619 (m); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 – 1.29 (m, 1H, 4-H/6-H), 1.33 – 1.39 (m, 1H, 4-H/6-H), 1.43 – 1.50 (m, 2H, 5-H), 1.54 – 1.68 (m, 1H, 8-H), 1.72 – 1.82 (m, 4H, 4-H/6-H/9-H), 1.91 – 1.98 (m, 2H, 1-H/8-H), 2.09 – 2.23 (m, 1H, 3-H), 2.25 – 2.40 (m, 1H, 1-H), 2.40 – 2.64 (m, 4H, 3a-H/6a-H/10-H), 2.64 – 2.73 (m, 1H, 3-H), 3.10 – 3.26 (m, 3H, 7-H/10-H/11-H), 3.31 (s, 3H, OMe-CH₃), 3.38 – 3.45 (m, 1H, 11-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.1/22.3 (C9), 25.6/25.7 (C5), 26.5/26.7/33.1/33.3 (C4/6), 33.7/34.0 (C8), 36.6/36.7 (C3), 39.9/40.2 (C1), 40.3/40.6 (C3a/6a), 41.9/42.0 (C3a/6a), 54.2/54.5 (C10), 59.2 (OMe-CH₃), 66.1/66.2 (C7), 75.3/75.4 (C11), 173.5/173.8 (C2).

7.2.3.23. (*E*)-1-Allyl-*N*-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)hexahydropentalen-2(1*H*)-imin (**229**)



Schema 179: Synthese der Hydrazone **229**.

Reagenzien und Bedingungen: (a) ^tBuLi, Allyliodid, THF *abs.*, -78 °C, 18h, 95%.

Eine Lösung des Hydrazons **225** (33.0 mg, 0.14 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF *abs.* (2.00 mL) wurde bei -78 °C mit ^tBuLi (0.12 mL, 0.21 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Nach 2 h wurde Allyliodid (47.0 mg, 0.28 mmol, 2.00 Äquiv.) zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Das Hydrazone **229** wurde als gelbes Öl (37.0 mg, 0.13 mmol, 95%) erhalten.

R_f (SiO₂): 0.25 (*n*Hexan/EtOAc 9:1); IR $\tilde{\nu}_{\max}$ (cm⁻¹): 3357 (w), 2958 (s), 2936 (s), 2873 (m), 1735 (m), 1715 (m), 1643 (w), 1456 (m), 1425 (m), 1364 (s), 1308 (m), 1259 (m), 1234 (m), 1192 (m), 1174 (s), 1153 (s), 1102 (s), 994 (m), 970 (m), 912 (s), 844 (m), 815 (m), 737 (m), 695 (m), 646 (m), 625 (m); **229a**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 – 1.30 (m, 1H, 7-H), 1.40 – 1.50 (m, 2H, 5-H), 1.55 – 1.58 (m, 2H, 3-H), 1.61 – 1.71 (m, 1H, 11-H), 1.70 – 1.77 (m, 2H, 6-H), 1.73 – 1.81 (m, 1H, 7-H), 1.76 – 1.83 (m, 2H, 12-H), 1.93 – 2.04 (m, 1H, 11-H), 2.20 – 2.26 (m, 1H, 3a-H), 2.30 – 2.44 (m, 2H, 4-H), 2.34 – 2.40 (m, 1H, 13-H), 2.35 – 2.41 (m, 1H, 6a-H), 2.56 – 2.62 (m, 1H, 1-H), 3.10 – 3.18 (m, 1H, 13-H), 3.22 – 3.33 (m, 1H, 14-H), 3.24 – 3.34 (m, 1H, 10-H), 3.29 – 3.38 (m, 3H, OMe-CH₃), 3.41 – 3.52 (m, 1H, 14-H), 4.96 – 5.03 (m, 2H, 9-H), 5.73 – 5.81 (m, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.2 (C12), 25.7 (C5), 26.6 (C11), 29.8 (C3), 32.0 (C6), 34.3 (C7), 36.2 (C4), 40.3 (C1), 46.2 (C3a), 51.4 (C6a), 54.6 (C13), 59.3 (OMe-CH₃), 65.8 (C10), 75.2 (C14), 116.3 (C9), 136.6 (C8), 171.5 (C2); **229b**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 – 1.32 (m, 1H,

7-H), 1.40 – 1.50 (m, 2H, 5-H), 1.50 – 1.55 (m, 2H, 3-H), 1.61 – 1.71 (m, 1H, 11-H), 1.75 – 1.83 (m, 1H, 7-H), 1.78 – 1.85 (m, 2H, 6-H), 1.83 – 1.88 (m, 2H, 12-H), 1.93 – 2.04 (m, 1H, 11-H), 2.47 – 2.57 (m, 2H, 4-H), 2.35 – 2.41 (m, 1H, 6a-H), 2.39 – 2.46 (m, 1H, 3a-H), 2.46 – 2.50 (m, 1H, 13-H), 2.77 – 2.84 (m, 1H, 1-H), 3.22 – 3.33 (m, 1H, 14-H), 3.29 – 3.38 (m, 3H, OMe-CH₃), 3.30 – 3.35 (m, 1H, 13-H), 3.41 – 3.52 (m, 1H, 14-H), 3.42 – 3.48 (m, 1H, 10-H), 5.10 – 5.15 (m, 2H, 9-H), 5.86 – 5.92 (m, 1H, 8-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.8 (C12), 25.6 (C5), 26.9 (C11), 30.0 (C3), 30.9 (C6), 33.2 (C7), 35.3 (C4), 40.3 (C1), 47.4 (C3a), 51.4 (C6a), 55.1 (C13), 59.3 (OMe-CH₃), 66.1 (C10), 75.0 (C14), 116.8 (C9), 135.1 (C8), 165.8 (C2).

8. Literaturverzeichnis

- [1] M. J. Nolte, P. S. Steyn, P. L. Wessels. Structural investigations of 3-acylpyrrolidine-2,4-diones by nuclear magnetic resonance spectroscopy and X-ray crystallography. *Perkin Trans. 1*, **1980**, 1057-1065.
- [2] P. S. Steyn, P. L. Wessels. Tautomerism in tetramic acids: ¹³C NMR determination of the structures and ratios of the tautomeres in 3-acyetyl-5-isopropylpyrrolidine-2,4-dione. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 4707-4710.
- [3] V. V. Gromak, V. G. Avakyan, O. F. Lakhvich. Spectroscopic and quantum-mechanical study of enol-enol tautomerism of 3-acyltetramic acid derivatives. *Journal of Applied Spectroscopy*, **2000**, 67, 205-215.
- [4] T. Rosett, R. H. Sankhala, C. E. Stickings, M. E. U. Taylor, R. Thomas. Studies in the biochemistry of micro-organisms 103. metabolites of *Alternaria tenuis* auct.: culture filtrate products. *Biochem. J.*, **1957**, 67, 390-400.
- [5] F. A. Miller, W. A. Rightsel, B. J. Sloan, J. Ehrlich, J. C. French, Q. R. Bartz. Antiviral activity of Tenazonic acid. *Nature*, **1963**, 200, 1338-1339.
- [6] K. Herath, H. Jayasuriya, D. L. Zink, J. Sigmund, F. Vicente, M. de la Cruz, A. Basilio, G. F. Bills, J. D. Polishook, R. Donald, J. Phillips, M. Goetz, S. B. Singh. Isolation, structure elucidation, and antibacterial activity of methiosetin, a tetramic acid from a tropical sooty mold (*Capnodium* sp.). *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75(3), 420-424.
- [7] S. Matsunaga, N. Fusetani, Y. Kato, H. Hirota. Aurantosides A and B: cytotoxic tetramic acid glycosides from the marine sponge *Theonella* sp., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9690-9692.
- [8] H. Shigemori, M.-A. Bae, K. Yazawa, T. Sasaki, J. Kobayashi. Alteramide, a new tetracyclic alkaloid from a bacterium *Alteromonas* sp. associated with the marine sponge *Halichondria okadai*. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4317-4320.
- [9] I. Casser, B. Steffan, W. Steglich. The chemistry of the plasmodial pigments of the slime mold *fuligo septica* (Myxomycetes). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1987**, 26, 586-587.
- [10] W. Steglich. Slime moulds (Myxomycetes) as a source of new biologically active metabolites. *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61, 281-288.

- [11] P. Jouin, B. Castro, D. Nisato. Stereospecific synthesis of *N*-protected statine and its analogues *via* chiral tetramic acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 1177-1182.
- [12] D. Ma, J. Ma, W. Ding, L. Dai. An improved procedure to homochiral cyclic statines. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, 7, 2365-2370.
- [13] M. Hosseini, H. Kringelum, A. Murray, J. E. Tønder. Dipeptide analogues containing 4-ethoxy-3-pyrrolin-2-ones. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2103-2106.
- [14] R. Schobert, M. Dietrich, G. Mullen, J.-M. Urbina-Gonzalez. Phosphorus ylide based functionalizations of tetronic and tetramic acids. *Synthesis*, **2006**, 3902-3914.
- [15] R. Schobert, C. Jagusch. An expedient synthesis of 3-acyltetramic acids of the melophlin family from α -aminoesters and immobilized Ph_3PCCO . *Tetrahedron*, **2005**, 61, 2301-2307.
- [16] R. Schobert, C. Jagusch, C. Melanophy, G. Mullen. Synthesis and reaction of polymer-bound $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$: a quick route to tenuazonic acid and other optically pure 5-substituted tetramates. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 3524-3529.
- [17] R. C. F. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. Sumaria. Acylation of pyrrolidine-2,4-diones: A synthesis of 3-acyltetramic acids. X-ray molecular structure of 3-[1-(difluoroboryloxy)ethylidene]-5-isopropyl-1-methylpyrrolidine-2,4-dione. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 1959-1968.
- [18] K. Hori, M. Arai, K. Nomura, E. Yoshii. An efficient 3(C)-acylation of tetramic acids involving acyl migration of 4(O)-acylates. *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, 35, 4368-4371.
- [19] T. Sengoku, Y. Nagae, Y. Ujihara, M. Takahashi, H. Yoda. A synthetic approach to diverse 3-acyltetramic acids via *O*- to *C*-acyl rearrangement and application to the total synthesis of penicillenol series. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4391-4401.
- [20] T. Sengoku, J. Wierzejska, M. Takahashi, H. Yoda. First stereoselective synthesis of penicillenol A1 *via* novel *O*- to *C*-acyl rearrangement of *O*-acyltetramic acid. *Synlett*, **2010**, 19, 2944-2946.

- [21] A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse, R. Schobert. A selective 3-acylation of tetramic acids and the first synthesis of ravenic acid. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 2599-2604.
- [22] R. N. Lacey. Derivatives of acetoacetic acid. Part VII. α -Acetyltetramic acids. *J. Chem. Soc. (Resumed)*, **1954**, 850-854.
- [23] L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodriguez. Total synthesis of the *Fusarium* toxin equisetin. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 274-280.
- [24] S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward. Use of *t*-butyl 4-dienylphosphono-3-oxobutanethioate for tetramic acid synthesis: Total synthesis of the plasmodial pigment fuligorubin A. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5829-5832.
- [25] S. V. Ley, P. R. Woodward. The use of β -ketothioesters for the exceptionally mild preparation of β -ketoamides. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3019-3020.
- [26] R. K. Boeckman, R. B. Perni, J. E. Macdonald, A. J. Thomas. 6-diethylphosphonomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxen-4-one. *Org. Synth.*, **1988**, 66, 194.
- [27] R. K. Boeckman, A. J. Thomas. Methodology for the synthesis of phosphorus-activated tetramic acids: Applications to the synthesis of unsaturated 3-acyltetramic acids. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2823-2824.
- [28] S. Kanazawa, N. Fusetani, S. Matsunaga. Cylindramide: Cytotoxic tetramic acid lactam from the marine sponge *Halichondria cylindrata* tanita & hoshino. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1065-1068.
- [29] M-A. Bae, K. Yamada, Y. Ijuin, T. Tsuji, K. Yazawa, D. Uemura. Aburatubolactam A, a novel inhibitor of superoxide anion generation from a marine microorganism. *Heterocycl. Commun.*, **1996**, Vol. 2, 315-318.
- [30] K. Jomon, Y. Kuroda, M. Ajisaka, H. Sakai. A new antibiotic, ikarugamycin. *J. Antibiot.*, **1972**, 25, 271-280.
- [31] N. Cramer, M. Buchweitz, S. Laschat, W. Frey, A. Baro, D. Mathieu, C. Richter, H. Schwalbe. Total synthesis and NMR investigations of cylindramide. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 2488-2503.
- [32] N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, H. Schwalbe, C. Richter. Enantioselective total synthesis of cylindramide. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 820-822.

- [33] J. A. Henderson, A. J. Phillips. Total synthesis of aburatubolactam A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 8499-8501.
- [34] A. C. Hart, A. J. Phillips. Total synthesis of (+)-cylindramide A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1094-1095.
- [35] R. K. Boeckman, C. H. Weidner, R. B. Rerni, J. J. Napier. An enantioselective and highly convergent synthesis of (+)-ikarugamycin. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8036-8037.
- [36] L. A. Paquette, D. Macdonald, L. G. Anderson. Total synthesis of (+)-ikarugamycin. 2. Elaboration of the macrocyclic lactam and tetramic acid substructures and complete assembly of the antibiotic. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9292-9299.
- [37] M. Winterer. Beiträge zu den totalsynthesen der natürlichen 3-acyltetramsäuren discodermid, methiosetin und TA-289. *Dissertation, Universität Bayreuth*, **2017**.
- [38] J. Stöckl. Modellstudien zur entwicklung einer neuen synthese methode für polycyclische tetramsäure-makrolactame. *Dissertation, Universität Bayreuth*, **2017**.
- [39] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, P. McCarthy. Discodermide: A new bioactive macrocyclic lactam from the marine sponge *Discodermia dissoluta*. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4830-4833.
- [40] D. R. A. Mans. Exploring the global animal biodiversity in the search for new drugs – marine invertebrates. *J. Transl. Sci.*, **2016**, 2 (3), 170-179.
- [41] W. R. Roush, C. K. Wada. Application of .eta.4-diene iron tricarbonyl complexes in acyclic stereocontrol: Asymmetric synthesis of the as-indacene unit of ikarugamycin (a formal total synthesis). *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2151-2152.
- [42] K. Lovmo, S. Dütz, M. Harras, R. G. Haase, W. Milius, R. Schobert. A short synthesis of 3-enoyltetramic acids employing a new acyl ylide conjugate of meldrum's acid. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58 (51), 4796-4798. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.11.025>
- [43] <https://curbstonevalley.com/leocarpus-fragilis/> (Stand: 16.08.2021)

- [44] K. Bodenschatz, J. Stöckl, M. Winterer, R. Schobert. A synthetic approach to 5/5/6-polycyclic tetramate macrolactams of the discoderamide type. *Tetrahedron*, **2021**. (In Press, Corrected Proof, Stand 16.08.2021).
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132113>
- [45] S. V. Ley, P. R. Woodward. Preparation of t-butyl 4-diethylphosphono-3-oxobutanethioate and use in the synthesis of (E)-4-alkenyl-3-oxoesters and macrolides. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28(3), 345-346.
- [46] M. Petermichl, S. Loscher, R. Schobert. Total synthesis of aurantoside G, an N- β -glycosylated 3-oligoenoyltetramic acid from *Theonella swinhoei*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55(34), 10122-10125.
- [47] J. H. Sahner, H. Sucipto, S. C. Wenzel, M. Groh, R. W. Hartmann, R. Müller. Advanced mutasynthesis studies on the natural α -pyrone antibiotic myxopyronin from *Myxococcus fulvus*. *Chembiochem*, **2015**, 16, 946-953.
- [48] S. H. Bertz, G. Rihs, R. B. Woodward. Reaction of dimethyl sodio-3-ketoglutarate with glyoxal and substituted glyoxals: first expeditious preparation of bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dion. Synthesis and crystal structure of 5,7-dihydroxy-4-methoxycarbonyl-3-phenyl-1-indanone. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 63-70.
- [49] V. Lutz, A. Baro, P. Fischer, S. Laschat. Synthesis of functionalized hydroptalenes by an asymmetric deprotonation/alkylation strategy. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 1149-1157.
- [50] R. P. C. Cousins, N. S. Simpkins. Chiral products via asymmetric deprotonation of 4-*tert*-butylcyclohexanone using chiral lithium amide bases. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7241-7244.
- [51] T. Sato, Y. Wakahara, J. Otera, H. Nozaki. Organotin triflate as practical catalyst for michael addition of enol silyl ethers. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 9773-9782.
- [52] H. J. Bestmann, D. Sandmeier. Simple synthesis of ketenylidenetriphenylphosphorane and its thioanalogs. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, 14, 634-634.
- [53] R. Schobert. Preparation of (triphenylphosphoranylidene)-ketene from (methoxycarbonylmethylene)-triphenylphosphorane. *Org. Synth.*, **2005**, 82, 140-145.

- [54] S. Mallakpour, F. Tirgir, M. R. Sabzalian. Synthesis and structural characterization of novel biologically active and thermally stable poly(ester-imide)s containing different natural amino acids linkages. *J. Pol. Res.*, **2011**, 18, 373-384.
- [55] N. Riache, C. Bailly, A. Deville, L. Dubost, B. Nay. Total synthesis of tyrosine-derived tetramic acid pigments from a slime mould. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 28, 5402-5408.
- [56] C. A. Vanderwerf. 2-Allylcyclohexanone. *Org. Syntheses*, **1948**, 28, 8-10.
- [57] S. G. Levine. A new aldehyde synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 6150-6151.
- [58] C. Kuroda, S. Shimizu, J. Y. Satoh. A short-step synthesis of 14,15-dinoreudesmanolides using intramolecular cyclization of an allylsilane. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 519-524.
- [59] K. Ando. Convenient preparations of (diphenylphosphono)acetic acid esters and the comparison of the Z-selectivities of their Horner-Wadsworth-Emmons reactions with aldehydes depending on the ester moiety. *J. Org. Chem*, **1999**, 64, 8406-8408.
- [60] U. S. Sorensen, E. Falch, P. Krogsgaard-Larsen. A novel route to 5-substituted 3-isoxazolols. Cyclization of N,O-diboc β -keto hydroxamic acids synthesized via acyl meldrum's acids. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(4), 1003-1007.
- [61] S. I. Zav'yalov, I. A. Mikhailopulo, V.I. Gunar, L. F. Ovechkina. Catalytic activity of mercury salts in some electrophilic diketene reactions. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya*, **1967**, 4, 859-863.
- [62] P. Kumar, D. R. Jain. C γ -aminopropylene peptide nucleic acid (amp-PNA): chiral cationic PNAs with superior PNA:DNA/RNA duplex stability and cellular uptake. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 3378-3384.
- [63] D. Nunez-Billanueva, M. A. Bonache, L. Infantes, T. Garcia-Lopez, M. Martin-Martinez, R. Gonzales-Muniz. Quaternary α,α -2-oxoazepane α -amino acids: synthesis from ornithine-derived β -lactams and incorporation into model dipeptides, *J. Org. Chem.*, **2011**, 6592-6603.

- [64] R. K. Boeckman Jr., C. H. Weidner, R. B. Perni, J. J. Napier. An enantioselective and highly convergent synthesis of (+)-ikarugamycin. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8037-8039.
- [65] F. Rechenmacher, S. Neubauer, J. Polleux, C. Mas-Moruno, M. De Simone, E. A. Cavalcanti-Adam, J. P. Spatz, R. Fässler, H. Kessler. Functionalizing $\alpha\beta3$ - or $\alpha5\beta1$ -selective integrin antagonists for surface coating: A method to discriminate integrin subtypes in vitro. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 1572-1575.
- [66] L. Espelt, T. Parella, J. Bujons, C. Solans, J. Joglar, A. Delgado, P. Clapes. Stereoselective aldol additions catalyzed by dihydroxyacetone phosphate-dependent aldolases in emulsion systems: Preparation and structural characterization of linear and cyclic iminopolyols from aminoaldehydes. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9(20), 4887-4899.
- [67] G. Wittig, M. Schlosser. Über die herstellung von vinyläthern, vinylthioäthern und vinylhalogeniden auf der phosphorylen-basis. IV. Mitteil. Über phosphin-alkylene als olefinbildende reagenzien. *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 1373-1383.
- [68] J. Cramer, G. Klebe. An allyl protection and improved purification strategy enables the synthesis of functionalized phosphoramidate peptides. *Synthesis*, **2017**, 49(8), 1857-1866.
- [69] J. A. Cadieux, D. J. Buller, P. D. Wilson. Versatile route to centro-substituted triquinacene derivatives: Synthesis of 10-phenyltriquinacene. *Org. Lett.*, **2003**, 5(21), 3983-3986.
- [70] H. Torres-Gómez, K. Lehmkuhl, B. Frehland, C. Daniliuc, D. Schepmann, C. Ehrhardt, B. Wünsch. Stereoselective synthesis and pharmacological evaluation of [4.3.3]propellan-8-amines as analogs of adamantanamines. *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, 23, 4277-4285.
- [71] C. A. Obafemi, J. A. Obaleye, M. S. Akanni. Organotin compounds. I. The synthesis of some dibutyltin and dibenzyltin azides and sulfonates, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, **1986**, 16, 777-793.
- [72] P. Boudjouk, B-K. Kim, B-H. Han. Trimethylchlorosilane and water. Convenient reagents for the regioselective hydrochlorination of olefins. *Synth. Commun.*, **1996**, 26(18), 3479-3484.

- [73] L. Willimann, H. Schinz. Reactions of acetalized keto esters. *Helv. Chim. Acta*, **1949**, 32, 2151-2164.
- [74] S. Singh, P. J. Guiry. Microwave-assisted synthesis of substituted tetrahydropyrans catalyzed by ZrCl₄ and its application in the asymmetric synthesis of exo- and endo-brevicommin. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(15), 5758-5761.
- [75] G. L. Larson, R. Klesse. An improved synthesis of the ethylene acetal of 3-iodopropanal and the ethylene ketal of 4-iodo-2-butanone. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50(19), 3627.
- [76] S. Irifune, T. Kibayashi, Y. Ishii, Masaya Ogawa. A facile synthesis of alkyl iodides and deuterated alkyl iodides by hydroiodination and deuteriodination of olefins. *Synthesis*, **1988**, 5, 366-369.

9. Danksagung

Als erstes möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Rainer Schobert bedanken. Nicht nur für den Laborplatz und das interessante Thema, sondern auch für die Unterstützung in allen möglichen und unmöglichen Fällen.

Ich möchte mich außerdem bei unseren Kooperationspartnern aus der Universität Stuttgart bedanken. Allen voran Prof. Dr. Sabine Laschat und ihrem Arbeitskreis für Ihre Gastfreundschaft bei den Projekttreffen. Durch den angenehmen Austausch von Ideen und den spannenden Diskussionen konnten viele Probleme in ein völlig anderes Licht gerückt werden und so manche Komplikation umgangen werden.

Meinen Vorgängern Dr. Markus Winterer und Dr. Julia Stöckl bin ich für ihre geleistete Vorarbeit auf dem Gebiet der PTM zu großem Dank verpflichtet.

Ich bedanke mich außerdem bei Dr. Thomas Schmalz, der sich immerzu für seine Doktoranden einsetzt. Egal ob mit Bier, einer Chemikalienbestellung oder mit Rat und Tat, auf seine Unterstützung konnte man sich verlassen.

Ich danke Dr. Ulrike Lacher für die zahlreichen gemessenen Massen und ihren unermüdlichen Einsatz am 500er NMR.

Vielen lieben Dank an unsere Sekretärin Silvia Kastner, die es mit ihrer freundlichen Art und ihrem organisatorischen Geschick schafft, den Laboralltag für uns zu erleichtern.

Ich danke Dr. Claus Hölzel für seine Unterstützung im IT-Bereich. Danke auch an André Wetzel und Kerstin Hannemann für Ihre Hilfe bei der Praktikumsvorbereitung und den NMR-Messungen.

Vielen Dank an meine Kollegen für das nette Arbeitsklima, den regen Austausch von Ideen und den großartigen Umgang miteinander. Besonderem Dank gilt den Doktoranden des „Malle-Lab“: Manuel Schriefer, Laura Treiber und Kevin Soliga. Vielen Dank, dass wir zusammen immer wieder eine Möglichkeit gefunden haben im Laboralltag zu lachen, obwohl uns oft genug zum Weinen zumute war.

Ich danke meinen Eltern Ulrike und Russell Lovmo, ohne ihre finanzielle und emotionale Unterstützung wäre mein gesamtes Studium nicht möglich gewesen.

Ich bedanke mich auch bei all meinen Freunden, die es geschafft haben nach einem stressigen Arbeitstag immer für den nötigen Ausgleich zu sorgen.

Abschließend möchte ich meiner Frau Lisa Bodenschatz meinen besonderen Dank zukommen lassen. Auch wenn ich oft an mir selbst gezweifelt habe, hat sie stets an mich geglaubt und mir die Kraft gegeben die nötig war, um diese Arbeit zu verfassen.

10. (Eidesstattliche) Versicherung und Erklärungen

(§ 8 Satz 2 Nr.3 PromO Fakultät)

Hiermit versichere ich eidesstattlich, dass ich die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe

(vgl. Art. 64 Abs 1 Satz 6 BayHSchG).

(§ 8 Satz 2 Nr.3 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht habe und dass ich nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden habe.

(§ 8 Satz 2 Nr.4 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich, dass ich Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw. –vermittlern oder ähnlichen Dienstleistern weder bisher in Anspruch genommen habe noch künftig in Anspruch nehmen werde.

(§ 8 Satz 2 Nr.7 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass die elektronische Fassung der Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung unterzogen werden kann.

(§ 8 Satz 2 Nr.8 PromO Fakultät)

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass bei Verdacht wissenschaftlichen Fehlverhaltens Ermittlungen durch universitätsinterne Organe der wissenschaftlichen Selbstkontrolle stattfinden können.

.....
Ort, Datum, Unterschrift