

Synthese niedermolekularer Verbindungen zur Stabilisierung von Protein-Protein-Interaktionen

vorgelegt von
Diplom Chemikerin Anja Richter
aus Berlin

der Fakultät Chemie
der Technischen Universität Dortmund
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalim
(*Dr. rer. nat.*)

Dekan: Prof. Dr. Heinz Rehage
1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Daniel Rauh

eingereicht am: 18. Juli 2011
Tag der mündlichen Prüfung: 30. August 2011

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von August 2007 bis Juli 2011 unter der Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund und dem Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie Dortmund.

*“Auch in der Wissenschaft kann man eigentlich nichts wissen,
es will immer getan sein.”*

Johann Wolfgang Goethe

Für meine Eltern - Vielen Dank für Alles.

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung.....	1
II	Allgemeiner Teil	5
	1. Das Diterpen Fusicoccin A.....	6
	2. Phytotoxischer Wirkmechanismus von Fusicoccin A.....	7
	3. Die Bedeutung von Protein-Protein-Komplexen und 14-3-3-Proteinen in der medizinischen Forschung	8
	4. Die Fusicoccin-Familie	10
	5. Synthetische Zugänge zu 5-8-5-Kohlenstoffgerüsten.....	12
III	Zielsetzung.....	17
IV	Ansätze zur Totalsynthese von Fusicoccin A.....	21
	1. Motivation zur Synthese von Fusicoccin A.....	22
	2. Retrosynthetische Überlegungen	23
	3. Samarium(II)diodid in der Synthese	26
	4. Das C-Ring-Fragment von Fusicoccin.....	30
	4.1 Retrosynthese des C-Ring-Bausteins	30
	4.2 Synthese des C-Ring-Fragmentes	31
	5. Das A-Ring-Fragment von Fusicoccin.....	41
	5.1 Retrosynthetische Überlegungen; die „Ketolacton-Route“	41
	5.2 Die „Julia-Kocienski-Route“	46
	5.3 Alternative Syntheseansätze zur Darstellung des A-Ring-Fragments	52
	6. Aufbau eines 5-8-5 Modellsystems zur Evaluierung der Zyklisierung.....	55
	6.1 Palladium-vermittelte Kupplungen der Ring-Fragmente zum Modellsystem.....	59
	6.2 Weitere Strategien zum Aufbau eine 5-8-5-Modellsystems.....	72
	6.3 Aufbau vereinfachter Modellsysteme zur Evaluierung der Sm(II)-vermittelten Zyklisierung	75
	7. Versuche zur 8- <i>endo</i> -Zyklisierung der linearen Modellsysteme	79
	8. Vorschläge für alternative Synthesestrategien.....	85
V	Synthese von Epibestatin, -derivaten, Pyrrolidonen und Pyrazolen zur Stabilisierung des 14-3-3/PMA2-Komplexes.....	91

1. Epibestatin und Pyrrolidone 3 als Stabilisatoren von Protein-Protein-Interaktionen	92
2. Synthese von Epibestatin und Derivaten.....	93
2.1 Motivation und Retrosynthetische Überlegungen.....	93
2.2 Synthesen von Epibestatin und Stereoisomeren	94
2.3 Synthese von Epibestatinderivaten und Hybridverbindungen.....	99
2.4 Evaluierung der Stabilisierung des 14-3-3/PMA2-Komplexes durch Epibestatinderivate und Hybridverbindungen	106
3. Synthese einer Substanzsammlung von Pyrrolidonen und Derivaten.....	108
3.1 Biologische Aktivitäten von Pyrrolidonen	108
3.2 Synthese einer Pyrrolidon/Pyrazol Substanzsammlung	109
3.3 Ergebnisse der Oberflächenplasmonresonanz-Untersuchungen der Pyrrolidon/Pyrazol-Sammlung.....	114
VI Zusammenfassung.....	121
1. Synthese von Fusicoin A und 5-8-5-Ringsystemen	122
2. Synthese von Epibestatin, -derivaten, Pyrrolidonen und Pyrazolen zur Stabilisierung des 14-3-3/PMA2-Komplexes	126
VII Experimenteller Teil.....	131
1. Arbeitsgeräte und Methoden.....	132
2. Versuche zu Kapitel IV4.2	135
3. Versuche zur Synthese des A-Ring-Fragments von Fusicocin (IV5)	156
3.1 „Ketolacton-Route“ (IV5.1).....	156
3.2 Die „Julia-Kocienski-Route“ (IV5.2).....	160
3.3 Darstellung des <i>Alkylphenylsulfons und Testreaktionen, Versuche zu Kapitel IV5.2.1</i>	165
4. Versuche zur Darstellung eines Modellsystems (IV6).....	169
4.2 Aufbau des 5-8-5-Modellsystems <i>via</i> Weinrebamid.....	197
4.3 Aufbau des 5-8-5-Modellsystems <i>via</i> Kreuzmetathese	198
4.4 Aufbau des 5.8.5-Modellsystems <i>via</i> Suzuki-Kupplung.....	200
5. Versuche zur Darstellung vereinfachter Modellsysteme.....	215
5.2 Aufbau eines 5-8-Modellsystems <i>via</i> Kreuzmetathese	218
5.3 Aufbau eines 5-8-Modellsystems <i>via</i> Suzuki-Kupplung.....	218
6. Versuche zur Synthese von Epibestatin und Derivaten (Kapitel V2).....	220

7. Versuche zur Synthese von Hybridverbindungen (Kapitel V2.3)	240
8. Versuche zum Aufbau von Pyrrolidinonen und Pyrazolen (Kapitel V3).....	249
VIII Spektrenanhang	273
IX Literaturverzeichnis.....	281
Abkürzungsverzeichnis	295

I Einleitung

Die fortwährende Suche nach neuen chemischen Substanzen für medizinische und alltägliche Anwendungen, wie beispielsweise die Entwicklung von Lacken, Pflanzenschutzmitteln oder funktionellen Polymeren und deren gezielte Darstellung, ist das erklärte Ziel der modernen organischen Chemie zur Steigerung unserer Lebensqualität. Einerseits wird dieses Ziel durch die ständige Entwicklung neuer Synthesemethoden sowie durch deren Verbesserung verfolgt, andererseits ist die Totalsynthese von Naturstoffen ein äußerst wichtiger und unabdingbarer Bestandteil dieser Forschung. Rasante Fortschritte gab es in den letzten Jahren vor allem auf dem Gebiet der metallorganischen Chemie^[1] zur Verknüpfung von Molekülfragmenten, aber auch bei der Festphasensynthese,^[2] Katalyse und asymmetrischen Synthese^[3, 4] wurden enorme Neuerungen erzielt. Die Totalsynthese, eine „Kunst und Wissenschaft“ zugleich,^[5] schafft einen Zugang zu interessanten Verbindungen und gewährleistet deren Verfügbarkeit für Forschung und Entwicklung. Zusätzlich wird sie zur Strukturbestimmung und Strukturevaluierung neuer Substanzen angewendet. Strategien zur Darstellung komplexer Naturstoffe eröffnen gleichzeitig Möglichkeiten zur Synthese von Grundgerüsten relevanter Naturstoffklassen und erlauben die Einführung chemischer Modifikationen und den Aufbau von Naturstoffderivaten zur Optimierung und gezielten Anpassung ihrer biologischen und physikalischen Eigenschaften. Die Verbesserung von Syntheserouten dient oftmals dem direkten Vergleich mit bereits bekannten und wird als ein Maß für die Leistungsfähigkeit neu angewandter Methoden herangezogen. Über die Jahre betrachtet zeigt dieser Vergleich deutlich die enorme Entwicklung, die die organische Chemie durchlaufen hat. Mit der Wöhlerschen Harnstoffsynthese 1828 (Abbildung 1) war die Totalsynthese geboren,^[6] heute können selbst komplexe Moleküle, wie das Ingenol (Abbildung 1), synthetisiert werden.^[7-9] Kontinuierliche Bemühungen zur Entwicklung solch komplexer Syntheserouten können allerdings, wie das Beispiel des Ingenols zeigt, durchaus ein halbes Forscherleben ohne eine Garantie auf Erfolg in Anspruch nehmen.^[7]

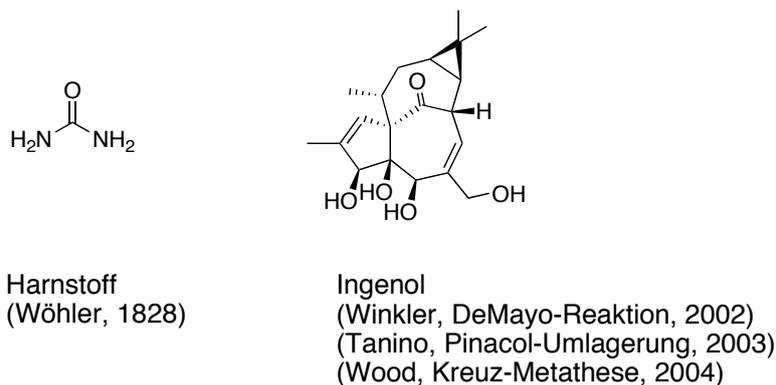


Abbildung 1: Die Entwicklung der organischen Chemie anhand der ersten Totalsynthese von Harnstoff bis hin zur Darstellung komplexer Naturstoffe (z.B. Ingenol).

Die in den letzten Jahren rasch vorangeschrittene Forschung auf den Gebieten der synthetischen Biologie^[10] und Gentechnik ermöglicht, dass neben synthetischen Ansätzen auch Anstrengungen zur fermentativen Gewinnung medizinisch relevanter und durch synthetische Ansätze schwer und/oder unwirtschaftlich zugänglicher Substanzen unternommen werden. Ein prominentes Beispiel ist die Darstellung der Artemisininsäure, die zur Semisynthese von Artemisinin verwendet wird, ein Wirkstoff zur Behandlung von multiresistenten Stämmen des Malariaerregers *Plasmodium falciparum*.^[11] Dieser Vorläufer des eigentlichen Wirkstoffs wird durch heterologe Expression eines konstruierten und manipulierten Genclusters in *E. coli* gewonnen. Solche biotechnologischen Ansätze werden oft als Konkurrenz zur klassischen Synthese betrachtet. Allerdings gibt es auch auf diesen Gebieten viele limitierende Faktoren (u.a. die Verfügbarkeit geeigneter Vektoren und Expressionsorganismen, grundlegendes Wissen zur Architektur von Enzym- und Genclustern),^[12, 13] so dass es sich keinesfalls um eine generell anwendbare Methodik mit Erfolgsgarantie handelt. Daher sollten die organische Chemie und die synthetische Biologie als zwei sich ergänzende Instrumente zum Erreichen des gleichen Ziels, der Erforschung und Entwicklung neuer Substanzen mit interessanten Potentialen für vielseitige Anwendungen, gesehen werden. Schlussendlich ist und bleibt die Totalsynthese unabkömmlich, obwohl sie, oder gerade weil sie, aufgrund der strukturellen Komplexität von Naturstoffen immer wieder die Grenzen der organische Chemie aufzeigt. Damit stellt die Totalsynthese eine große Herausforderung an einen synthetisch arbeitenden Chemiker dar, vor allem bezüglich Forderung und Förderung folgender Eigenschaften: Erfindungsgabe, künstlerischem Geschmack, experimentellem Geschick, Beharrlichkeit und Charakterstärke.^[5]

II Allgemeiner Teil

1. Das Diterpen Fusicoccin A

Fusicoccin A (**1**, Abbildung 2)^[14] wurde erstmals von Ballio *et al.* im Jahr 1964^[15] aus dem Pilz *Fusicoccum amygdali* isoliert. Es ist ein Phytotoxin und gehört zur Naturstoffklasse der Terpene oder Isoprenoide,^[16] welche sich durch eine komplexe strukturelle Vielfalt auszeichnen.

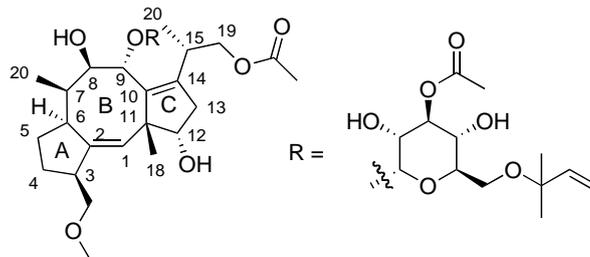
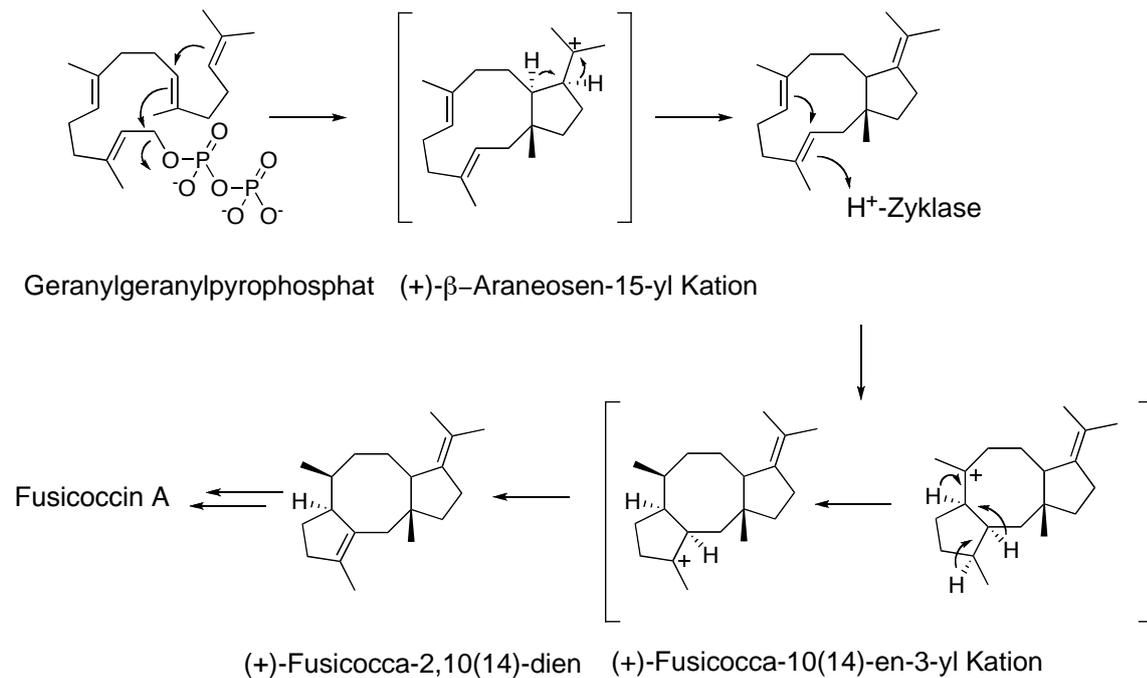


Abbildung 2: Struktur des Phytotoxins Fusicoccin A (**1**).

Terpene treten hauptsächlich als Sekundärmetaboliten pflanzlichen Ursprungs auf und haben unterschiedlichste biologische Eigenschaften. Unter anderem gehören viele Duftstoffe, Aromen, Hormone, Membranlipide und Antibiotika aber auch das Zytostatikum Taxol^[17] zur Gruppe der Terpene. Aufgrund der hohen strukturellen Komplexität von Terpenen stellt ihre Totalsynthese und auch die Synthese vereinfachter Strukturen oft eine große Herausforderung für die organische Chemie dar.^[18] Als ein Beispiel sei hier die Synthese von Taxol, Taxolderivaten und Intermediaten genannt, die Gegenstand der Forschung vieler Arbeitsgruppen waren und sind.^[19-25] Des Weiteren spielen Terpene eine wichtige Rolle für biologisch relevante Elektronentransportprozesse z.B. während der Photosynthese, als struktureller Bestandteil in der Seitenkette des Chlorophylls^[26] oder beim lichtinduzierten Isomerisierungsprozess des Retinals, dem Chromophor des Rhodopsins in der Netzhaut.^[27] Terpene sind aus einzelnen, ungesättigten C5-Bausteinen, den Isopreneinheiten, aufgebaut. Biosynthetisch sind das Dimethylallylpyrophosphat und dessen Doppelbindungsisomer, das Isopentylpyrophosphat, wichtige Bausteine als aktivierte Einheiten der Terpensynthese und entstammen dem Mevalonatweg.^[28] Die Biosynthese des diterpenoiden Aglykons des Fusicoccins verläuft über (+)-Fusicocca-2,10(14)-dien, ein frühes Intermediat, das von der Arbeitsgruppe Sassa isoliert werden konnte und enzymkatalysiert durch Zyklisierung von Geranylgeranylpyrophosphat gebildet wird (Schema 1).^[29, 30]



Schema 1: Biosynthese von Fusicoccin A.

2. Phytotoxischer Wirkmechanismus von Fusicoccin A

Fusicoccin A stabilisiert die Interaktion zwischen einem 14-3-3-Adaptorprotein und der autoinhibitorischen Region der pflanzlichen Protonenpumpe.^[31-33] Diese ist für den Erhalt des plasmamembranüberspannenden elektrochemischen Gradienten verantwortlich, wodurch die Aufnahme von Nährstoffen und die Regulation des Zellurgors durch die Spaltöffnungen der Pflanze gesteuert werden. Die Bindung eines 14-3-3-Dimers an den intrazellulären C-Terminus der Protonenpumpe, der durch die Phosphorylierung eines Threonins erkannt wird, ist essentiell für die Aktivierung der Protonenpumpe. Fusicoccin A formt bzw. imitiert auf der Oberfläche des 14-3-3-Proteins eine hydrophobe Tasche, wodurch die Affinität zum Phosphopeptid um ein Vielfaches erhöht wird. Dieser, in Abbildung 3 gezeigte, ternäre Komplex weist eine ca. 100-fach verstärkte Stabilität gegenüber dem sekundären Komplex auf. In Folge dessen bleibt die Protonenpumpe aktiviert, die Spaltöffnungen bleiben geöffnet^[34] und die Pflanze welkt aufgrund eines zu hohen Wasserverlustes.

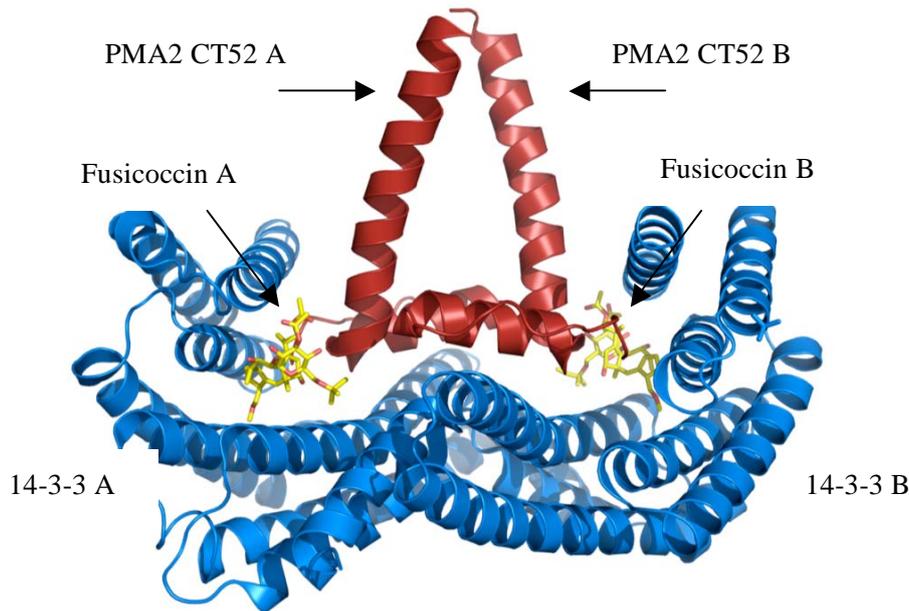


Abbildung 3: Banddarstellung zweier C-terminaler Peptide (CT52) mit der Sequenz des Bindungsmotivs der Protonenpumpe PMA2 und zwei Moleküle Fusicoccin (A und B) im ternären Komplex zum dimeren 14-3-3-Protein (T14-3cDC).

Grundlegende Struktur-Wirkungsbeziehungen von Ballio *et al.* zeigten, dass das Aglykon von Fusicoccin verglichen mit der glykosylierten Struktur, eine ähnliche Aktivität aufweist, hingegen führen Epimerisierungen an C(3) und C(9), sowie die Einführung einer Doppelbindung zwischen C(2) und C(6) (siehe Abbildung 2) zu einem nahezu kompletten Verlust der biologischen Aktivität.^[33, 35, 36]

3. Die Bedeutung von Protein-Protein-Komplexen und 14-3-3-Proteinen in der medizinischen Forschung

Grundlegend können Protein-Protein-Komplexe aus zwei oder mehreren Proteinen bestehen, die nicht-kovalent miteinander wechselwirken. Einzelne Proteine können Bestandteil verschiedener Komplexe sein. Wechselwirkungen zwischen Proteinen spielen eine wichtige Rolle in nahezu sämtlichen biologischen Prozessen, wie beispielsweise bei der Signaltransduktion (Rezeptorproteine), der Genexpression (Transkriptionfaktoren), der Aktivierung der Immunabwehr und der Regulierung von Enzymaktivitäten. Protein-Protein-Wechselwirkungen können gemäß ihrer Lebensdauer in permanente und transiente (vorübergehende) Wechselwirkungen eingeteilt werden. Ein Eingriff zur Regulation von biologischen Prozessen, hauptsächlich von pathogenen oder pathogen veränderten Prozessen, beispielsweise durch

Mutation und Überexpression von Signalproteinen, kann durch die Modulation relevanter PPWs erreicht werden.^[37, 38] Generell bieten sich hierfür zweierlei Möglichkeiten, zum einen die Hemmung solcher Wechselwirkungen^[39, 40] und zum anderen deren Stabilisierung.^[41] In der modernen medizinischen Forschung wird meist der Ansatz der Hemmung verfolgt, indem nach geeigneten Antagonisten gesucht wird. Die Stabilisierung solcher Wechselwirkungen ist hingegen bis *dato* Gegenstand vergleichsweise weniger Untersuchungen. Prominente Beispiele stabilisierender Wirkstoffe sind u.a. die Wirkungsweise der Zytostatika Etoposid und Taxol (Stabilisierung der Mikrotubuli),^[17, 42, 43] der Immunsuppressiva Rapamycin (FKBP12 - mTOR),^[44] Cyclosporin A und FK-506 (FKBP12 - Calcineurin).^[45, 46] Das Diterpen Fusicoccin A (**1**, Abbildung 2),^[14] wird ebenfalls zu dieser Wirkstoffklasse gezählt, da es die Interaktion eines 14-3-3-Adaptorproteins mit der autoinhibitorischen Region der pflanzlichen Protonenpumpe stabilisiert. Solche 14-3-3-Proteine^[47] sind relativ kleine (28 - 33 kDa), höchst konservierte, eukaryotische Polypeptide ohne intrinsische Aktivität. Sie regulieren die Wirkungsweise ihrer Zielproteine durch Bindung (Änderung enzymatischer Aktivität, Änderung der DNA-Bindungs-Aktivität beispielsweise des Tumorsuppressors p53), verteilen diese zu ihrem Wirkort in der Zelle (Sequestrierung) und bringen zwei oder mehrere Interaktionspartner in ihrer Funktion als Adaptorprotein in räumliche Nähe zueinander. Die Aktivität der 14-3-3-Proteine wird hauptsächlich durch ihre Dimerisierung gesteuert, wodurch die Erkennung von phosphorylierten Bindungsmotiven ermöglicht wird.^[48] 14-3-3-Proteine sind dementsprechend in die Regulation einer Vielzahl interessanter pharmakologischer Zielproteine, wie Raf, p53, Cdc25, Cdk2 und Histon Deacetylasen involviert. Mit Ausnahme des bereits erwähnten Fusicoccins war bis vor kurzem keine weitere niedermolekulare Verbindung bekannt, die zu einer Stabilisierung eines 14-3-3-Protein-Komplexes führt. Kürzlich veröffentlichte die Arbeitsgruppe Ottmann, dass neben dem komplexen Naturstoff Fusicoccin auch die synthetisch wesentlich leichter zugänglichen Verbindungen Epibestatin (**2**) und das Pyrrolidon **3**^[49] (Abbildung 4), in der Lage sind diesen speziellen 14-3-3/PMA2-Komplex zu stabilisieren.^[50]

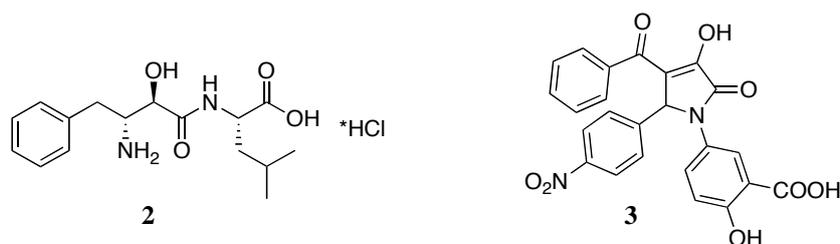


Abbildung 4: Strukturen von Epibestatin (**2**) und Pyrrolidon **3**.

Dieses Ergebnis zeigt, dass synthetische Zugänge zu Verbindungen zur Stabilisierung von Protein-Protein-Interaktionen, ihre Modifikation und Derivatisierung zur Verbesserung und Steuerung ihrer biologischen Eigenschaften, dringend benötigt werden. Überlegungen und Arbeiten auf diesem Gebiet bieten einen neuen, interessanten und Erfolg versprechenden Ansatz zur Entwicklung pharmakologisch aktiver Substanzen.

4. Die Fusicoccin-Familie

Abseits von der erwähnten phytotoxischen Aktivität von Fusicoccin A, können auch biologische Effekte beobachtet werden, die typisch für Pflanzenhormone sind, u.a. die erhöhte Permeabilität von Membranen für Ionen, Aminosäuren und Zucker, sowie die Aktivierung der Chromatin-aktivierten RNA-Polymerase I. Aufgrund dessen wird Fusicoccin A auch als ein Imitator oder physiologisches Analogon eines Pflanzenhormons bezeichnet.^[51] Im Jahr 2010 veröffentlichte Vries-van Leeuwen *et al.*,^[52] dass Fusicoccin A in Kombination mit Interferon- α , Apoptose in einer Reihe menschlicher Krebszelllinien auslöst. Eine aktuelle Publikation beschreibt den Effekt von Fusicoccin A auf die Ausrichtung der kortikalen Mikrotubuli in isolierten Hypokotylzellen der Sonnenblume.^[53] Dieser Effekt kann wahrscheinlich auf ein verändertes elektrisches Feld als Folge der Aktivierung der pflanzlichen Protonenpumpe zurückgeführt werden. Kortikale Mikrotubuli sind als dynamische zelluläre Strukturen für die Verteilung der Zellulose Mikrofibrillen in der Zellwand verantwortlich. Kortikale Mikrotubuli verändern ihre Orientierung aufgrund vielseitiger externer und interner, chemischer und physikalischer Faktoren, wie Lichteinflüsse, Gravitation und elektrische Felder, wodurch Wuchsrichtung und Wachstumsrate einer Pflanze bestimmt werden. Strukturell betrachtet zeichnet sich Fusicoccin A durch sein trizyklisches, hochgradig substituiertes und mit Sauerstoff dekoriertes 5-8-5-Kohlenstoffgerüst und seine komplexe Stereochemie aus.^[51] Die teilweise an ein Pflanzenhormon erinnernde Aktivität des Fusicoccins A legte die Frage nahe, ob weitere strukturell verwandte Naturstoffe in Pflanzen gefunden werden könnten. Tatsächlich ist das Grundgerüst des Fusicoccins A nicht einzigartig, sondern es lassen sich eine Vielzahl ähnlicher Strukturen^[54, 55] in der Natur finden, diese können vor allem aus Algen, Pilzen und höheren Pflanzen aber auch aus Insekten isoliert werden. Einige Vertreter der Fusicoccin-Familie sind in Abbildung 5 dargestellt.

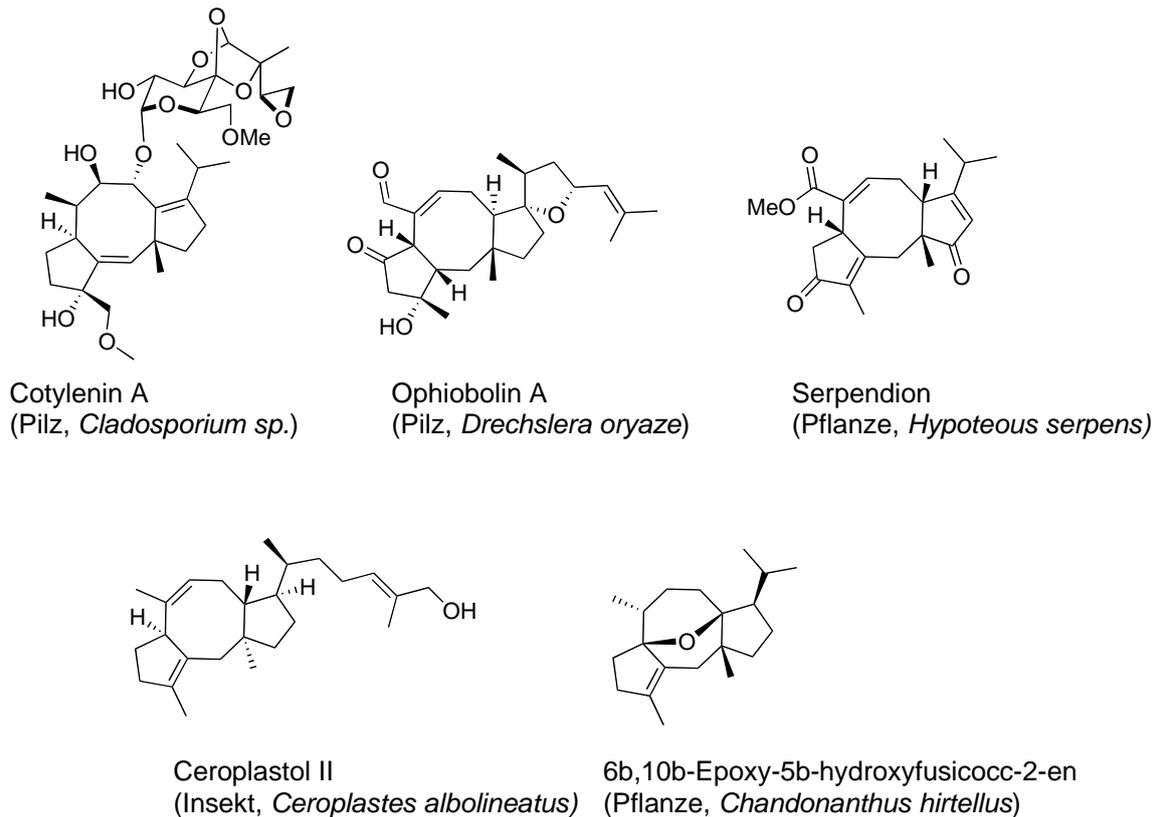


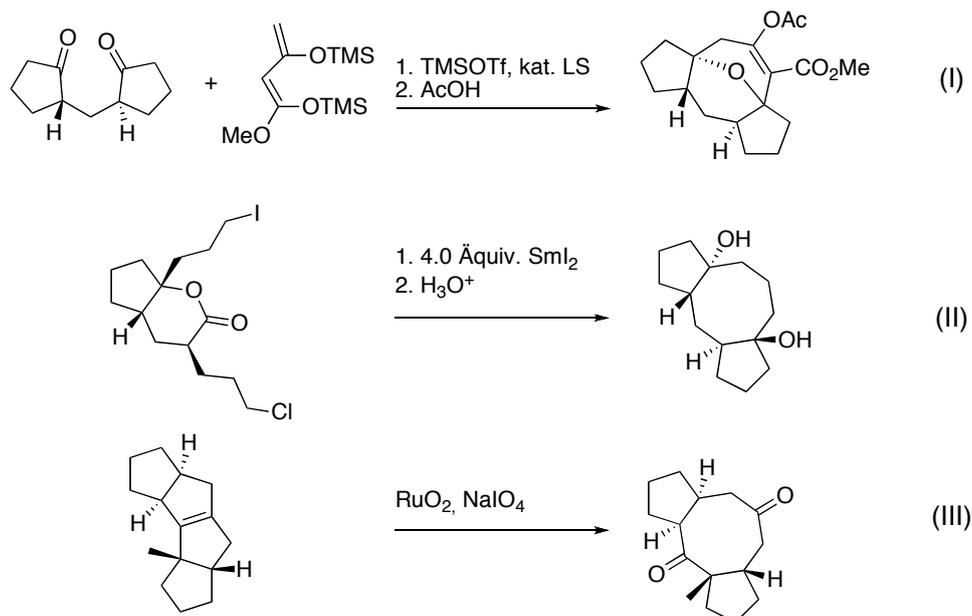
Abbildung 5: Repräsentative Stellvertreter der Fusicoccin-Familie, die Angabe in Klammern gibt an aus welchem Organismus der Naturstoff erstmals isoliert wurde.^[56, 57]

So mannigfaltig wie die auftretenden Substitutionsmuster der gezeigten Vertreter sind auch ihre biologischen Effekte. Das Sesquiterpen Ophiobolin A aus der Gruppe der Ophioboline, Sekundärmetaboliten phytopathogener Pilze, hemmt u.a. das Wurzelwachstum von Pflanzen, die Keimung und Ausbildung von Samenzellen, es verändert die Permeabilität von Membranen, die effektive Aufnahme von Kohlenstoffdioxid zur Photosynthese wird verringert und sowohl die Aminosäure-, als auch die Proteinsynthese werden unterdrückt. Leung *et al.*^[58, 59] führen diese Effekte auf die Hemmung des Calmodulin-vermittelten Signalwegs zurück. Im Jahr 2000 zeigte Fujiwara *et al.*, dass Ophiobolin A in lymphatischen Leukämiezelllinien von Mäusen Apoptose auslöst.^[60] Serpendion zeigt hingegen blutdrucksenkende Effekte, die an isolierten und mit Noradrenalin stimulierten Aorten von Ratten beobachtet werden konnten.^[54] Cotylenine sind hauptsächlich Cytokine und beeinflussen als solche das Pflanzenwachstum. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Cotylenin A synergistisch den Effekt der Hemmung des Zellwachstums menschlicher MCF-7 Brustkrebszellen von Rapamycin verstärkt.^[61] Intensiv untersuchen Sassa *et al.* die durch Cotylenin A induzierte sowohl funktionelle als auch morphologische Differenzierung myeloischer Leukämiezellen tierischen und

menschlichen Ursprungs. Dabei weist das Aglykon des Cotylenins eine vergleichbare Aktivität, aber eine geringere Wasserlöslichkeit auf.^[62, 63] Im Zuge dieser Studien wurden chemische Abbauprodukte des Cotylenins und des Fusicoccins, das strukturell die größte Ähnlichkeit aufweist, auf ihre Aktivität untersucht. Anhand dieser Struktur-Wirkungs-Beziehung wurde festgestellt, dass eine Hydroxylgruppe am C(3)-Kohlenstoff (Abbildung 2) für die Aktivität entscheidend sein könnte, die in Cotyleninen vorhanden ist in Fusicoccinen hingegen nicht. Weiterführende Untersuchungen wurden aufgrund zu geringer verfügbaren Substanzmengen erschwert, da der Pilz *Cladosporium* unter Laborbedingungen kein Cotylenin produziert. Um einen Zugang zu solch substituierten Derivaten zu bekommen, versuchten Sassa *et al.* das für die Hydroxylierung von C(3) verantwortliche Enzym aus dem für die Biosynthese von Brassicinen C, das verglichen mit Cotylenin A keine Substitution an C(9) (Abbildung 2) aufweist, codierenden Gencluster zu isolieren.^[64] Dies Beispiel zeigt erneut, wie unabhkömmlich die organische Chemie als Instrument zur Entwicklungen von zuverlässlich arbeitenden und wirtschaftlichen Syntheserouten von komplexen Molekülen ist, um deren Bereitstellung zu gewährleisten. Der Wirkmechanismus der beschriebenen Substanzen und ob oder inwieweit 14-3-3-Proteine das molekulare Target der Fusicoccin-Familie darstellen ist derzeit kaum aufgeklärt.

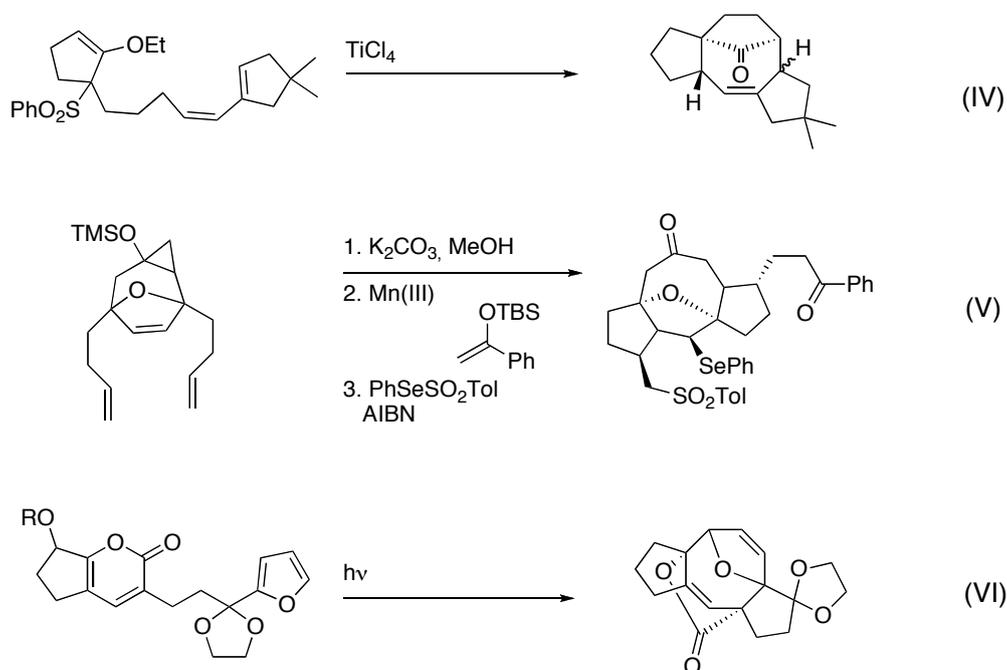
5. Synthetische Zugänge zu 5-8-5-Kohlenstoffgerüsten

Die im Kapitel II4 beschriebenen biologischen Aktivitäten einiger Stellvertreter der Fusicoccin-Familie, hat mehrere Arbeitsgruppen veranlasst Synthesestrategien zu 5-8-5-Ringgerüsten zu entwickeln, über die im folgenden ein kurzer Überblick gegeben werden soll. 1993 publizierten Molander *et al.* die Lewis-Säure-katalysierte Zyklisierung eines Bis(trimethylsilyl)enothers eines β -Ketoesters und einer 1,5-Dicarbonylverbindung.^[65] Die Reaktion verläuft über ein intermediär gebildetes Oxonium-Ion (Schema 2, Gleichung I) und konnte erfolgreich zur Darstellung verschiedener Ringgerüste genutzt werden. Die gleiche Arbeitsgruppe nutze zum Aufbau solcher Systeme auch intramolekulare Sm(II)-vermittelte Tandem-Zyklisierungen (Schema 2, Gleichung II).^[66] Oxidative C-C-Bindungsspaltung von Bicyklo[3.3.0]okt-1(5)-ensystemen wurde von der Arbeitsgruppe Mehta erstmals beschrieben (Schema 2, Gleichung III).^[67]



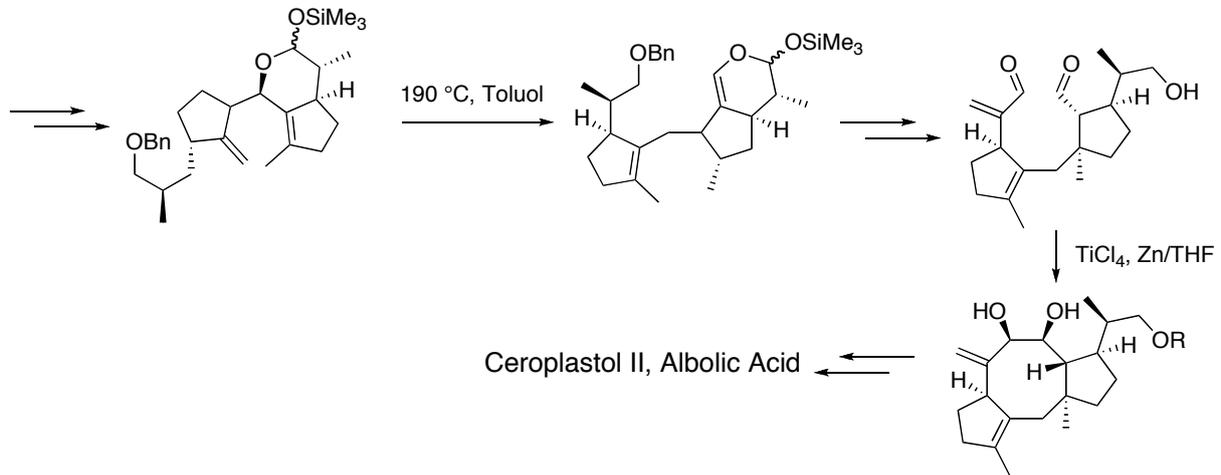
Schema 2: Synthetische Zugänge zu 5-8-5-Kohlenstoffgerüsten.

Harmata beschrieb die intramolekulare die [4+3]-Zykloaddition von chemisch generierten Oxyallyl-Zwitterionen (Schema 3, Gleichung IV).^[68] Simpkins *et al.* nutzten die Eisenvermittelte Saegusa-Reaktion (Schema 3, Gleichung V)^[69] und West und Mitarbeitern gelang die photochemische [4+4]-Zykloaddition von Pyran-2-onen mit einem Furanrest in der Seitenkette (Schema 3, Gleichung VI).^[70]



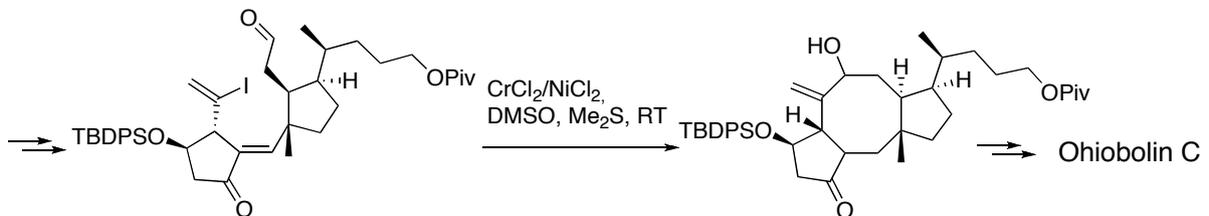
Schema 3: Synthetische Zugänge zu 5-8-5-Kohlenstoffgerüsten.

Bereits 1988 gelang Kato *et al.* der stereoselektive Zugang zu Ceroplastol II und Albolin Acid.^[71] Als Schlüsselschritte wurden eine Lacton-kontrollierte Silyl-Oxy-Cope-Umlagerung zur Kontrolle der Stereochemie und eine McMurry-Reaktion zum Ringschluss des Oktanoids gewählt (Schema 4).



Schema 4: Schlüsselschritte der Totalsynthesen von Ceroplastol I und Albolin Acid.

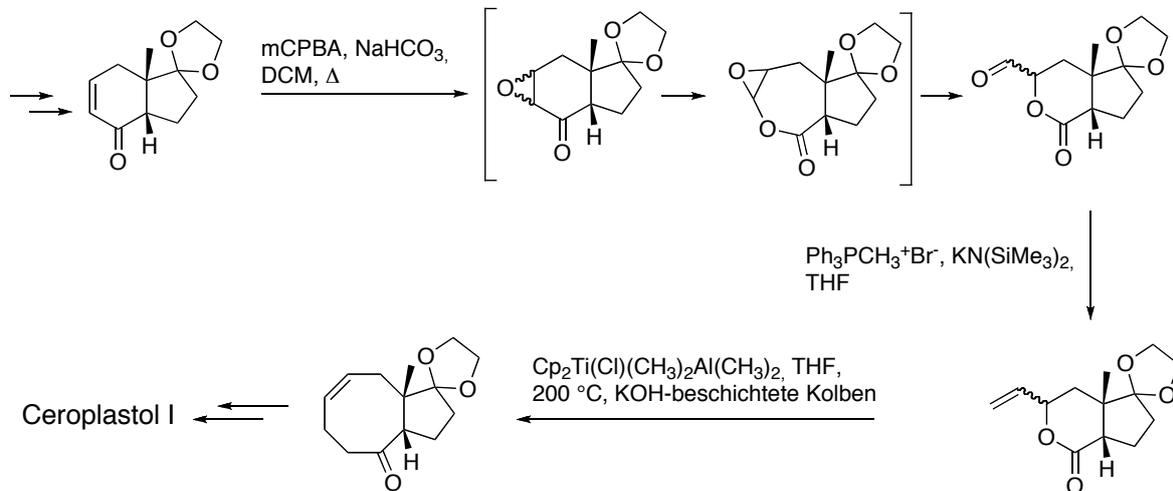
Kishi *et al.* veröffentlichten 1989 die erste diastereoselektive Totalsynthese von Ophiobolin C und nutzten als Schlüsselschritt zum Aufbau des 8-gliedrigen Rings eine Nickel/Chrom-katalysierte Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion (Schema 5).^[72]



Schema 5: Die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion zum Aufbau des Zyklooctanoid-Systems von Kishi *et al.*

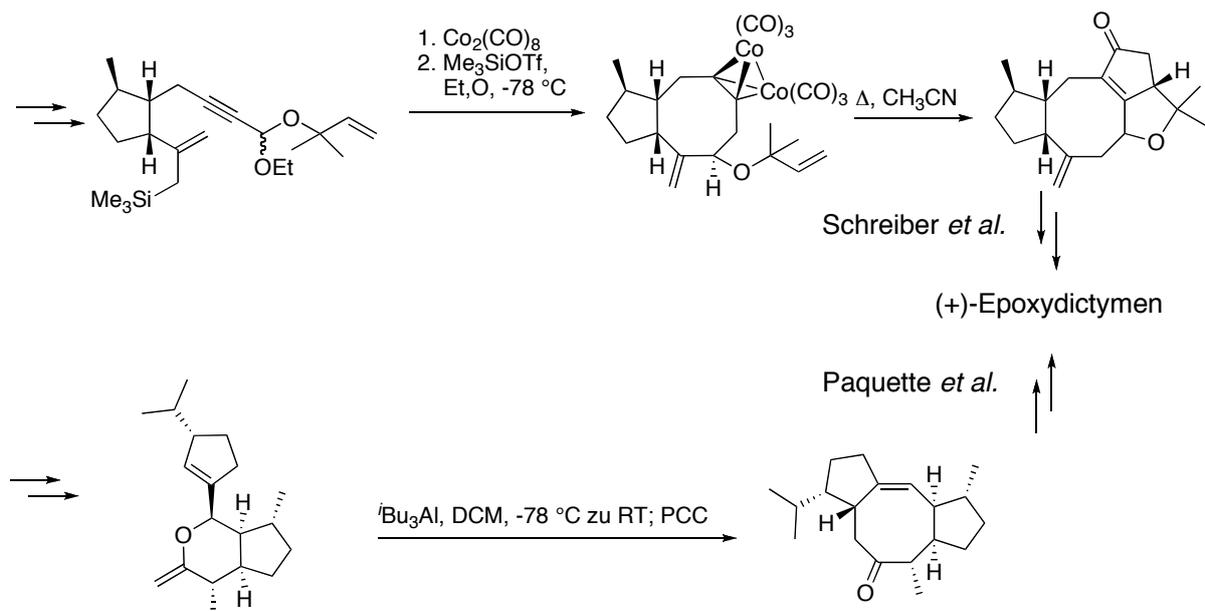
Zeitgleich war die Arbeitsgruppe von Boeckman mit der Vollendung der Synthese von Ceroplastol I durch Fragmentierung eines Bicyclo[3.3.1]nonangerüsts zum 5-8-System erfolgreich,^[73] das weiter zum 5-8-5-System anneliert wurde.^[74] Im Jahr 1993 gelang Paquette *et al.* ebenfalls der Zugang zu Ceroplastol I^[75,76] sowie 1997 zu (+)-Epoxydictymen.^[77] Als Schlüsselschritt verwendet diese Arbeitsgruppe sigmatrope Umlagerungen, hier die Claisen-Umlagerung. Im Falle des Ceroplastols I wurde die von dieser Arbeitsgruppe entwickelte Strategie einer Sequenz aus doppelter Tebbe-Olefinierung und anschließender Claisen-

Umlagerung eines Epoxy lactons zu einem 5-8-Ring-System genutzt,^[78] das anschließend weiter zum 5-8-5-System umgesetzt wurde (Schema 6).



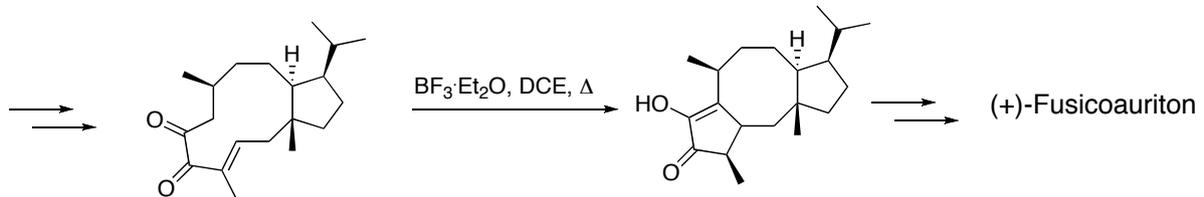
Schema 6: Doppelte Tebbe-Olefinierung und Claisen-Umlagerung zum Aufbau eines 5-8-Systems nach Paquette *et al.*

Im Falle von (+)-Epoxydictymen wurde ein Allylvinylether verwendet, der das komplette Kohlenstoffgerüst lieferte (Schema 7, unten). (+)-Epoxydictymen wurde bereits 1994 von Schreiber *et al.* durch intramolekulare, Lewis-Säure-vermittelte, Dikobaltoktacobonyl-katalysierter Nicholas-Reaktion^[79] und nachfolgender Pauson-Khand-Reaktion des Kobaltkomplexes zum 5-8-(5,5)-Kohlenstoffgerüst (Schema 7, oben) synthetisiert.^[80]



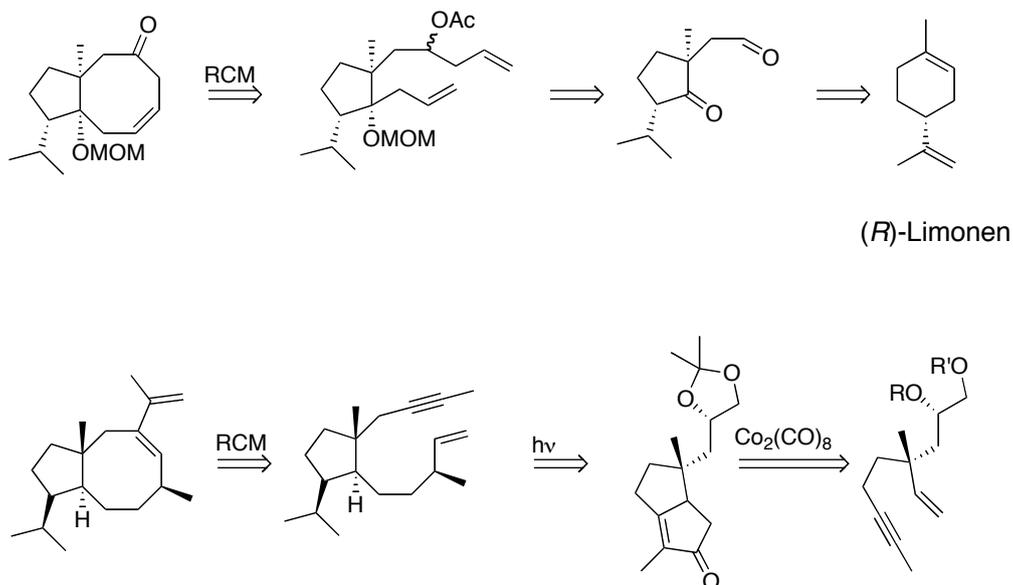
Schema 7: Schlüsselschritte der Synthesen von (+)-Epoxydictymen.

Wiederum Kato *et al.* konnten 1996 Cotylenol^[81] durch Anwendung einer En-Reaktion zum 8-Ringschluss darstellen. Williams *et al.* etablierten die Nazarov-Zyklisierung von Dolabelladienen,^[82] welche zur der derzeit aktuellsten Totalsynthese eines Mitglieds der Fusicoccin-Familie führte, dem (+)-Fusicoauriton (Schema 8)^[83].



Schema 8: Zyklisierung eines Dolabelladienons als Schlüsselschritt zur Synthese von Fusicoauriton.

Zahlreiche andere Strategien zur Darstellung annelierter Zyklooktanoide^[84] und mittelgroßer Kohlenstoffringe können in der Literatur gefunden werden. Gute Übersichten hierzu finden sich bei Mehta und Singh^[85] sowie bei Yet.^[86] Eine der neusten Publikationen aus diesem Jahr beschreibt den enantioselektiven Aufbau des A/B-Ringsystems der Fusicoccin-Familie ausgehend von (*R*)-Limonen.^[87] Erwähnt sei noch die Arbeit von Dake *et al.* aus dem Jahr 2008, die das A/B-Ringsystem der Fusicoccin-Familie durch Anwendung einer Pausen-Khand-Zykloaddition/Norrish-Typ-Fragmentierung zugänglich gemacht haben (Schema 9).^[88]



Schema 9: Aktuelle Zugänge zum A/B-System der Fusicoccin-Familie.

III Zielsetzung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Entwicklung einer Totalsynthese des Sekundärmetaboliten Fusicoccin A, einem Diterpen (**1**, Abbildung 6).^[14] Gleichzeitig sollte eine generelle Strategie zur Darstellung solch hochgradig substituierter 5-8-5-Kohlenstoffgerüste, wie sie in der gesamten Fusicoccin-Familie gefunden werden (z.B. Cotylenin A in Abbildung 6), geschaffen werden. Hierdurch sollte später die Synthese modifizierten Ringsysteme und der Aufbau von Derivaten ermöglicht werden, um Verbindungen mit gezielt angepassten und optimierten biologische Eigenschaften zu erhalten.

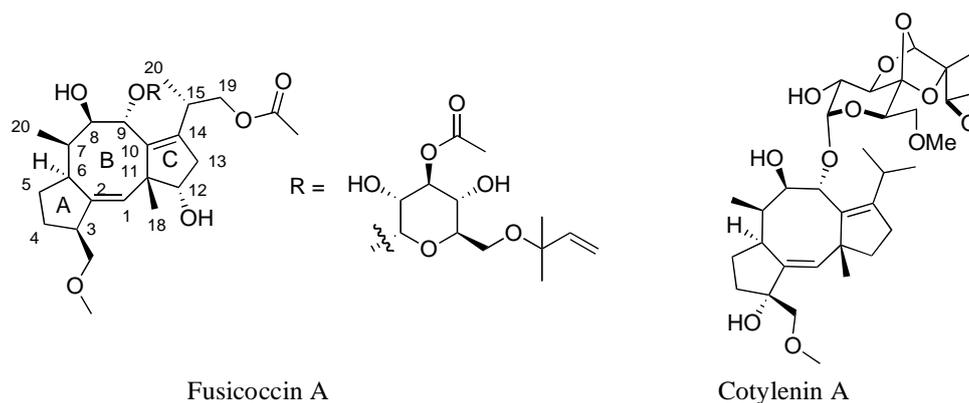
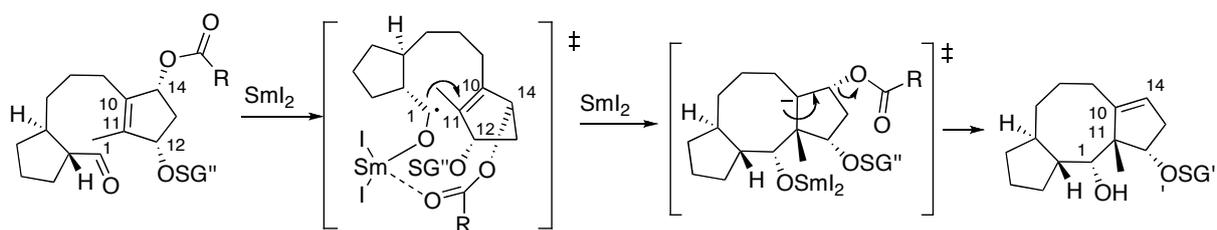


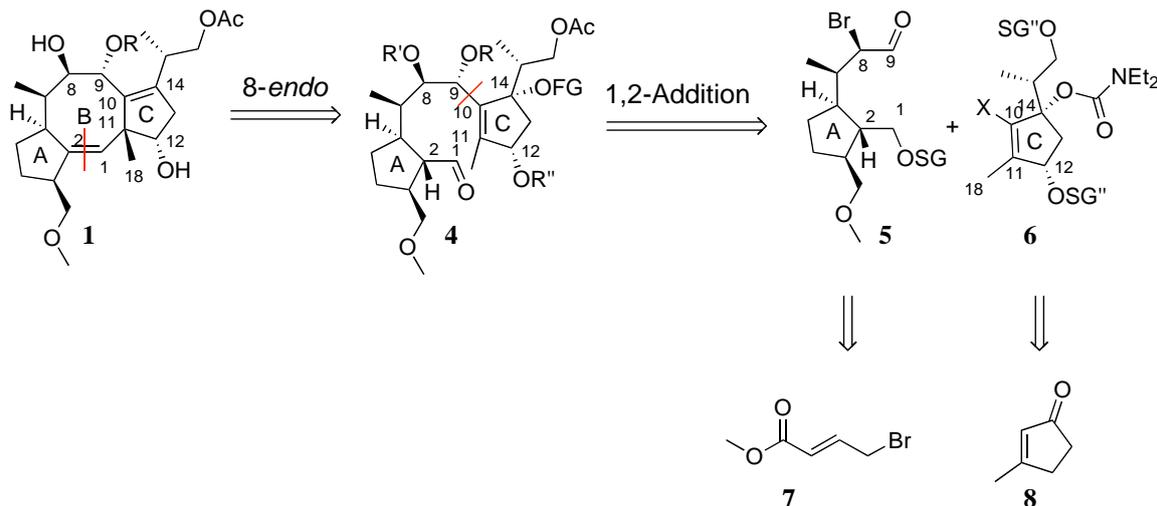
Abbildung 6: Strukturen von Fusicoccin A und Cotylenin A.

Eine Samarium(II)-vermittelte reduktive Carbonyl-Olefin-Kupplung eines linearen Vorläufers (Schema 10) sollte einen verlässlichen Zugang zu 5-8-5-Ringsystemen eröffnen.^[89] Gesteuert durch den Einsatz einer geeigneten Abgangsgruppe und chelatisierender Strukturelemente sollte einerseits gleichzeitig mit dem Ringschluss die Ausbildung der gewünschten Doppelbindung im C-Ring von Fusicoccin zwischen C(10) und C(14) einhergehen, andererseits sollte durch diese Wahl die Stereochemie der Zyklisierung kontrolliert werden (Schema 10).



Schema 10: 8-*endo*-Zyklisierung zum Aufbau von 5-8-5-Ringsystemen.

Der lineare Vorläufer **4** zur Synthese des Naturstoffs Fusicoccin A, sollte aus dem A-Ring-Fragment **5** und dem C-Ring-Fragment **6** dargestellt werden, welche sich retrosynthetisch auf die käuflichen Bausteine (*E*)-Methyl-4-brombut-2-enoat **7** und 3-Methyl-2-zyklopentenon **8** zurückführen lassen.



Schema 11: Retrosynthese des Naturstoffs Fusicoccin A.

Neben den interessanten strukturellen Merkmalen des Fusicoccins, die dessen Totalsynthese eine Herausforderung für einen organischen Chemiker werden lässt, besitzt es die relativ seltene Eigenschaft die Protein-Protein-Wechselwirkung zwischen einem 14-3-3-Adaptorprotein und der autoinhibierenden Region der pflanzlichen Protonenpumpe PMA2^[31, 32] zu stabilisieren. 14-3-3-Proteine sind hoch konservierte, eukaryotische Polypeptide ohne intrinsische Aktivität. Sie regulieren die Wirkungsweise einer Vielzahl von pharmakologisch interessanten Zielproteinen. Der Wirkmechanismus von Fusicoccin A gibt damit neue Denkanstöße zur Entwicklung potenzieller Wirkstoffe. Vor diesem Hintergrund wurden kürzlich in der Arbeitsgruppe Ottmann am CGC Dortmund die niervalenten Moleküle Epibestatin (**2**) und das Pyrrolidinon **3** identifiziert, die ebenfalls in der Lage sind diese 14-3-3/PMA2 Wechselwirkung zu stabilisieren (Abbildung 7).^[50]

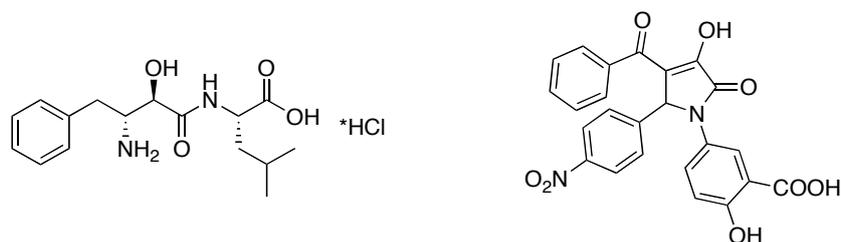


Abbildung 7: Epibestatin und das Pyrrolidinon **3** als niedermolekulare Verbindungen zur Stabilisierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen.

Bis *dato* war Epibestatin nur sporadisch und in Milligrammmengen käuflich erhältlich. Um ausreichenden Substanzmengen an Epibestatin für weitergehende Studien zur Verfügung zu haben, sollte daher ein synthetischer Zugang zu Epibestatin entwickelt werden. Des Weiteren

sollten in einer interdisziplinären Kooperation mit den Strukturbiologen des CGC Dortmund Versuche zur Optimierung des stabilisierenden Effektes von Epibestatin durch den gezielten Aufbau von Derivaten und von so genannten Hybridverbindungen erfolgen. Diese Hybridverbindungen sollten aus der nicht-natürlichen α -Hydroxy- β -aminosäure (AHPBA) **9** des Epibestatins und dem Pyrrolidon **3** oder Fragmenten des Pyrrolidons aufgebaut werden (Abbildung 8). Parallel sollte eine kleine Substanzsammlung verschieden substituierter Pyrrolidone und Pyrazole synthetisiert werden, ebenfalls gedacht um ihren stabilisierenden Effekt auf den 14-3-3/PMA2-Komplex zu verbessern.

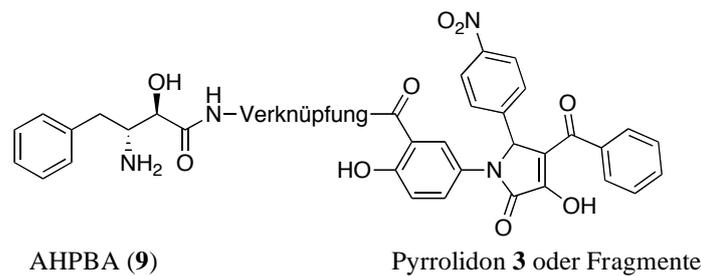
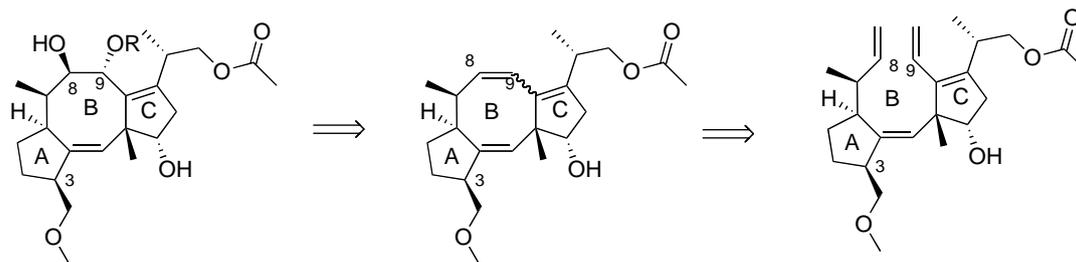


Abbildung 8: Der Aufbau von Hybridverbindungen.

IV Ansätze zur Totalsynthese von Fusicoccin A

1. Motivation zur Synthese von Fusicoccin A

Die in Kapitel II5 vorgestellten Totalsynthesen von Mitgliedern der Fusicoccin-Familie sind nicht generell auf die Synthese anderer Stellvertreter dieser Gruppe anwendbar, da sich diese stark anhand ihres Substitutionsmusters (vgl. vor allem Substitutionen an C(7) bis C(9), an C(3)) und anhand ihrer komplexen Stereochemie unterscheiden. Einige der vorgestellten Synthesen zeichnen sich durch eine große Anzahl von Syntheseschritten aus. Verantwortlich hierfür sind die zahlreichen Umwandlungen funktioneller Gruppen, wie Oxidations-/Reduktions-Schritte, Schützungen und Entschützungen. Zudem werden innerhalb einer Synthese oftmals komplexe und schwer trennbare Isomerengemische erhalten, wodurch die Gesamtausbeuten drastisch reduziert werden. Von diesen Standpunkten aus betrachtet sind die aktuelleren Zugänge durch Ringschlussmetathese oder Fragmentierungsreaktionen im Vergleich mit früheren Arbeiten wesentlich effizienter. Allerdings ist nicht zu verkennen, dass oftmals schon der Aufbau der Vorläufer für solche Reaktionen, wie der Aufbau der Dolabelladienone, synthetisch äußerst anspruchsvoll ist. Bis heute ist keine Synthese des Fusicoccins A bekannt und ein Zugang ist aus den bis *dato* veröffentlichten Arbeiten nicht absehbar. Besonders kritisch für die Synthese des Fusicoccins scheint vor allem das komplexe Substitutionsmuster (C(7) - C(9)), das gespannte Ringgerüst (Doppelbindungen an den Brückenkohlenstoffatomen C(19) und C(2)) sowie das Fehlen einer Hydroxylgruppe in 3-Position zu sein, wodurch viele in Kapitel II5 vorgestellte Überlegungen oder Strategien aus der Prostaglandin-Chemie zum Aufbau von 2,3-disubstituierten Zyklopentanonen^[90] zur Darstellung des A-Ring-Fragments nicht in Frage kommen. Gedankenexperimente, in denen retrosynthetisch das Diol gespalten wird und somit das Zyklooktanoid beispielsweise mittels RCM zwischen C(8) und C(9) (Schema 12) aufgebaut werden könnte, führten zum einen möglicherweise zu *cis/trans* Doppelbindungsisomeren, zum anderen würde sich die anschließende enantioselektive Substitution der Kohlenstoffe C(8) und C(9) aufgrund deren schlechten Differenzierbarkeit bzw. der Differenzierbarkeit ihrer Substituenten problematisch gestalten.

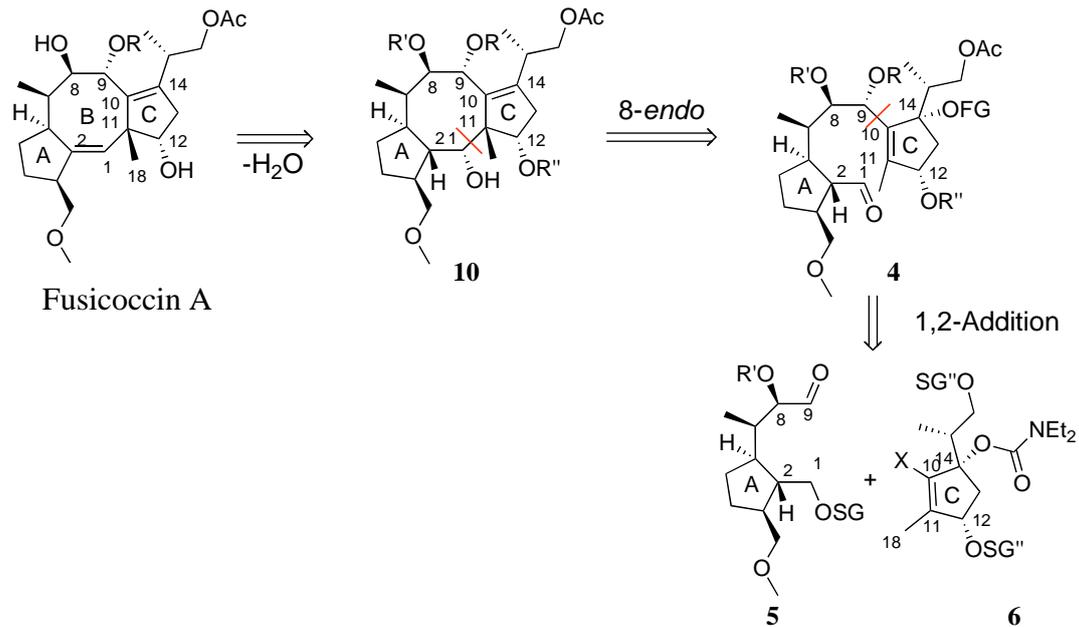


Schema 12: Beispiel für die retrosynthetische Spaltung der C(8)-C(9)-Bindung von Fusicoccin A.

Gegenstand dieser Arbeit sollte daher die Entwicklung einer effizienten Synthesestrategie zur Darstellung von Fusicoccin A sein, die für Modifikationen im Substitutionsmusters zugänglich sein sollte. Damit wäre der erste synthetische Zugang zu Fusicoccin A und seinen Derivaten gegeben. Parallel sollte die mögliche Aktivität von Syntheseintermediaten zur Stabilisierung von Protein-Protein-Interaktionen anhand von Oberflächenplasmon-Resonanz-Experimenten in der Arbeitsgruppe Ottmann getestet werden. Dabei sollten strukturell einfachere Moleküle mit einem vergleichbaren biologischen Potential wie Fusicoccin gefunden werden, die synthetisch deutlich leichter zugänglich wären.

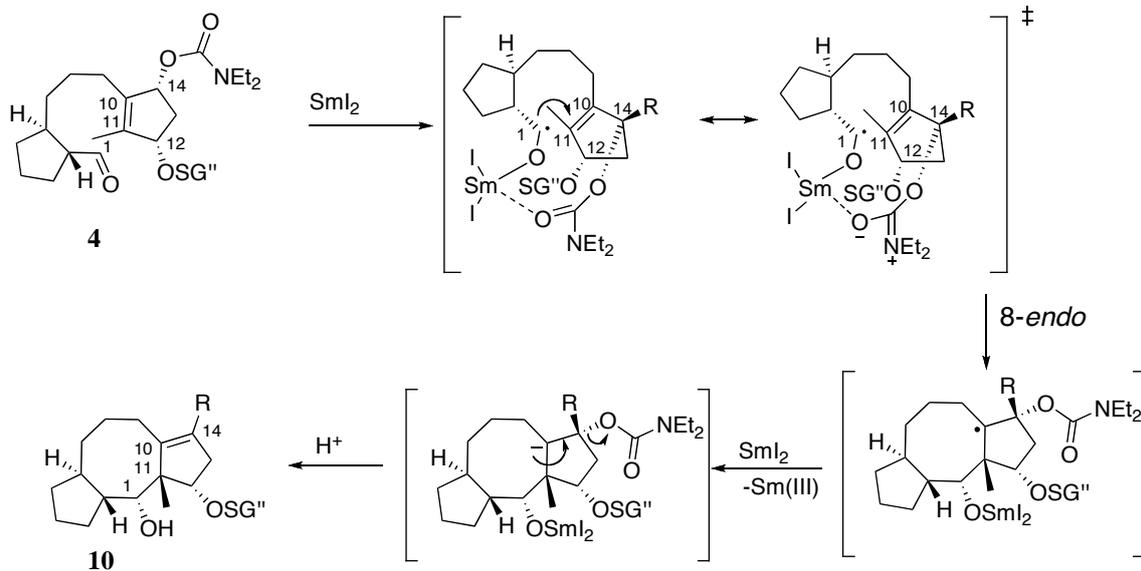
2. Retrosynthetische Überlegungen

In Analogie zur Biosynthese des Fusicoccins A (Schema 1), sollte der finale 8-Ringschluss zu **10** als Schlüsselschritt der Synthese, zum Aufbau des annelierten Zyklooktanoidsystems zwischen C(1) und C(11) mittels Samarium(II)diodid-vermittelter reduktiver 8-*endo*-Zyklisierung^[89] des vollständig substituierten linearen Vorläufers **4** erfolgen (Schema 13). Dabei sollte durch eine Abgangsgruppe an C(14) gleichzeitig die benötigte Doppelbindung zwischen C(10) und C(14) installiert werden. Die Wahl dieser Abgangsgruppe wurde als äußerst kritisch bezüglich der aus der Zyklisierung resultierenden Stereochemie an C(1) und C(11) angesehen.



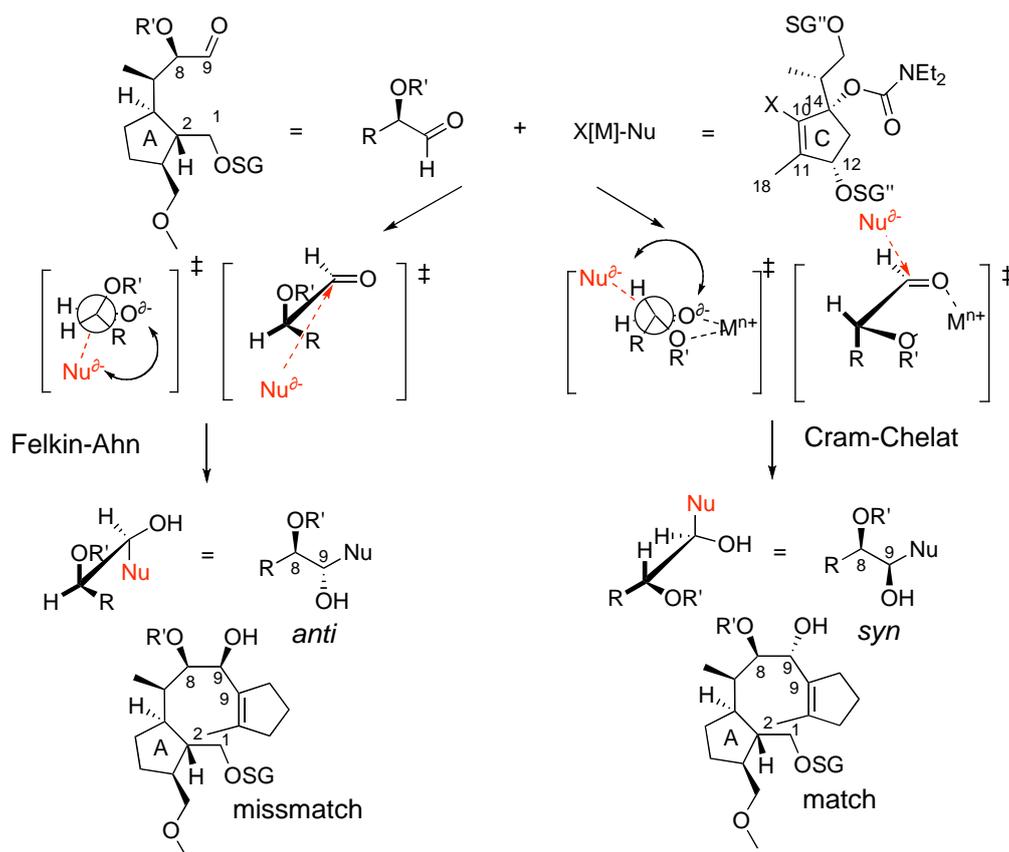
Schema 13: Retrosynthetische Analyse von Fusicoccin A.

Als geeignete Abgangsgruppe an C(14) wurde ein Carbamat gewählt. Einerseits würde dadurch die Doppelbindung zwischen C(10) und C(14) unter Freisetzung von CO_2 nach erfolgter Zyklisierung gebildet werden, andererseits würde das resonanzstabilisierte Carbamat die Stereochemie durch Chelatisierung im Übergangszustand der Ringschlussreaktion mit Samarium(II) kontrollieren (Schema 14).



Schema 14: Die 8-*endo*-Zyklisierung und ihr möglicher Übergangszustand durch Chelatbildung mit dem Carbamat an C(14) als Abgangsgruppe. Zur besseren Übersicht sind nur relevante Substituenten in das Schema integriert.

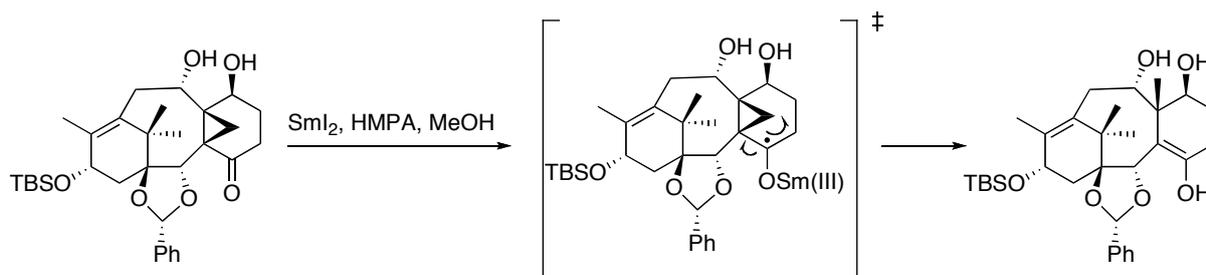
Die noch fehlende Doppelbindung in **10** zwischen C(1) und C(2) sollte im Anschluss durch formale Wassereliminierung erfolgen, die theoretisch durch die *anti*-Anordnung des Protons an C(2) mit der Hydroxylgruppe an C(1) begünstigt sein sollte. Die Darstellung des linearen Vorläufers **4** sollte durch die Kupplung des A-Ring-Bausteines **11** und des C-Ring-Bausteins **12** im Sinne einer Grignard-ähnlichen 1,2-Addition erfolgen. Gemäß dem Cram-Chelat-Modell^[91] für die Addition von Nucleophilen an α -chirale Carbonylverbindungen wird erwartet, dass die gewünschte *syn*-Anordnung der Hydroxylsubstituenten an C(8) und C(9) resultiert. Eine *anti*-Anordnung der beiden Hydroxylgruppen würde hingegen für das Felkin-Ahn-Produkt erwartet werden (Schema 15).^[92] Durch die Verwendung geeigneter chelatbildender Metalle zur Darstellung eines Metallorganyls von **6** sollte die Diastereoselektivität der Reaktion im gewünschten Sinne lenkbar sein.^[93] Die asymmetrische Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion gemäß Berkessel *et al.* wäre eine weitere mögliche Alternative zur Kupplung der beiden Bausteine.^[94]



Schema 15: Übergangszustandsmodelle zur Erklärung der Diastereoselektivität von nukleophilen Addition an α -chirale Carbonylverbindungen mit einem Heteroatom in α -Position. Der Pfeil im Übergangszustand soll den Bürgi-Dunitz-Winkel von 103° repräsentieren.^[95]

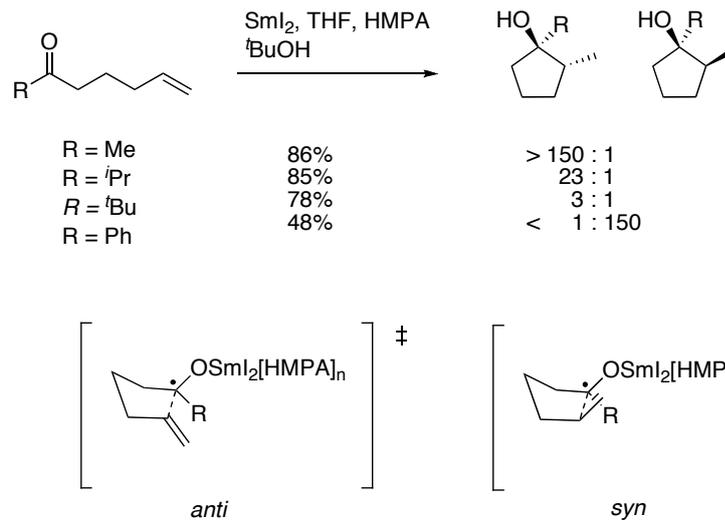
3. Samarium(II)diiodid in der Synthese

Samarium(II)diiodid^[96, 97] als mildes, chemo- und stereoselektives Ein-Elektron-Transfer-Reagenz hat, seit es 1977 von Kagan eingeführt wurde,^[98, 99] einen hohen Stellenwert in der organischen Chemie. Als Reduktionsmittel wird es häufig zur Transformation funktioneller Gruppen eingesetzt, wobei der Lewis-saure-Charakter von SmI_2 die Koordination funktioneller Gruppen begünstigt, wodurch die hohe Chemo- und Stereoselektivität erklärt werden kann. Einige Anwendungen in diesem Gebiet sind die Reduktion von Halogenverbindungen, die SmI_2 -induizierte β -Eliminierung von Halogenalkylen, die Reduktion von Isothiocyanaten zu Thioformamiden, Sulfoxiden und Sulfonen, die Spaltung von Epoxiden und die Reduktion von Carbonylverbindungen. Die Übertragung eines Elektrons als Initiator der Reduktion auf den Carbonylkohlenstoff kann, wie beispielsweise in der Taxolsynthese von Kuwajima *et al.* (Schema 16) gezeigt, zu Fragmentierungsreaktionen genutzt werden.^[42]



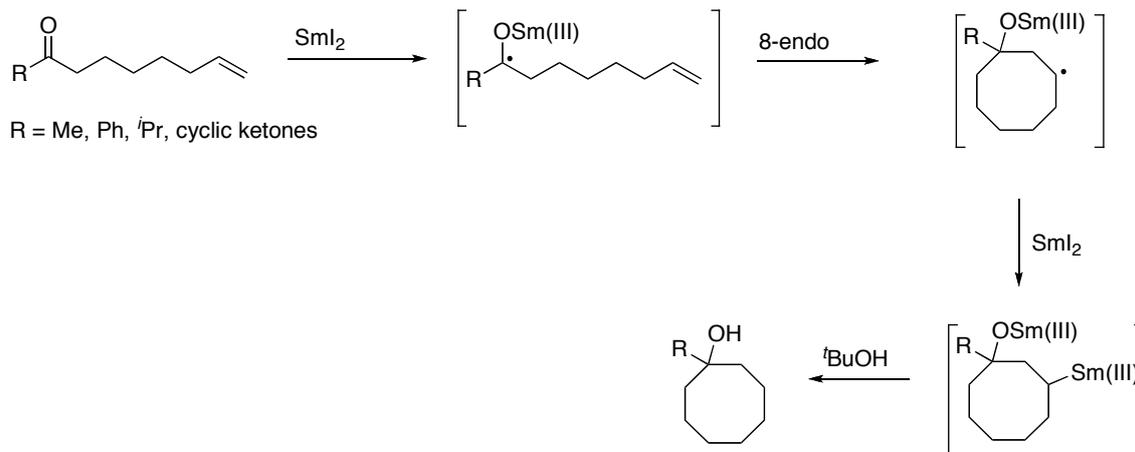
Schema 16: SmI_2 -induizierte Fragmentierung in der Synthese von Taxol.

SmI_2 wird in der organischen Chemie jedoch hauptsächlich zur reduktiven Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen genutzt. Generell lassen sich solche Kupplungsreaktionen in die folgende Gruppen aufteilen: Pinakol-, Carbonyl-Alken-, Radikal-Alken-, Radikal-Alkin-Kupplungen, SmI_2 -vermittelte Barbier- und Grignard-Reaktionen sowie SmI_2 -vermittelte Reaktionen vom Reformatsky- und Aldol-Typ. Die in Schema 14 erläuterte 8-*endo*-Zyklisierung des linearen Vorläufers **4** gehört zum Typ der intramolekularen Carbonyl-Alken-Kupplung und wurde von vielen Arbeitsgruppen zur Synthese von 5- und 6-Ringen genutzt. Regio- und Stereoselektivitäten lassen sich auf Substituenteneffekte zurückführen und sind vor allem im Fall von 5-*exo*-Zyklisierungen weitreichend untersucht.^[96] So lassen sich die hohen Diastereoselektivitäten zu einfachen 5- aber auch zu annelierten 5-Ringsystemen meist mit einem *Sessel*-ähnlichen *anti*-Übergangszustand, wie in Schema 17 gezeigt, erklären. Allerdings nimmt die Diastereoselektivität für sterisch anspruchsvollere Reste ab und kann sogar invertiert werden.^[96]



Schema 17: Übergangszustände zur Erklärung der Diastereoselektivität der 5-*exo*-Carbonyl-Alken-Kupplung.

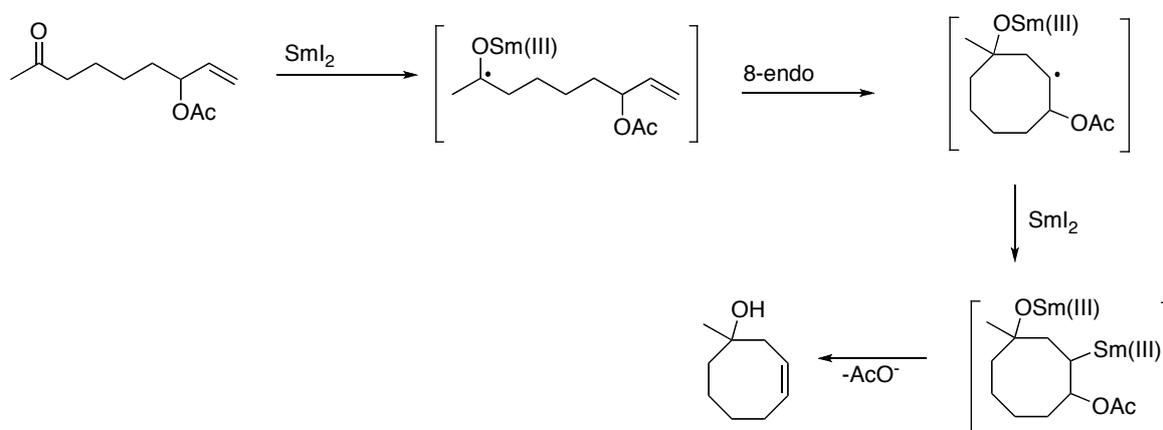
Molander zeigte 1994 erstmals die intramolekulare 8-*endo*-Zyklisierung von Carbonylverbindungen zu substituierten Zyklooktanolen (Schema 18).^[89]



Schema 18: Mechanismus der Carbonyl-Olefin-8-*endo*-Zyklisierung von Molander.

Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte eine maximale Ausbeute von 54% des Zyklooktanols erhalten werden, zusammen mit 32% der zum Alkohol reduzierten Carbonylverbindung. Um den Zyklisierungsprozess, also den Angriff des Ketyls auf die Doppelbindung gegenüber einer Protonenabstraktion, die zum Reduktionsprodukt führt, zu beschleunigen, aktivierten Molander *et al.* die Doppelbindung. Ketyls lassen sich als elektronenreiche, nukleophile Radikale beschreiben. Gemäß der FMO Theorie interagiert das SOMO des Ketyls am effizientesten mit dem nichtbesetzten π^* Orbital des Alkens (LUMO). Um diese Wechselwirkung zu verbessern und damit den gewünschten Zyklisierungsprozess

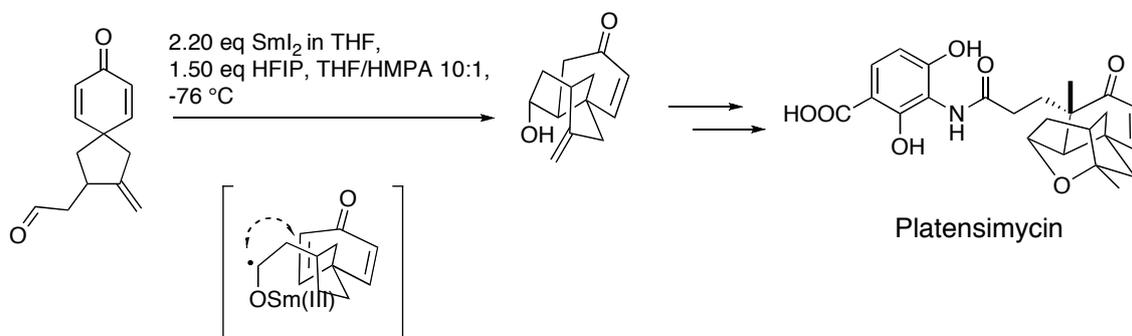
Wechselwirkung zu verbessern und damit den gewünschten Zyklisierungsprozess zu beschleunigen, ist eine energetische Absenkung des LUMOs durch Einführung von Heteroatomen in allylischer Position eine Möglichkeit zur Aktivierung. Gleichzeitig kann dieser Ansatz nach erfolgtem Ringschluss zu einer β -Eliminierung und damit zur Einführung einer Doppelbindung in den 8-Ring führen (Schema 19). Dies hat den zusätzlichen Vorteil, dass die Notwendigkeit der Zugabe einer Protonenquelle entfällt. Die Gruppe Molander konnten parallel zu diesem Ansatz auch zeigen, dass eine benzyliche Stabilisierung des aus dem nukleophilen Angriff des Ketyls auf die Doppelbindung hervorgehenden Radikals auch zu verbesserten Ausbeuten gegenüber dem unsubstituierten System führt.^[89]



Schema 19: SmI_2 vermittelte 8-*endo*-Zyklisierung und anschließende β -Eliminierung.

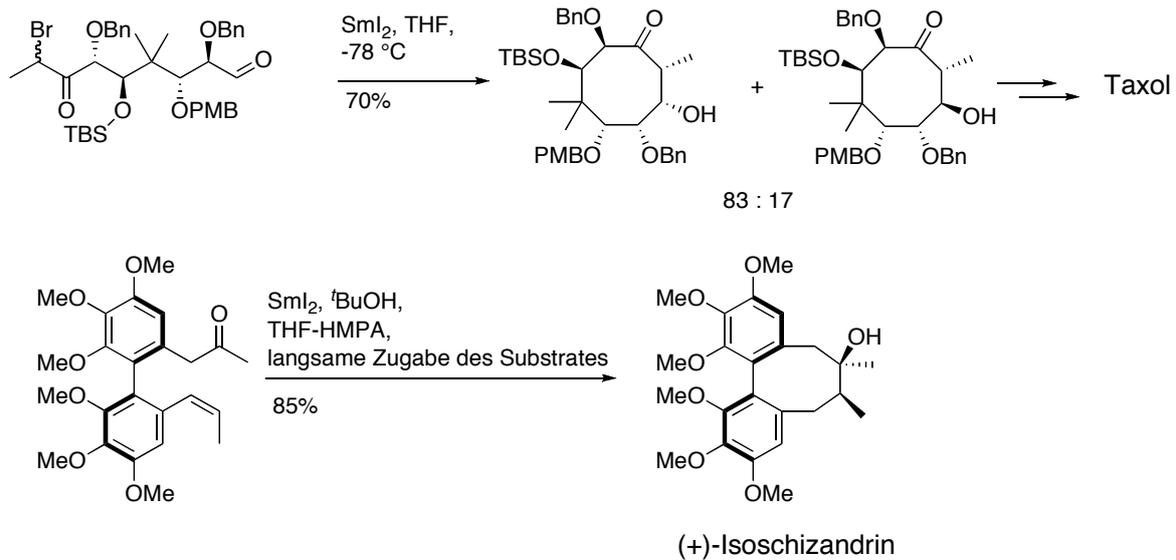
Der in Schema 19 dargestellte Mechanismus „*Carbonyl first*“ ist allgemein akzeptiert. Besonders für elektronenarme Alkene kann aber auch die Alternative „*Olefin first*“ relevant sein, bei dem zunächst ein Elektron vom Samarium(II) auf das Alken übertragen wird.^[96] Lewis-Basen mit basischen Sauerstoff- oder Stickstoffatomen sind in der Chemie des Samariumdiodid wichtige Additive zur Beschleunigung der Reaktionen, die ohne diesen Zusatz nur sehr langsam bis gar nicht ablaufen würden, indem sie das Reduktionspotential von Samarium erhöhen. Eine herausragende Stellung hat ihr das hoch toxische HMPA. Die Zugabe von 3 bis 8 Äquivalenten HMPA erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit und kann auch die Diastereoselektivität der Reaktion positiv beeinflussen. Inanaga könnte dies zunächst an der Reduktion von Alkyl- und Arylhalogeniden,^[99] Kagan bei Barbier-Reaktionen beobachten.^[100] Molander untersuchte den Einfluss von HMPA auf die Ketyl-Olefin-Kupplung.^[101] Ohne Zusatz von HMPA wurde neben dem gewünschten Zyklisierungsprodukt ein großer Anteil an Startmaterial und zum Alkohol reduzierter Verbindung gefunden. Bei Zugabe von 3 bis 8 Äquivalenten HMPA wurde ausschließlich die Bildung des gewünschten Zyklisierungsprodukts beobachtet. Molander vermutet, dass das Additiv HMPA neben der

Molander vermutet, dass das Additiv HMPA neben der Erhöhung des Reduktionspotentials des Samariums auch SmI_2/THF -Aggregate aufbricht und dass reaktive Ketyl und andere radikalische Intermediate durch HMPA stabilisiert werden, so dass Konkurrenzreaktionen (Protonenabstraktion) verhindert werden. Aufgrund der hohen Toxizität von HMPA wurden Versuche unternommen andere Lewis-Basen als Additiv zu verwenden. Erfolgreich wurden u.a. bereits 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidon (DMPU)^[101] und 1,1,3,3-Tetramethylharnstoff (TMU)^[102] in bestimmten Reaktionen eingesetzt. Des Weiteren werden Versuche unternommen HMPA durch anorganischer Additive zu substituieren z.B. durch NiI_2 .^[103] Sofern die gewünschte Reaktion die Zugabe einer Protonenquelle erfordert, so kann auch diese einen erheblichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben. Generell werden Alkohole, Glykol und Wasser verwendet. Procter beschrieb den Einfluss solcher Protonenquellen auf die SmI_2 -vermittelte Reaktion von γ , δ -ungesättigten Ketonen,^[104] abhängig davon, ob die Protonenquelle in der Lage ist an Samarium zu koordinieren oder nicht. Zahlreich wurden Carbonyl-Alken-Zyklisierungen in Totalsynthesen für die Konstruktion von 5- und 6-gliedrigen Ringen verwendet. Ein Beispiel ist die Totalsynthese von Platensimycin von Nicolaou,^[105] indem ein Aldehyd als Carbonylkomponente, anstelle der zumeist verwendeten und wesentlich reaktiveren Ketone, Anwendung fand (Schema 20).



Schema 20: Ketyl-Olefin-Kupplung zur Konstruktion der käfigartigen Struktur des Antibiotikums Platensimycin.

Relativ wenig Beispiele gibt es hingegen zur Konstruktion mittelgroßer Ringe mittels Carbonyl-Alken-Zyklisierung in Totalsynthesen. Häufig werden hier SmI_2 -vermittelte Barbier-Reaktion, wie zum Aufbau des B-Rings in der Taxolsynthese von Mukaiyama,^[106] verwendet (Schema 21). Molander nutzte 2003 in der Synthese von (+)-Isoschizandrin^[107] die Carbonyl-Olefin-Kupplung zum Ringschluss des zentralen 8-gliedrigen Rings (Schema 21).



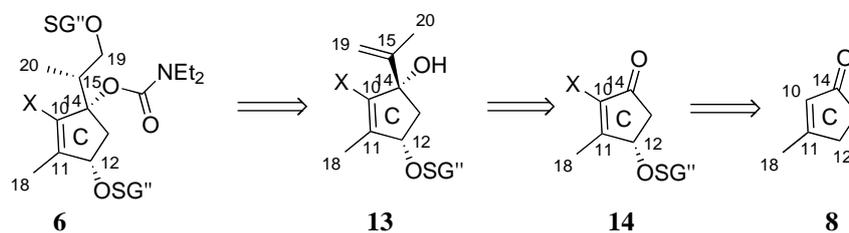
Schema 21: SmI_2 -vermittelte Konstruktion 8-gliedriger Ringe in Totalsynthesen.

Hinsichtlich ökonomischer und ökologischer Aspekte bezüglich des stöchiometrischen Einsatzes von Samarium, arbeiteten beispielsweise 1996 Endo *et al.* an der Entwicklung von Katalysezyklen zur Pinacolkupplung durch Einsatz von Magnesium als Ko-Reduktionsmittel, das das gebildete Sm(III) reduziert und der Reaktion als Sm(II) wieder zur Verfügung stellt.^[108]

4. Das C-Ring-Fragment von Fusicoccin

4.1 Retrosynthese des C-Ring-Bausteins

Retrosynthetische Überlegungen zur der Synthese des C-Ring-Fragmentes **6** von Fusicoccin sind in Schema 22 dargestellt.



Schema 22: Retrosynthetische Analyse des C-Ring-Fragmentes **6**.

Die enantioselective Einführung der Methylgruppe an C(15) in **6** sollte durch asymmetrische Hydroborierung^[109] eines *iso*-Propenylsubstituenten, wie er im Vorläufer **13** vorhanden ist, erfolgen. Damit eine Chelatisierung im Übergangszustand der Carbonyl-Olefin-Zyklisierung, wie in Schema 14 gezeigt, möglich ist, muss der *iso*-Propenylsubstituent *anti* zu der in **14**

bereits vorhandenen Hydroxylgruppe an C(12) eingeführt werden. Dies sollte durch sterische Abschirmung der Unterseite von **14** durch eine geeignete Schutzgruppe (SG'') erfolgen, so dass in einer Certrichlorid-vermittelten Grignard-Addition^[110] das Nukleophil von der leichter zugänglichen Oberseite am Carbonylkohlenstoff C(14) angreift. Syntheseintermediat **14** konnte auf den käuflichen Baustein 3-Methyl-2-zyklopentenon (**15**) zurückgeführt werden und sollte durch eine Sequenz aus Halogenierung, Schützung und allylischer Oxidation zu **14** modifiziert werden. Der C-Ring-Baustein **6** sollte wenn möglich, in Hinblick auf die spätere Kupplung mit **5** zum linearen Vorläufer **4**, sowohl als Bromid **6a** als auch als Jodid **6b** (X = Br, I, SG'' = Bn, PMB) dargestellt werden.

4.2 Synthese des C-Ring-Fragmentes

α -Bromierung von 3-Methyl-2-zyklopentenon (**8**) durch Bromierung und Dehydrobromierung unter Standardbedingungen, mit Brom und Triethylamin oder wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung,^[111] lieferte das Bromenon **16a** in lediglich 33% Ausbeute nach Destillation und Kristallisation (Schema 23). Unter Verwendung von Jod und Pyridin als Base,^[112] wurde das Jodenon **16b** dargestellt, die Ausbeute betrug auch hier nur 37%. Im Falle von **16b** konnte die Ausbeute deutlich, d.h. auf bis zu 82%, durch die Verwendung von Jod und substöchiometrischer Mengen Pyridiniumdichromat gesteigert werden.^[113] Im nächsten Schritt sollte die Carbonylgruppe der Halogenenone **16a** und **b** als Ketal geschützt werden. Die Verwendung von Ethylenglykol, katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure, Pyridinium-*p*-toluolsulfonat oder Methansulfonsäure in Toluol oder Benzol am Wasserabscheider, führten nicht zur Bildung der gewünschten Produkte **17a** und **b** (Schema 23), sondern zur Zersetzung oder Bildung von Polymeren.^[114] Diese Reaktion verläuft vermutlich über das intermediäre, allylische Carbokation **18**, dass nach β -Deprotonierung das Zyklopentadien **19** liefern würde (Abbildung 9), welches dann polymerisieren könnte.

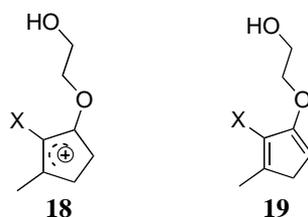
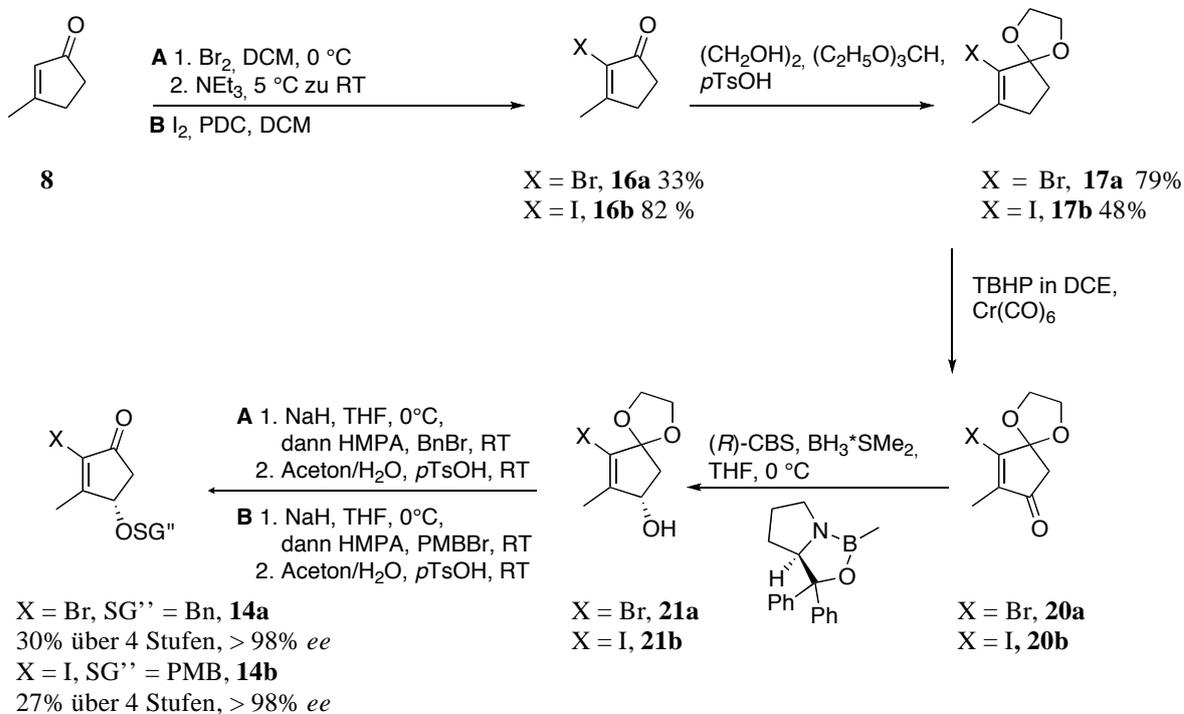


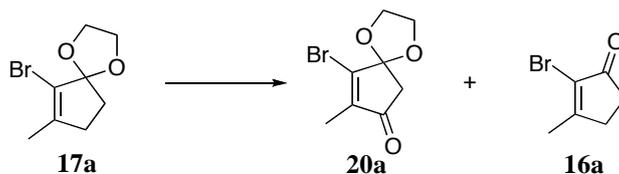
Abbildung 9: Intermediate der Schützung der Halogenenone **16a** und **b**.

Unter Verwendung von 1,2-Ethylenglycol und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Triethylorthoformat konnten schließlich die gewünschten Produkte **17a** und **17b** in guten bis mäßigen Ausbeuten erhalten werden (Schema 23).



Schema 23: Synthese der Ketone **14a** und **14b** ausgehend von 3-Methyl-2-zyklopentenon (**8**).

Die allylische Oxidation der Ketale **17a** und **b** erwies sich als synthetische Herausforderung. Von vornherein wurden einerseits Methoden ausgeschlossen, die ein acides Reaktionsmedium benötigten, da die dargestellten Ketale **17** äußerst säurelabil sind. Andererseits wurde auch die Verwendung von Selendioxid zur allylischen Oxidation^[115, 116] nicht in Betracht gezogen, da diese Methode häufig zu Gemischen aus Carbonylverbindung und Alkohol führt. Entsprechend würde die enantioselektive Einführung der Hydroxylgruppe an C(12) als zusätzlichen Schritt die Oxidation des in der allylischen Oxidation gebildeten racemischen Alkohols zur Folge haben, was grundsätzlich vermieden werden sollte. In der Literatur waren keine Methoden zur allylischen Oxidation halogenhaltiger Verbindungen bekannt, daher wurden eine Reihe publizierter Reaktionsbedingungen am Bromketal **17a** getestet (Tabelle 1).



	Bedingungen	Lösungsmittel	T	t	Beobachtung	20a
1 ^[117]	10 Äquiv. TBHP in Dekan, 0.7 Äquiv. RuCl ₃ , MS 4	C ₂ H ₄ Cl ₂	70 °C	1h	Vollständiger Umsatz, 16a	-
2 ^[118]	5.0 Äquiv. TBHP in Wasser, 1.25 Äquiv. NaClO ₂	CH ₃ CN/H ₂ O 3:1	50 °C	17 h	Vollständiger Umsatz, 20a/16a 2:1.2	6% ^a
3	5.0 Äquiv. TBHP in Wasser, 1.25 Äquiv. NaClO ₂	CH ₃ CN/Puffer -Lösung pH = 8, 3:1	50 °C	18 h	17a/20a/16a 1:1:1	-
4 ^[118]	5.0 Äquiv. TBHP in Wasser, 1.25 Äquiv. NaClO ₂	EtOAc/H ₂ O 3:1	50 °C	20 h	20a/16a 2:1	-
5 ^[119]	2.4 Äquiv. TBHP in Dekan, 0.5 Äquiv. Cr(CO) ₆	CH ₃ CN	85 °C	20 h	20a/16a 1:10	-
6 ^[120]	3.9 Äquiv. TBHP in Dekan, 0.1 Äquiv. MnOAc ₃ , MS 4, O ₂	EtOAc	RT	20 h	Kein Umsatz	-
7	7.8 Äquiv. TBHP in Dekan, 0.2 Äquiv. MnOAc ₃ , MS 4, O ₂	EtOAc	50 °C	17 h	Spuren von 20a , Zersetzung	-
8	12 Äquiv. TBHP in Dekan, 0.2 Äquiv. MnOAc ₃ , MS 4, O ₂	DCE	70 °C	24 h	Spuren von 20a , Zersetzung	9% ^a

9	12 Äquiv. TBHP in Dekan, 0.2 Äquiv. MnOAc ₃ , MS 4, O ₂	C ₆ H ₅ Cl	75 °C	39 h	Zersetzung, Spuren von 20a	-
10	20 Äquiv. TBHP in Dekan, 0.1 Äquiv. MnOAc ₃ , MS 4, O ₂	DCE	50 °C	46 h	Spuren von 20a , Zersetzung	-
11	30 Äquiv. TBHP in Dekan, 0.1 Äquiv. MnOAc ₃ , MS 4, O ₂	DCE	RT	60 h	Spuren von 20a , Zersetzung	-
12	10 Äquiv. TBHP in DCE ^b , 0.05 Äquiv. MnOAc ₃ , MS 4	-	40 °C	20 h	Vollständiger Umsatz	22% ^a
13	20 Äquiv. TBHP in DCE, 0.5 Äquiv. Cr(CO) ₆	-	40 °C, dann RT	18 h, dann 50 h	Vollständiger Umsatz zu 20a	74% ^c

^aSäulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel. ^bTBHP in DCE wurde durch Extraktion einer wässrigen TBHP Lösung mit DCE hergestellt. ^cRohprodukt, **9a** ist das einzige Produkt, detektierbar per GC/MS und TLC, die Ausbeuten variieren abhängig von Aufreinigung und Ansatzgröße. Weiterführende Experimente zeigten, dass die Katalysatormenge bis auf 0.1% reduziert werden kann.

Tabelle 1: Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen für die allylische Oxidation von **17a** zu **20a**.

Zumeist konnte jedoch nur Zersetzung oder Entschützung zu **16a** oder zum Halbacetal beobachtet werden. Die aktuellste Methode der allylischen Oxidation von Su *et al.* mit Mangan(III)acetat als Katalysator^[120] lieferte nach Variation des Lösungsmittels erste Umsetzungen zum gewünschten Produkt **20a** (Tabelle 1, Eintrag 8). Bei Verwendung von Natriumchlorit^[118] in verschiedenen Lösungsmittelgemischen wurde **20a** zusammen mit der entschützten Verbindung **16a** in verschiedenen Verhältnissen gebildet (Tabelle 1, Einträge 2-4). Den Durchbruch erbrachte die Veränderung der Polarität des verwendeten Lösungsmittels (Tabelle 1, Einträge 12 und 13). *Tert*-Butylhydroperoxid ist entweder als wässrige Lösung oder als Lösung in Dekan käuflich zu erwerben. Da die allylische Oxidation einen hohen Ü-

berschuss von TBHP benötigt, liegt das Reaktionsgemisch letztendlich stark verdünnt vor und enthält einen hohen Anteil entweder an Wasser oder an Dekan. Daher wurde die wässrige Lösung von TBHP mit Dichlorethan extrahiert, um eine Lösung von TBHP in DCE zu erhalten, die dann in die Chromhexacarbonyl-katalysierte allylische Oxidation eingesetzt wurde. Wurde unter den original publizierten Bedingungen von Ray *et al.* nahezu vollständige Entschüttung beobachtet (Tabelle 1, Eintrag 5),^[119, 121] konnte durch die veränderte Polarität des Lösungsmittels ein vollständiger Umsatz von **17a** zum gewünschten Produkt **20a** erreicht werden, ohne dass eine signifikante Bildung von Nebenprodukten oder Zersetzung beobachtet werden konnte (Tabelle 1, Eintrag 13). Weiterhin konnte die ursprüngliche Menge an Chromhexacarbonyl von 0.50 Äquivalenten bezogen auf das Olefin auf 0.10 Äquivalente reduziert werden. Als nächstes wurde evaluiert, ob sich diese Methode auch für die Oxidation der Jodverbindung **17b** eignete, wobei ursprünglich angenommen wurde, dass Jod als bessere Fluchtgruppe problematisch sein könnte. Entgegen dieser Erwartung konnte **17b** analog zu **20b** umgesetzt werden. Eine Vergrößerung des Reaktionsmaßstabs beginnend mit 100 μmol zu mehr als 50 mmol stellte keinerlei Hindernis dar. Da keine Nebenprodukte gebildet wurden, war eine säulenchromatographische Aufreinigung des säure-labilen Produktes unnötig. Die Carbonylverbindungen **20** wurden ohne Aufreinigung enantioselektiv in einer Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion^[122] zu den Alkoholen **21** umgesetzt (Schema 23). Die Bestimmung der an C(12) erzeugten Konfiguration erfolgte mittels der Methode von Mosher,^[123, 124] die bereits in der Literatur auf andere 5-Ringsysteme angewandt wurde.^[125, 126] Hierzu wurde der aus der Reduktion mit (*S*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin erhaltene chirale Alkohol sowohl zum (*S*)- als auch zum (*R*)-Mosher-Ester **22** und **23** umgesetzt. Anhand der ¹H-NMR-Spektren von **22** und **23** ließ sich die Konfiguration des sekundären Alkohols feststellen. Für diese Methode ist es wichtig, dass die diastereomeren Carbonsäureester eine *trans*-Konformation bezüglich ihrer O-CO-Bindung einnehmen können und sowohl der Trifluormethylsubstituent der α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure (MTP-Säure), als auch das Methinproton *syn-coplanar* zur Carbonylgruppe orientiert sind (Abbildung 10).

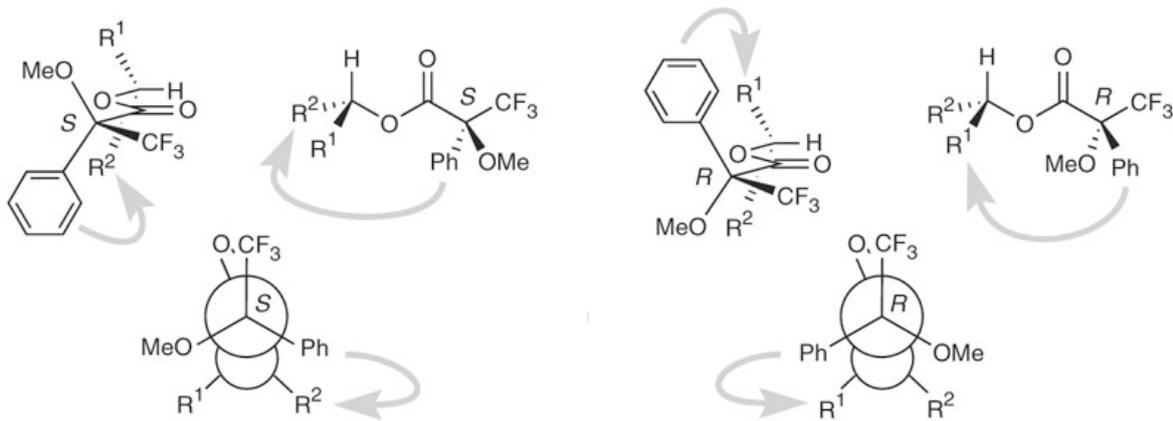


Abbildung 10: *trans*-Konformation der diastereomeren Mosher-ester um ihre O-CO-Bindung.

Protonen, die ober- bzw. unterhalb der Ebenen des Phenylsubstituenten der MTP-Säure liegen, werden von diesem magnetisch abgeschirmt, wodurch für sie eine Hochfeldverschiebung im Protonen-Spektrum beobachtet werden kann. In Abbildung 10 ist dieser Effekt auf den Reste R^2 im (*S*)-Mosher-Ester und auf den Rest R^1 im (*R*)-Mosher-Ester durch die Pfeile gekennzeichnet. Laut Definition wird $\Delta\delta^{SR}$ aus der chemischen Verschiebung eines Restes im (*S*)-Ester δ_S minus der chemischen Verschiebung des gleichen Restes im (*R*)-Ester δ_R berechnet. In Abbildung 10 würde dies für R^1 einen positiven und für R^2 einen negativen Wert ergeben, wodurch sich die Orientierung dieser Reste in den beiden Estern bestimmen lassen würde und damit die Konfiguration des Alkohols, der zur Veresterung verwendet worden ist. Das Proton (Abbildung 11) H_{a-13} im (*S*)-Mosher-Ester **22** zeigt eine chemische Verschiebung von 2.16 ppm und im (*R*)-Mosher-Ester **23** eine von 2.03 ppm. Damit errechnet sich $\Delta\delta^{SR}(H_{a-13})$ zu 0.13 ppm. Für die Methylgruppe C(18) an C(11) ergibt sich ein Wert von $\Delta\delta^{SR}(C-11) = -0.14$ ppm.

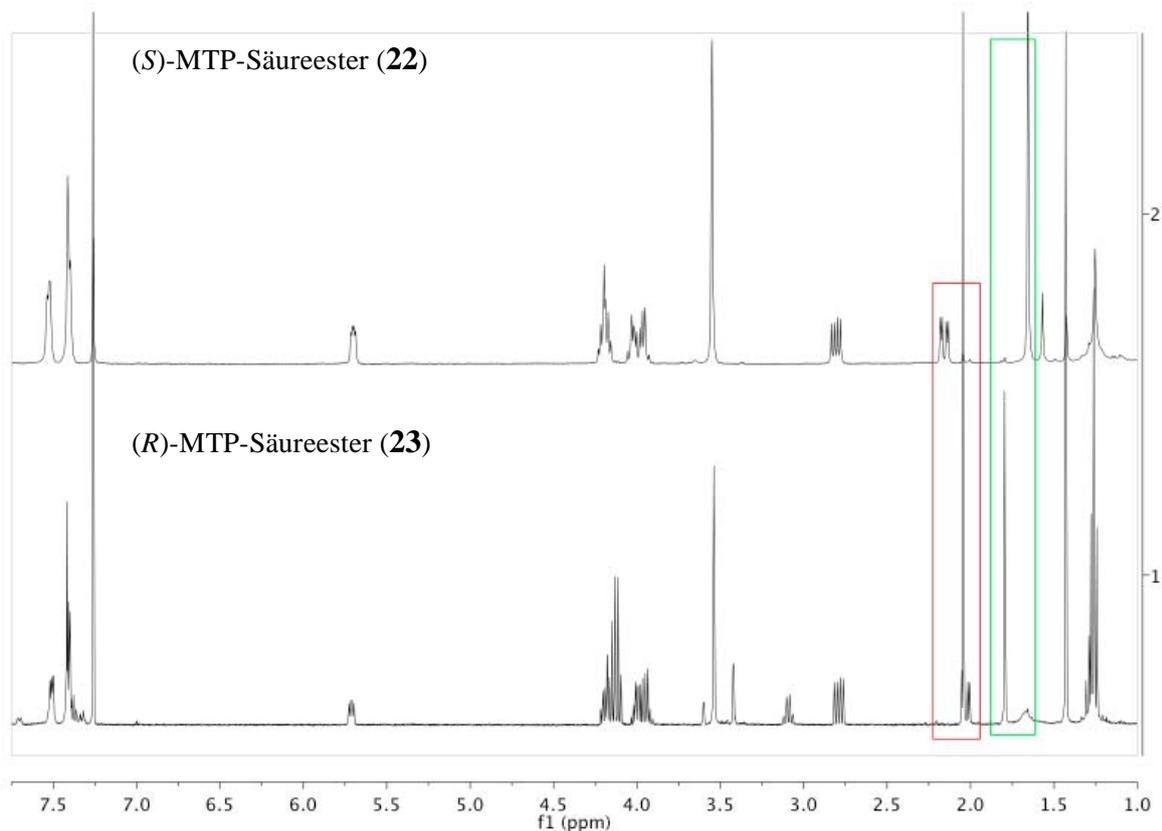


Abbildung 11: Protonenspektren der diastereomeren Mosher-Ester. Die rote Markierung zeigt die chemische Verschiebung des Protons H-13, die grüne die der Methylgruppe an C-11.

Diese Beobachtung lässt sich nur mit einer (*R*)-Konfiguration des Alkohols **21** erklären (Abbildung 12). Demnach musste zur Darstellung der gewünschten (*S*)-Alkohole **21a** und **21b** (*R*)-Diphenylprolinol zur Bildung des chiralen Katalysators eingesetzt werden.

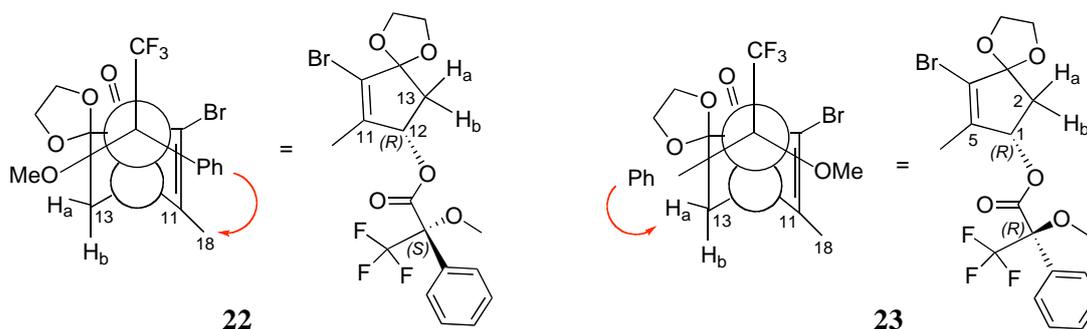


Abbildung 12: Bestimmung der Konformation aus den diastereomeren Mosher-Estern anhand berechneter $\Delta\delta^{SR}$ Werte. Die roten Pfeile markieren die in den Protonenspektren beobachteten Hochfeldverschiebungen.

Dieser Befund deckt sich mit der aus dem Übergangszustand der CBS-Reduktion vorhergesagten Konfiguration des Produktes (Abbildung 13).

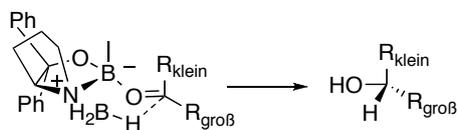
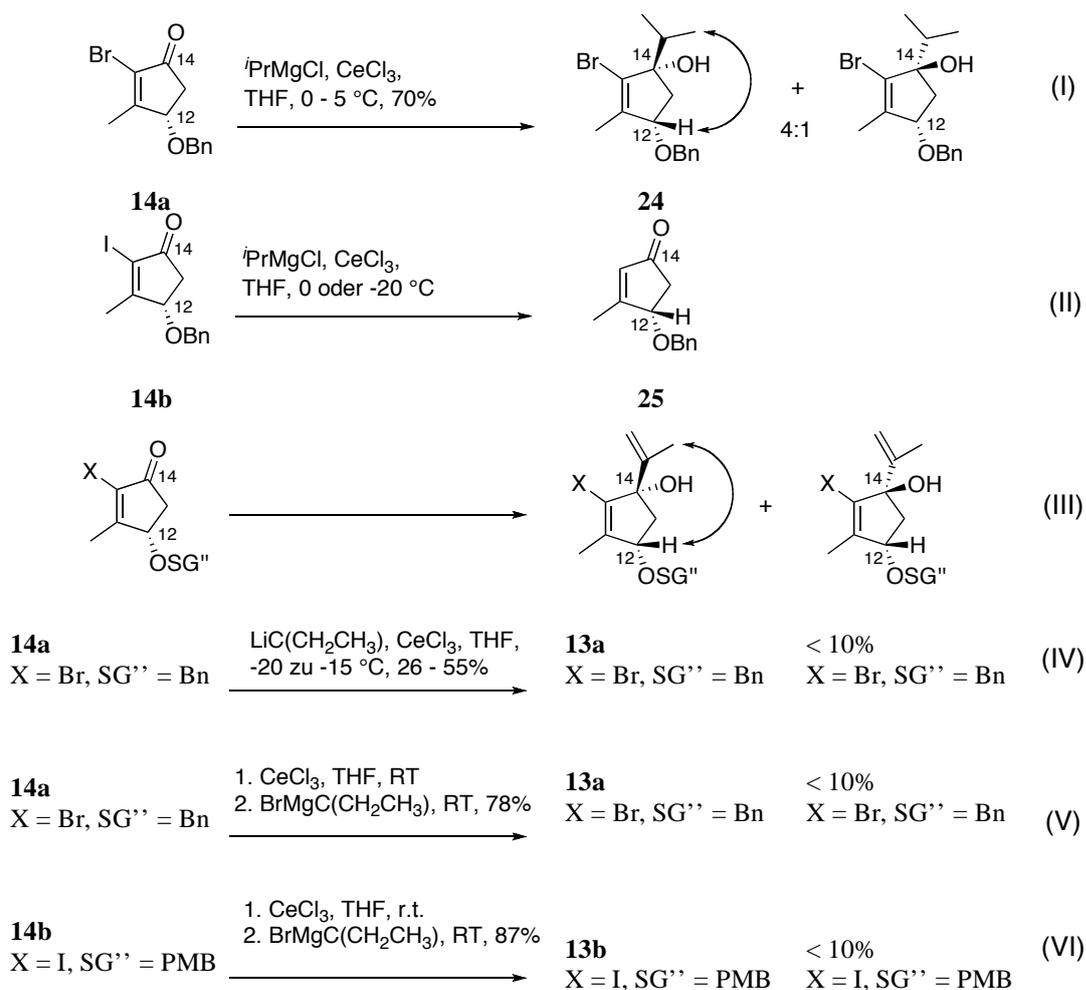


Abbildung 13: Übergangszustand der CBS-Reduktion.

Mittels Gaschromatographie an chiraler Phase wurden die Enantiomerenüberschüsse beider Alkohole **21a** und **21b** zu > 98% *ee* bestimmt. Ohne Aufreinigung wurden die Alkohole im nächsten Schritt als Benzyl- bzw. *para*-Methoxybenzylether geschützt und nach wässriger Aufarbeitung wurde das Ketal säurekatalysiert gespalten. Ausgehend von den Halogenenonen **16a** und **16b** wurden **14a** und **14b** über die letzten vier Syntheseschritte in ca. 30% Ausbeute erhalten (Schema 23). Zur Evaluierung der Certrichlorid-vermittelten 1,2-Addition an die Carbonylverbindungen **14** wurde zunächst **14a** mit *iso*-Propylmagnesiumbromid bei 0 °C - 5 °C umgesetzt (Schema 24).^[110] Das gewünschte Additionsprodukt **24**, das als C-Ring-Fragment für die Synthese von Cotylenol eingesetzt werden könnte, wurde als trennbares 4:1 Diastereomergemisch in einer Gesamtausbeute von 81% erhalten. Nach Trennung der Isomere wurde anhand von NOESY-Spektren die Konfiguration der Produkte bestimmt. Für das Hauptprodukt der Addition konnte die räumliche Nähe zwischen einer Methylgruppe des *iso*-Propylsubstituenten und dem Proton H-12 anhand der Signalverstärkung durch NOE nachgewiesen werden. Dies lässt auf eine *trans*-Anordnung des *iso*-Propylrestes und des geschützten Alkohols an C-12 schließen. Eine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte nicht erzielt werden. Eine Absenkung der Reaktionstemperatur wirkte sich lediglich negativ auf die Ausbeuten aus. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen fand im Fall **14b** ausschließlich Halogen/Metall-Austausch statt und nach wässriger Aufarbeitung wurde **25** isoliert (Schema 24). Bei einer Temperatur von -20 °C verminderte sich die Ausbeute an **25**, die Bildung des gewünschten Additionsproduktes konnte hingegen nicht beobachtet werden. Zur Einführung der Seitenkette von Fusicoccin an C(14) wurde **14a** schließlich in einer CeCl₃-vermittelten Addition von *in situ* generiertem *iso*-Propenyllithium umgesetzt.^[110] Es wurde ein nicht trennbares Diastereomergemisch (1:10) des Additionsproduktes **13a** erhalten (Schema 24). Die Konfiguration wurde erneut anhand von NOESY-Spektren bestimmt, wobei wiederum die räumliche Nähe zwischen der C(20)-Methylgruppe und dem Proton H-12 beobachtet wurde. Diesen beiden Substituent befinden

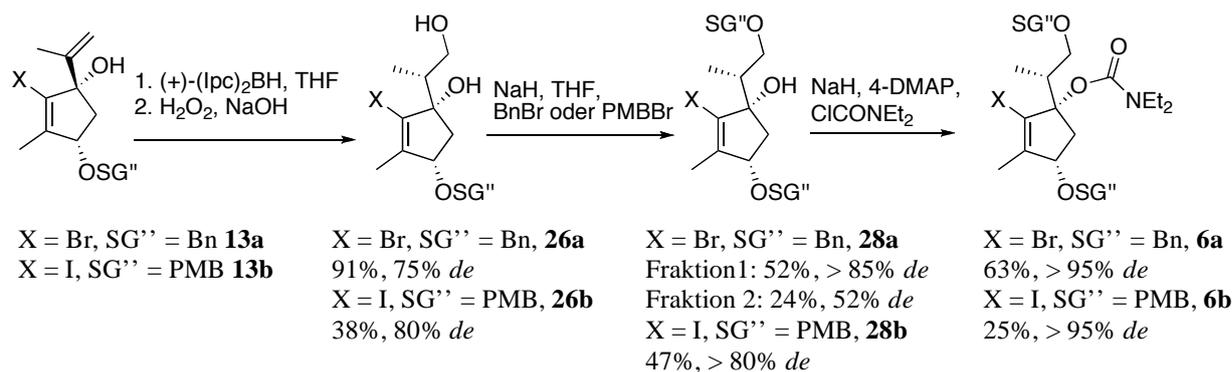
sich demnach in der gewünschte *cis*-Anordnung zueinander. Vergrößerungen des Reaktionsmaßstabs führten zur drastischen Verringerung der Ausbeuten, die nicht reproduzierbar waren, sondern zwischen 26 und 55% schwankten. Die Addition des entsprechenden Magnesiummorganyls,^[127] *iso*-Propenylmagnesiumbromid, lieferte hingegen bei gleichbleibender Stereoselektivität verlässliche und verbesserte Ausbeuten von **13a**. Die analoge Addition an den entsprechenden Jod-Baustein **14b** verlief ebenfalls problemlos und lieferte **13b** (10:1 *dr*, Schema 24).



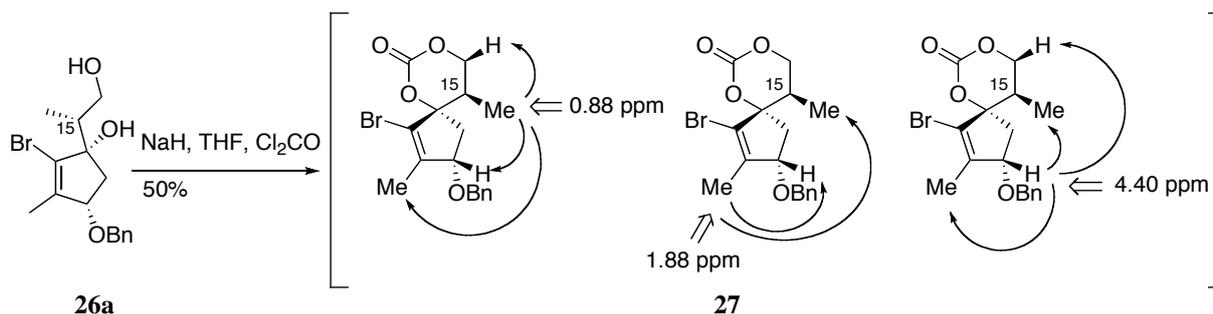
Schema 24: CeCl_3 -vermittelte 1,2-Addition an die Carbonylverbindungen **14** zur Einführung der Seitenkette an C(14). Die Pfeile beziehen sich auch die beobachteten NOE-Signale.

Eine nachfolgende asymmetrische Hydroborierung der Additionsprodukte **13** ergab die Diole **26** (Schema 25). 2.00 Äquivalente frisch dargestelltes (+)-Isopinocampheylboran^[109] wurden benötigt, um **13a** bei 0 °C in 91%-iger Ausbeute zu **26a** umzusetzen. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch *in situ*-Silylierung einer Probe mit *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid und anschließender Gaschromatographie bestimmt. Es wurden 4 Signale der gleichen Masse

gefunden, woraus sich ein Diastereomerenüberschuss für das Produkt **26a** von 75% berechnen ließ. Der Jod-substituierte Baustein **13b** scheint gegenüber der Hydroborierung im Vergleich mit **13b** unreaktiver zu sein, wahrscheinlich als Folge des sterisch anspruchsvolleren Jods. Insgesamt waren 2.50 Äquivalente des chiralen Borans bei Raumtemperatur und eine längere Reaktionszeit nötig, um einen vollständigen Umsatz zu erhalten. **26b** wurde in 36% Ausbeute mit einem Diastereomerenüberschuss von 80% erhalten, der durch *in situ*-Silylierung bestimmt wurde. Beide Diole sind äußerst säure- und temperaturempfindlich. Die Konfiguration der Methylgruppe an C(15) wurde mittels 1d-NOE-Experimenten des Carbonats **27** bestimmt, das durch Reaktion von **26a** mit Phosgen erhalten wurde und im Vergleich eine eingeschränkte konformationelle Freiheit besitzt. Die in Schema 26 durch die Pfeile kenntlich gemachten beobachteten Signalverstärkungen belegen, dass es sich bei dem bevorzugt gebildeten Diastereomer um das für die Synthese benötigte Isomer mit einer (*S*)-Konfiguration an C(15) handelt. Die Stereoselektivität der Hydroborierung konnte durch Verwendung von (-)-Isopinocampheylboran nicht invertiert werden, es wurden nur verminderte Diastereomerenüberschüsse erhalten. Dies bedeutet, dass die Selektivität nicht reagenz- sondern substratkontrolliert ist. Möglicherweise wird sie durch Komplexbildung und/oder den räumlichen Anspruch des Halogens gesteuert. Mit 9-BBN als Hydroborierungsreagenz konnte kein gewünschtes Produkt isoliert werden, es wurde nur das Edukt zurückgewonnen. Im nächsten Schritt wurde die primäre Hydroxylfunktion entweder als Benzylether (**28a**) oder als *para*-Methoxybenzylether (**28b**) geschützt. Zuletzt erfolgte die Einführung des quartären Carbamats zu den C-Ring-Fragmenten **6**, das später in der Synthese als Abgangsgruppe in der geplanten Ketyl-Olefin-Kupplung agieren sollte. Die tertiären Alkohole **28** sind aufgrund sterischer Effekte stark gehindert und unreaktiv. Durch forcierende Reaktionsbedingungen (ölfrei gewaschenes Natriumhydrid, stöchiometrischer Einsatz von 4-DMAP, erhöhte Reaktionstemperatur) und den Einsatz großer Überschüsse an Diethylcarbonylchlorid, wurde das C-Ring-Fragment **6a** in 63% Ausbeute erhalten, das noch stärker sterische gehinderte C-Ring-Fragment **6b** in 25%.



Schema 25: Synthese der C-Ring-Fragmente **6** von Fusicoccin.



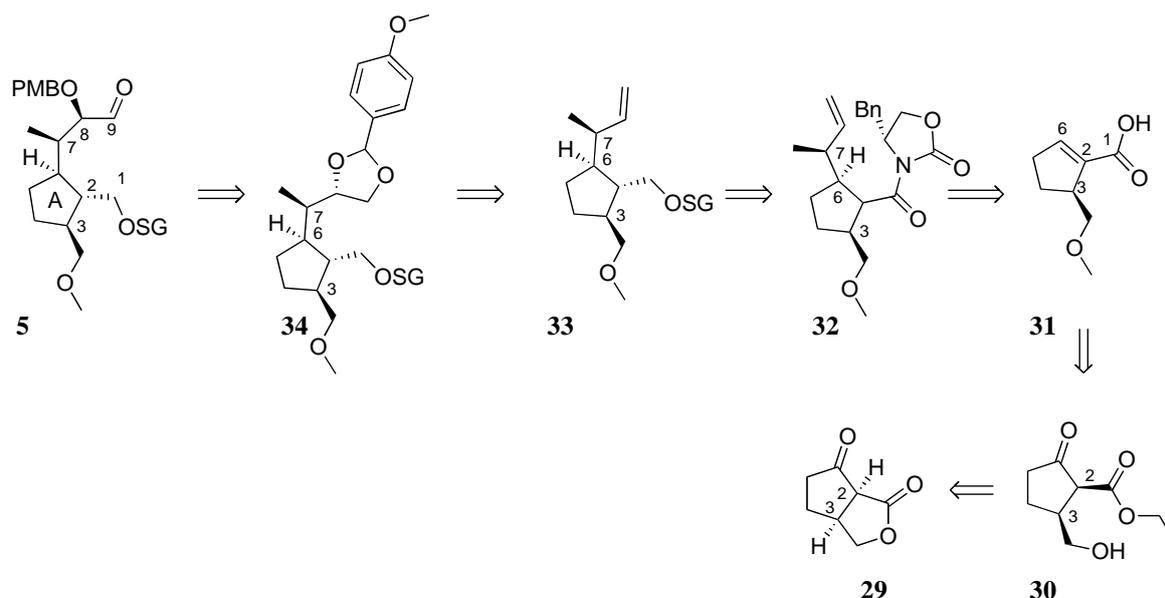
Schema 26: 1d-NOE-Experimente zur Konfigurationsbestimmung der Methylgruppe an C(15) im Carbonat **27**.

Mit der vorgestellten Syntheseroute konnten beide C-Ring-Fragmente **6** von Fusicoccin in 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1-2% und einen Diastereomerenüberschuss > 95% selektiv dargestellt werden.

5. Das A-Ring-Fragment von Fusicoccin

5.1 Retrosynthetische Überlegungen; die „Ketolacton-Route“

Das A-Ring-Fragment **5** von Fusicoccin konnte retrosynthetisch auf das chirale β -Ketolacton **29** zurückgeführt werden (Schema 27), das racemisch bereits 1980 von Boeckman *et al.* zur Synthese von Sarkomycin^[128] und 1981 von Goldsmith zur Darstellung von Jasmonoiden genutzt wurde.^[129]



Schema 27: Retrosynthese des A-Ring-Fragments **5** von Fusicoccin.

Nukleophile Öffnung des Lactons zur 1,3-Dicarbonylverbindung **30**, sowie eine Sequenz aus *O*-Methylierung, Reduktion, Eliminierung und Verseifung des Ethylesters sollte die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **31** liefern. Die enantioselective Einführung der Seitenkette an C(6) sollte im Anschluss in einer Auxiliar-kontrollierten (z.B. Evans-Auxiliar) 1,4-Addition eines Crotylstannans oder im Sinne einer Sakurai-Reaktion zu **32** erfolgen, dabei würde gleichzeitig die an C(7) erhaltende Stereochemie bestimmt werden (Abbildung 14).^[130-133] Die Konformation im Übergangszustand sollte dabei durch Lewis-Säure-Koordination fixiert werden.

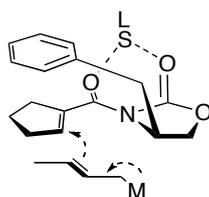


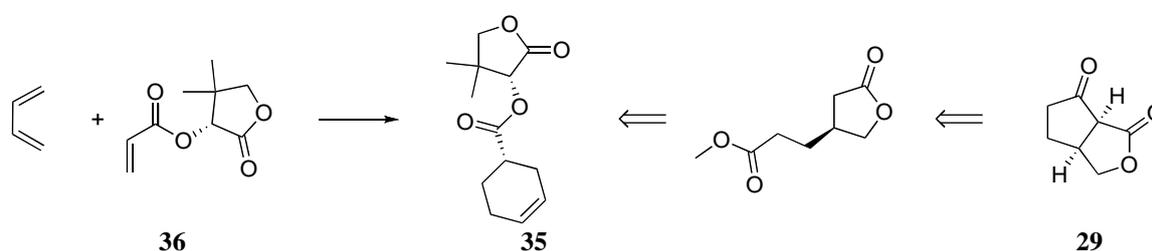
Abbildung 14: Übergangszustand der Auxiliar-kontrollierten 1,4-Addition zu **32**.

Nach Abspaltung des Oxazolidinons und Reduktion zum Aldehyd würde durch basenkatalysierte Äquilibrierung die erwünschte und thermodynamisch stabilere *trans*-Anordnung zwischen den Substituenten an C(2) und C(6) hergestellt werden. Durch Reduktion und Schützung des resultierenden *trans*-Aldehyds sollte das Intermediat **33** erhalten werden. Eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung^[134-136] des Olefins **33** zum Diol mit anschließender Schützung als *para*-Methoxyphenylacetal **34**,^[137] die selektive Entschützung des primären

Alkohols^[138] und dessen nachfolgende Oxidation zur Carbonylverbindung würden als letzte synthetische Operationen einen Zugang zum A-Ring-Fragment **5** eröffnen.

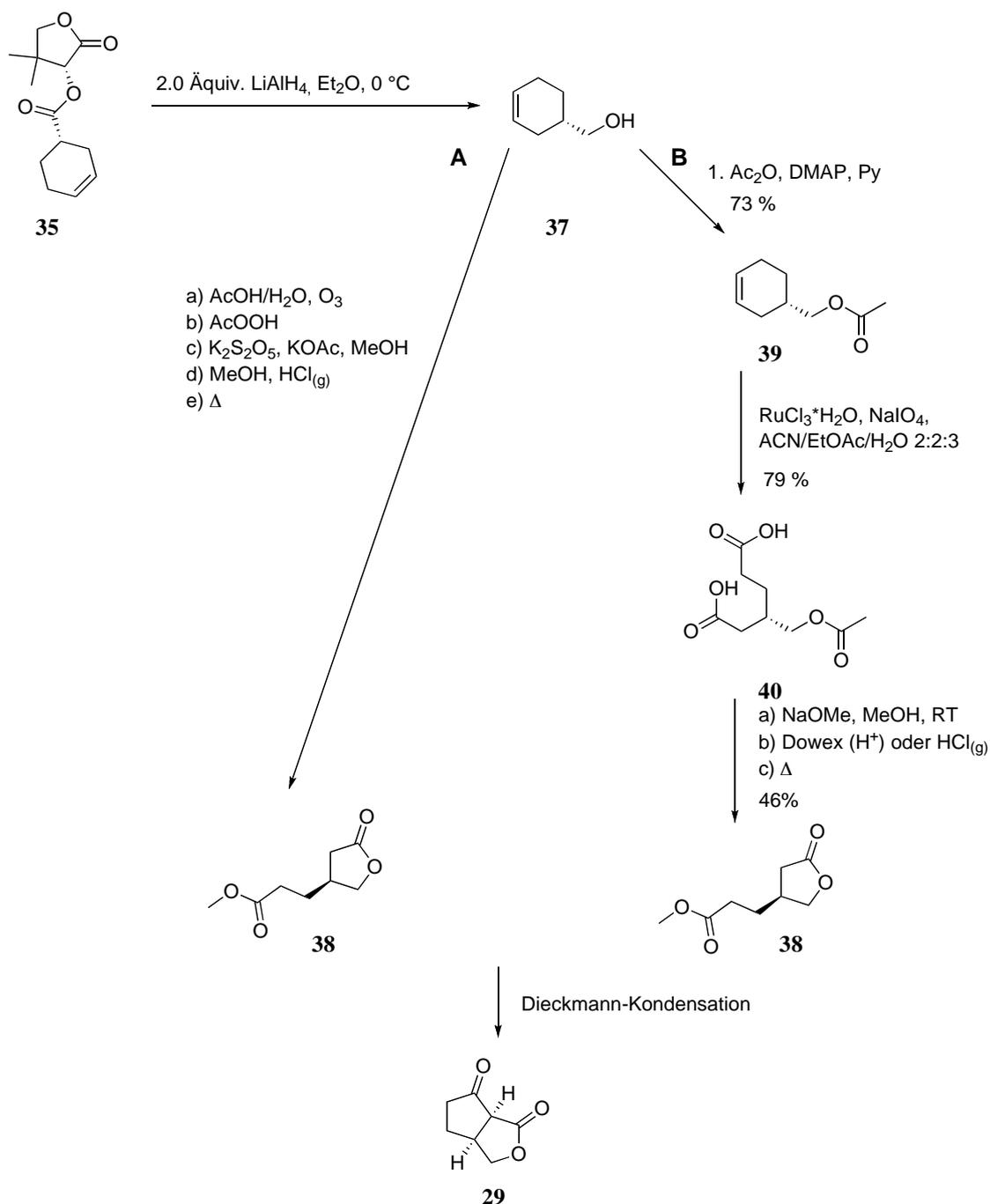
5.1.1 Ansätze zur enantioselektiven Synthese des Ketolactons

Die Retrosynthese des β -Ketolactons **29** ist in Schema 28 gezeigt und beginnt mit der enantioselectiven Darstellung des bekannten Zylohex-3-enyl-1-carbonsäureesters **35** in einer Auxiliar-kontrollierten Diels-Alder-Reaktion des acylierten (*R*)-Pantolactons (**36**) mit 1,3-Butadien. Das Intermediat **35** wurde gemäß Trost *et al.* von Kana M. Sureshan im Rahmen seines Forschungsaufenthalts am Max-Planck-Institut in 83% Ausbeute nach Kristallisation diastereomerenrein dargestellt.^[139, 140]



Schema 28: Retrosynthese des β -Ketolactons **29**.

Der Zylohexencarbonsäureester **35** wurde zum chiralen Alkohol **37** mit Lithiumaluminiumhydrid in 94% Ausbeute reduziert. Ausgehend von **37** wurden zwei verschiedene Routen A und B (Schema 29) zum Lacton **38** evaluiert. In Route A wurde der chirale Alkohol **37** gemäß White *et al.*^[141] *via* Ozonolyse, Behandlung mit Peroxyessigsäure und anschließender Fischer-Speier-Veresterung zum Methylester **38** in mäßigen 53% nach Destillation mit einer Reinheit von ca. 90% umgesetzt. Alternativ wurde der chirale Alkohol **35** zunächst acyliert (**39**), anschließend wurde die Doppelbindung Ruthenium-katalysiert mit Natriumperjodat oxidativ zur Disäure **40** gespalten. Unter basischen Bedingungen wurde die Schutzgruppe entfernt. Gleichzeitig erfolgte die Zyklisierung zum Lacton und der Methylester wurde eingeführt. In dieser dreistufigen Reaktionssequenz konnte der Ester **38** in einer Gesamtausbeute von 27% gewonnen werden.



Schema 29: Syntheserouten A und B zum Lacton **38**.

Entsprechend der Literatur sollte die anschließende Zyklisierung von **38** zum β -Ketolacton **29** in einer Dieckmann-Kondensation mit Natrium-*tert*-butoxyolat in *tert*-Butanol erfolgen. Diese Reaktion führte allerdings nicht zum Erfolg. Keine der nach Umkristallisation erhaltenen Fraktionen konnte mit den in der Literatur vorhandenen, größtenteils unvollständigen NMR-Daten des racemischen Ketolactons in Einklang gebracht werden.^[128, 141] Auch die nukleophil zum Methylester geöffneten Verbindung **41** wurde nicht erhalten. Hingegen wurde anteilig das Nebenprodukt der Reaktion, das Dimer **42** isoliert (Abbildung 15).

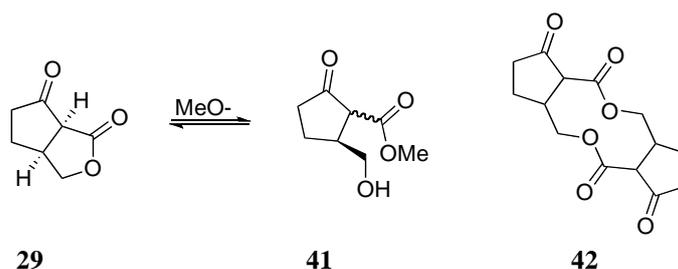


Abbildung 15: Nukleophile β -Ketolactonöffnung und Racemisierung zu **41**; dimeres Nebenprodukt der Dicksmann-Kondensation **42**.

Die relativ geringen Ausbeuten in der Synthese des Esters **38** und die Schwierigkeiten bei der Darstellung des β -Ketolactons **29** bereits zu Beginn der Darstellung des A-Ring-Fragments **5** führten dazu, dass diese Route nicht weiter verfolgt wurde. Weiterführende Überlegungen betreffend der Auxiliar-kontrollierten 1,4-Addition an **31** ergaben, dass diese möglicherweise stark erschwert sein könnte. Der Grund hierfür wäre, dass nicht nur das eingesetzte Auxiliar die Stereoselektivität durch sterische Abschirmung beeinflussen würde, sondern auch der bereits im Molekül vorhandene Methoxymethylsubstituent an C(3). Dieser befände sich in *cis*-Stellung zum eintretenden Nukleophil und könnte damit dessen selektive Addition behindern. Zeitgleich evaluierte Kana M. Sureshan den enantioselektiven Aufbau von Bausteinen zur Darstellung eines Modellsystems (siehe Kapitel IV6) zur Sm(II)-vermittelten radikalischen Zyklisierung. Hierzu konnten für die Allylierung einer Zykloalken-1-carbonsäure keinerlei Referenzen in der Literatur gefunden werden. Daher wurden verschiedene Auxiliare, wie die in Abbildung 16 gezeigten, in einer Sakurai-Allylierung getestet.^[142-145] Komplexe, schwer trennbare Diastereomeregemische wurden erhalten, das beste Resultat wurde mit dem Oppolzer-Auxiliar erzielt.

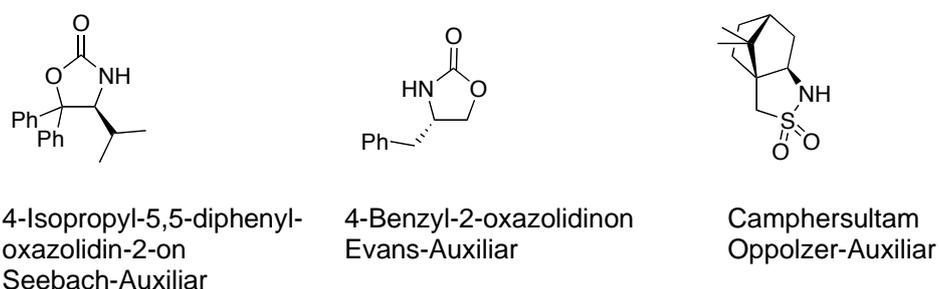
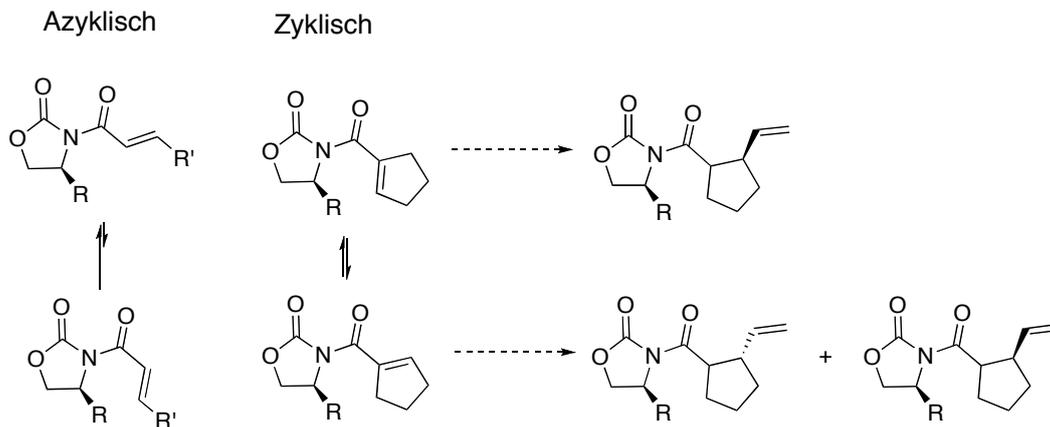


Abbildung 16: Auxiliare zur diastereoselektiven 1,4-Addition.

Überträgt man diese Ergebnisse auf die Synthese des A-Ring-Fragments **5**, so ist auch hier anzunehmen, dass eine Induktion der Stereochemie durch sterische Abschirmung nur unbefriedigende Selektivität liefern würde. An azyklischen Verbindungen werden hingegen sehr

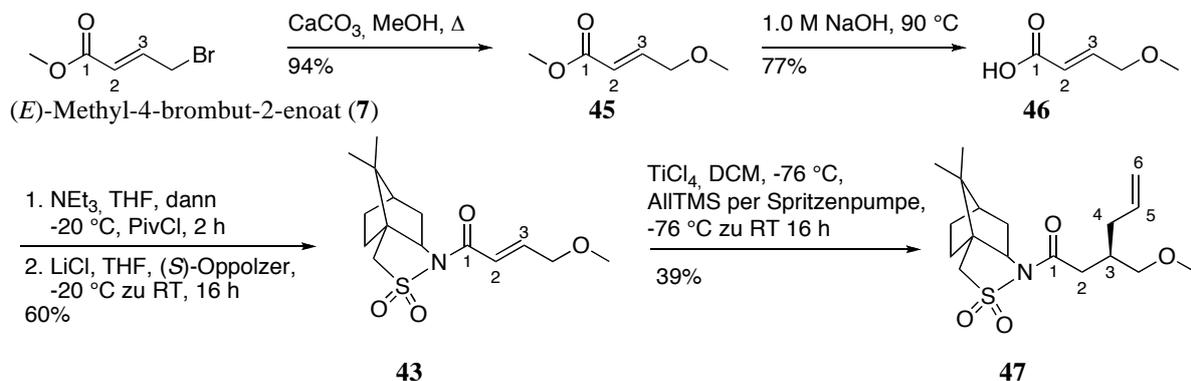
gute Selektivitäten beobachtet, wobei die Stereochemie durch die sterische Abschirmung einer Seite der Doppelbindung im energetisch deutlich favorisiertem Konformer bestimmt wird (Schema 30). In zyklischen Verbindungen ist die Energiedifferenz zwischen den beiden in Schema 30 gezeigten Konformationen hingegen deutlich kleiner, wodurch die Kontrolle der Stereochemie nicht mehr im vollen Umfang gewährleistet ist.



Schema 30: Auxiliar-kontrollierte Allylierung azyklischer und zyklischer α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen.

5.2 Die „Julia-Kocienski-Route“

Aufgrund der oben genannten Befunde zum Problem der stereoselektiven 1,4-Allylierung zyklischer Carbonsäuren wurde eine Auxiliar-kontrollierte Allylierung des offenkettigen Enoylsultams **43** in Zusammenarbeit mit Kana M. Sureshan erprobt, das in zwei Stufen ausgehend von (*E*)-Methyl-2-brombut-2-enoat (**44** über **45** und **46**) und anschließender Umsetzung mit dem nach Capet *et al.* dargestellten (*S*)-Oppolzer-Auxiliar in 43% Gesamtausbeute erhalten wurde (Schema 31).^[146] In diesem Fall wurde nach Sakurai-Allylierung nur ein Diastereomer zusammen mit einem nicht charakterisierten Nebenprodukt erhalten.



Schema 31: Sakurai Allylierung und Darstellung des Enoylsultams **43**.

Die Konfiguration des Produktes **47** an C(3) wurde mittels Röntgenkristallographie nach Kristallisation aus Ethanol (Abbildung 17) im Arbeitskreis von Frau Dr. I. Oppelt an der Ruhr Universität Bochum bestimmt.

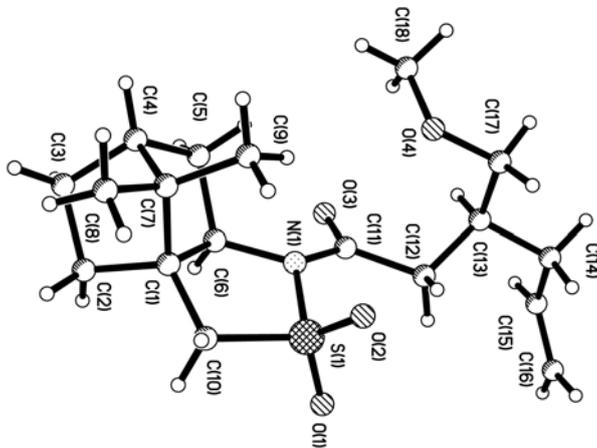
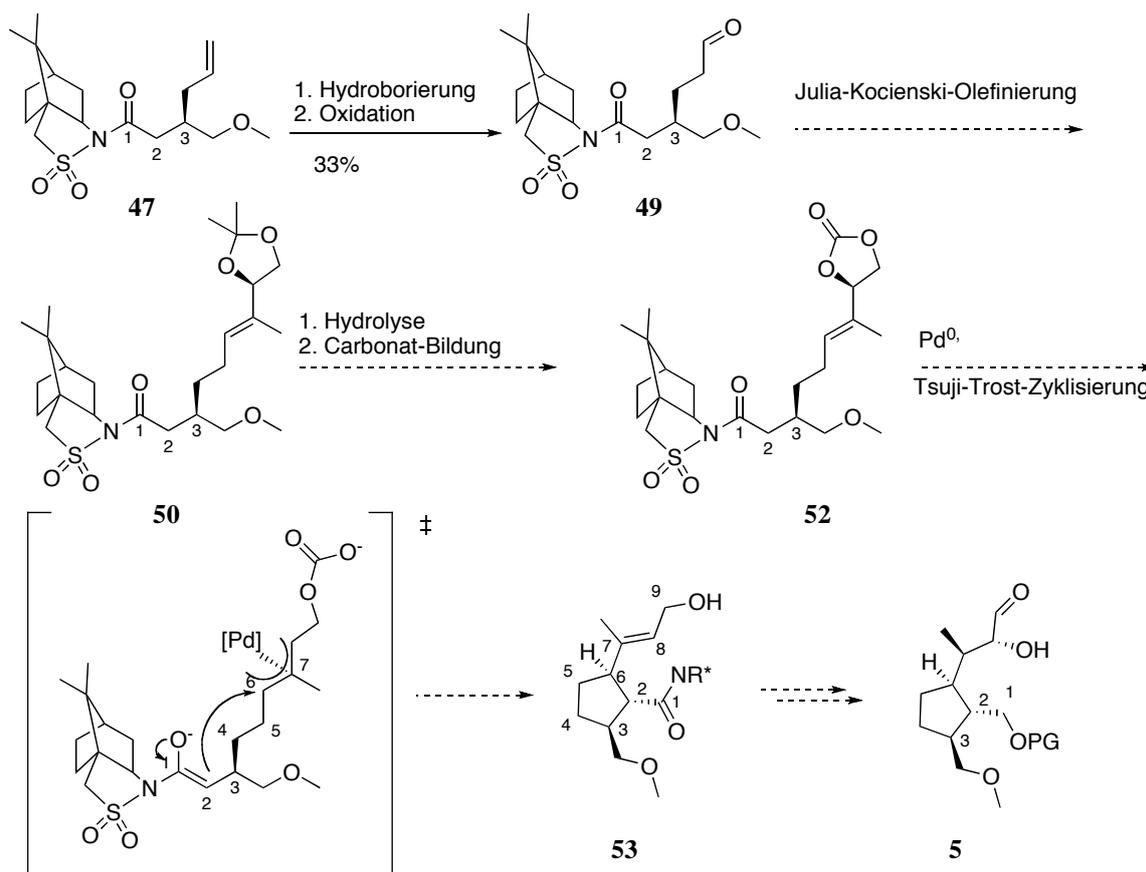


Abbildung 17: Kristallstruktur von **47** der Stereochemie an C(3), hier C(13).

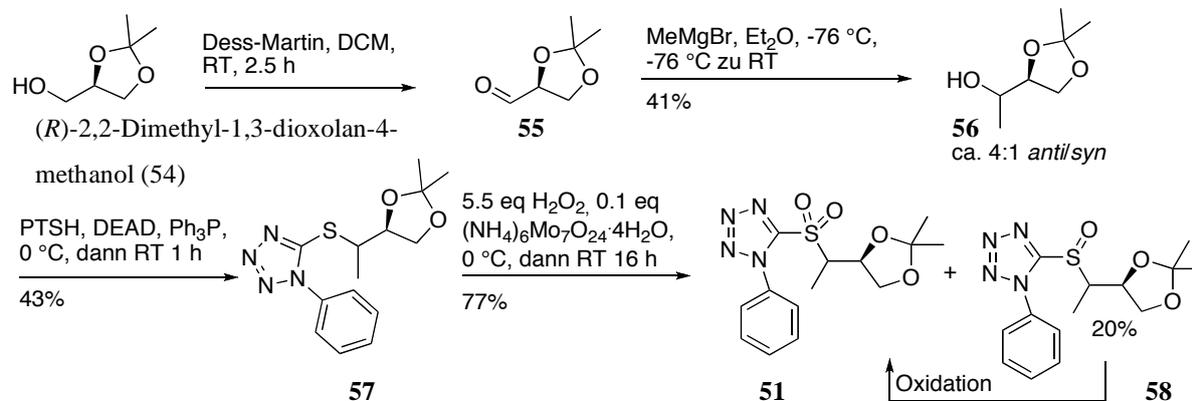
Bei dem erhaltenen Diastereomer **47** handelt es sich demnach, um das für die in Schema 32 skizzierte Synthese des A-Ring-Fragments **5** benötigte Isomer. Das Produkt der Sakurai-Allylierung **47** wurde zunächst durch Hydroborierung mit 9-BBN zum Alkohol **48** umgesetzt. Dabei fand die Aufarbeitung unter neutralen Bedingungen (Pufferlösung pH = 7, H₂O₂) statt. Der Alkohol **48** wurde ohne weitere Aufreinigung in einer Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd **49** (33% über zwei Stufen) umgesetzt. Eine Julia-Kocienski-Olefinierung zum Olefin **50** sollte zur Verlängerung der Kohlenstoffkette genutzt werden. Das chirale Alkylphenylsulfon **51** zur Olefinierung würde nach Spaltung des Acetals und Bildung eines Carbonats als Abgangsgruppe zu Verbindung **52** es ermöglichen, die Stereochemie an C(6) in einer Palladium-vermittelten Tsuji-Trost-Typ-Zyklisierung^[147] zum 5-Ring **53**^[148] zu bestimmen (doppelte Inversion der Stereochemie, gezeigt im Übergangszustand in Schema 32). Die erwartete Stereochemie an C(2) in **53** entspricht dem thermodynamisch günstigeren *all-trans*-Isomer, indem zwischen den Substituenten an C(3) und C(2) sowie zwischen denen an C(2) und C(6) eine *trans*-Anordnung besteht. Sollte entgegen dieser Erwartung an C(2) die umgekehrte Stereochemie resultieren, könnte die gewünschte *trans*-Anordnung analog zur „Ketolacton-Route“ durch basenkatalysierte Äquilibrierung eingestellt werden.



Schema 32: Die „Julia-Kocienski-Route“ zur Darstellung des A-Ring-Fragments **5**.

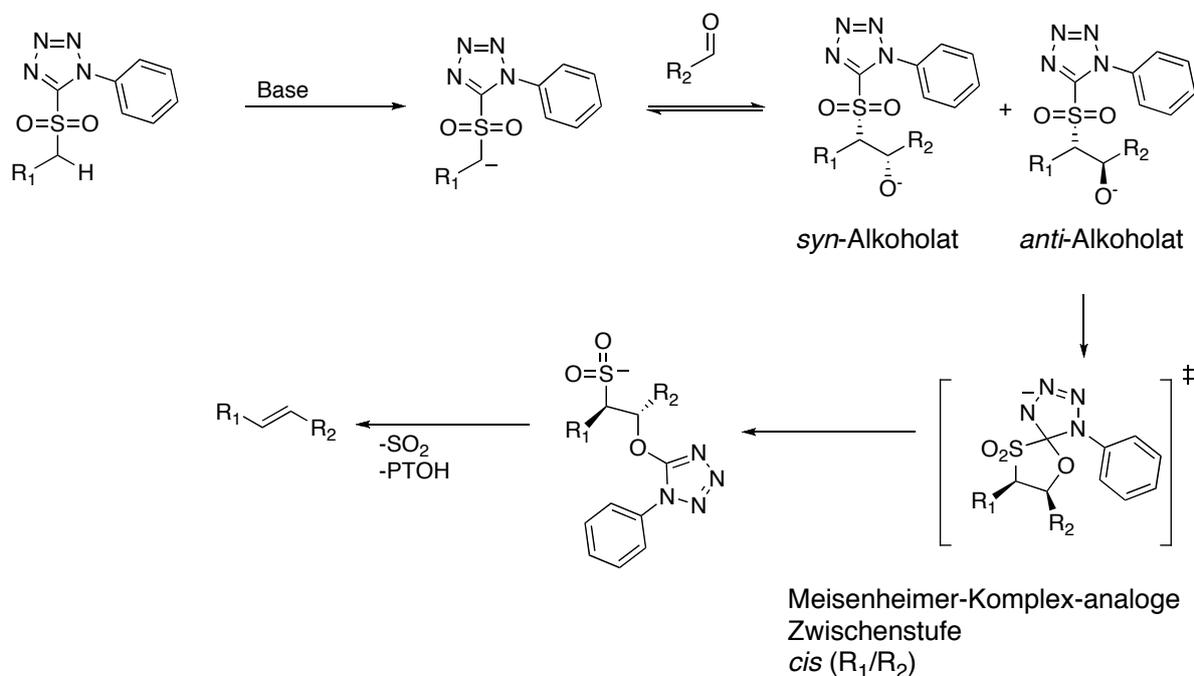
5.2.1 Darstellung des chiralen Alkylphenylsulfons **51** und Evaluierung der Olefinierung am Modell

Ausgehend von (*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol (**54**) wurde das Alkylphenylsulfon **51** dargestellt (Schema 33).



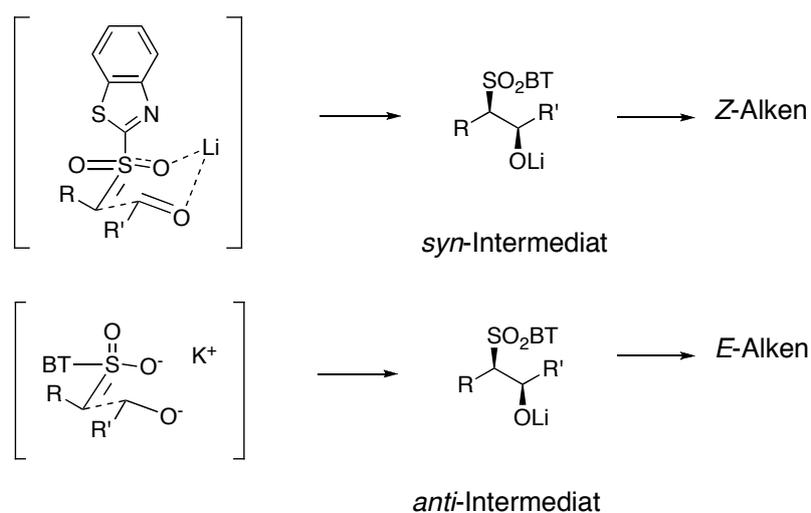
Schema 33: Synthese des Alkylphenylsulfons **51**.

In einer Sequenz aus Dess-Martin-Oxidation zu **55** und Grignard-Addition von Methylmagnesiumbromid wurde **56** in 41% Ausbeute über beide Stufen in einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 erhalten. Der sekundäre Alkohol **56** wurde mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol zum Thioether **57** in 43% Ausbeute umgesetzt, der anschließend mit Ammoniummolybdat-Tetrahydrat zum Baustein **51** in 77% Ausbeute oxidiert werden konnte.^[149] Dabei wurden 20% des intermediären Sulfoxids **58** isoliert, das wiederum in die Oxidation eingesetzt werden konnte. Das chirale Alkylphenylsulfon **51** wurde als trennbares 4:1 Diastereomerenmisch (*anti/syn*) erhalten. Abhängig von der gewählten Sulfonylgruppe, dem Lösungsmittel und von der eingesetzten Base, kann die *E/Z*-Selektivität der Olefinierung gesteuert werden. Diese Faktoren wurden von Kocienski *et al.* 1998 für 1,2-disubstituierte Alkene eingehend untersucht.^[150] Generell beobachtet man für 1-Phenyltetrazol als Sulfonylsubstituent eine im Vergleich zu Benzothiazolen erhöhte *E*-Selektivität.^[95] Dies kann durch den in Schema 34 skizzierten Mechanismus der Olefinierung erklärt werden. Nach Addition der Carbonylkomponente zyklisiert nur das *anti*-Alkoholat zur Meisenheimer-Komplex-analogen Zwischenstufe, nicht aber das *syn*-Alkoholat. Im zyklischen Intermediat sind die Substituenten R₁ und R₂ *cis*-angeordnet, wodurch der Phenylring beiden Substituenten ausweichen kann, bei einer *trans*-Anordnung der Substituenten wäre dies hingegen nicht gegeben.



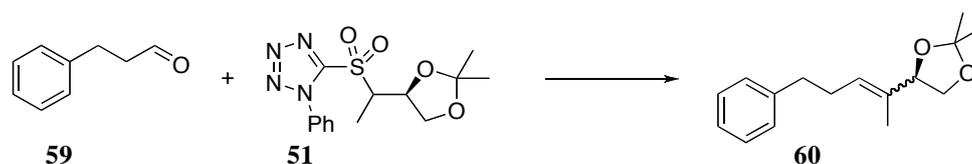
Schema 34: Mechanismus der Julia-Kocienski-Olefinierung mit Phenyltetrazol-substituierten Sulfonen.

Das Gegenion der verwendeten Base hat ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die *E/Z*-Selektivität, die in der Reihe $\text{Li}^+ \rightarrow \text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+$ zunimmt. Daneben beeinflusst das verwendete Lösungsmittel, vor allem bei Benzothiazolsubstituenten, ob das *syn*- oder *anti*-Intermediat der Olefinierung gebildet wird (Schema 35). Aprotische Lösungsmittel fördern die Bildung des *syn*-Intermediats über geschlossene Übergangszustände, protische unterstützen hingegen die des *anti*-Intermediats über offener Übergangszustände, wodurch vermehrt das *E*-Isomer generiert wird.



Schema 35: Bildung des *syn*- und *anti*-Intermediats der Julia-Olefinierung.

Zur Erprobung der Olefinierungsreaktion unter Verwendung des Alkylphenylsulfons **51** wurde 3-Phenylpropanal (**59**) als Versuchssubstrat gewählt. Die Ergebnisse der Umsetzung zum Alken **60** (Schema 36) sind in Tabelle 2 zusammengefasst.



Schema 36: Erprobung der Julia-Olefinierung.

	Lösungsmittel	Base	Temp.	Isomer 51	Ausbeute [%], [E/Z] ^a
1	DME/HMPA	LiHMDS	-76 °C zu -20 °C	4:1 Gemisch	45 % [2:1]
2	DME/HMPA	LiHMDS	-76 °C zu -20 °C	Reines <i>anti</i>	41 % [2:1]
3	DME	LiHMDS	-76 °C zu -20 °C	Reines <i>anti</i>	Kein Umsatz
4	DME/HMPA	LiHMDS	-35 °C zu RT	Reines <i>anti</i>	n.b. [1:1]
5	THF/HMPA	LiHMDS	-60 °C zu RT	Reines <i>anti</i>	n.b. [2:1]
6	THF/HMPA	LiHMDS	-76 °C	Reines <i>anti</i>	Kein Umsatz
7	DME/HMPA	KHMDS	-76 °C zu 0 °C	Reines <i>anti</i>	Kein Umsatz
8	DME	KHMDS	-60 °C zu RT	Reines <i>anti</i>	Kein Umsatz

Tabelle 2: Erprobung der Julia-Kocienski-Olefinierung.

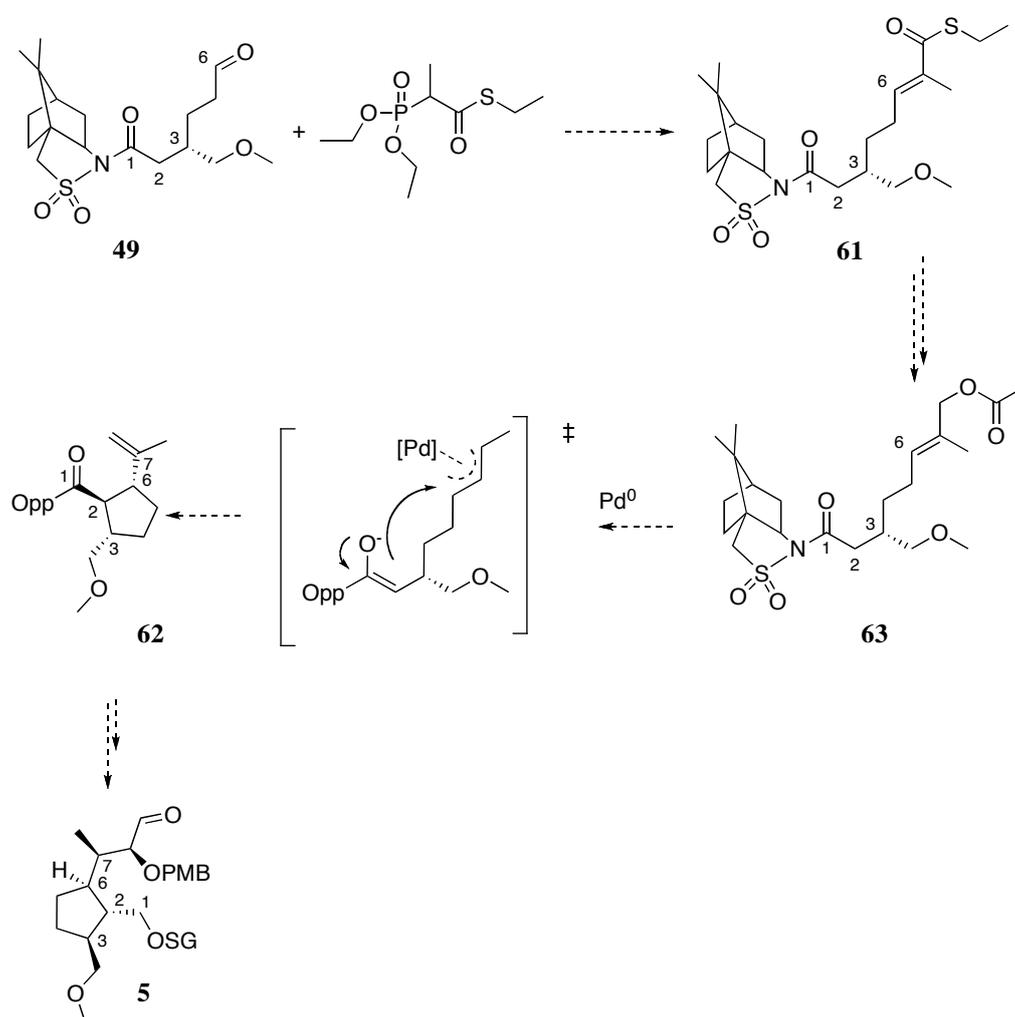
Mit Kaliumhexamethyldisilazan als Base konnte keinerlei Umsatz beobachtet werden (Tabelle 2, Einträge 7 und 8). HMPA als Additiv scheint für diese Reaktion notwendig zu sein (Einträge 3 und 8). Das verwendete Lösungsmittel hat hingegend anscheinend wenig Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion. Wird das Substrat **59** bei höheren Temperaturen zum Gemisch gegeben (Eintrag 4) wirkt sich das zu Gunsten des unerwünschten *Z*-Isomers aus. Eine konstant niedrige Reaktionstemperatur von -76 °C führt zu keinerlei Umsatz (Eintrag 6). Ob ein Diastereomergemisch von **51** oder das reine *anti*-Isomer eingesetzt wird (Einträge 1 und 2) hat keinen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis. Dies ist zu erwarten, da die stereochemische Information mit der Deprotonierung des Alkylphenylsulfons **51** verloren geht. Die besten Ergebnisse bezüglich Ausbeute und Diastereoselektivität konnten mit den Reaktionsbedingungen, die in den Einträgen 1 und 2 aufgelistet sind, erzielt werden. Diese Reaktionsbedingungen wurden auf das Syntheseintermediat **49** zur Darstellung des

A-Ring-Fragments **5** übertragen. In einem Maßstab von 65 μmol wurden 19% des gewünschten Produktes **50** erhalten, 40% des Alkylphenylsulfons **51** und 60% des eingesetzten Aldehyds **49** wurden zurückgewonnen. Das Produkt zeigte im $^1\text{H-NMR}$ ein Diastereomerenverhältnis von 1:10. *Trans*-ständige Protonen sind häufig gegenüber *cis*-ständigen leicht tieffeldverschoben. Das würde dafür sprechen, dass es sich bei dem Hauptisomer um das gewünschte *E*-Alken **50** handelt. Hingegen konnte eine räumliche Nähe zwischen dem Proton H-6 und der Methylgruppe an C(7) durch NOE-Experimente nicht nachgewiesen werden. Diese Beobachtung deutet auf eine *Z*-Konfiguration der gebildeten Doppelbindung hin. Somit konnte anhand der experimentellen NMR-Befunde die Konfiguration der Doppelbindung nicht aufgeklärt werden, da zwei widersprüchliche Beobachtungen gemacht wurden. Klarheit könnte nur eine Kristallisation des Olefins **50** schaffen. Eine Optimierung der Ausbeuten durch verlängerte Reaktionszeiten und leicht erhöhte Temperaturen konnte nicht erzielt werden. Temperaturerhöhungen führten zu Zersetzungsreaktionen, so dass der Aldehyd **49** nicht mehr zurückgewonnen werden konnte. Bei der Vergrößerung des Reaktionsmaßstabs verschlechterte sich das Diastereomerenverhältnis auf etwa 4:1. Demnach scheint eine Julia-Olefinierung von **49** prinzipiell möglich zu sein, es bedarf allerdings einer grundlegenden Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Verbesserung der Ausbeuten und die Konfiguration der Doppelbindung im Produkt **50** müsste bestimmt werden. Die Darstellung trisubstituierter Doppelbindungen ist im Vergleich zu der von 1,2-disubstituierten wenig untersucht. Es können jedoch Beispiele gefunden werden, wie in der Totalsynthese von Callipeltosid A von Huang *et al.* 2004.^[151]

5.3 Alternative Syntheseansätze zur Darstellung des A-Ring-Fragments

Für den Fall, dass eine Optimierung der Julia-Kocienski-Reaktion nicht möglich ist, sollte über alternative Strategien zur Darstellung des A-Ring-Fragments nachgedacht werden. Einer dieser Ansätze ist in Schema 37 skizziert. Ausgehend vom Aldehyd **49** könnte die Kohlenstoffkette um zwei Kohlenstoffe in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[152] zu **61** verlängert werden. Eine Zyklisierung zum 5-Ring **62** könnte anschließend nach Bildung einer geeigneten Abgangsgruppe (**63**) in einer Palladium-katalysierte Trost-Zyklisierung^[147] erfolgen. Eine asymmetrische Hydroborierung, eine Verlängerung der Seitenkette um ein Kohlenstoffatom und einige Manipulationen funktioneller Gruppen müssten folgen, um das A-Ring-Fragment **5** zu erhalten. Bei dieser Syntheseroute würde die Stereochemie der Zyklisierung

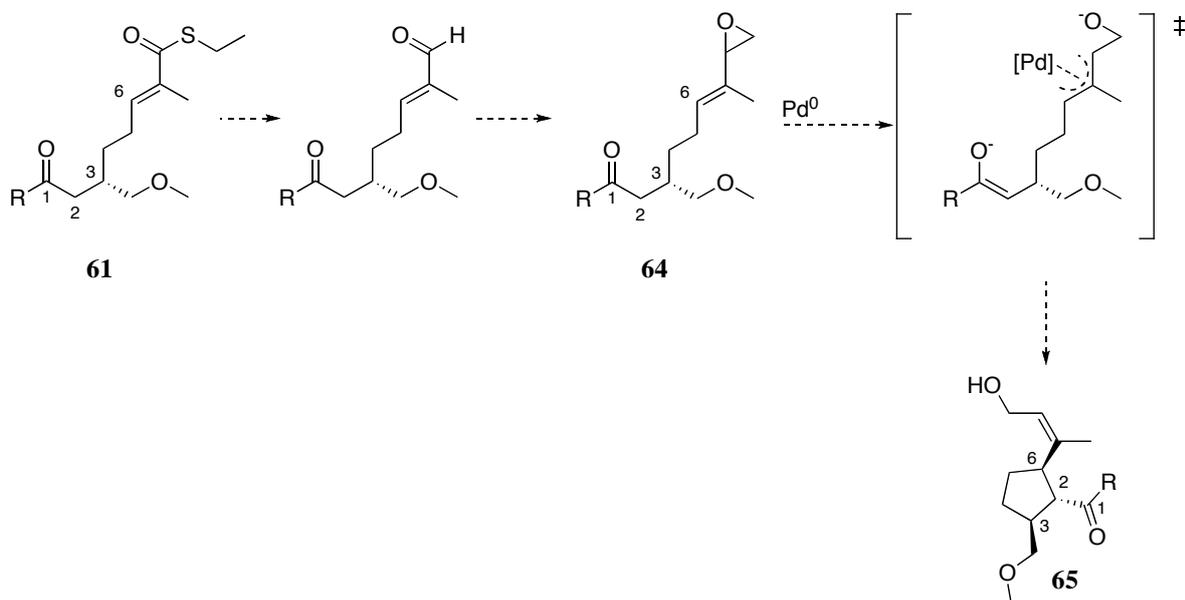
von keinerlei zusätzlichen chiralen Information im Molekül **63**, abgesehen von der an C(3), bestimmt werden. Die gewünschte *trans*-Anordnung zwischen den Substituenten an C(3), C(2) und C(6) könnte ausschließlich aus energetischen Gründen resultieren (thermodynamisch bevorzugt). Des Weiteren muss festgehalten werden, dass es sich bei dieser Alternative um eine ausgesprochen lange Reaktionssequenz, mit nicht als trivial zu erachtenden Operationen handelt. Beispielsweise ist es keineswegs anzunehmen, dass eine asymmetrische Hydroborierung gute Selektivitäten bezüglich der Konfiguration der Methylgruppe an C(7) liefern würde, da hierfür das Boran von der durch den Substituenten an C(2) sterisch gehinderten Seite eintreten müsste.



Schema 37: Alternative Darstellung des A-Ring-Fragments **5**.

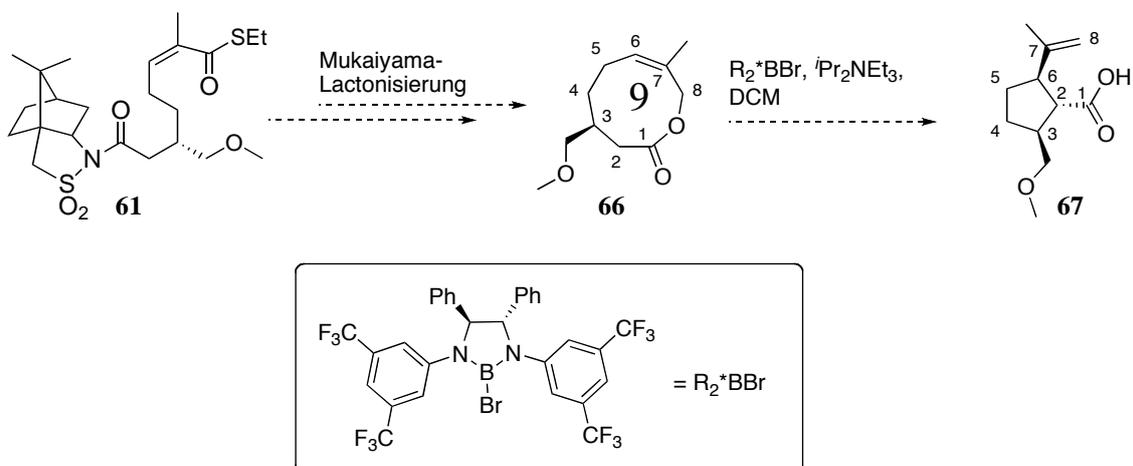
Zur Vermeidung einer Julia-Kocienski-Olefinierung, könnte alternativ auch eine Corey-Chaykovsky-Epoxidation^[153] am korrespondierenden Aldehyd von **61** durchgeführt werden.

Da das Epoxid **64** bezüglich C(8) ein Racemat wäre, würde auch hier die Stereochemie der nachfolgenden Zyklisierung zu **65** nicht beeinflusst werden können (Schema 38).



Schema 38: Corey-Chaykovsky-Epoxidation als Alternative zur Darstellung von **5**.

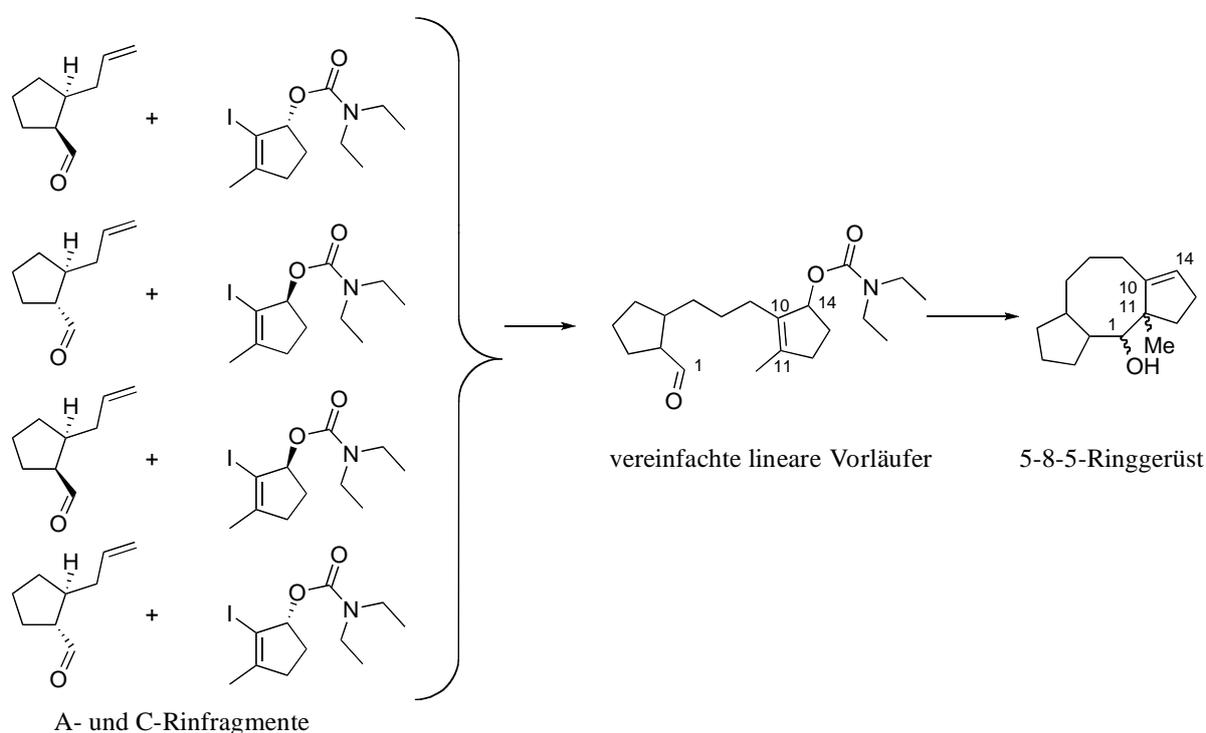
Die asymmetrische Claisen-Ireland-Umlagerung^[154] des 9-gliedrigen Makrolactons **66** zu **67** könnte eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung des A-Ring-Fragments sein.^[155] Bereits Munger *et al.* verwendeten eine solche Umlagerung zur racemischen Synthese eines der Carbonsäure **67** sehr ähnlichen Moleküls als *cis*-Isomer.^[156] Als lineare Vorläufer des Makrolactons könnte Baustein **61** dienen. Wie bei allen Syntheserouten würde die enantioselective Einführung der Substituenten in der C(6)-Seitenkette von **67** und deren Verlängerung eine große Herausforderung darstellen und viele synthetische Operationen benötigen (Schema 39).



Schema 39: Asymmetrische Claisen-Umlagerung zur Darstellung des A-Ring-Fragments.

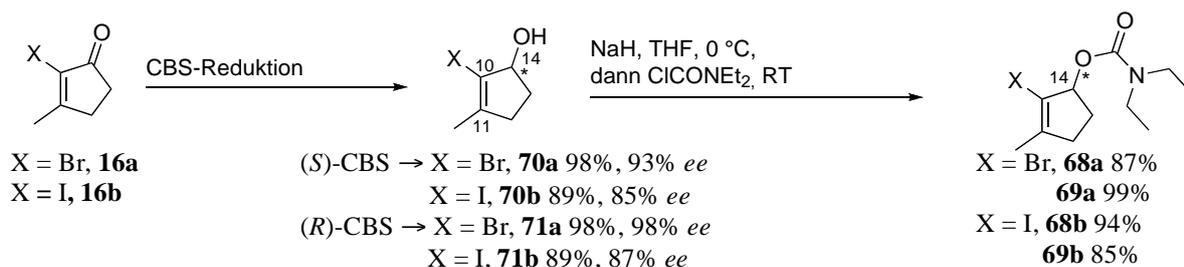
6. Aufbau eines 5-8-5 Modellsystems zur Evaluierung der Zyklisierung

Zur Erprobung der Samarium(II)-vermittelten 8-endo-Zyklisierung als Schlüsselschritt zur Synthese des 5-8-5-Ringgerüsts von Fusicoccin, sollten die in Schema 40 gezeigten A- und C-Ring-Fragmente miteinander gekoppelt werden. Anhand dieser vereinfachten linearen Vorläufer sollte getestet werden, ob diese Reaktion als Schlüsselschritt der Totalsynthese von Fusicoccin A geeignet ist und inwieweit sich die Stereochemie auf die gewünschte Weise (Schema 14) kontrollieren lässt.



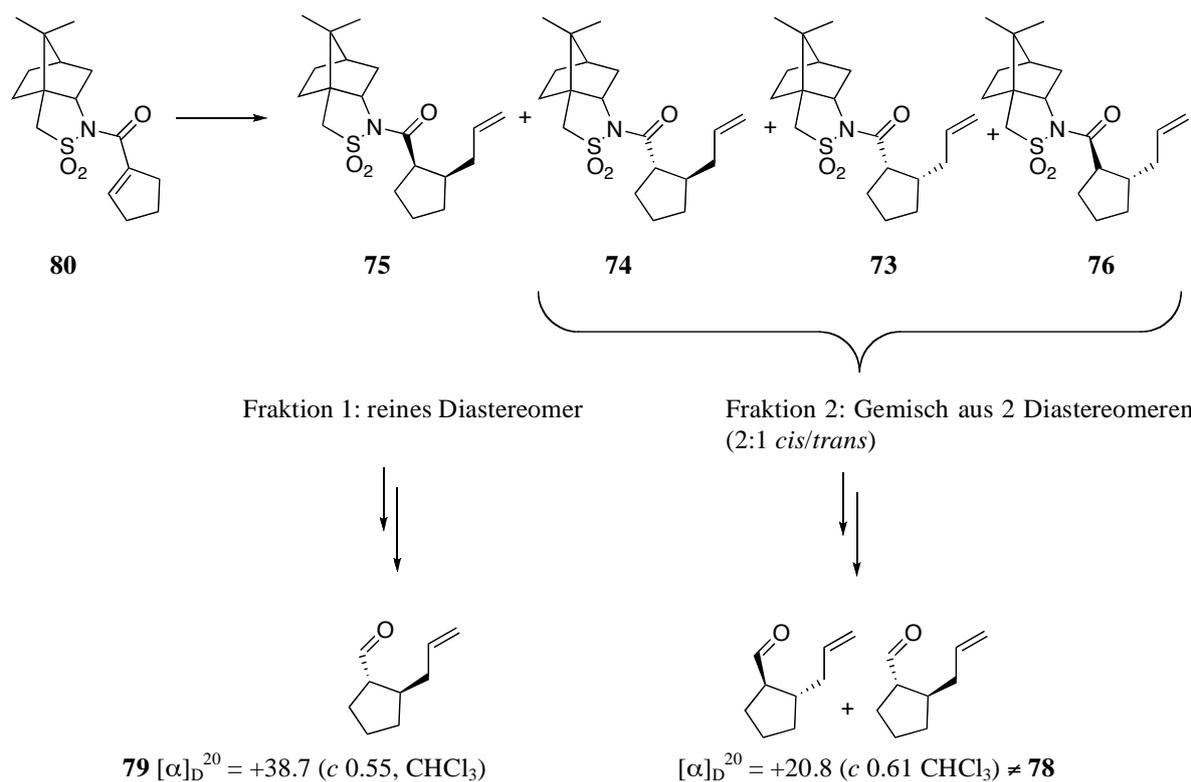
Schema 40: Modellsystem zur Erprobung der Sm(II)-vermittelten Zyklisierung.

Ausgehend vom Bromenon **16a** wurden das (*R*)- und das (*S*)-konfigurierte C-Ring-Fragment **68a** und **69a** nach CBS-Reduktion zu **70a** und **71a** und Einführung des quartären Carbamats in 85% bzw. 95% Ausbeute in hohen Enantiomerenüberschüssen über zwei Stufen erhalten. Analog wurden auch die entsprechenden Jodbausteine **68b** und **69b** in 86% bzw. 76% Ausbeute dargestellt (Schema 41).



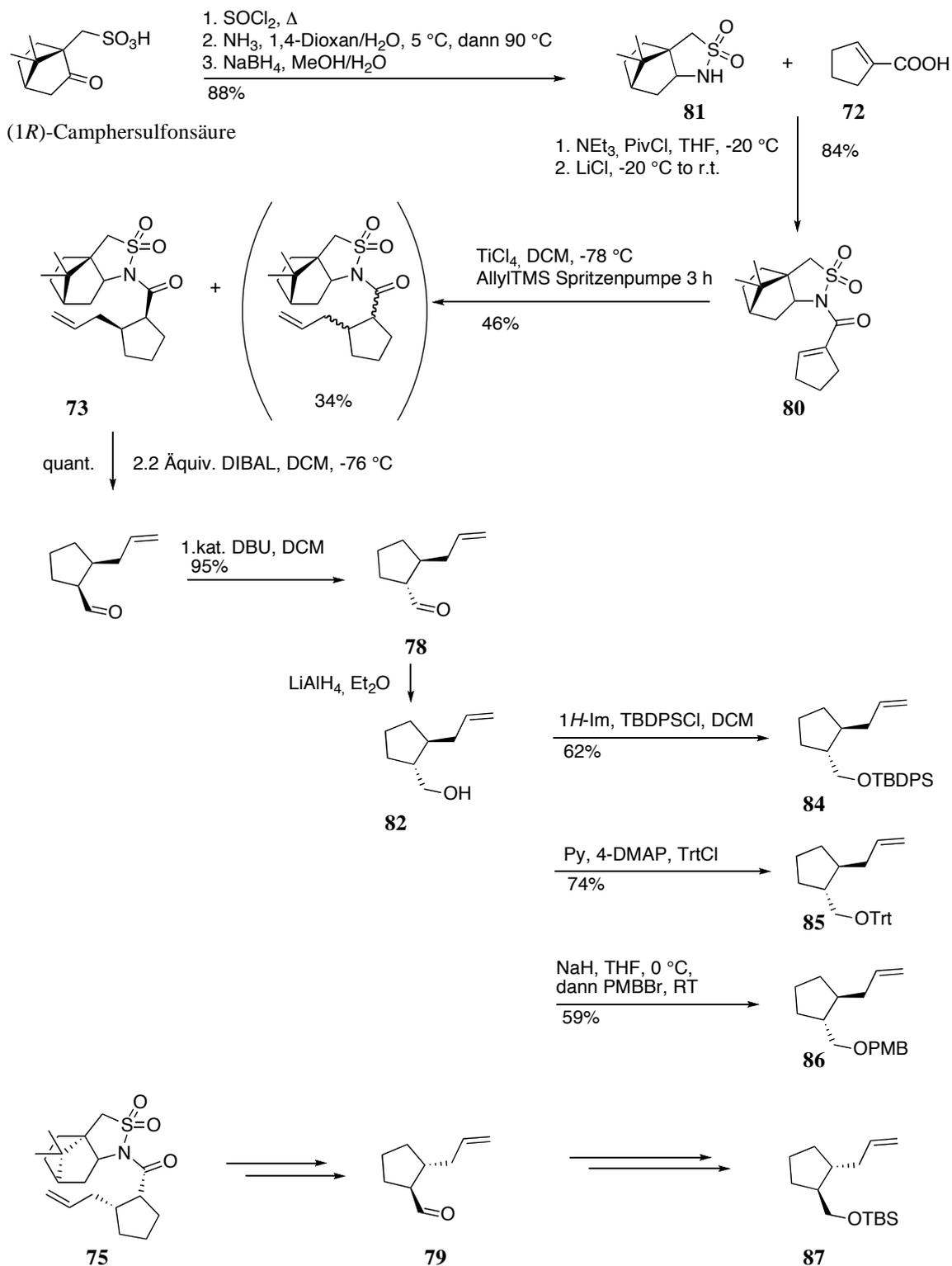
Schema 41: Synthese der C-Ring-Fragmente zum Aufbau des Modellsystems.

Wie in Kapitel IV5 bereits erwähnt wurden von Kana M. Sureshan Ansätze zum enantioselectiven Aufbau des A-Ring-Fragments des Modellsystems mittels Auxiliar-kontrollierter 1,4-Allylierung von Zyklopentencarbonsäure (**72**) unternommen. Die besten Ergebnisse erzielte er mit dem Oppolzer-Auxiliar, wobei drei von vier möglichen Stereoisomeren (*2S,3S* (**73**), *2S,3R* (**74**), *2R,3R* (**75**), *2R,3S* (**76**), Schema 42) gebildet wurden. Ein Stereoisomer ließ sich abtrennen (30%), zwei verblieben als Gemisch. Die Konfiguration des reinen Isomers **75**, das durch Allylierung des (*S*)-Enoylsultams (**77**) dargestellt wurde, wurde per Röntgenkristallographie zu *2R,3R* bestimmt. Um zu evaluieren, ob es sich bei dem erhalten Isomerengemisch um ein Gemisch der beiden Diastereomere **73** und **76** handelte, die beide zum Aufbau des A-Rings **78** genutzt werden könnten, wurden beide Fraktionen der Allylierung zum Aldehyd reduziert. Nach thermodynamischer Äquilibrierung zum stabilerem *trans*-Aldehyd wurden ihre optischen Rotationen miteinander verglichen. Wäre die Mischfraktion ein Diastereomengemisch aus **73** und **76** gewesen, so hätte man für beide Drehwerte den gleiche Betrag mit geändertem Vorzeichen erwartet, da es sich bei **78** und **79** um Enantiomere gehandelt hätte. Wie in Schema 42 zu erkennen, war dies nicht der Fall. Die Mischfraktion der Addition konnte somit nicht zum Aufbau eines A-Rings für das Modellsystem genutzt werden. Das Gemisch setzte sich aus den Isomeren **73** und **74** zusammen (Schema 42).



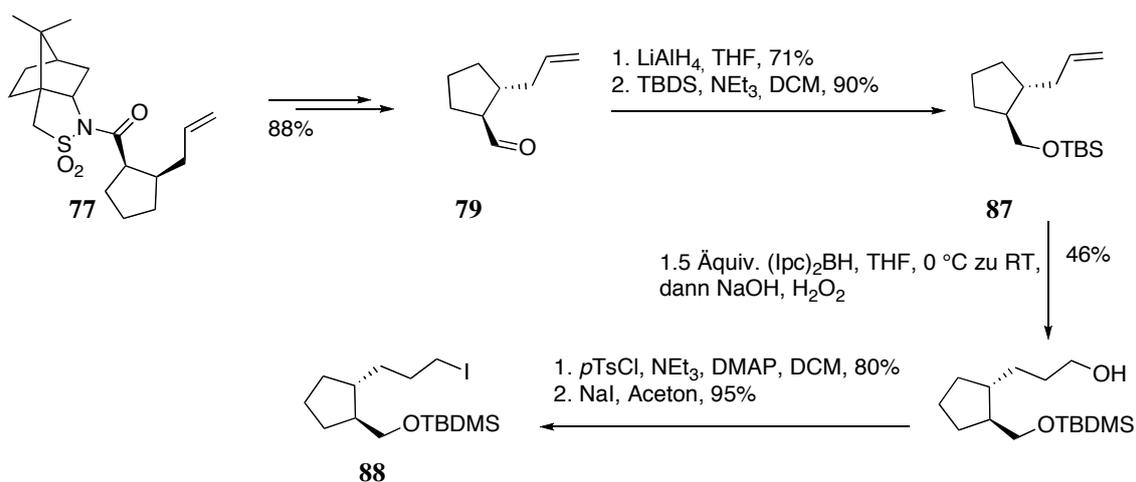
Schema 42: Bestimmung der Konfiguration der Produkte aus der Sakurai Allylierung.

Analog zur Darstellung von **79** wurde der Aldehyd **78** durch Allylierung des (*R*)-Enoylsultams **80** dargestellt. Das (*R*)-Oppolzer-Auxiliar **81** wurde analog zur Vorschrift von Capet gewonnen.^[146] Beide Aldehyde wurden anschließend zu den entsprechenden Alkoholen **82** und **83** reduziert und zu den Bausteinen **84**, **85**, **86** und **87** mit geschützter Alkoholfunktion umgesetzt (Schema 43).



Schema 43: Darstellung der A-Ring-Fragmente **84** - **87** zum Aufbau des Modellsystems.

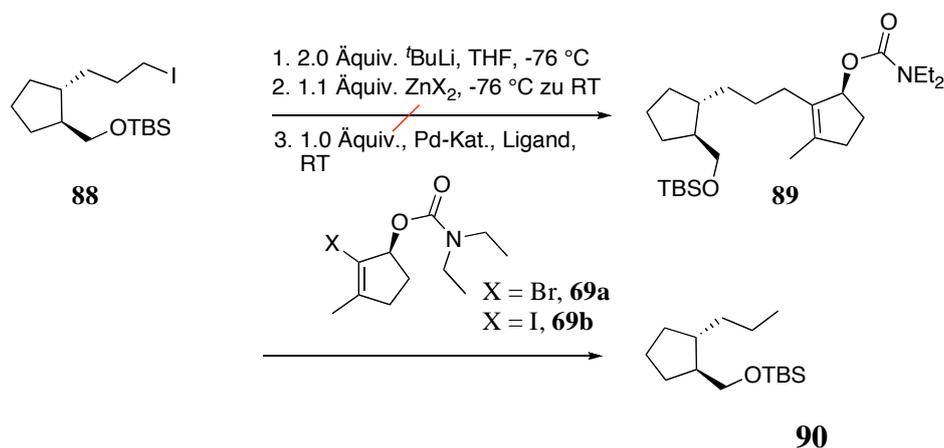
Der TBS-geschützte A-Ring **87** wurde weiter zum Jodid **88** als Baustein für eine Negishi-Kupplung zur Darstellung des linearen Modellsystems umgesetzt (Schema 44).



Schema 44: Synthese des A-Rings **88** als Baustein für eine Negishi-Kupplung.

6.1 Palladium-vermittelte Kupplungen der Ring-Fragmente zum Modellsystem

In einem ersten Ansatz wurde die Kupplung der beiden Ring-Fragmente zum System **89** Palladium-vermittelt nach Negishi^[157, 158] erprobt (Schema 45). In die Reaktion wurde sowohl der Brombaustein **69a** als auch der Jodbaustein **69b**, der deutlich reaktiver sein sollte, eingesetzt. Verschiedene Reaktionsbedingungen (Tabelle 3) wurden getestet, das gewünschte Produkt **89** konnte nicht isoliert werden. Das C-Ring-Fragment wurde meist zurückgewonnen, das Alkyljodid **88** wurde dehalogeniert zu **90**.

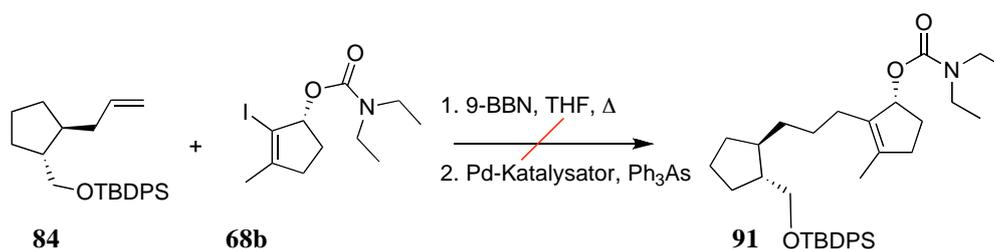


Schema 45: Negishi-Kupplung zur Darstellung des Modellsystems.

ZnX ₂	Pd-Katalysator, Ligand	C-Ring	Beobachtung
ZnCl ₂	0.05 Äquiv. Pd(PPh ₃) ₄	69a	Rückgewinnung 69a Isolierung 90
ZnBr ₂	0.1 Äquiv. [Pd ₂ (dba) ₃], 0.2 Äquiv. Ph ₃ As	69a	Rückgewinnung 69a Isolierung 90
ZnCl ₂	0.05 Äquiv. Pd(PPh ₃) ₄	69b	Rückgewinnung 69b Isolierung 90
ZnCl ₂	0.5 Äquiv. Pd(dppf)Cl ₂ *DCM	69b	Isolierung 90

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen der Negishi-Kupplung.

Als Alternative wurde die Suzuki-Kupplung^[159] des Bausteins **68b** mit dem Olefin **84** zu **91** getestet (Schema 46, Tabelle 4).

Schema 46: Suzuki-Kupplung zur Darstellung des Modellsystems **91**.

Bedingungen

Pd(dppf)Cl₂, NaOH_(aq), THF, 65 °C oder RT

Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃, DMF/H₂O, 65 °C oder RT

Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃, DMF/H₂O, KBr, RT

Tabelle 4: Bedingungen der Suzuki-Kupplung.

Das gewünschte Kupplungsprodukt **91** konnte unter verschiedenen Bedingungen nicht erhalten werden. In den NMR-Spektren der Rohprodukte oder isolierter Produkte konnten viel-

mehr vinylicke Protonen beobachtet werden. Wahrscheinlich diente das Carbamat unter diesen Bedingungen als Abgangsgruppe, wodurch über Allyl-Palladium-Komplexe als Zwischenstufe Zyklopentadiene gebildet wurden (Abbildung 18).

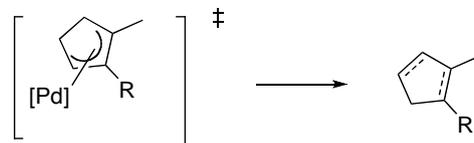
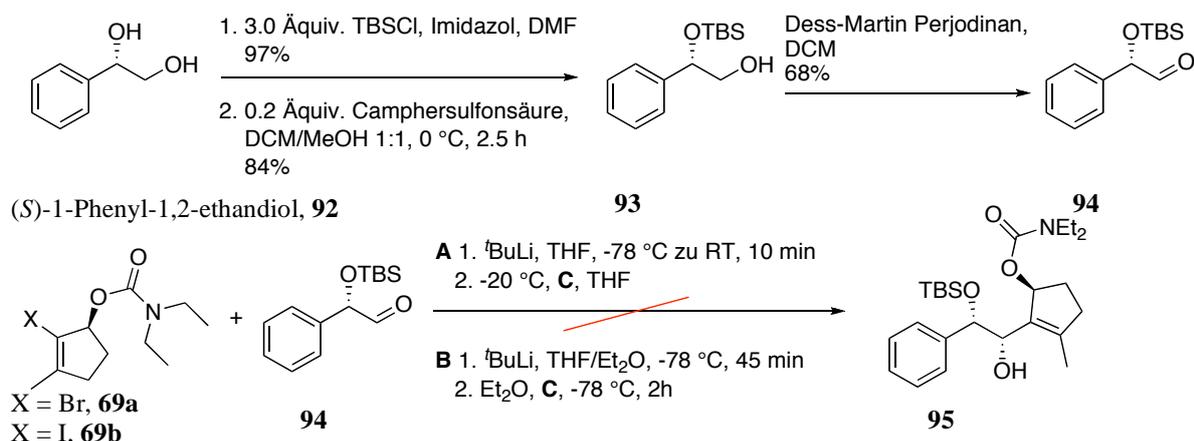


Abbildung 18: Das Carbamat als Abgangsgruppe in der Suzuki-Kupplung.

Als nächstes wurde eine 1,2-Addition zur Verknüpfung der Fragmente **5** und **6** zum linearen Vorläufer in Betracht gezogen. Da die enantioselektive Synthese des A-Rings (Schema 43) zahlreiche synthetische Operationen benötigt, wurde ein käufliches Substrat gewählt, an dem gleichzeitig die Stereoselektivität der Addition getestet werden konnte. Für diesen Zweck wurde der Aldehyd **94** ausgehend von (*S*)-1-Phenyl-1,2-ethandiol (**92**) in 3 Stufen über das mono-geschützte Diol **93** mit einer Gesamtausbeute von 55% (Schema 47) dargestellt. Die nachfolgende 1,2-Addition an **94** zum Cram-Chelat-Produkt **95** der Bausteine **69a** oder **69b** konnte nach Halogen/Metallaustausch mit *tert*-Butyllithium bei verschiedenen Temperaturen nicht realisiert werden. Größtenteils fand Zersetzung statt, die Carbonylkomponente **94** konnte anteilig zurückgewonnen werden.



Schema 47: 1,2-Addition zur Kupplung der Ring-Fragmente.

Um experimentell festzustellen, ob ein Halogen-Metallaustausch stattfand, wurde das Vinyljodid **69b** mit verschiedenen Basen, bei verschiedenen Temperaturen versetzt. Zu bestimmten Zeitpunkten wurde eine Probe der Reaktion entnommen und mit Deuteriumoxid versetzt. Mittels GC/MS und NMR konnte keine Bildung der deuterierten Verbindung **96** nachgewiesen werden. Diese hätte deutlich anhand des Deuteriums in vinylicke Position erkennbar sein

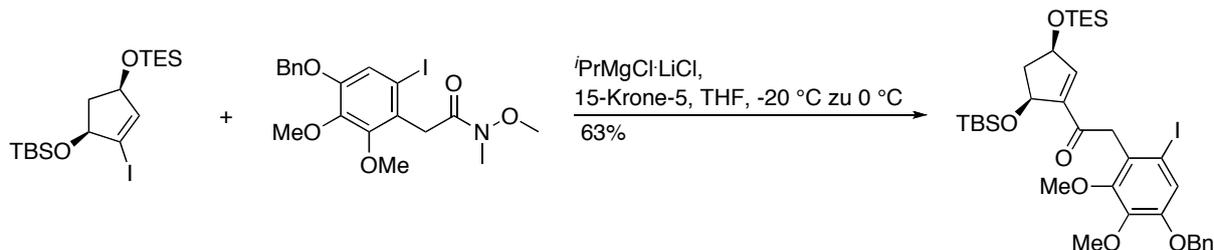
müssen. Meist wurden Zersetzungsreaktionen beobachtet. Bei Verwendung des *iso*-Propylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid-Komplexes, der von Knochel eingeführt wurde zur Darstellung funktionalisierter Magnesiumorganyle,^[160-162] konnte bei niedrigen Temperaturen (-25 °C) kein Umsatz beobachtet werden, bei höheren Temperaturen (0 °C) wiederum Zersetzung.



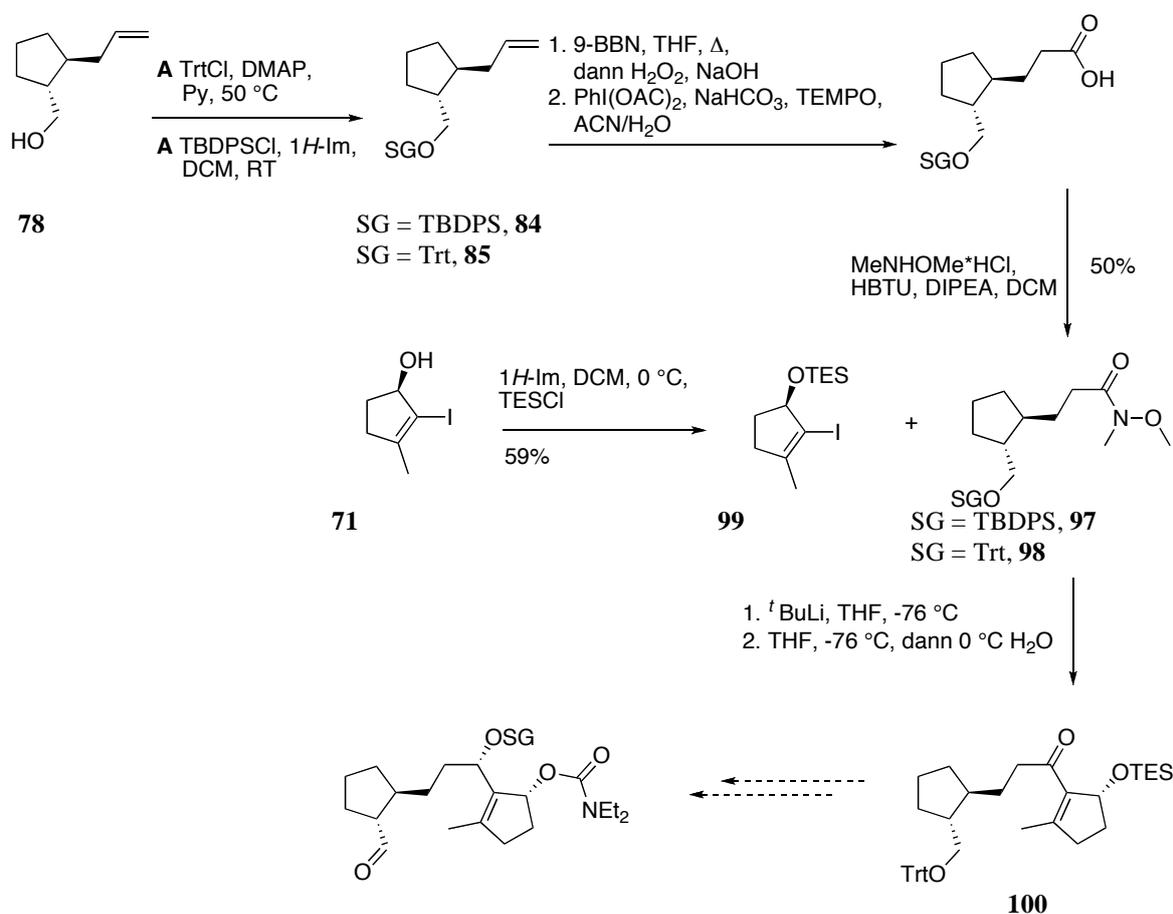
Base	Temp.	Zeit [min]	Beobachtung
^t BuLi	-78 °C	5	Zersetzung + Spuren des Eduktes
		15	Zersetzung
		30	Zersetzung
ⁿ BuLi	-40 °C	10	Zersetzung
ⁱ PrMgCl*LiCl	-25 °C	5	Kein vollständiger Umsatz, Aufarbeitung nach 5 Stunden, lieferte teilweise das Edukt, teilweise fand Zersetzung statt.
		30	
		60	
		120	
ⁱ PrMgCl*LiCl	0 °C	5	Völlständiger Umsatz das Eduktes nach 120 min, Zersetzung.
		30	
		60	
		120	

Tabelle 5: Getestete Bedingungen für den Halogen/Metallaustausch.

Castel *et al.* nutzten zum Aufbau von Actumine Spiroverbindungen^[163] eine 1,2-Addition einer Grignardverbindung, dargestellt aus einem Jodenon, an ein Weinrebanid (Schema 48).

Schema 48: 1,2-Addition nach Castle *et al.*

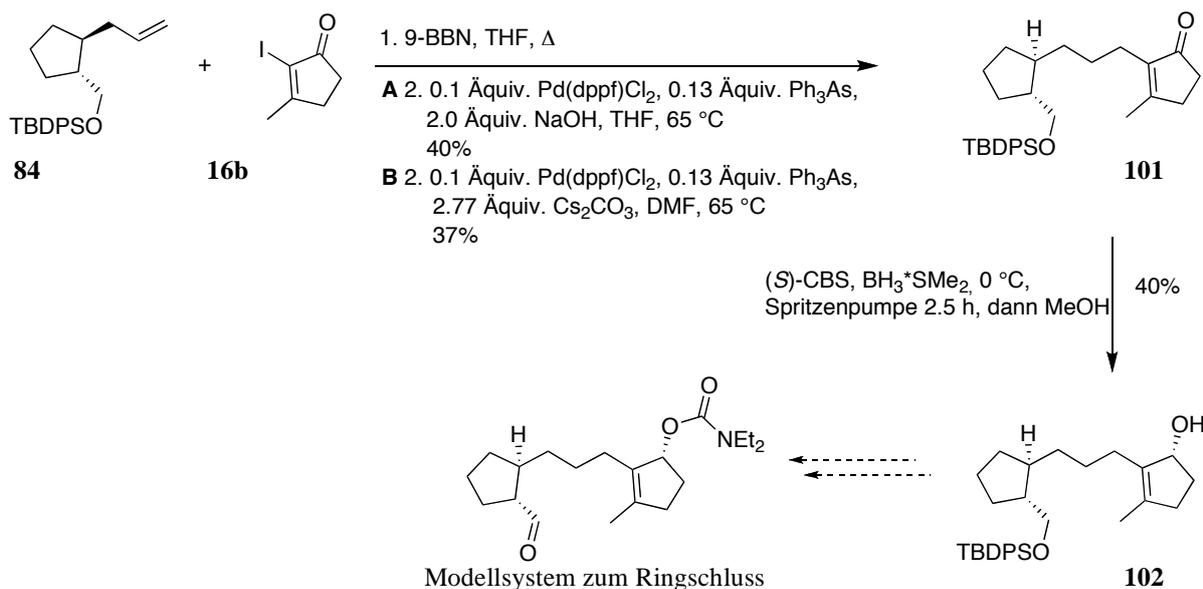
Inspiziert durch diese Reaktion, wurden die analogen Bausteine, die Weinrebamide **97** und **98**, sowie das C-Ring-Fragment **99** dargestellt und zu **100** umgesetzt (Schema 49).



Schema 49: Verwendung von Weinrebamiden zur Darstellung des Modellsystems.

Unter den publizierten Bedingungen^[163] konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden, nur die Edukte wurden zurückgewonnen. Auch das Carbamat im C-Ring ließ sich nicht erfolgreich umsetzen. Bei exakter Verwendung eines Äquivalents $^t\text{BuLi}$ konnte das gewünschte Produkt **100** in moderaten 50% isoliert werden. Die exakte Dosierung von einem Äquivalent $^t\text{BuLi}$ für diese Reaktion gestaltete sich besonders in kleinem Maßstab als äußerst hinderlich. Ein Überschuss an Base führte hauptsächlich zur nukleophilen Addition eines *tert*-

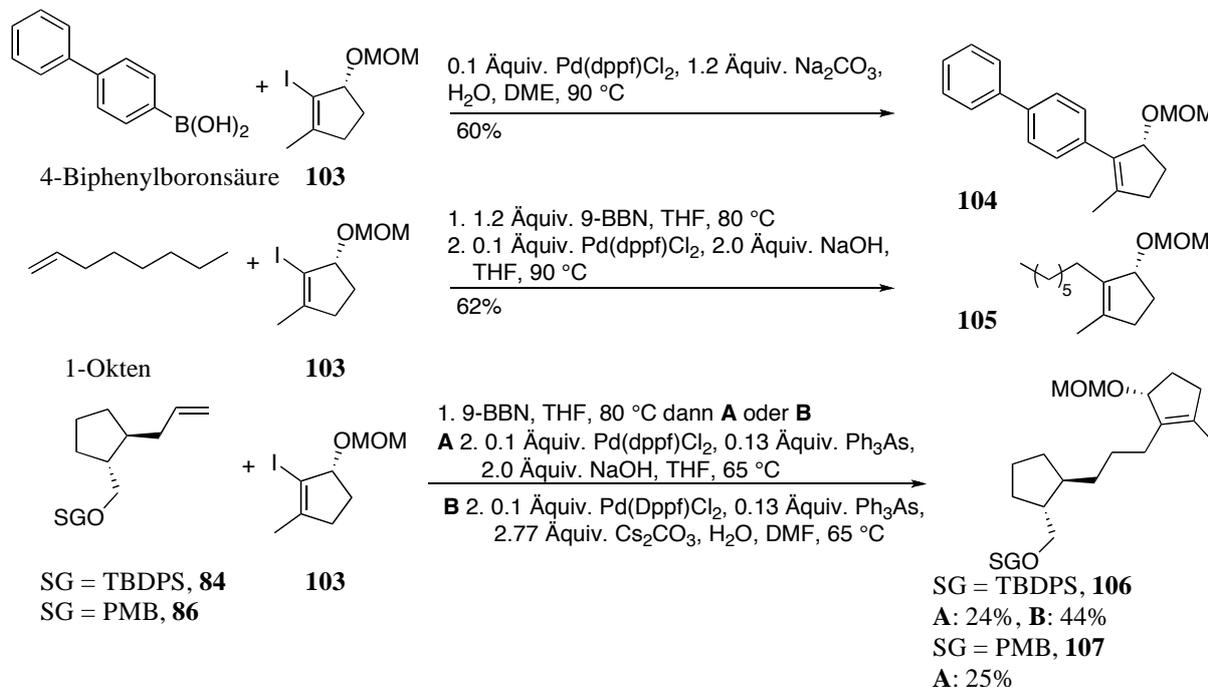
Buthylrestest an das eingesetzte Weinrebamid. In Anbetracht der Tatsache, dass nach erfolgter Kupplung noch viele synthetische Operationen nötig sind um das gewünschte Modellsystem zu erhalten, wurde von diesem Ansatz Abstand genommen und auf dem Gebiet der Suzuki-Kupplung weiter gearbeitet. Die Verknüpfung von Jodenon **16b** und dem Olefin **84** wurde experimentell untersucht. Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **101** in mäßigen 40 bzw. 37% Ausbeute isoliert werden (Schema 50). Im nächsten Schritt wurde die Carbonylgruppe des Kupplungsproduktes **101** in einer CBS-Reduktion zum (*S*)-Alkohol **102** reduziert. Die Ausbeute dieser Reduktion betrug 40%, der Enantiomerenüberschuss im Produkt konnte zu 70% *ee* per HPLC an chiraler Phase bestimmt werden. Die Substitution eines Halogens in α -Position zum Carbonyl durch eine Alkylkette und die damit veränderte elektronische Umgebung, wirkt sich scheinbar negativ auf den erhaltenen Enantiomerenüberschuss aus. Dieser ist hier verglichen mit vorangegangenen CBS-Reduktionen deutlich geringer. Damit scheidet diese Route (Schema 50) zur Synthese des linearen Vorläufers **89** aus.



Schema 50: Suzuki-Kupplung des Jodenons und anschließende CBS-Reduktion zum Aufbau des Modellsystems.

Um die Reduktion des Carbonyls an C(14) im Kupplungsprodukt **101** zu umgehen, wurde die Suzuki-Kupplung zwischen einem C-Ring auf der Stufe eines geschützten Alkohols erprobt. Da der synthetische Zugang zum enantiomerenreinen A-Ring für das Modellsystem äußerst langwierig ist, wurde zunächst mit Testsubstraten gearbeitet. Die Suzuki-Reaktion zwischen dem MOM-geschützten Alkohol **103** und 4-Biphenylboronsäure verlief problemlos und lie-

ferte **104** in 60% Ausbeute. Um eine synthetisch anspruchsvollere sp^3 - sp^2 -Kupplung zu erproben, wurde 1-Okten als Substrat verwendet. Auch diese Kupplung war erfolgreich und lieferte **105** in 62% Ausbeute. Ermutigt nach diesen Ergebnissen wurde im nächsten Schritt der MOM-geschützte Alkohol mit den A-Ringen **84** und **86** umgesetzt. Beide Kupplungsprodukte **106** und **107** konnten mit mäßigen Ausbeuten isoliert werden (Schema 51).



Schema 51: Suzuki-Kupplung mit dem MOM-geschützten Baustein **103**.

Die Entschützung des sekundären Alkohols in den Kupplungsprodukten, der Aufbau des Carbamats, die Entschützung des primären Alkohols und dessen Oxidation zum Aldehyd sollte den Aufbau der linearen Modellsysteme zur Zyklisierung erlauben. Verschiedene Reagenzien zur Spaltung des Methoxymethylethers zu **108** wurden erprobt (Schema 51, Tabelle 6). Es konnten keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, die zur Isolierung des gewünschten Produkts führten. Entweder wurde die komplette Zersetzung des Eduktes beobachtet, oder es wurden Gemische aus Zyklopentadienen erhalten, die deutlich an ihren vinylicischen Protonen im NMR-Spektrum erkennbar sind. Die zusätzliche Doppelbindung im C-Ring wird wahrscheinlich durch Wasserabspaltung aus dem intermediär gebildeten, unter aciden Bedingungen protonierten Alkohol zum stabilisiertem Carbokation gebildet (Abbildung 19). Diese Reaktion wird auch durch das relativ gespannte Ringsystem begünstigt.



Schema 52: MOM-Entschützung.

Bedingung	Beobachtung
TMSBr, DCM, -30 °C, 30 min	Wassereleminierung (Dien)
AcOH/20 % H ₂ O, RT	
MeOH/1.00 M HCl, RT	Zersetzung
<i>p</i> Ts/MeOH	
<i>p</i> Ts/MeOH	

Tabelle 6: Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Spaltung des MOM-Ethers.

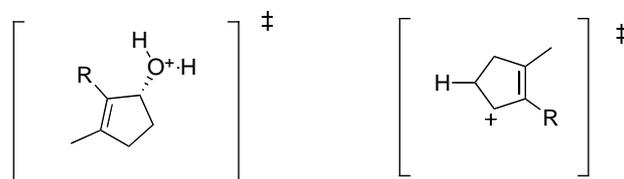
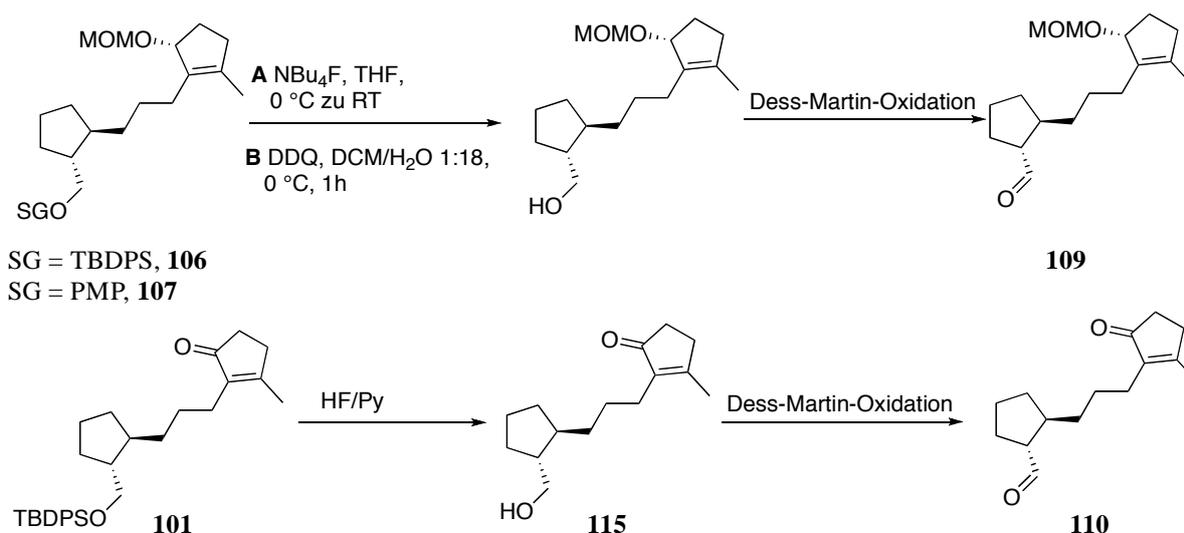
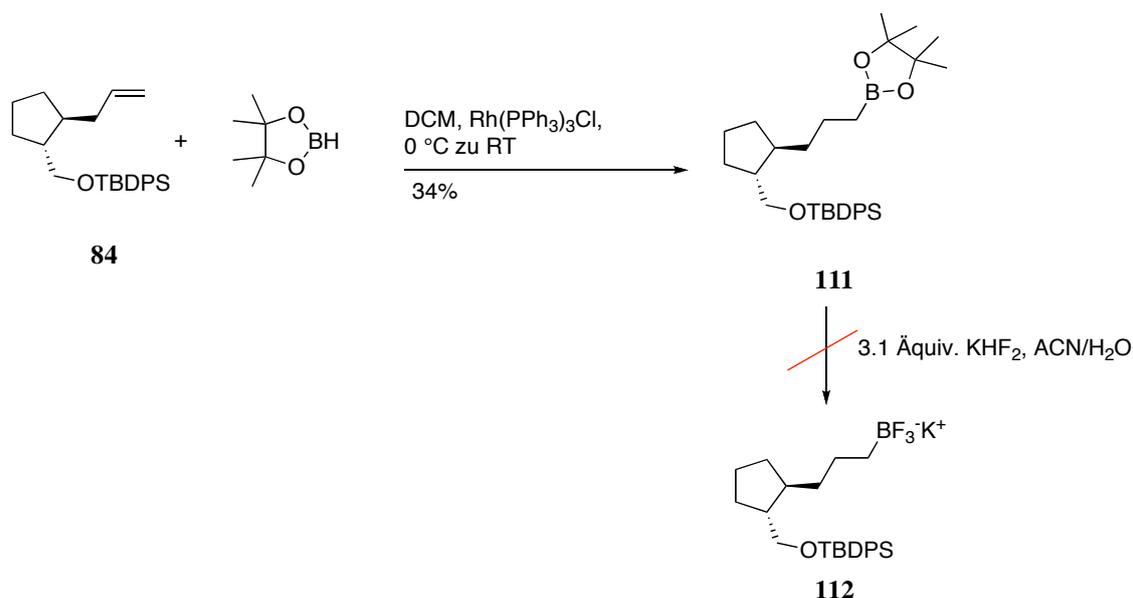


Abbildung 19: Protonierung zum Oxoniumion mit nachfolgender Wasserabspaltung zum stabilisierten Carbokation.

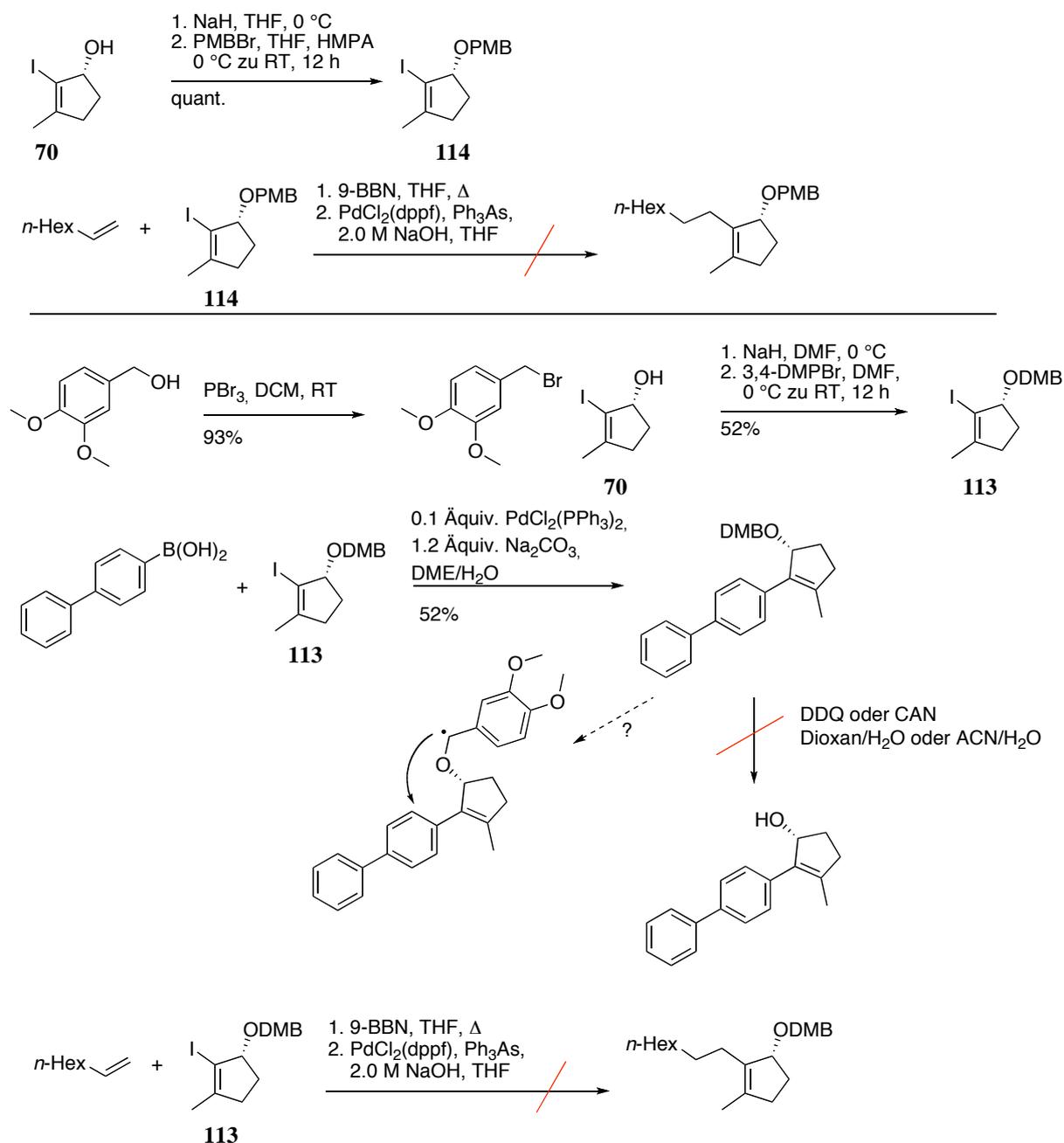
Die beiden Kupplungsprodukte **106** und **107** wurden daher zum linearen System **109** umgesetzt, um den Zyklisierungsschritt zum 5-8-5-System zu erproben, auch wenn eine β -Eliminierung zur Einführung einer Doppelbindung in diesem System nicht möglich ist (siehe IV7). Analog wurde mit dem Produkt der Suzuki-Kupplung des TBDPS-geschützten A-Rings **84** mit dem Jodenon **16b** verfahren. Hier wurde der lineare Vorläufer **110** erhalten, der in Kapitel IV7 als Modell in einer Carbonyl-Olefin-Zyklisierung eingesetzt wurde.

Schema 53: Darstellung der Modellsysteme **109** und **110**.

Gemäß Molander *et al.* wurde auch die Darstellung eines Kaliumaryltrifluorborats aus dem A-Ring-Baustein **84** erörtert, nach Hydroborierung zu **111** konnte das gewünschte Salz **112** nicht erhalten werden (Schema 54).^[164]

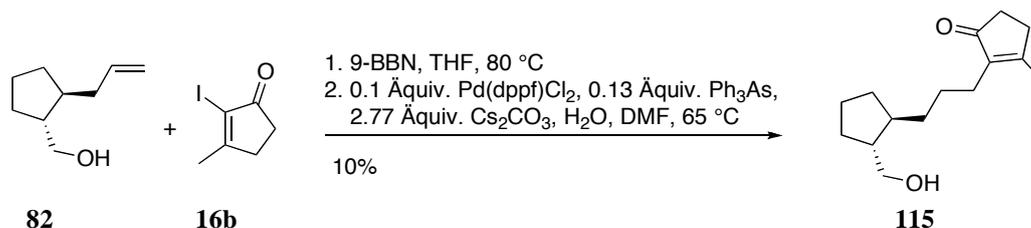
Schema 54: Darstellung des Kaliumalkyltrifluorborats **112**.

Aufgrund der Ergebnisse zur Spaltung des MOM-Ethers wurden nachfolgend Schutzgruppen, deren Spaltung acide Reaktionsbedingungen bedurften, zur Synthese des Modellsystems vermieden (Abbildung 19). Entsprechend wurden die DMP- und PMB-geschützten C-Ring-Bausteine **113** und **114** aufgebaut, die unter deutlich mildereren und weniger sauren Bedingungen zu spalten sein sollten. Die Kupplung dieser Bausteine wurde getestet, die Ergebnisse sind in Schema 55 zusammengefasst.



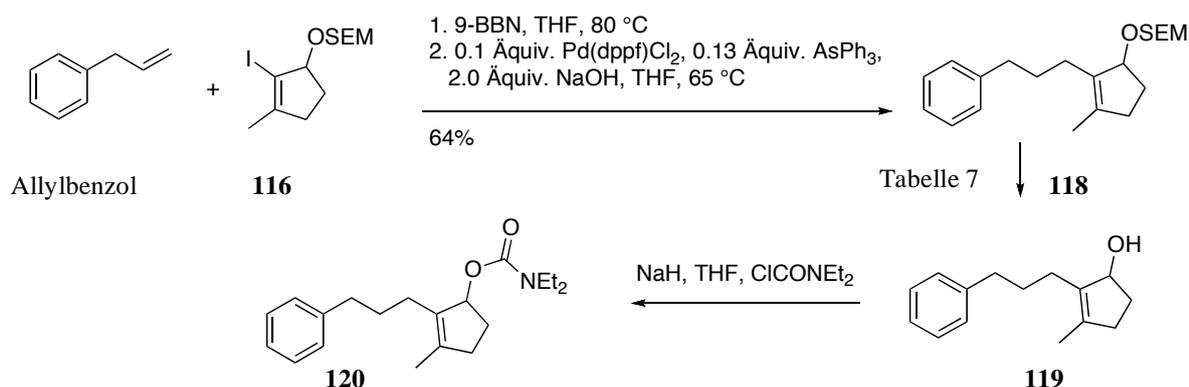
Schema 55: Modelle zur Erprobung der Suzuki-Kupplung.

Eine Suzuki-Kupplung mit dem freien Alkohol **82** wurde ebenfalls evaluiert. Beispiele für Kupplungen mit Substraten, die freie Hydroxylgruppen enthalten sind literaturbekannt. Freie Alkohole sollten die Suzuki-Kupplung nicht negativ beeinflussen. Im Gegenteil, eine Wasserzugabe bzw. wässrige Basen als Additive fördern die Bildung nukleophiler Borat-Komplexe und erleichtern somit die Transmetallierung. In diesem Fall konnte das Kupplungsprodukt **115** mit dem Jodenon **16b** allerdings nur in 10% Ausbeute isoliert werden (Schema 56).



Schema 56: Suzuki-Kupplung mit freier Hydroxylgruppe im A-Ring.

Eine SEM-Schätzung (Trimethylsilylethoxymethylether) wurde als eine viel versprechende Alternative angesehen, da die SEM-Schutzgruppe sich unter basischen Bedingungen mit Ter-*t*-butylammoniumfluorid spalten lassen sollte. Der SEM-geschützte, racemische C-Ring **116** und später auch das (*R*)-Enantiomer **117** wurden mit Allylbenzol als Substrat in eine Suzuki-Kupplung eingesetzt. Diese lieferte **118** in 62% Ausbeute. Mit **118** wurden verschiedene Bedingungen zur Spaltung des Trimethylsilylethoxyethers getestet. Wie zu erwarten konnte unter sauren Bedingungen nur Zersetzung bzw. das Auftreten vinylicher Protonen, das auf die Bildung von Dienen hinwies (Abbildung 19), beobachtet werden. Mit TBAF in DMSO wurde ein unvollständiger Umsatz zum Produkt **119** mit gleichzeitiger Bildung einer Reihe von Nebenprodukten beobachtet. Cäsiumfluorid in HMPA lieferte bei 80 °C keinen Umsatz zum gewünschten Produkt **119**, durch Temperaturerhöhung auf 120 °C konnte ein vollständiger Umsatz und eine isolierte Ausbeute von 63% erzielt werden. Die Einführung eines Carbamats in **119** zu **120** stellte keinerlei Herausforderung dar (Schema 57, Tabelle 7).

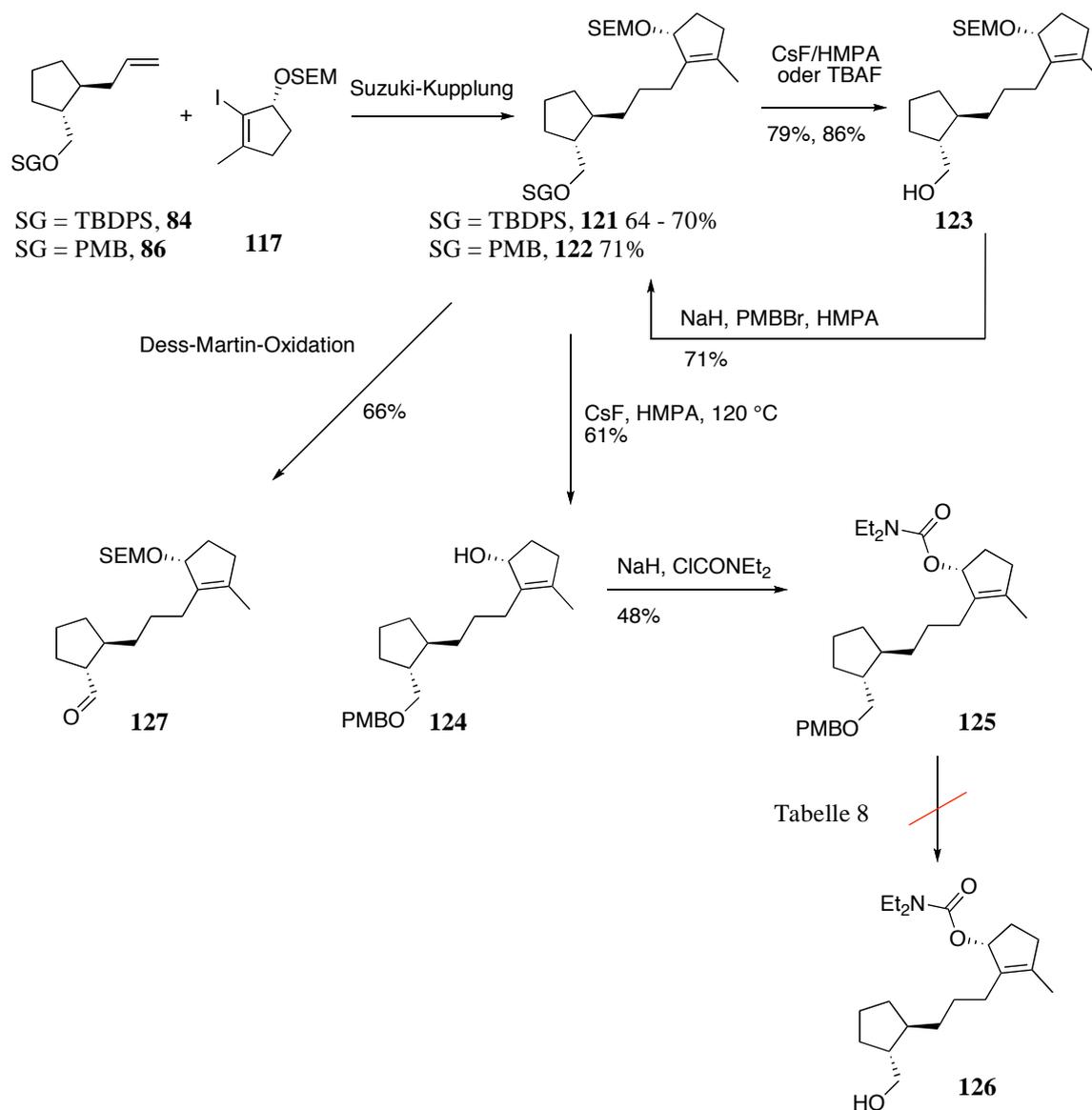


Schema 57: Suzuki-Kupplung des SEM-geschützten C-Rings mit Allylbenzol.

Bedingung	Beobachtung
HF/Py, ACN, RT, 2 h	Zersetzung
CsF, HMPA, 80 °C	Kein Umsatz
HF/Py, THF 1:5, 0 °C	Zersetzung
TBAF, DMSO, 80 °C	Unvollständiger Umsatz, Bildung vieler Nebenprodukte
13.0 Äquiv. CsF, HMPA, 120 °C	96%

Tabelle 7: Evaluierung der Reaktionsbedingungen zur Spaltung des sekundären SEM-Ethers.

Ermuntert von diesen Ergebnissen wurde das (*R*)-Enantiomer **117** mit den A-Ring-Bausteinen **84** und **86** gekuppelt. Die Produkte **121** und **122** wurden in Ausbeuten zwischen 64 und 72% isoliert. Der primäre Alkohol in **121** wurde entweder mit CsF/HMPA oder TBAF zu **123** gespalten und nach erneuter PMB-Schätzung in den Synthesebaustein **122** umgewandelt. Die Entschätzung zum sekundären Alkohol **124** verlief problemlos unter den experimentell ermittelten Bedingungen, ebenso wie die Einführung des quartären Carbamats zu **125**. Im Anschluss sollte PMB-Entschätzung und Oxidation zum Aldehyd das Modellsystem zur Testung der Sm(II)-vermittelten Zyklisierung mit gleichzeitiger β -Eliminierung liefern. Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen für die Spaltung des *para*-Methoxybenzylethers angewandt (Tabelle 8). Keine lieferte jedoch das gewünschte Produkt **126** und es wurde ausschließlich Zersetzung beobachtet. Um dennoch einen linearen Vorläufer zur Zyklisierung zu erhalten, wurde **123** zum Aldehyd **127** oxidiert.

Schema 58: Kupplung des SEM-geschützten C-Rings mit den A-Ringsystemen **84** und **86**.

Bedingung	Beobachtung
CAN, 1,4-Dioxan/H ₂ O 20:1, 0 °C, 15 min	
CAN, ACN/H ₂ O 4:1, 0 °C, 5 min	
DDQ, DCM/H ₂ O 18:2, 0 °C, 2 h	Zersetzung
TMSI, CAN, 0 °C	
Pd/C, H ₂ , RT	

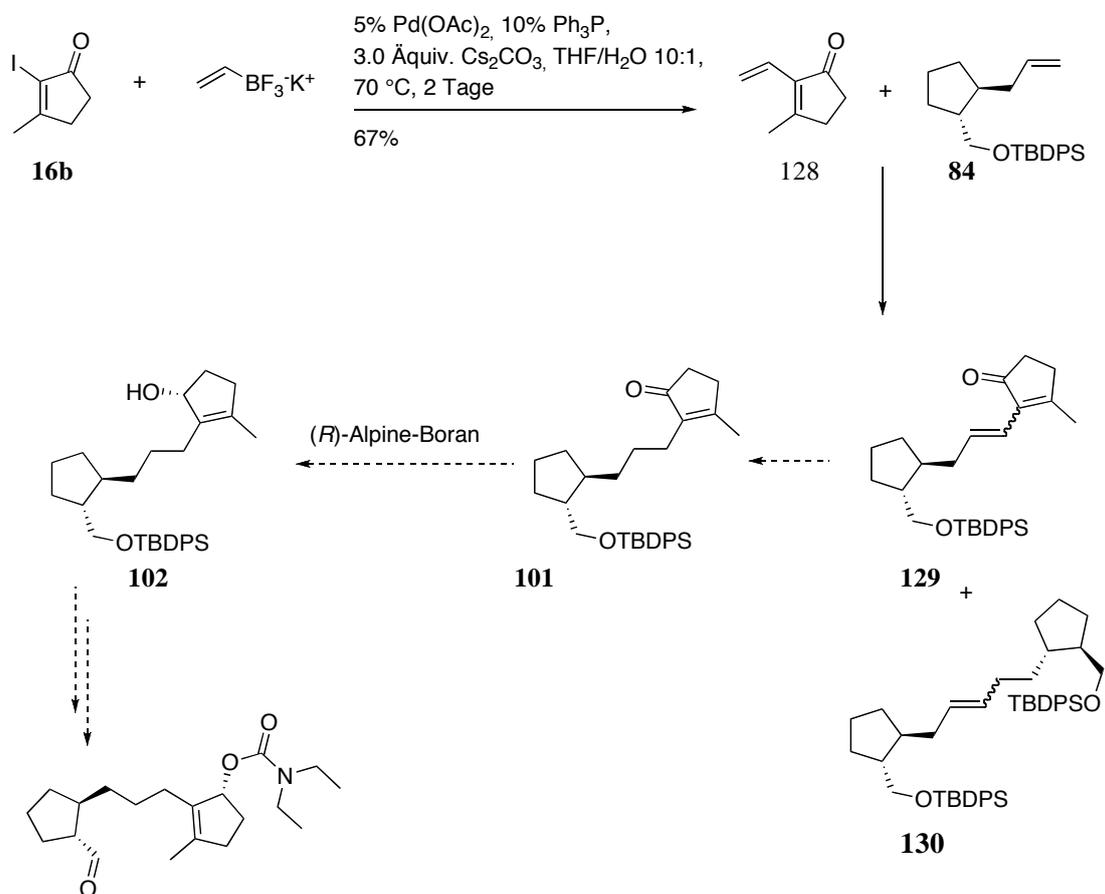
Tabelle 8: Reaktionsbedingungen der Spaltung des PMB-Ethers in **125**.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine präparativ nützliche Darstellung des Modellsystems zur Zyklisierung, wie es in Schema 40 gezeigt ist, durch eine Strategie basierend auf der Suzuki-Kupplung nicht möglich zu sein scheint. Zum Ersten werden häufig nur mäßige Ausbeuten für die Kupplung erhalten und zum Zweiten scheinen sich keine konvergenten Schutzgruppen für den primären Alkohol im A-Ring und den sekundären im C-Ring zu finden, deren Spaltung auch in Gegenwart des vinyllischen Carbamats möglich ist. Generell ist anzumerken, dass es sich bei dieser Art von Suzuki-Kupplung um keine einfache, konventionelle Kupplung, wie die von Arylsystemen handelt. Die Ausbeuten lassen sich wahrscheinlich durch optimierte Reaktionsbedingungen verbessern. Allerdings bietet die Suzuki-Kupplung hierfür unzählige Variable. Fu *et al.* erarbeiten beispielsweise Methoden zur Kupplung von sp^3 - sp^3 -Zentren. Vor allem elektronenreiche Phosphane werden dazu als Liganden eingesetzt (P^tBu_3 , PCy_3), um den Schritt der Transmetallierung gegenüber der β -Hydrid-Eliminierung zu beschleunigen.^[165, 166] Der Erfolg einer Reaktion hängt dabei oft schon von kleinen sterischen und/oder elektronischen Änderungen im Ligandensystem ab, z.B. die Substitution von P^tBu_3 durch P^tBu_2Me . Eine Verallgemeinerung der Bedingungen ist nicht möglich, so muss jede Reaktion hinsichtlich Ligand, Katalysator, Temperatur, Lösungsmittel und Base optimiert werden.

6.2 Weitere Strategien zum Aufbau eines 5-8-5-Modellsystems

Zum Aufbau eines linearen Modellsystems wie in Schema 40 dargestellt, wurden des Weiteren Strategien getestet, die zur Kupplung des A-Ring- und C-Ring-Bausteins eine Kreuzmetathese^[167] bzw. eine Sonogashira-Kupplung^[168] vorsahen. Zunächst wurde die Kreuzmetathese des Vinylens **128** mit dem terminalen Olefin **84** erprobt (Schema 59). Die Kreuzmetathese ist eine attraktive Methode zur Kupplung von funktionalisierten Molekülfragmenten, da sie tolerant gegenüber funktionellen Gruppen ist und hohe Ausbeuten liefert.^[169] Selektivitätsprobleme wirken sich allerdings limitierend aus, einerseits führt die Kreuzkupplung von sterisch und elektronisch ähnlichen Olefinen oft zu Produktgemischen andererseits werden meist *E/Z*-Isomergemische erhalten. Letzteres stellte im hier diskutierten Fall kein Problem dar, da das Olefin nach erfolgter Kupplung reduziert werden sollte. Grubbs *et al.* entwickelten ein Modell zur produktselektiven Kreuzmetathese. Demnach gehört das terminale Olefin **84** zu denen, die schnell eine Selbst-Metathese eingehen, d.h. das Homokupplungsprodukt liefern.^[170] Ebenfalls Grubbs *et al.* konnten allerdings auch zeigen, dass homodimerisierte, ter-

minale Olefine zum intramolekularen Olefinprodukt umgesetzt werden können, indem sie mit einem Überschuss an einem zweiten terminalen Olefin umgesetzt werden.^[170, 171]



Schema 59: Kreuzmetathese zum Aufbau des Modellsystems.

Zunächst wurde das Vinylenon **128** ausgehend von **16b** analog zu Molander *et al.* umgesetzt.^[164] Die anschließende Kreuzmetathese wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit denen in Abbildung 20 dargestellten Katalysatoren getestet (Tabelle 9).

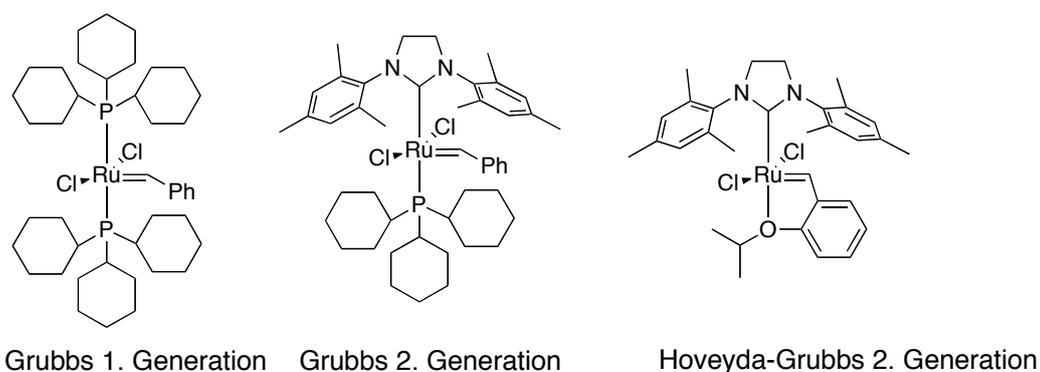
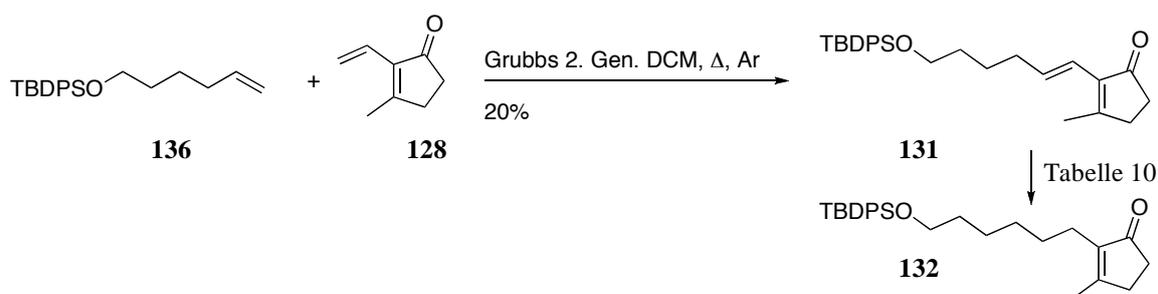


Abbildung 20: Verwendete Katalysatoren für die Kreuzmetathese.

	Bedingung	Beobachtung
1	10 mol% Grubbs-Hoveyda 2. Generation, DCE, 40 °C, Ar, 1:1.5 84 /128, über Nacht	2.6% 129 , 49% 130
2	10 mol% Grubbs 2. Generation, DCE, 40 °C, Ar, 1:1.5 130 /128, 72 h	17% 129 , 70% 130
3	10 mol% Grubbs 1. Generation, DCE, 50 °C, Ar, 1:1.5 84 /128, über Nacht	Kein Umsatz
4	10 mol% Grubbs 2. Generation, DCM, Reflux, Ar, 1:1.5 84 /128	18% 129 , 43% 130

Tabelle 9: Reaktionsbedingungen zur Kreuzmetathese.

Das beste Resultat wurde mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation in DCM unter Rückfluss erzielt. Argon wurde während der Reaktion durch die Lösung geleitet, um das entstehende Ethylen aus dem Gemisch zu entfernen und das Reaktionsgleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. Das gewünschte Kreuzprodukt **129** wurde in 18% Ausbeute zusammen mit **130**, dem Homodimer von **84**, erhalten (Tabelle 9, Eintrag 4). Das Homodimer **130** wurde erneut in eine Kreuzmetathese mit einem Überschuss des Vinylenons **128** eingesetzt (Tabelle 9, Eintrag 2). Ein vollständiger Umsatz konnte nicht erreicht werden, es wurden 17% Ausbeute des gewünschten intramolekularen Kupplungsproduktes **129** erhalten. Eine Optimierung war auch bezüglich der Kupplung des TBDPS geschützten Bausteins **136** mit dem Vinylenon zu **131** nicht möglich. Eine Ausbeute von 20% an **131** war das erreichbare Maximum unter den getesteten Bedingungen. Festzuhalten ist, dass in beiden Metathesen selektiv das *E*-konfigurierte Kreuzprodukt gebildet wurde. Die anschließende Reduktion der Doppelbindung in der Seitenkette wurde anhand des Olefins **131** zum Alkyl-substituierten Enon **132** erprobt.



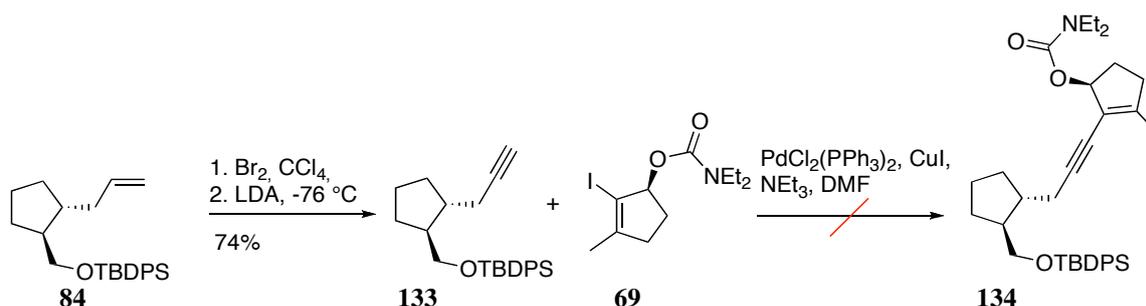
Schema 60: Kreuzmetathese und Reduktion der gebildeten Doppelbindung.

Bei Verwendung von Palladium auf Kohle oder des Wilkinson-Katalysators (Tabelle 10) zur Reduktion der Doppelbindung wurde im ^1H -Spektrum des Produktes kein Singulett für die Methylgruppe des C-Rings beobachtet. Dieser experimentelle Befund deutete darauf hin, dass beide Doppelbindungen reduziert wurden. Die Reduktion in Gegenwart von Platin(IV)oxid^[172] ergab ein Produktgemisch u.a. konnten keine Signale der Schutzgruppe im Protonenspektrum beobachtet werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Aufbau des Modellsystems durch Kreuzmetathese nicht weiter verfolgt.

	Bedingung	Beobachtung
1	Pd/C, MeOH, 1 atm H ₂	Kein Singulett der Methylgruppe, Doublet (Reduktion beider Doppelbindungen)
2 ^[172]	PtO ₂ , EtOH, 1 atm H ₂	Komplexes Gemisch, keine Signale der Schutzgruppe
3	Wilkinson-Katalysator, Toluol, 1 atm H ₂	Kein Singulett der Methylgruppe, Doublet (Reduktion beider Doppelbindungen)

Tabelle 10: Getestete Bedingungen zur Reduktion der Doppelbindung in **131**.

Eine Sonogashira-Kupplung der Bausteine **133** und **69** zu **134** wie in Schema 61 dargestellt wurde als nächste Alternative zum Aufbau des Modellsystems erörtert. Eine Kupplung der beiden Molekülfragmente konnte nicht erzielt werden.

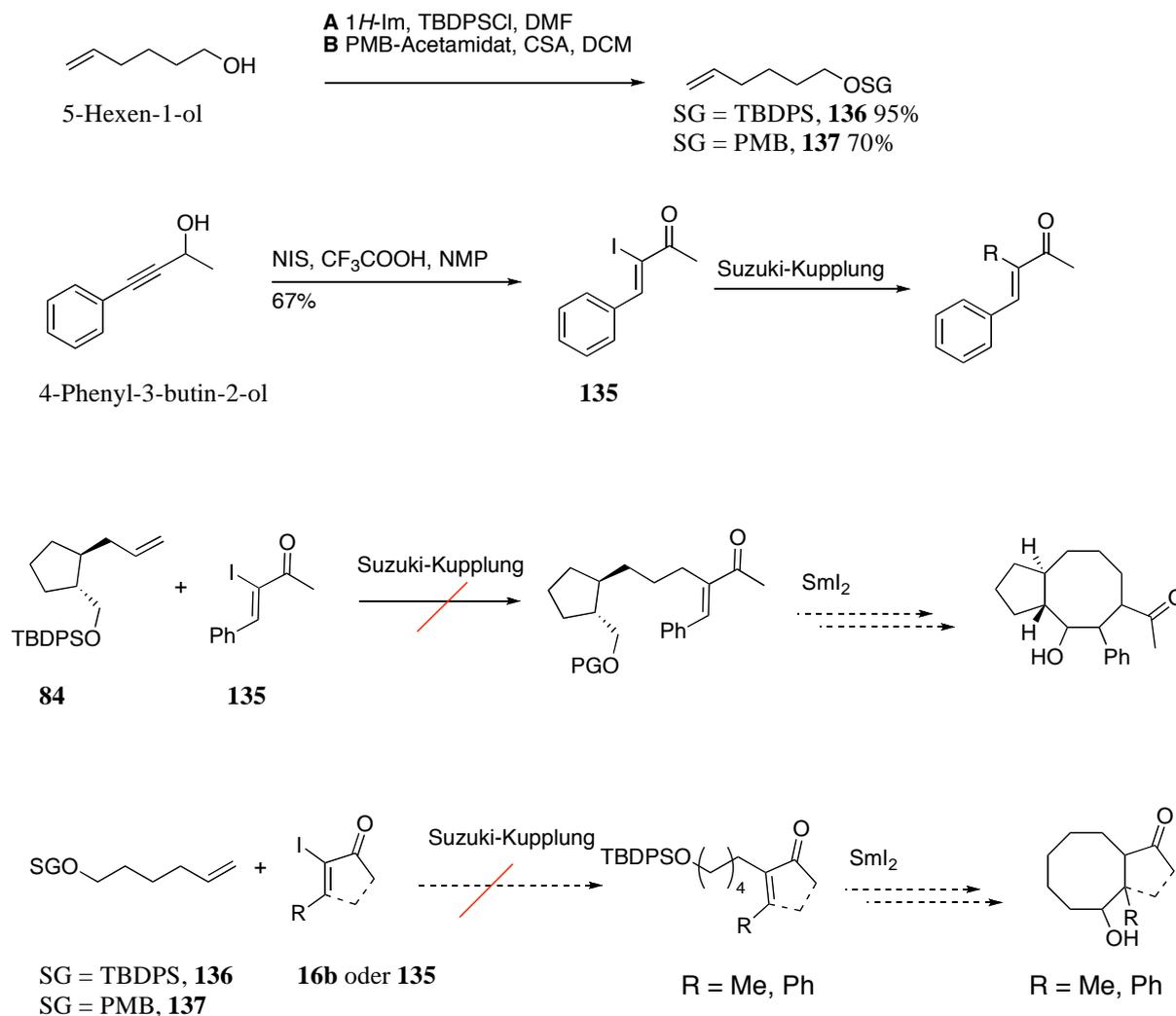


Schema 61: Verknüpfung der beiden Molekülfragmente durch Sonogashira-Kupplung.

6.3 Aufbau vereinfachter Modellsysteme zur Evaluierung der Sm(II)-vermittelten Zyklisierung

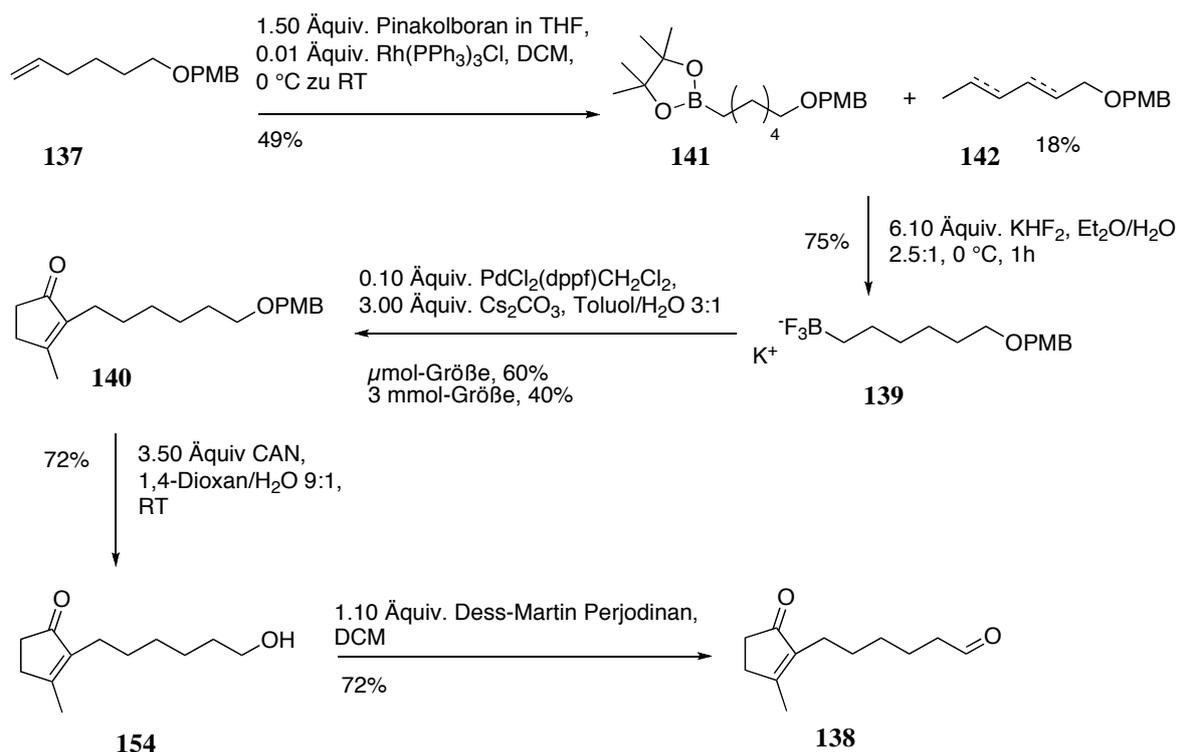
Da ein schneller und reproduzierbarer synthetischer Zugang zu den in Schema 40 gezeigten linearer Vorläufern zur Testung des Schlüsselschritts in der geplanten Totalsynthese von Fusicocin mit guten Ausbeuten nicht möglich war, wurde begonnen vereinfachte Systeme auf-

zubauen. Mit diesen Modellen sollte eine Zyklisierung zum 5-8-Ringsystem bzw. die zu einem Zyklooktan getestet werden. Das in Schema 62 gezeigte Jodenon **135** wurde durch Umsetzung von 4-Phenyl-3-buten-2-ol mit *N*-Jodsuccinimid und katalytischen Mengen an Trifluoressigsäure in 67% Ausbeute erhalten. Nachfolgend wurden verschiedene Verknüpfungen mit den TBDPS- und PMB-geschützten Alkoholen **136** und **137**, sowie mit dem A-Ring-Fragment **84** versucht. Keiner dieser Ansätze lieferte das gewünschte Kupplungsprodukt.



Schema 62: Darstellung vereinfachter Modellsysteme durch Suzuki-Kupplung.

Der Aufbau des linearen Systems **138** zur Testung der Sm(II)-vermittelten reduktiven Zyklisierung zu einem 5-8-Ringsystem gelang schließlich nach Suzuki-Kupplung des Alkyltrifluorborats **139** mit dem Jodenon **16b** zu **140** nach einem Protokoll von Molander *et al.* in 5 Stufen ausgehend vom Olefin **137** (Schema 63).^[164]

Schema 63: Aufbau des vereinfachten Modellsystems **138**.

Der Aufbau des Borans **141** durch Hydroborierung mit Pinakolboran unter Zusatz katalytischer Mengen des Wilkinson-Katalysators,^[173] verlief abhängig von der Ansatzgröße innerhalb von 16 Stunden bis hin zu mehreren Tagen. Als Nebenprodukt wurden quantitativ gleichmäßig verteilte Doppelbindungsisomere **142** des eingesetzten Eduktes erhalten, in denen die ursprünglich terminale Doppelbindung in die Alkylkette migriert wurde. Möglicherweise wurde durch Spuren von Sauerstoff z.B. aus der Lösung des Pinakolborans, Rhodium(I) zu Rhodium(III) oxidiert. Rhodium(III) koordiniert an das Olefin und durch reversible, nukleophile Angriffe eines Hydrids, wird die Doppelbindung die Alkylkette entlang verschoben.^[174] Das terminale Olefin im Reaktionsgemisch ist das reaktivste gegenüber einer Hydroborierung und steht nach Reaktion dem Isomerisierungsprozess nicht mehr zur Verfügung, wodurch letztlich ein vollständiger Umsatz erreicht werden sollte. Diese Annahme wurde gestützt, durch die Tatsache, dass längere Reaktionszeiten die Ausbeute des gewünschten Produktes erhöhten und den Anteil an Doppelbindungsisomeren minderten. Eine vollständige Umsetzung zum gewünschten Produkt konnte allerdings nicht erreicht werden. Eine Hydroborierung ohne den Zusatz des Katalysators war nicht möglich. Der Wilkinson-Katalysator steuert die Chemoselektivität einer Hydroborierung, z.B. führt die Hydroborierung von ungesättigten Carbonylverbindungen ohne Katalysatorzusatz hauptsächlich zur Bildung Borsäureestern, also der Addition des Borans an die Carbonylgruppe. Im hier beschriebenen Fall

aktiviert der Katalysator aber vor allem durch η^2 -Koordination das Olefin und die H-B-Bindung durch oxidative Addition in einem Katalysezyklus, wie er plausiblen von Burgess beschrieben wurde.^[175]

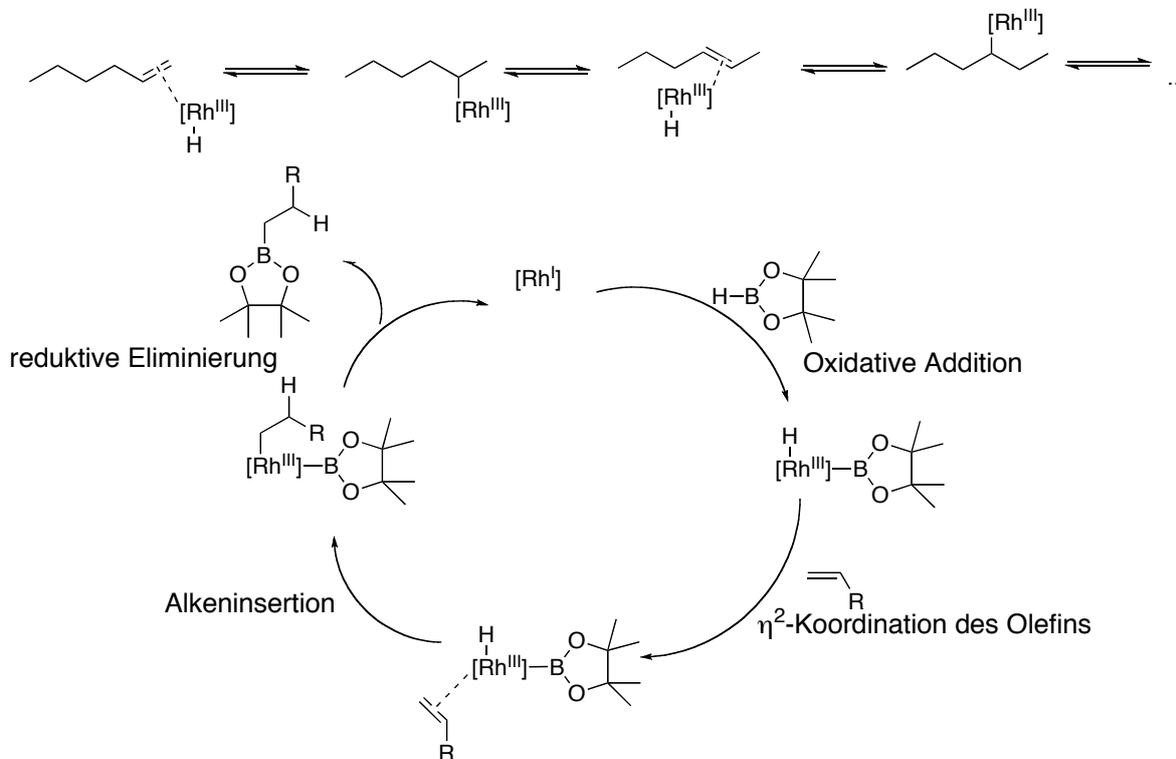


Abbildung 21: Rhodium(III)-katalysierte Olefinmigration und Rhodium(I)-katalysierte Hydroborierung.

Molander *et al.* publizierten bereits 2001 die effektive Kupplung von Kalium Alkyltrifluorboraten mit Alkenyl- und Aryltriflaten.^[164, 176-179] Bis dahin konnten Alkylboronsäuren nur mit sehr geringen Ausbeuten zwischen 20 und 30% gekuppelt werden. Eine Ausnahme bildeten Zyklopropylboronsäuren,^[180] wahrscheinlich allerdings aufgrund des hohen sp^2 -Charakters des Kohlenstoffs. Gibbs *et al.* konnten erfolgreich Methylboronsäure in einer Suzuki-Kupplung umsetzen, ein Überschuss von 40% Triphenylarsin war allerdings nötig.^[181] Eine ähnliche Situation fand sich für die Kreuzkupplung von Alkylboronsäureestern. Neben β -Hydrideliminierungen, die, wenn sie schneller ablaufen als die reduktive Eliminierung, eine Verknüpfung der beiden Kupplungspartner verhindert, ist die Transmetallierung der Palladiumspezies der limitierende Faktor (Abbildung 22). Abseits von der Optimierung der Reaktionsbedingungen wie der des Katalysators, des Ligandensystems, der Base und des Lösungsmittels, eröffneten Molander *et al.* durch Einsatz von relativ stabilen Alkyltrifluorboraten eine Möglichkeit zur Kupplung von sp^3 -Kohlenstoffen. Inwiefern die Transmetallierung

durch den Einsatz der Fluorborate beschleunigt wird, oder ob zunächst eine Hydrolyse zu nukleophilen Borat-Komplexen oder Zwischenstufen erfolgt, ist nicht geklärt.

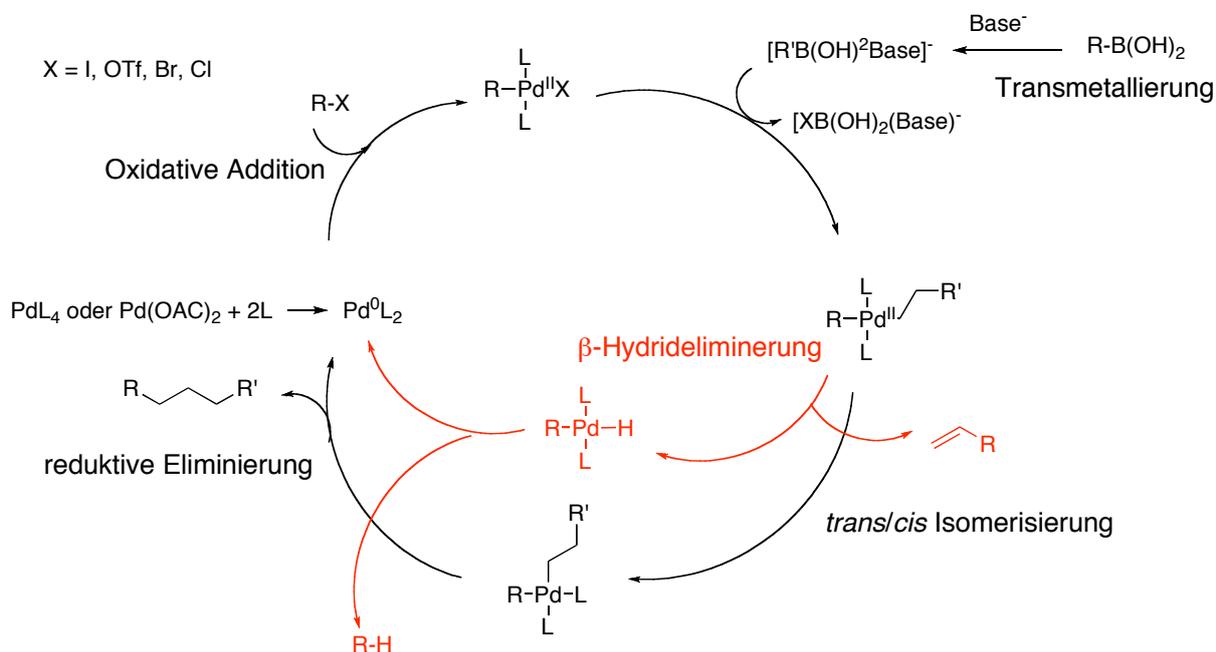


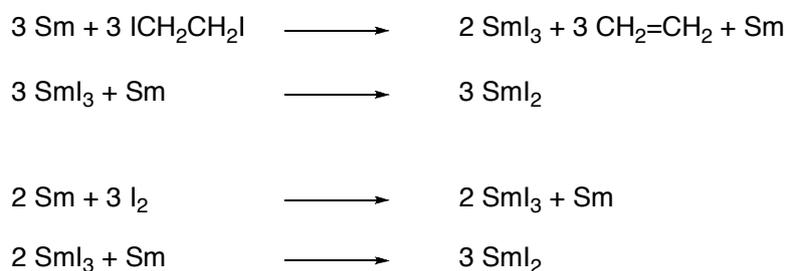
Abbildung 22: Katalysezyklus der Suzuki-Kupplung.

Molander *et al.* konnten diese Methodik auch auf die Kupplung des Bromenons **16a** anwenden.^[182] Normalerweise nimmt die Reaktivität von $R-X$ gegenüber einer oxidativen Addition in der Reihe $X = I > OTf > Br \gg Cl$ ab. Versuche das entsprechende Jodenon **16b** in die Kupplung zum Baustein **140** (Schema 63) einzusetzen lieferten keine höheren Ausbeuten, hingegen wurde die Bildung einer Reihe von Nebenprodukten bzw. Zersetzungsprodukten beobachtet.

7. Versuche zur 8-*endo*-Zyklisierung der linearen Modellsysteme

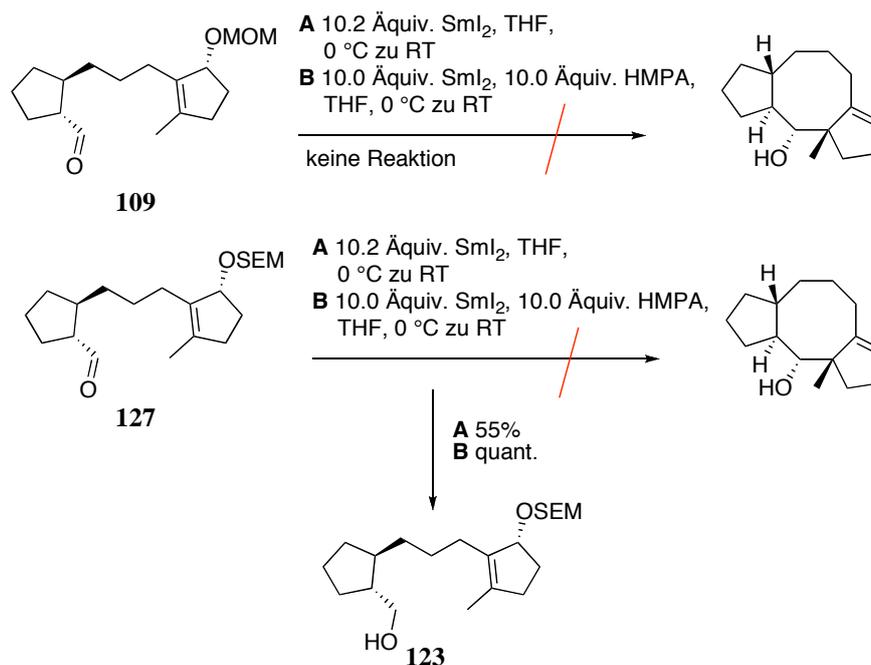
Die Zyklisierung wurde an den Modellsystemen **109**, **127** und **110** getestet, die wie in Kapitel IV6 beschrieben dargestellt wurden. Gemäß Hilmersson *et al.* unterliegt die tatsächliche Konzentration käuflicher Samariumdijodidlösungen starken Schwankungen und kann von 0.05 M bis hin zu 0.10 M variieren.^[183] Dies wurde durch Titration verschiedener käuflicher Chargen bestimmt. Hinzukommt, dass aufgrund der starken Oxophilie des Samariums diese Lösungen extrem Sauerstoff empfindlich sind. Anhand der tiefblauen Färbung von SmI_2 in THF kann erkannt werden, ob das Reagenz brauchbar ist. Zur Darstellung von Samarium gibt es generell

zwei Methoden: Kangan's Darstellung^[99] geht aus von 1,2-Dijodethan in THF und Samariummetall, wobei Ethylen als Nebenprodukt entsteht. Imamoto's Methode^[184] verwendet die Elemente Samarium und Jod und ist somit atomökonomischer (Schema 64).



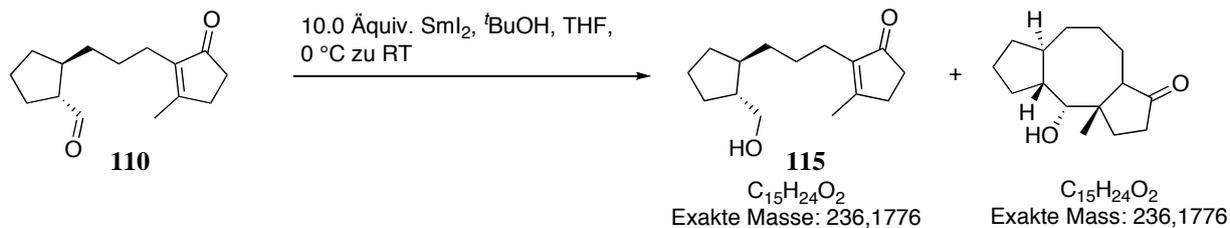
Schema 64: Darstellung von SmI₂.

Mit beiden Methoden entstehen tiefblaue Lösungen von SmI₂ mit einer Konzentration von 0.05 M bis 0.10 M, die für einige Stunden bis Tage unter Intergasatmosphäre gelagert werden können. Durch die Verwendung eines Überschusses an Samarium bleiben die Lösungen länger stabil. Hilmersson nutze zur Darstellung des Reagenzes die Methode von Imamoto, bei der das Gemisch normalerweise ca. 12 Stunden bei 60 °C gerührt wird. Er etablierte die Verwendung von Mikrowellen zur Beschleunigung der Reaktion, so dass eine Reaktionszeit von 5 Minuten bei 180 °C ausreichend war.^[183] Die in dieser Arbeit verwendeten SmI₂-Lösungen wurden entweder nach Hilmersson oder nach Imamoto dargestellt. Die erhaltenen Lösungen wurden durch die Reduktion von Zyklohexylbromid zu Zyklohexan getestet, die per GC/MS verfolgt wurde. Zunächst wurden die beiden 5-8-5-Modellsysteme **109** und **127** zur Zyklisierung mit Samarium(II) umgesetzt (Schema 65). Im Falle des MOM-geschützten linearen Vorläufers **109** wurde keinerlei Umsatz beobachtet, dabei war es irrelevant ob HMPA dem Reaktionsgemisch zugesetzt wurde oder nicht. Im Gegensatz dazu wurde für das SEM-geschützte System **127** eine Reduktion zum Alkohol **123** beobachtet. Ohne Zusatz von HMPA wurde der Alkohol in 55%-iger Ausbeute isoliert, mit HMPA fand eine quantitative Umsetzung statt.

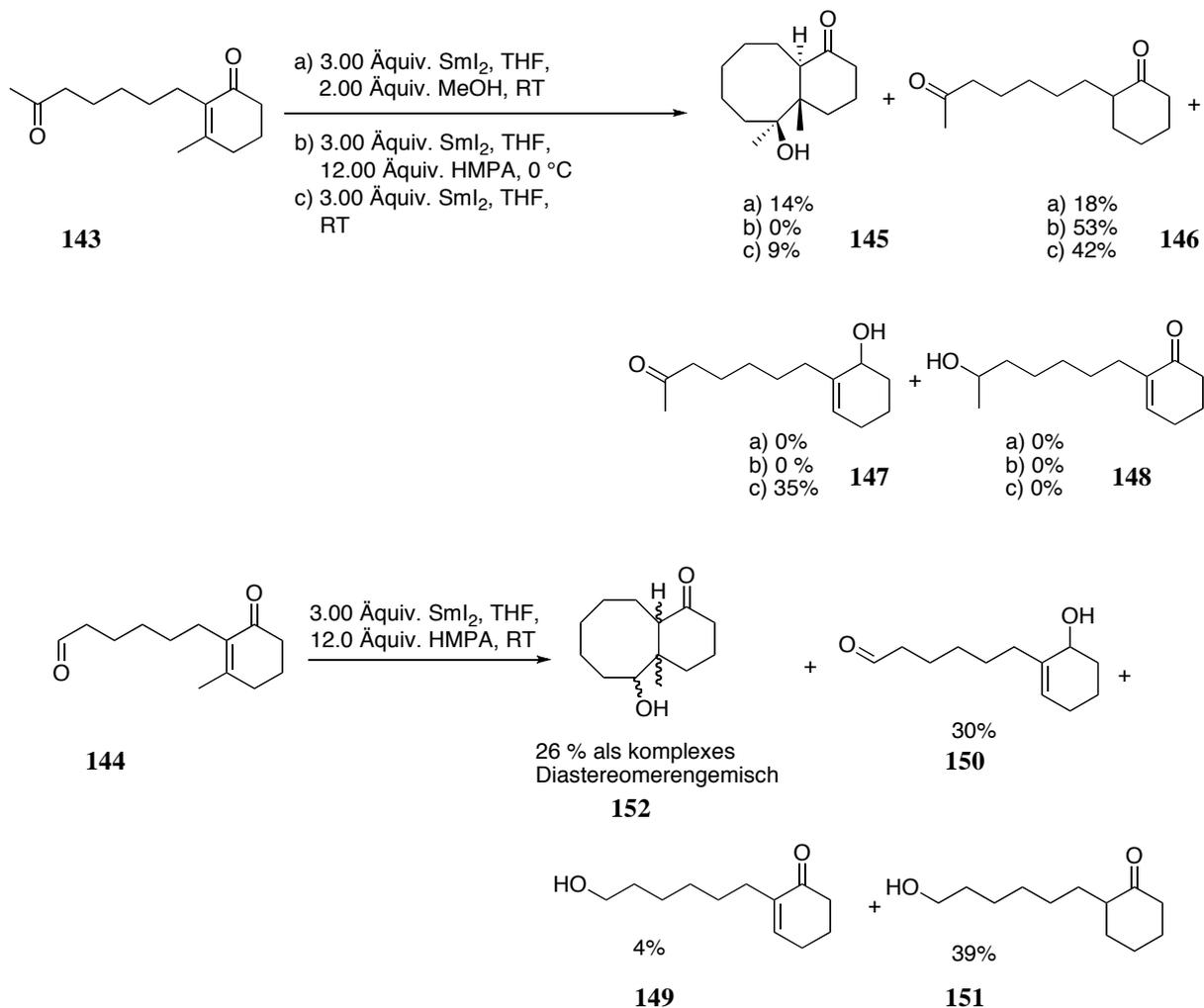


Schema 65: Umsetzung der Modellsysteme **109** und **118** mit SmI_2 .

Wie in Schema 65 gezeigt konnten beide Modellsysteme nicht zum gewünschten 5-8-5-System zyklisiert werden. Entsprechend der in Kapitel IV3 (SmI_2 in der Synthese) erwähnten FMO Theorie kommt es demnach zu keiner Interaktion zwischen dem unbesetzten π^* Orbital (LUMO) der Doppelbindung und dem SOMO des Ketyls. Eine Aktivierung der Doppelbindung und damit eine Absenkung des LUMOs scheint demnach zwingend nötig. Im Falle des MOM-geschützten Systems kam es allerdings erst gar nicht zur Übertragung eines Elektrons auf den Carbonylkohlenstoff. Andernfalls hätte dort eine Reduktion zum Alkohol, wie im Falle des SEM-geschützten Systems, beobachtet werden müssen. Behandlung des Enons **110** mit Sm(II) lieferte auch das reduzierte Produkt **115** und zusätzlich Spuren eines zweiten Alkohols, bei dem es sich theoretisch um das gewünschte Produkt handeln könnte (Schema 66). Die gefundene hochaufgelöste Masse stimmte mit der berechneten überein, allerdings handelt es sich dabei um exakt die gleiche Masse wie für den Alkohol **115**. Im Protonenspektrum hätte man für den Fall einer Zyklisierung eine Hochfeldverschiebung für die Methylgruppe an C(11) erwartet, da die C(10)-C(11)-Doppelbindung nicht mehr vorhanden gewesen wäre. Da dies nicht beobachtet werden konnte, handelte es sich wahrscheinlich bei den Spuren des zweiten Alkohols um ein Diastereomer, das in geringen Mengen enthalten war.

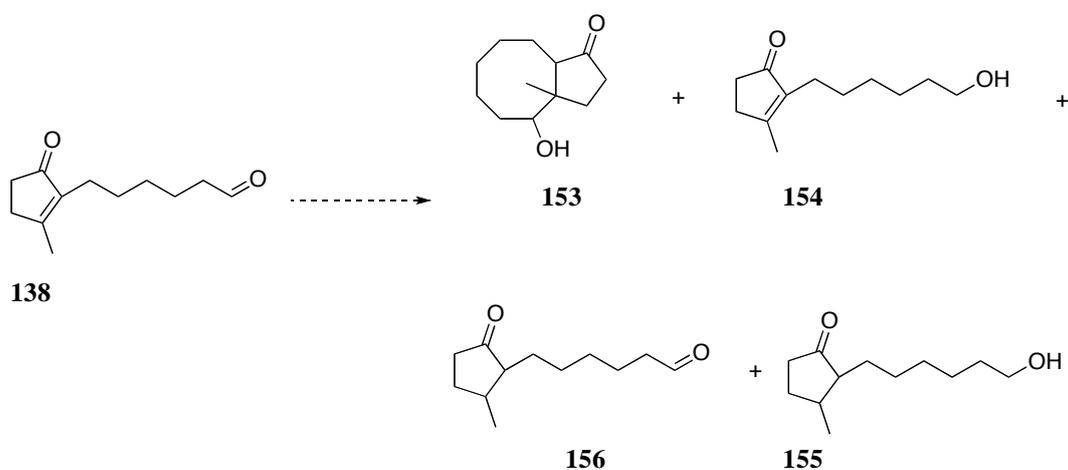
Schema 66: Versuch der Zyklisierung des Enons **110**.

Die Carbonyl-Olefin-Kupplung wurde nachfolgend an dem vereinfachten Modellsystem **138** erprobt. Wie unter IV3 erwähnt, finden solche Kupplungen vor allem zur Synthese 5- und 6-gliedriger Ringsysteme Anwendung. Ausgehend von den Zyklohexenonen **143** und **144** publizierten Sono *et al.* 2008 den Aufbau von 6-8-Ringsystemen (Schema 67).^[185]

Schema 67: Darstellung von 6-8-Ringsystemen durch Sono *et al.*

Generell wurde die Bildung komplexer Produktgemische beobachtet. Für das Substrat **143** lieferte die Umsetzung mit zwei Äquivalenten Methanol als Protonenquelle und ohne HMPA als Additiv (Bedingungen a) die besten Ausbeuten bezüglich des Zyklisierungsprodukts **145**.

Das Hauptprodukt war in allen Fällen das zum zyklischen Keton **146** reduzierte Enon. Unter den Reaktionsbedingungen c) kam die Reduktion des Enons zum Allylalkohol **147** zum Tragen. In keinem Fall erfolgte hingegen die Reduktion des Ketons zum sekundären Alkohol **148**. Im Gegensatz dazu führte die Umsetzung des Aldehyds **144** mit Sm(II) hauptsächlich zu primären Alkoholen. Entweder fand eine Reduktion des Aldehyds zum primären Alkohol **149**, die des Enons zum zyklischen Alkohol **150** oder die Reduktion zweier Funktionalitäten zu **151** statt. Diese Ergebnisse zeigen, dass Aldehyde prinzipiell für den Aufbau mittelgroßer Ringe in einer reduktiven Zyklisierung (Bildung von **152**) verwendet werden können, auch wenn dafür kaum Beispiele existieren. Im Vergleich zu Ketonen werden Aldehydescheinbar schneller zu wenig stabilen Ketylen reduziert. Diese reagieren dann rasch durch Protonenabstraktion zu primären Alkoholen. Es ist darauf hinzuweisen, dass einige Fragen in dieser Publikation^[184] nicht hinreichend beantwortet werden. Beispielsweise warum wurde in nahezu allen Fällen keine Protonenquelle hinzugefügt und welche Substratkonzentrationen wurden verwendet. Das vereinfachte Modellsystem **138** wurde unter verschiedenen Bedingungen, die in Tabelle 11 zusammengefasst sind, mit Samariumdiodid versucht zum 5-8-Ringsystem **153** umzusetzen.



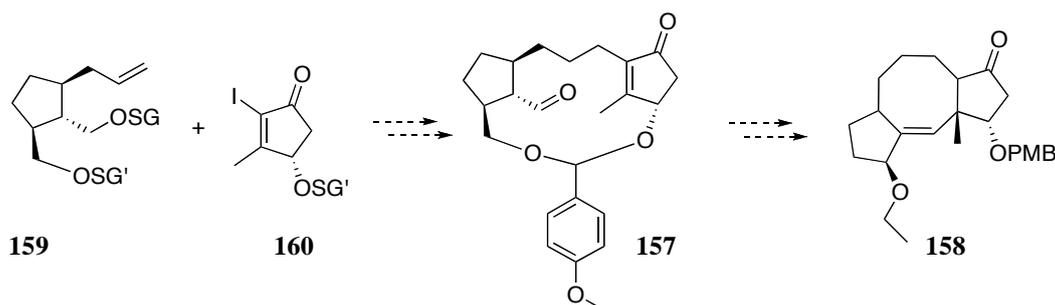
Schema 68: Zyklisierung zum 5-8-Ringsystem **153**.

	Äquiv. SmI ₂	Äquiv. HMPA	Äquiv. H ⁺ - Quelle	Temp.	Zeit	138 [M]	Beobachtung
1	2.20	21.0	2.00 ^t Bu- OH	RT	10 min	ca. 0.02	138 , komple- xes Gemisch, Zersetzung
2	10.0	4.00	2.00 ^t Bu- OH	0 °C zu RT	10 min	ca. 0.02	Zersetzung, komplexes Gemisch
3	10.0	4.00	2.00 ^t Bu- OH	RT	1 h	ca. 0.02	154 , (156 ?)
4	2.10	12.0	-	RT	45 min	0.1	154 , 155
5	2.20	21.0	2.00 ^t Bu- OH	RT, RT	Zugabe: 1.5 h, 2 h	0.02	41% 138 , 4% 154 , komple- xes Gemisch (156 ?)
6	10.0	-	2.00 ^t Bu- OH	0 - 5 °C, 5 °C	Zugabe: 2.5 h, 2 h	0.05	154 , komple- xes Gemisch (156 ?), Zer- setzung
7	2.20	-	1.50 HFIP	-76 °C, -76 °C	Zugabe: 12 min, 2.5 h	0.026	138 , 154

Tabelle 11: Reaktionsbedingungen zur Erprobung der 8-*endo*-Zyklisierung.

Unter keiner der in Tabelle 11 aufgeführten Bedingungen erfolgte die gewünschte Zyklisierung von **138** zum 5-8-Ringgerüst. Hauptsächlich wurde eine Reduktion des Aldehyds zum primären Alkohol beobachtet sowie wahrscheinlich die Reduktion der Doppelbindung (hochfeldverschobene Methylgruppe). Ohne den Zusatz einer Protonenquelle (Eintrag 4) fand die Reduktion der Carbonylgruppe gleichzeitig mit der der Doppelbindung zu **155** statt. Wie bereits erwähnt, können auch in der Literatur nur sehr wenige Beispiele für eine Carbonyl-Olefin-Kupplung zum Aufbau mittelgroßer Ringe gefunden werden und wenn, dann werden hierfür Ketone verwendet. Im hier diskutierten Fall ist das Ketyl scheinbar zu kurzlebig, um die Doppelbindung anzugreifen und der lineare Vorläufer zu flexibel, um in dieser Zeit eine

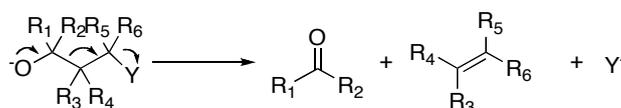
geeignete Konformation für den erwünschten Angriff einzunehmen. Die Zyklisierung eines vergleichbaren linearen Vorläufers als späten Schlüsselschritt in der Synthese von Fusicoccin einzusetzen, scheint sich aufgrund der experimentell erarbeiteten Befunde demnach nicht anzubieten und würde ein großes Risiko darstellen. Es ist nicht definitiv auszuschließen, dass diese Methode Erfolg haben könnte, da es sich um ein sowohl sterisch als auch elektronisch verändertes System handeln würde. Interessant könnte es sein, die Zyklisierung eines Vorläufers, wie **157**, zu untersuchen, in dem die konformationelle Freiheit eingeschränkt ist (Schema 69). Die Kupplung der beiden A- und C-Ring-Bausteine könnte durch Verwendung eines Alkyltrifluorborats^[176] mit geeigneten Schutzgruppen realisiert werden. Nach erfolgreichem Ringschluss könnte die selektive Entschützung des primären Alkohols und dessen *O*-Methylierung zu **158** erfolgen. Der zur Darstellung von **157** benötigte A-Ring-Baustein **159** könnte analog zur Darstellung des A-Ring-Fragments **5** durch Auxiliar-kontrollierte Allylierung, Zyklisierung und Verlängerung der Seitenkette aufgebaut werden. Der C-Ring-Baustein **160** wäre in Analogie zum C-Ring-Fragment **6** zu synthetisieren.



Schema 69: Konformationelle Einschränkung des linearen Vorläufers.

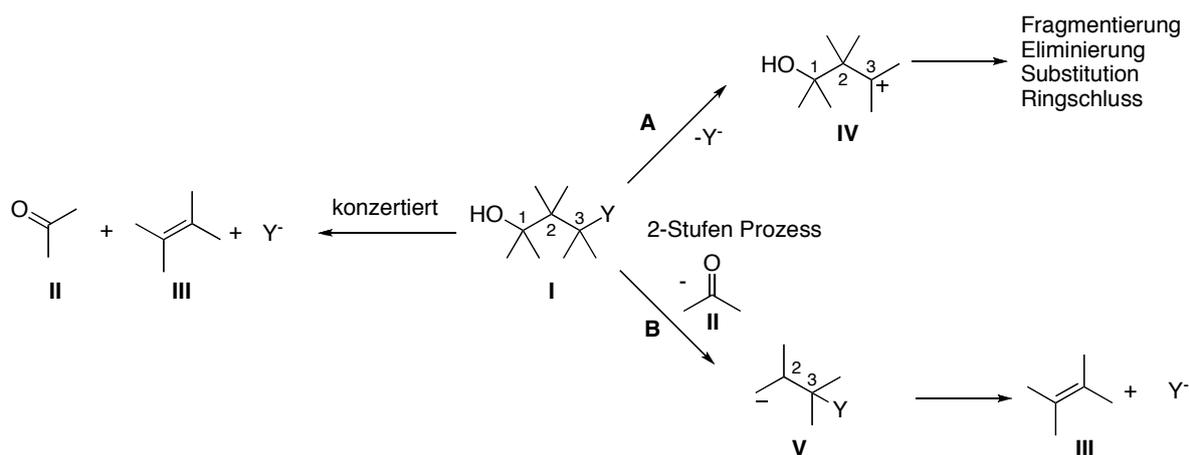
8. Vorschläge für alternative Synthesestrategien

Die vorstehend geschilderten Ergebnisse zur Carbonyl-Olefin-Kupplung als Strategie zum Aufbau des 5-8-5-Grundgerüsts der Fusicoccin-Familie fordern, dass über Alternativen nachgedacht wird. Im folgenden werden entsprechende Ansätze vorgestellt. Die Grob-Fragmentierung,^[186] d.h. die Fragmentierung von 1,3-diheterosubstituierten Substraten, wäre eine Möglichkeit zum Aufbau von 5-8-5-Ringsystemen (Schema 70).^[188, 189]



Schema 70: Grob-Fragmentierung einer 1,3-diheterosubstituierten Verbindung.

1,3-Diheterosubstituierte Substrate können neben Fragmentierungsreaktionen auch Substitutionen, Eliminierungen oder Zyklisierungen als Konkurrenzreaktionen eingehen. Mechanistisch betrachtet kann die Grob-Fragmentierung theoretisch konzertiert oder in einem zwei-Stufen-Prozess ablaufen, letzteres ist häufiger. In Schema 71 ist ein solcher zwei-Stufen-Prozess skizziert. Prinzipiell kommen zwei Reaktionswege in Frage: Im ersten Fall (**A**) wird zunächst ausgehend vom Substrat ein intermediäres Carbokation **IV**, analog zu einer E1 oder S_N1 Reaktion gebildet. Dieses Intermediat **IV** kann dann im Sinne einer Fragmentierung, Eliminierung, Substitution oder Ringschlussreaktion reagieren. Ob und in welchem Umfang dieser Weg zum Tragen kommt, hängt von der Stabilität des gebildeten Carbokations und von den Eigenschaften der Abgangsgruppe Y ab. Im zweiten möglichen Fall (**B**) tritt zuerst die elektronenliefernde Gruppe **II** unter Bildung eines Carbanions **V** aus, welches dann zum Olefin **III** unter Freisetzung der Abgangsgruppe fragmentiert. Diese Möglichkeit hängt vor allem von der Stabilisierung des Carbanions und von der Fluchtgruppentendenz von Y ab.



Schema 71: Mechanistische Überlegungen zur Grob-Fragmentierung.

In einem konzertierten Prozess sind strikte strukturelle und stereoelektronische Voraussetzungen zu erfüllen, damit eine Grob-Fragmentierung stattfinden kann. So müssen das freie Elektronenpaar des Sauerstoffs, die C1-Y und die C2-C3 σ -Bindungen *antiperiplanar* zueinander orientiert sein, um im Übergangszustand der Reaktion eine maximale Überlappung der p-Orbitale mit den neu gebildeten π -Bindungen zu gewährleisten. Dabei wird die relative Konfiguration an C1 und C2 in the *E/Z*-Geometrie des gebildeten Olefins übertragen. In Abbildung 23 sind alle *all-antiperiplanaren* Anordnungen von **I** gezeigt. Die Rotation um die C1-C2-Bindung würde hingegen zu Konformationen führen, die die stereochemische Anforderungen verletzen. In zyklischen Substraten muss diese *all-antiperiplanare* Konformation

vorgegeben sein, wie im Beispiel in Abbildung 23 für **VIa** und **b**, sonst findet in der Regel keine Fragmentierung statt (**VIc**).^[189] Ausnahmen zeigen allerdings, dass auch *syn*-Fragmentierungen z.B. in *endo*-Peroxiden möglich sind.^[190] Erwähnenswert ist, dass Singel-Elektronen-Transferprozesse ebenfalls beobachtet werden können, entsprechend haben *syn*- und *anti*-Fragmentierungen in diesen Fällen ähnliche Aktivierungsenergien.^[191]

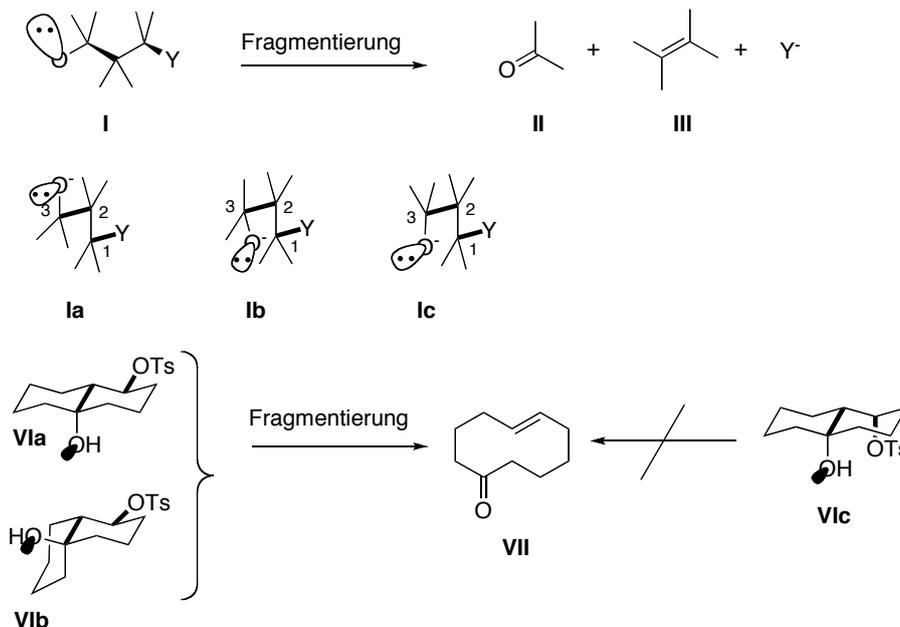
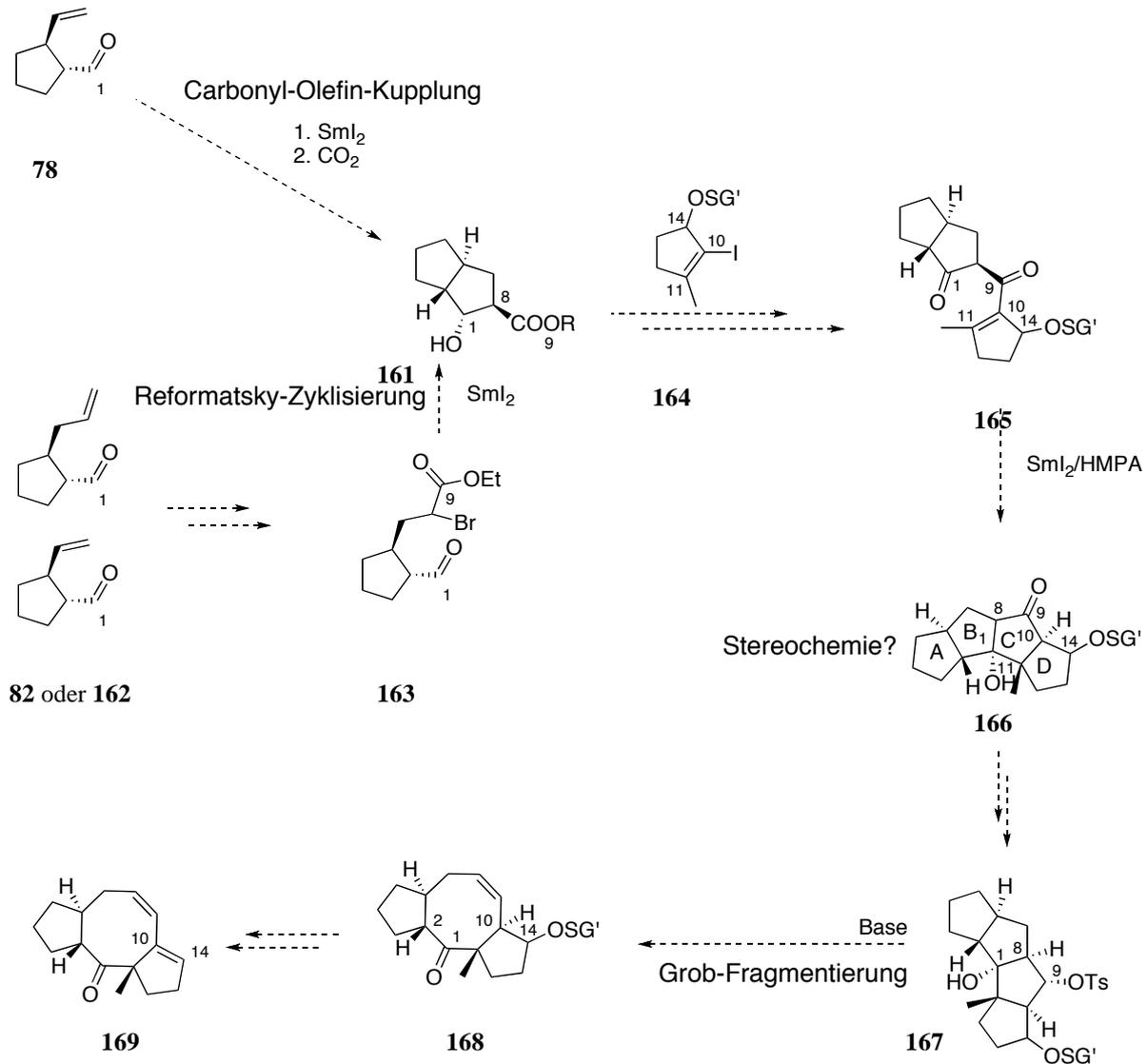


Abbildung 23: Stereochemische Anforderungen in azyklischen und zyklischen Systemen.

Zum Aufbau eines 5-8-5-Systems wären prinzipiell die Fragmentierung eines 5-6-4-5- oder die eines 5-5-5-5-Gerüsts denkbar. Letztere soll hier kurz vorgestellt werden. In Schema 72 ist ein Überblick über eine mögliche Synthesestrategie zu einem 5-5-5-5-Modellsystem und dessen Fragmentierung dargestellt. Ausgehend vom A-Ring **162**, das vinyliche Analoga von **78**, dargestellt in Kapitel IV6, könnte beispielsweise der Aufbau des bicyclischen Systems **161** durch Samarium-vermittelte Carbonyl-Olefin-Kupplung erfolgen, die, wie in Kapitel IV3 beschrieben, häufig zur Darstellung kleiner Ringe verwendet wird. Das intermediäre Carbanion müsste mit einem geeigneten Elektrophil z.B. CO_2 , abgefangen werden, damit eine Funktionalität für weitere Verknüpfungen an C(9) verbliebe.^[101] Alternativ könnte eine Reformatsky-Zyklisierung durchgeführt werden, dazu müsste **78** oder besser sein vinyliches Analoga **162** zu **163** modifiziert werden.^[192] Manipulation funktioneller Gruppen und Kupplung mit dem C-Ring-Fragment **164** zu **165** würde die Möglichkeit eröffnen, erneut eine Sm(II)-vermittelte Ringschlussreaktion zum Aufbau des finalen 5-5-5-5-Ringsystems **166** zu nutzen. Die Doppelbindung des C-Ring-Fragments wäre durch die Carbonylgruppe an C(9) aktiviert

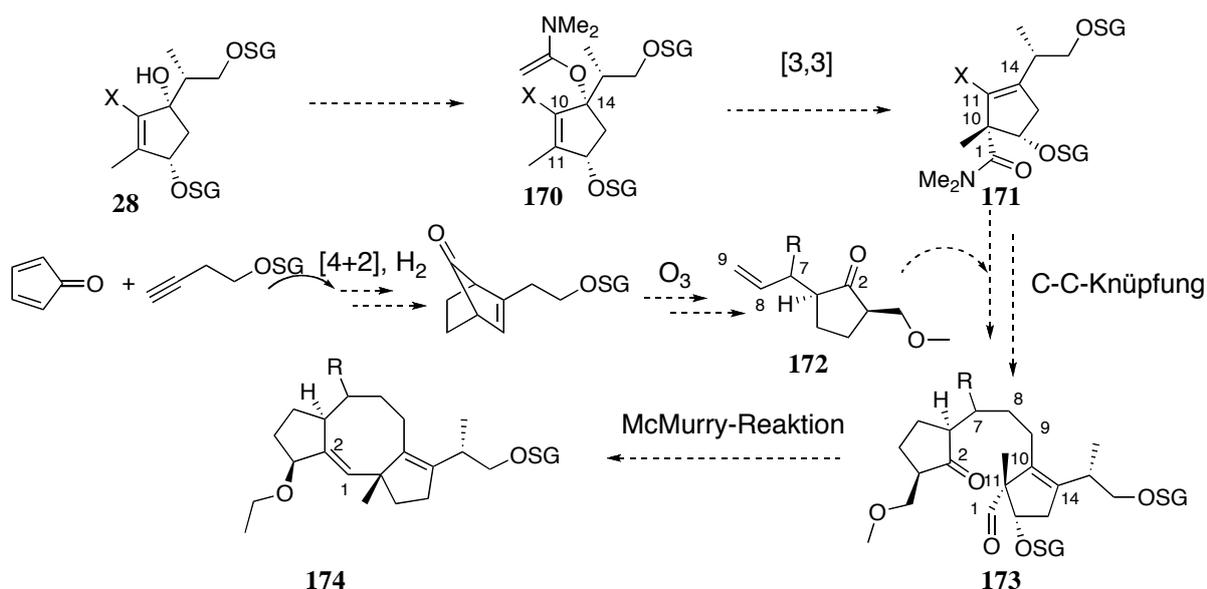
und das System besäße keine große konformationelle Freiheit, so dass ein Ringschluss zu erwarten wäre. Ähnliche Reaktionen wurden bereits von Blann *et al.* zum Aufbau funktionalisierter Zyklobutanole genutzt.^[193] Problematisch an diesem Schritt, wäre die Kontrolle über die resultierende Stereochemie, an C(1), C(11) und C(10). Zwischen C(10) und C(11) würde sich wahrscheinlich die günstigere *trans*-Verknüpfung ergeben. Andernfalls würde ein stark gefaltetes System resultieren, in dem sich der B- und D-Ring von **166** räumlich sehr nahe kämen. Relativ zur Methylgruppe an C(11) würde erwartet werden, dass die verbleibene Hydroxylfunktion an C(1) eine *trans*-Anordnung einnimmt. Ausschlaggebend für den Erfolg der Fragmentierungsreaktion sollte die *all-antiperiplanare* Anordnung im Substrat **167** (Abbildung 23) sein. Diese Voraussetzung müßte durch asymmetrische Reduktion der Carbonylfunktion an C(9) im Fragmentierungssubstrat **167** geschaffen werden. Die Verwendung eines chiralen C-Ring-Bausteins **164** könnte die Stereoselektivität der Carbonyl-Olefin-Kupplung zum Produkt **166** durch Chelatbildung positiv beeinflussen. Final würde die Fragmentierung zum 5-8-5-Gerüst **168** erfolgen. Im Anschluss könnte die Doppelbindung zwischen C(10) und C(14) zur Darstellung von **169** eingeführt werden. Theoretisch könnte dies aber auch analog zu den Überlegungen zur Synthese von Fusicoccin bzw. zu den Arbeiten von Molander, gleichzeitig durch die Wahl einer geeigneten Abgangsgruppe mit der Carbonyl-Olefin-Kupplung zum Baustein **166** möglich gemacht werden.



Schema 72: Grob-Fragmentierung zum Aufbau eines 5-8-5-Ringgerüsts.

Es sei erwähnt, dass diese Strategie erneut den großen Nachteil hat, dass selbst der Aufbau eines geeigneten Modellsystems zur Fragmentierung eine gewaltige Herausforderung darstellt und eine relativ große Anzahl synthetischer Operationen beansprucht. Entsprechend wäre ein *proof of concept* erst zu einem sehr späten Zeitpunkt möglich. Um diese Strategie auf die Synthese von Fusicoccin auszuweiten, könnten Bausteine bzw. Methoden aus den bisherigen Versuchen verwendet werden (Auxiliar-kontrollierte 1,4-Allylierung zur Einführung des Methoxymethylsubstituenten an C(3), allylische Oxidation, 1,2-Addition und asymmetrische Hydroborierung zum Aufbau des C-Ring-Fragments). Zu beachten ist, dass das 5-8-5-System einer Grob Fragmentierung eine Doppelbindung zwischen C(8) und C(9) beinhalten würde, die später zum *syn*-Diol in Fusicoccin funktionalisiert werden müsste. Wie bereits einleitend angesprochen, sind diese beiden Kohlenstoffe bzw. ihre Substituenten sich sowohl sterisch als

auch elektronisch sehr ähnlich. Selektive Reaktionen zur Einführung des Diols wie beispielsweise eine Jacobsen Epoxidierung^[194] und eine regioselektive Epoxidöffnung, sind demnach als schwierig zu erachten. Für den Fall, dass eine Hydroxylfunktion an C(14) während dieser Sequenz noch vorhanden wäre, könnte diese vielleicht als dirigierendes Element (Komplexierung) genutzt werden. Eine weitere Alternative zum Aufbau des Grundgerüsts der Fusicoccin-Familie ist in Schema 73 gezeigt und würde die Verwendung des bereits dargestellten C-Ringsfragments **28** beinhalten. Der C-Ring **28** könnte zum Orthoamid **170** umgesetzt werden und anschließend in der Eschenmoser-Variante der Claisen-Umlagerung zum Amid **171** umgelagert werden.^[195, 196] Damit wäre die Stereochemie an C(11) fixiert und auch die Doppelbindung zwischen C(10) und C(14) wäre bereits im Molekül enthalten. Zum Aufbau eines 5-8-5-Gerüsts wäre nun allerdings ein völlig anders aufgebautes A-Ring-Fragment **172** nötig, das beispielsweise in einer Carbonyl-Carbonyl-Kupplung nach McMurry^[71, 197, 198] mit dem C-Ring verknüpft werden könnte. Um Homokupplung zu vermeiden, wäre es sicherlich sinnvoll, zunächst eine Kupplung im oberen Teil des Moleküls (C(7) bis C(9)) vorzunehmen (**173**), so dass es sich nachfolgend um eine intramolekulare Variante der McMurry-Reaktion handeln würde zu **174**. Hierzu käme erneut das bereits erwähnte Repertoire an C-C-Verknüpfungsreaktionen wie Metall-vermittelte Kupplungen und die Kreuzmetathese mit modifizierten Strukturen von **171** in Betracht. Überlegungen zur Synthese des neuen A-Ring-Fragments **172** könnten eine Diels-Alder Reaktion und eine Ozonolyse beinhalten.



Schema 73: Alternative Darstellung eines 5-8-5-Systems unter Verwendung des synthetisierten Fragments **28**.

V Synthese von Epibestatin, -derivaten, Pyrrolidonen und Pyrazolen zur Stabilisierung des 14-3-3/PMA2-Komplexes

1. Epibestatin und Pyrrolidone **3** als Stabilisatoren von Protein-Protein-Interaktionen

Die Arbeitsgruppe Ottmann (Kapitel II3) identifizierte anhand von Oberflächenplasmonresonanz-Untersuchungen im Hochdurchsatzverfahren einer Substanzbibliothek aus 37000 Verbindungen zwei niedermolekulare Verbindungen, die ähnlich wie der Naturstoff Fusicoccin A, Protein-Protein-Interaktionen stabilisieren. Im Speziellen wurde bei dieser Untersuchung die Stabilisierung der Wechselwirkung zwischen dem 14-3-3-Protein T14-3e der Tabakpflanze mit der C-terminalen, 52 Aminosäure-umfassenden Sequenz CT52YDI der autoinhibierenden Region der pflanzlichen Protonenpumpe PMA2 betrachtet.^[50] Die Analytik zeigte, dass das substituierte Pyrrolidon **3** und das Dipeptid Epibestatin **2** (Abbildung 4) diese Protein-Protein-Wechselwirkung stabilisieren, allerdings im Vergleich zu Fusicoccin A wesentlich schwächer. Die Bindungskonstanten K_D konnten anhand von Endpunktmessungen für das Pyrrolidon **3** zu 80 μM und die von Epibestatin **2** zu 1.8 μM bestimmt werden. Vergleicht man die Assoziations- und Dissoziationskinetiken der drei Verbindungen miteinander (Abbildung 24), so zeigt das Pyrrolidon **3** eine ähnliche Assoziationskinetik wie Fusicoccin, aber eine wesentliche schnellere Dissoziation aus dem Komplex. Epibestatin **2** assoziiert hingegen langsamer als Fusicoccin, die Dissoziation ist ebenfalls entsprechend langsamer.

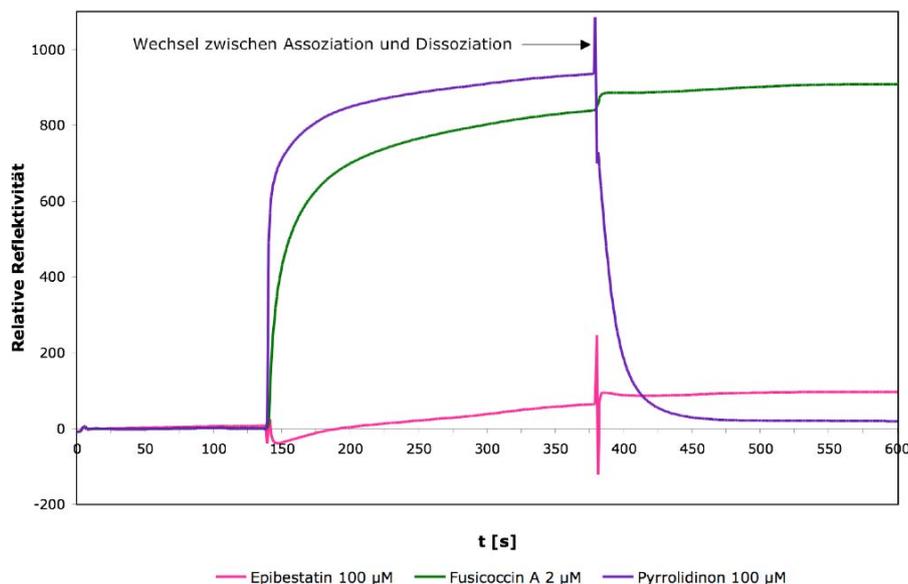


Abbildung 24: Die Assoziation und Dissoziation von 14-3-3 an die Bindedomäne der PMA2 (CT52YDI) mittels Oberflächenplasmonresonanz-Messungen (BiaCore) in Gegenwart von Fusicoccin (2 μM , grün), Pyrrolidon **3** (100 μM , lila), Epibestatin **2** (100 μM , pink).

Durch Kristallisation der drei ternären Komplexe (Abbildung 25) konnte gezeigt werden, dass das Pyrrolidon **3** die gleiche Bindungstasche wie Fusicoccin A besetzt, während Epibestatin **2** in einer benachbarten Bindungstasche tiefer im Proteinkomplex liegt. Damit können auch die unterschiedlichen Dissoziations- und Assoziationskinetiken erklärt werden.

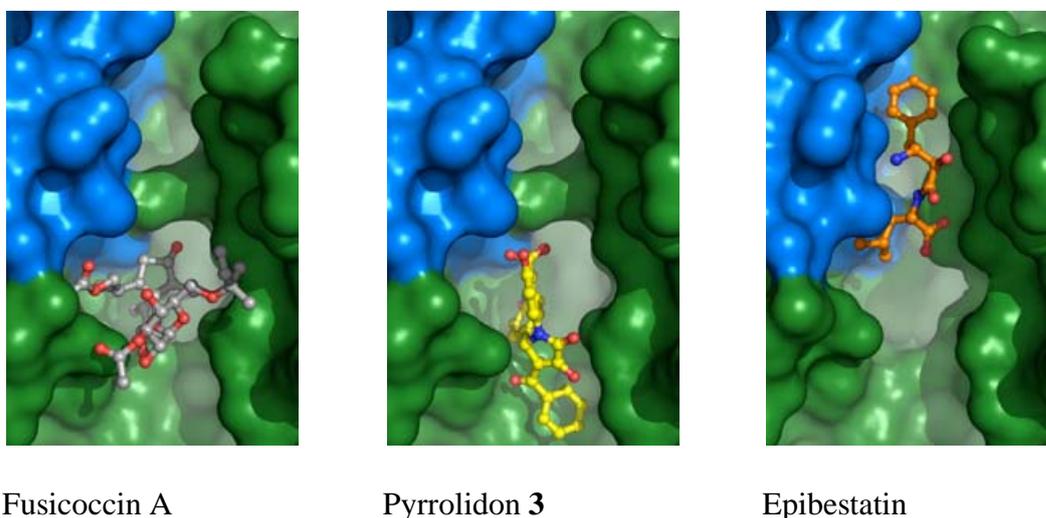


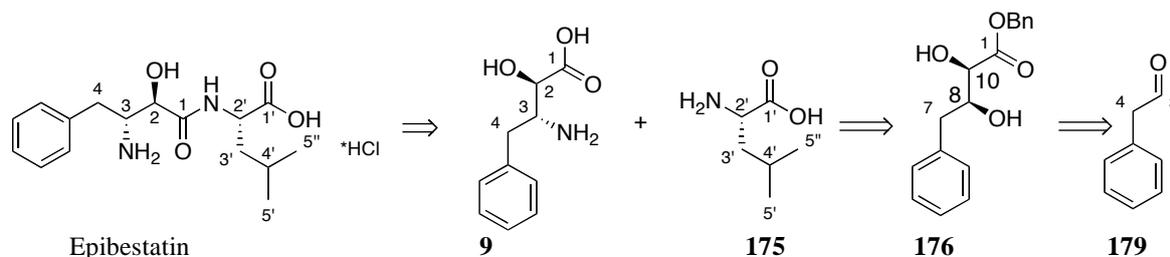
Abbildung 25: Darstellung der Bindungsstellen im ternären Proteinkomplex (14-3-3 (grün)/PMA2-CT30 (blau)).

2. Synthese von Epibestatin und Derivaten

2.1 Motivation und Retrosynthetische Überlegungen

Das Dipeptid Epibestatin bestehend aus *L*-Leucin und der nicht-natürlichen α -Hydroxy- β -aminosäure (2*R*,3*S*)-3-Amino-(2-hydroxy-4-phenyl)-butansäure (AHPBA, **9**) wird sporadisch Proteaseinhibitoren wie Aprotitin,^[199] Leupetin^[200] und Bestatin^[201, 202] zur Erweiterung ihres Anwendungsspektrums zugesetzt. Das Naturstoffderivat Bestatin wurde von Takeuchi *et al.* 1976 aus *Streptomyces olivoreticulithe* isoliert.^[203] Park *et al.* publizierten 2006 einen enantioselektiven Zugang zu Epibestatin durch Nutzung des *chiral pools* ausgehend von D-Gluko- δ -lacton.^[204] Kommerziell ist Epibestatin nur sporadisch und in Milligrammmengen erhältlich. Aufgrund der Beobachtung, dass Epibestatin die 14-3-3/PMA2-Wechselwirkungen stabilisieren kann, sollte eine Synthesestrategie entwickelt werden, die einen zuverlässigen Zugang zu ausreichend Substanzmengen für weitergehende Studien gewährleistet und die es erlaubt, Modifikationen zur Optimierung des stabilisierenden Effektes einzuführen. Retrosynthetische Peptidbindungsspaltung von Epibestatin liefert die Aminosäure *L*-Leucin **175** und die nicht-natürliche Aminosäure **9** (Schema 74). Basierend auf einer Publikation von Ko

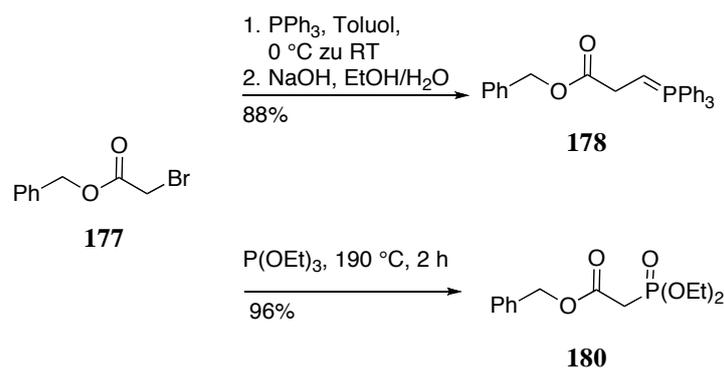
et al. zur regioselektiven Substitution am β -Kohlenstoff in α,β -Dihydroxyestern,^[205] sollte die Einführung der β -Aminogruppe durch Mitsunobu-Substitution am *syn*-Diol **176** erfolgen. Das Diol **176** sollte durch Umsetzung von 2-Phenylacetaldehyd (**179**) in einer Wittig-Olefinierung^[206] und einer anschließenden asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung erfolgen.



Schema 74: Retrosynthese von Epibestatin.

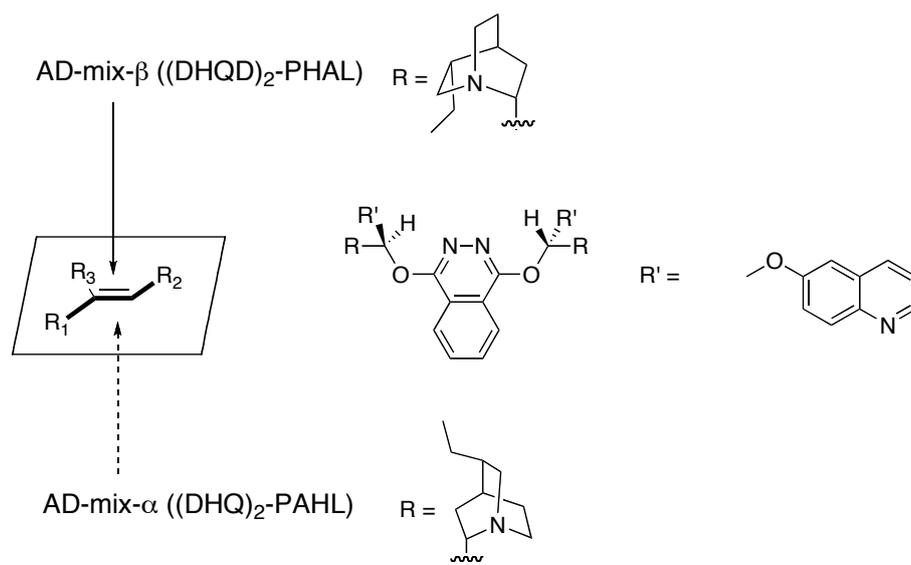
2.2 Synthesen von Epibestatin und Stereoisomeren

Phenyl-2-bromacetat (**177**, Schema 75) wurde zur Darstellung des Wittigreagenzes mit Triphenylphosphin in Toluol bei 0 °C und anschließender Deprotonierung zum Ylid zu **178** umgesetzt. Die Olefinierung von 2-Phenylacetaldehyd (**179**) lieferte im Anschluss ein nicht separierbares 4:1 *E/Z*-Gemisch in 75% Ausbeute. Zur Verbesserung der *E*-Selektivität wurde das Horner-Wadsworth-Emmons-Reagenz^[152] **180**,^[207] durch Behandlung von **177** mit Triethylphosphit am Rückfluss und nachfolgender Destillation in 94% Ausbeute dargestellt, das zum stabilisierten Ylid deprotoniert werden konnte. Die Olefinierung von **179** wurde mit verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Unter Mansamune's Bedingungen^[208] mit DBU als Base und Lithiumchlorid konnten nur Spuren des gewünschten Produkts **181** isoliert werden. Hauptsächlich fand als Konkurrenzreaktion eine Aldol-Kondensation statt. Mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid als Base konnte das gewünschte Produkt als reines *E*-Isomer in 35% Ausbeute isoliert werden, hauptsächlich fanden auch hier Kondensationen statt. Bei Verwendung von Methylmagnesiumbromid als Base analog zu Toms *et al.* wurde das gewünschte *E*-Isomer **181** in 60% Ausbeute generiert (Schema 76).^[209]



Schema 75: Darstellung der Bausteine **178** und **180** zur Olefinierung von **179**.

Eine Sharpless-Dihydroxylierung^[134-136] des Olefins **181** baute nachfolgend das Syntheseintermediat **176**, den α,β -Dihydroxyester, auf (Schema 76). In der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung wird die Stereochemie durch Additive kontrolliert, die diastereomorphen Phthalazine (DHQ)₂-PHAL bzw. (DHQD)₂-PAHL. Eine Voraussetzung für den Erfolg dieser Art der Stereokontrolle ist, dass der intermediär gebildete Komplex aus Additiv und Reagenz reaktiver ist als das Reagenz allein (ligandenbeschleunigte Reaktion). Im Fall der Sharpless Dihydroxylierung koordiniert ein Stickstoff der Dihydrochinuclidin-Untereinheiten das Oxidationsmittel OsO₄. Mit dem in Abbildung 26 gezeigten Modell kann die Stereochemie der Dihydroxylierung im Produkt vorhergesagt werden. Entsprechend wurde zum Aufbau von **176a** der käufliche AD-mix- α eingesetzt, das Enantiomer **176b** zur Synthese der enantiomeren nicht-natürlichen Aminosäure **9b** wurde durch Umsetzung des Olefins **181** mit dem AD-mix- β erhalten. Entgegen der Erwartung lieferte die Dihydroxylierung nur eine mäßige Ausbeute für **176a** von 64%, für **176b** sogar nur 22%, was aber damit erklärt werden konnte, dass im letzten Fall ein *E/Z*-Gemisch des Olefins verwendet wurde. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels analytischer HPLC an chiraler Phase im Vergleich zum racemischen *syn*-Diol **176c** zu 88 bzw. 90% *ee* ermittelt. Das jeweils unerwünschte Enantiomer konnte später auf der Stufe eines Dipeptids als Diastereomer aus dem Produkt entfernt werden. Unter den Standardbedingungen der Sharpless-Dihydroxylierung waren lange Reaktionszeiten nötig, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen.

Abbildung 26: Asymmetrische *cis-vic*-Dihydroxylierung.

Eine Mitsunobu-Substitution^[210] der β -Hydroxylgruppe sollte in Analogie zu der Arbeit von Ko *et al.* erfolgen.^[205] Die regioselektive Substitution ausschließlich der β -Hydroxylgruppe beruht dabei möglicherweise auf der Bildung eines 6-gliedrigen Übergangszustands durch Koordination der Carbonylfunktion und der β -Hydroxylgruppe, so dass alle Substituenten eine äquatoriale Position einnehmen können (Abbildung 27).

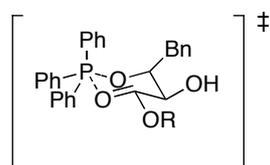
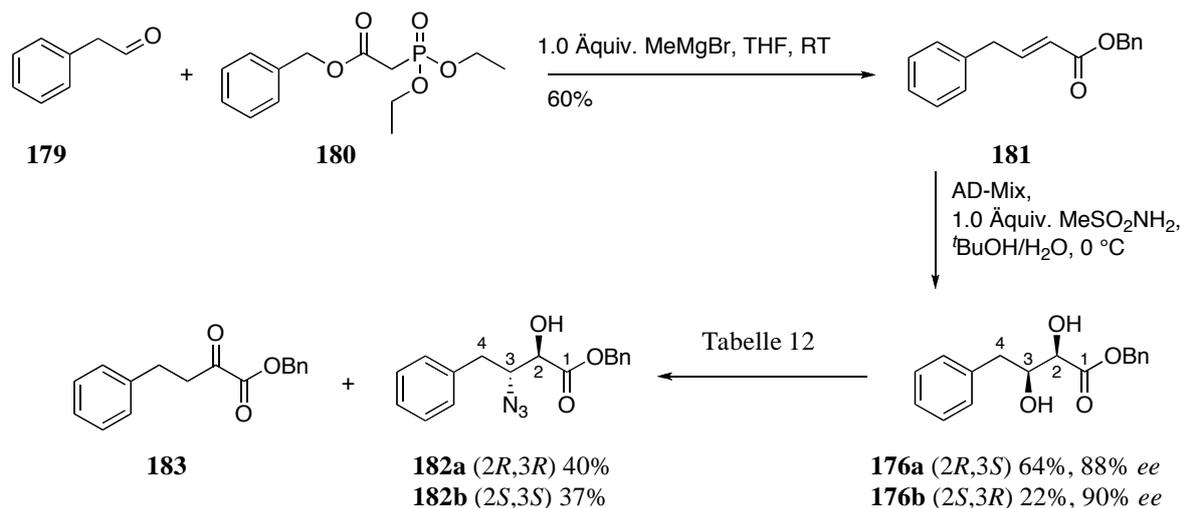


Abbildung 27: 6-gliedriger Übergangszustand der Mitsunobu-Substitution zur Erklärung der Regioselektivität.

Als Azidquelle wurde gemäß Literatur eine Lösung von HN_3 in Benzol dargestellt. Unter den original publizierten Bedingungen mit 2.00 Äquivalenten HN_3 in Benzol bei 0 °C konnte nur das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Im Gegensatz zu den publizierten Ethylester-Substraten ist der hier verwendete Benzylester **176a** sterisch anspruchsvoller. Des Weiteren befindet sich die zu substituierende Hydroxylgruppe nicht in einer benzylicen Position wie bei Ko *et al.*, wodurch eine Reaktion erschwert sein könnte. Aufgrund der hohen Toxizität von HN_3 in Benzol und der schlechten Handhabung, wurde versucht andere Reagenzien als Azidquellen zu nutzen (Tabelle 12). Durch Screening verschiedener Reaktionsbedingungen (Temperatur, Carboxylat, stöchiometrisches Verhältnis, Azidquelle) konnte das gewünschte

Produkt **182a** in 40% Ausbeute zusammen mit 20% des Eliminierungsproduktes **183** gewonnen werden, 40% des Eduktes wurden zurückgewonnen (Schema 76). Die optimierten Reaktionsbedingungen umfassten den Einsatz von 10.0 Äquivalenten HN_3 in Benzol und eine Präformation des DEAD: PPh_3 -Adduktes. Mit Hilfe von COSY- und TOCSY-Spektren konnte bestätigt werden, dass das in β -Position substituierte Produkt erhalten wurde.



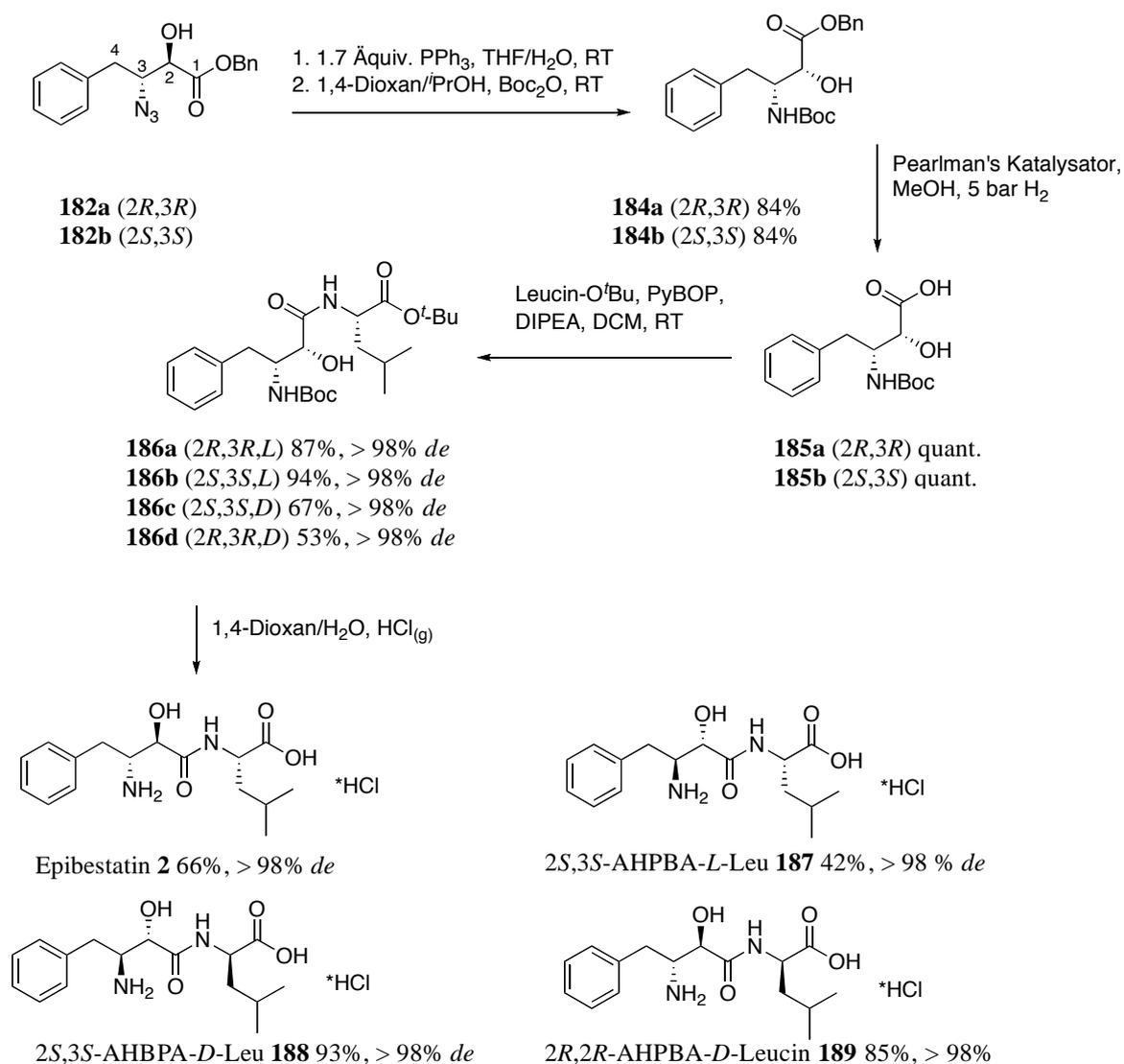
Schema 76: Synthese von Epibestatin und Isomeren (Teil a).

Azid-Quelle	Carboxylat	Beobachtung
$\text{HN}_3/\text{Et}_2\text{O}$	DEAD in THF	Kein Umsatz
Tetramethylguanidiniumazid	DEAD in Toluol, DMAD	
Diphenylphosphorazid	DEAD in Toluol, DMAD	
Trimethylsilylazid	DEAD	
$\text{HN}_3/\text{Benzol}$	DEAD	

Tabelle 12: Erprobung unterschiedlicher Azidquellen zur Mitsunobu-Reaktion.

Nachfolgend wurde das Azid in einer Staudinger-Reduktion zum Amin reduziert und direkt im Anschluß zur geschützten Aminosäure **184** umgesetzt. Benzylester-Spaltung zur freien Carbonsäure **185** erfolgte durch Hydrierung. **185a** und **185b** konnten mit *L*-Leucin-*tert*-butylester bzw. *D*-Leucin-*tert*-butylester mit PyBOP als Kupplungsreagenz^[211] zu den diastereomeren Dipeptiden **186a-d** verknüpft werden. Globale Entschützung durch Herstellung einer mit HCl-Gas gesättigten Lösung des Substrates in einem Dioxan/Wasser-Gemisch (10:1)

lieferte Epibestatin **2** bzw. das diastereomere 2*S*,3*S*-AHPBA-*L*-Leucin-Isomer **187** sowie deren Enantiomere **188** und **189** in guten Ausbeuten und mit Diastereomerenüberschüssen von > 98% *de* (Schema 77).^[201, 212] Die Zugabe von Wasser zur Spaltung der Schutzgruppen war nötig, um die Löslichkeit des *tert*-Butylesterintermediats zu gewährleisten.



Schema 77: Synthese von Epibestatin und Isomeren (Teil b).

Die Identität des synthetisierten Epibestatins **2** wurde mittels HPLC verifiziert. Hierzu wurde eine Probe des synthetisierten Epibestatins **2** mit einer käuflich erworbenen Epibestatin-Probe koinjiziert. Der Vergleich der beiden NMR-Spektren der käuflichen Charge und der des synthetisierten Epibestatins zeigte ebenfalls eine vollständige Übereinstimmung. In Abbildung 28 ist eine Übersicht aller Protonenspektren der diastereomeren und enantiomeren Produkte gezeigt.

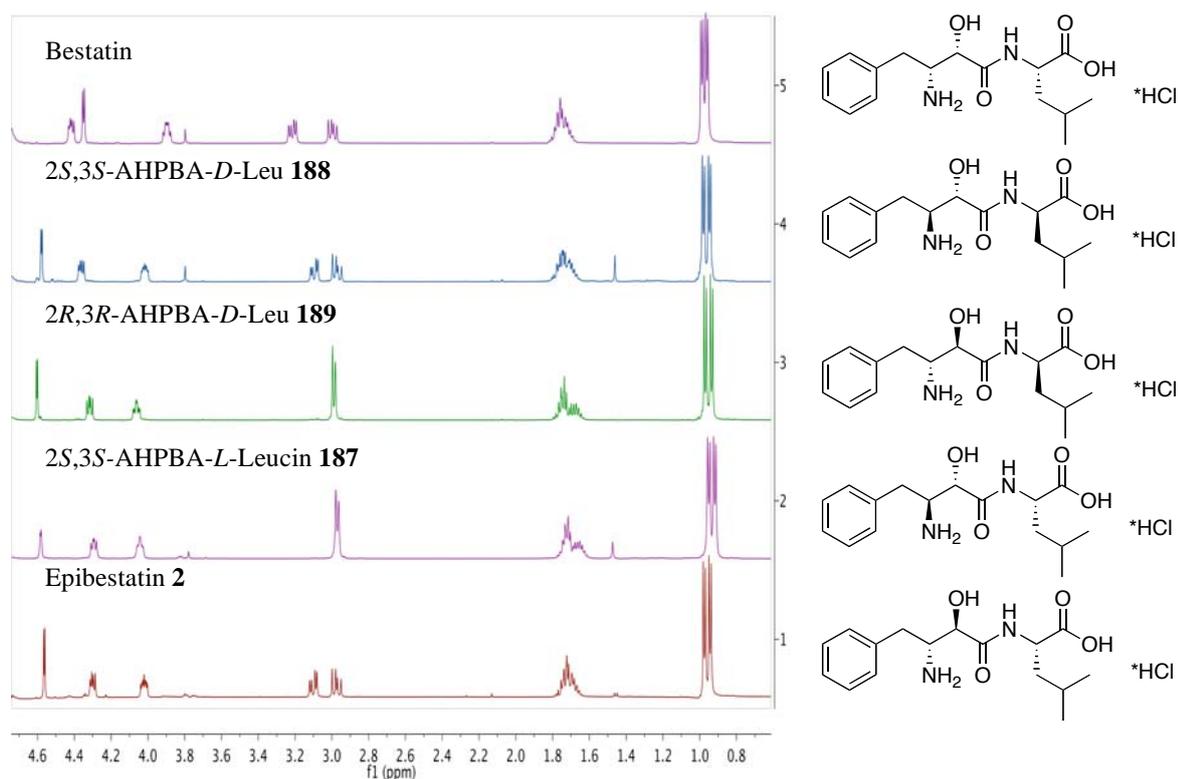
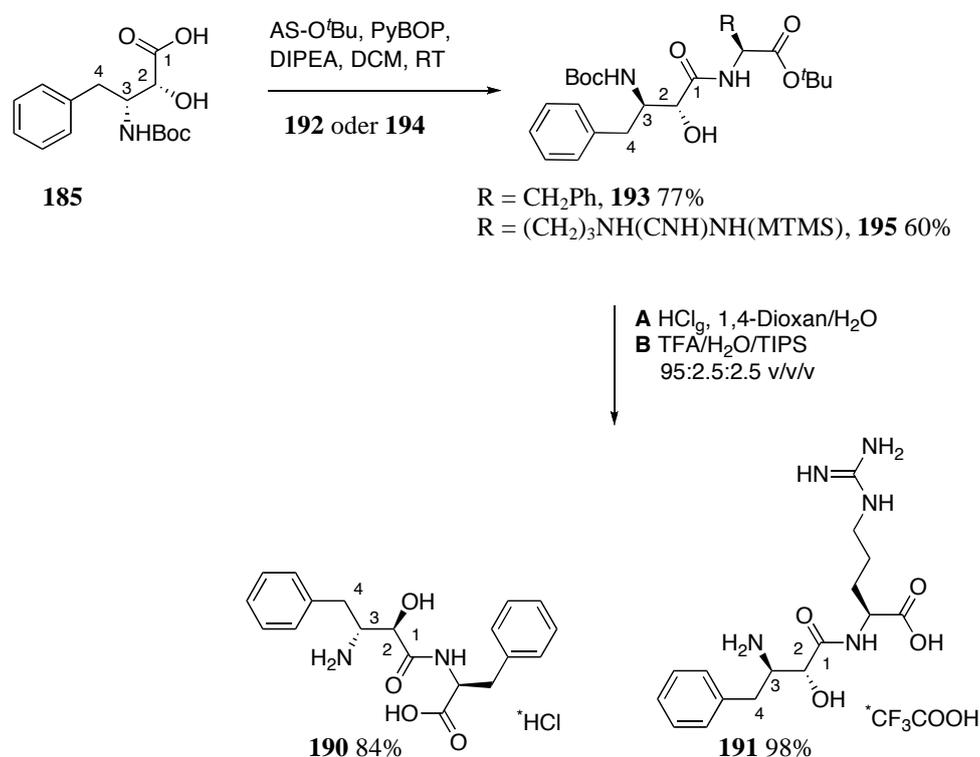


Abbildung 28: Vergleich der Protonenspektren der dargestellten Stereoisomere von Epibestatin und dem käuflich erworbenem Bestatin.

2.3 Synthese von Epibestatinderivaten und Hybridverbindungen

Im nächsten Schritt sollten Verbindungen mit einer verbesserten Affinität zum 14-3-3/PMA2-Komplex aufgebaut werden. Dazu wurden zum einen Epibestatinderivate aufgebaut und zum anderen so genannte Hybridverbindungen. Hybridverbindungen bestehen aus der nicht-natürlichen Aminosäure AHPBA des Epibestatins, die über eine geeignete Verknüpfung an die Carbonsäurefunktion des Pyrrolidons **3** bzw. mit Fragmenten des Pyrrolidons **3** verbunden ist. Mit dem Aufbau von Hybridverbindungen sollten Moleküle generiert werden, die die beiden benachbarten Bindungsstellen des Epibestatins und des Pyrrolidons **3** (Abbildung 25) besetzen und somit zu einer stärkeren Stabilisierung des Proteinkomplexes führen sollten. Die in Schema 78 gezeigten Epibestatinderivate **190** und **191** wurden ausgehend von der geschützten Aminosäure AHPBA **185a** durch Kupplung mit *L*-Phenylalanin-*tert*-butylester (**192**) zu **193** bzw. durch Kupplung mit *L*-Arginin-(4-methoxy-2,3,6-trimethylsulfonyl)-*tert*-butylester (**194**) zu **195** und nachfolgender Entschützung dargestellt (Schema 78). Das Phenylalaninderivat **190** sollte durch Vergrößerung des sterischen Anspruchs der Seitenkette die Bindungsstelle im Komplex besser ausfüllen, das Argininderivat **191** sollte durch die Guanidin-

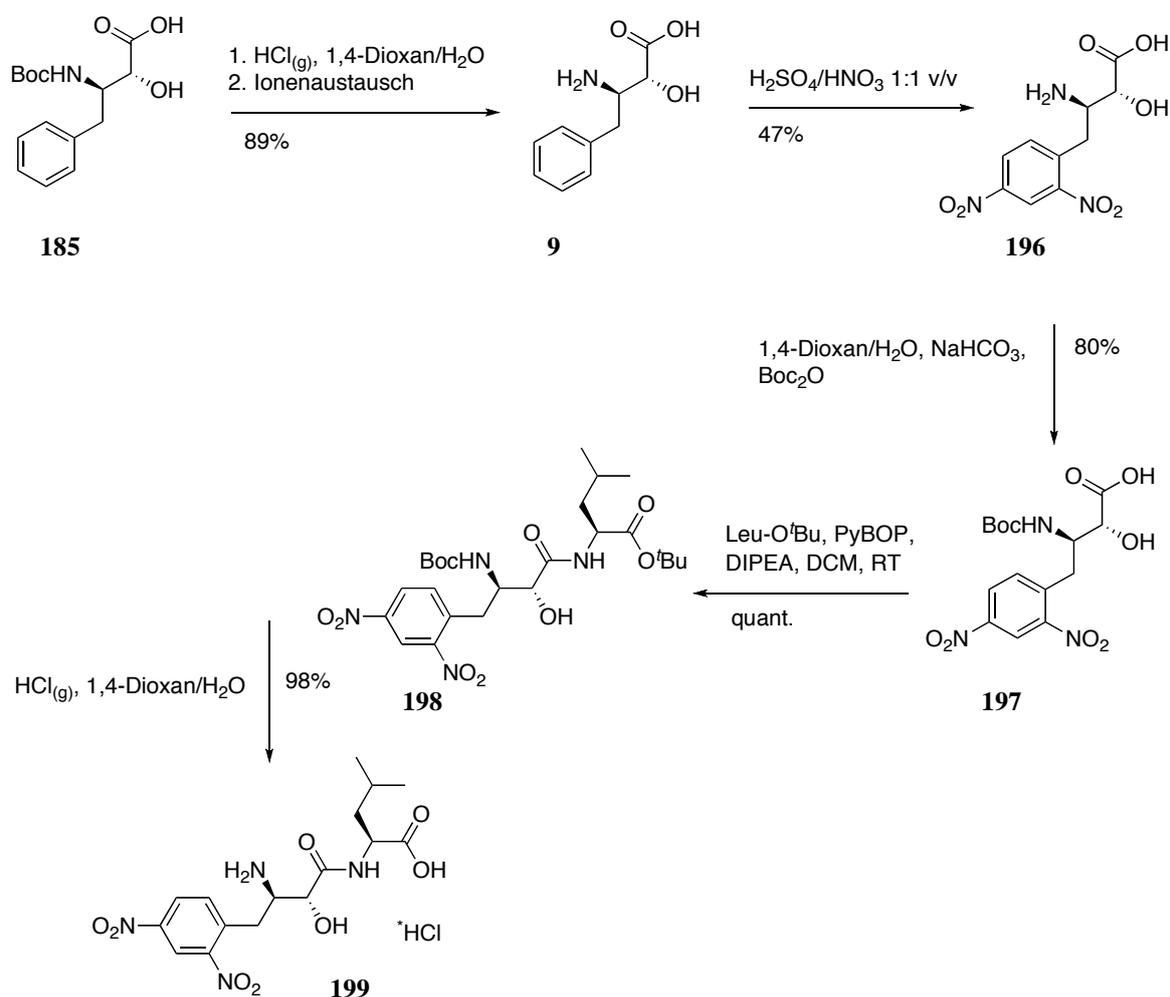
Funktionalität in der Seitenkette in der Lage sein, zusätzliche polare Wechselwirkungen im Proteinkomplex aufzubauen.



Schema 78: Synthese der Epibestatinderivate **190** und **191**.

Die Kristallstruktur der Bindungsstelle von Epibestatin ließ vermuten, dass eine Substitution von *iso*-Leucin durch eine basische Aminosäure, wie Arginin, die Bindungsstärke und die Stabilität des ternären Komplexes positiv durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken beeinflussen könnte. Gleichzeitig könnte die Einführung elektronegativer Substituenten an den Phenylring der nicht-natürlichen Aminosäure **9** ebenfalls zur Ausbildung zusätzlicher polarer Wechselwirkungen führen. Diese Modifikationen am Phenylring sollten des Weiteren die spätere Einführung weiterer Substituenten z.B. durch Suzuki-Kupplung erlauben, um die Bindungsstelle des Epibestatins optimal zu besetzen. Eine Nitrierung des Phenylrings der nicht-natürlichen freien Aminosäure **9** wurde zur Derivatisierung gewählt. Analog zur literaturbekannten Nitrierung von Phenylalanin^[213] wurde die freie nicht-natürliche Aminosäure mit einem Überschuss an Nitriersäure bei leicht erhöhter Reaktionstemperatur umgesetzt. Dabei wurde in 47% Ausbeute das *ortho*-, *para*-disubstituierten Produkte **196** erhalten. Mononitrierung konnte nur in Spuren beobachtet werden. Die disubstituierte Aminosäure **196** wurde geschützt (**197**) und anschließend mit *L*-Leucin-*tert*-butylester **175** zum geschützten Dipeptid

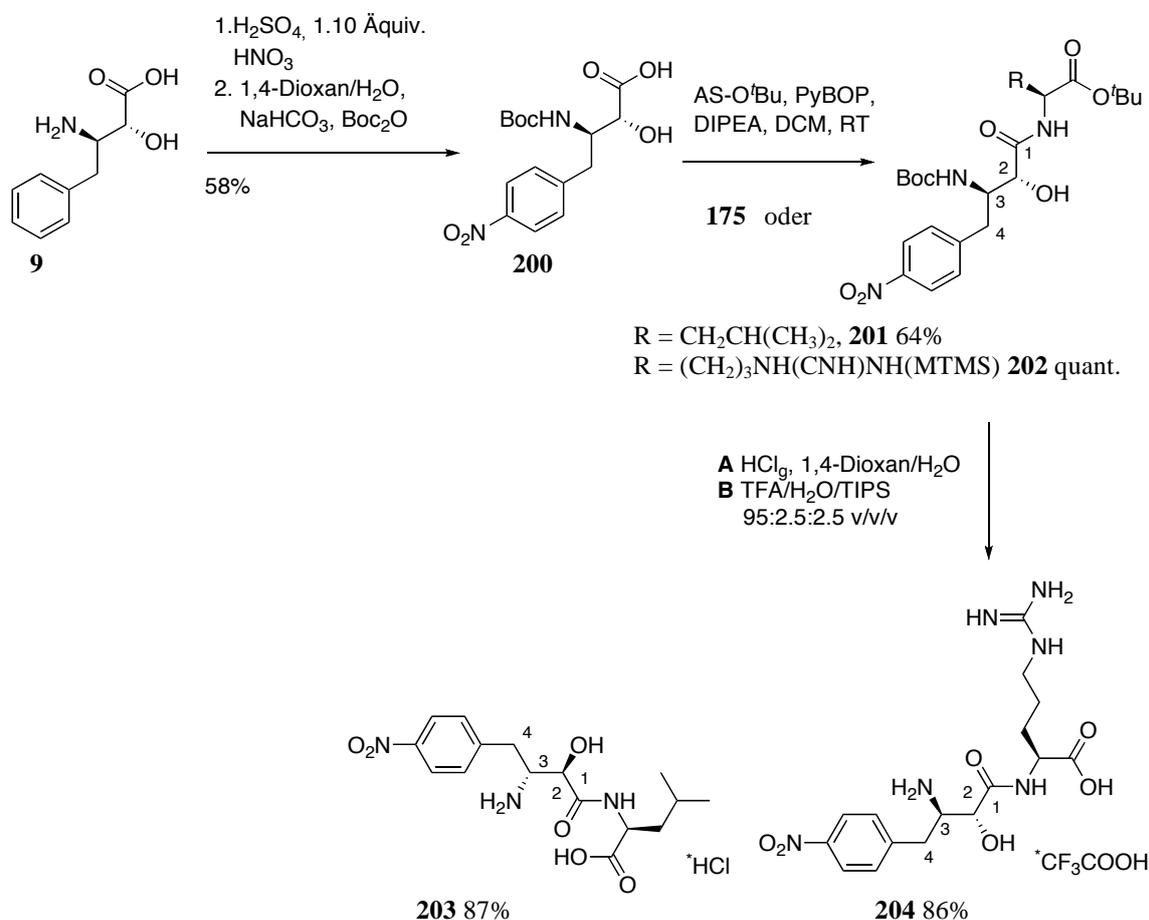
198 gekuppelt. Nach globaler Entschützung wurde das Epibestatinderivat **199** erhalten (Schema 79).



Schema 79: Synthese des Dinitro-Epibestatinderivates **199**.

Als mildes und selektives Nitrierungsreagenz wurde die Mononitrierung von **9** durch Verwendung von Nitrosium-Tetrafluorborat getestet.^[214, 215] Dabei konnte nur selektive Nitrosylierung der Hydroxylgruppe zum Alkylnitrit beobachtet werden. Um diese Reaktion zu vermeiden, wäre eine Schützung der sterisch relativ schlecht zugänglichen Hydroxylgruppe nötig gewesen. Diese konnte weder durch Verwendung von TBS-Chlorid noch durch den Aufbau eines gemischten Acetals problemlos verwirklicht werden. Daher wurde erneut die Mononitrierung von **9** mit Nitriersäure in Betracht gezogen. Unter veränderten Reaktionsbedingungen und bei Verwendung von 1.10 Äquivalenten Salpetersäure konnte nach Schützung der Aminfunktion die gewünschte *para*-Nitroverbindung **200** zusammen mit Spuren des *ortho*-substituierten Produktes erhalten werden. Produkt **200** wurde sowohl mit *L*-Leucin als auch

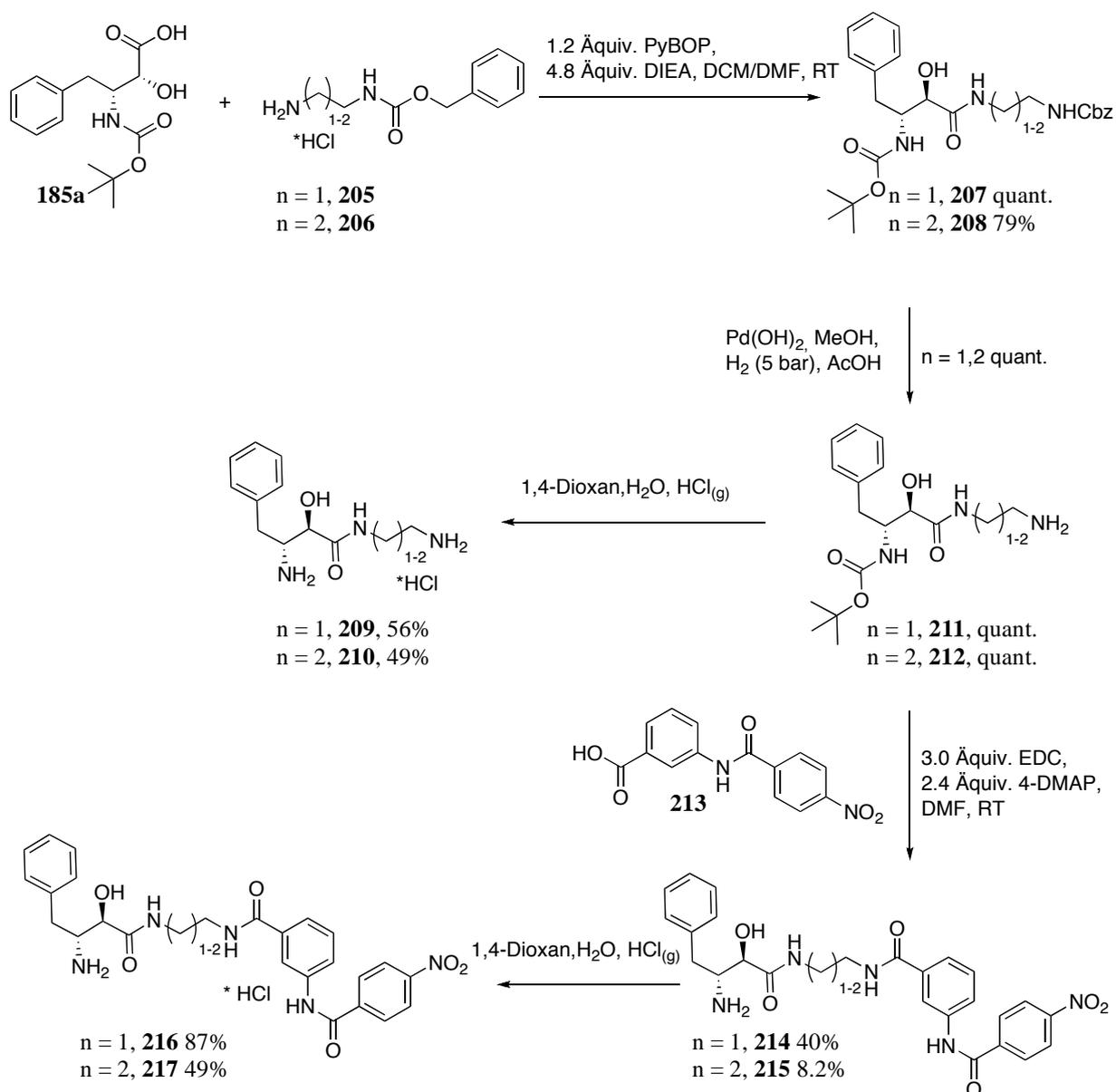
mit *L*-Arginin zu **201** und **202** gekuppelt. Nach Spaltung der Schutzgruppen wurde die beiden Dipeptide **203** und **204** als neue Epibestatinderivate erhalten (Schema 80).



Schema 80: Synthese der mono-nitrierten Epibestatinderivate **203** und **204**.

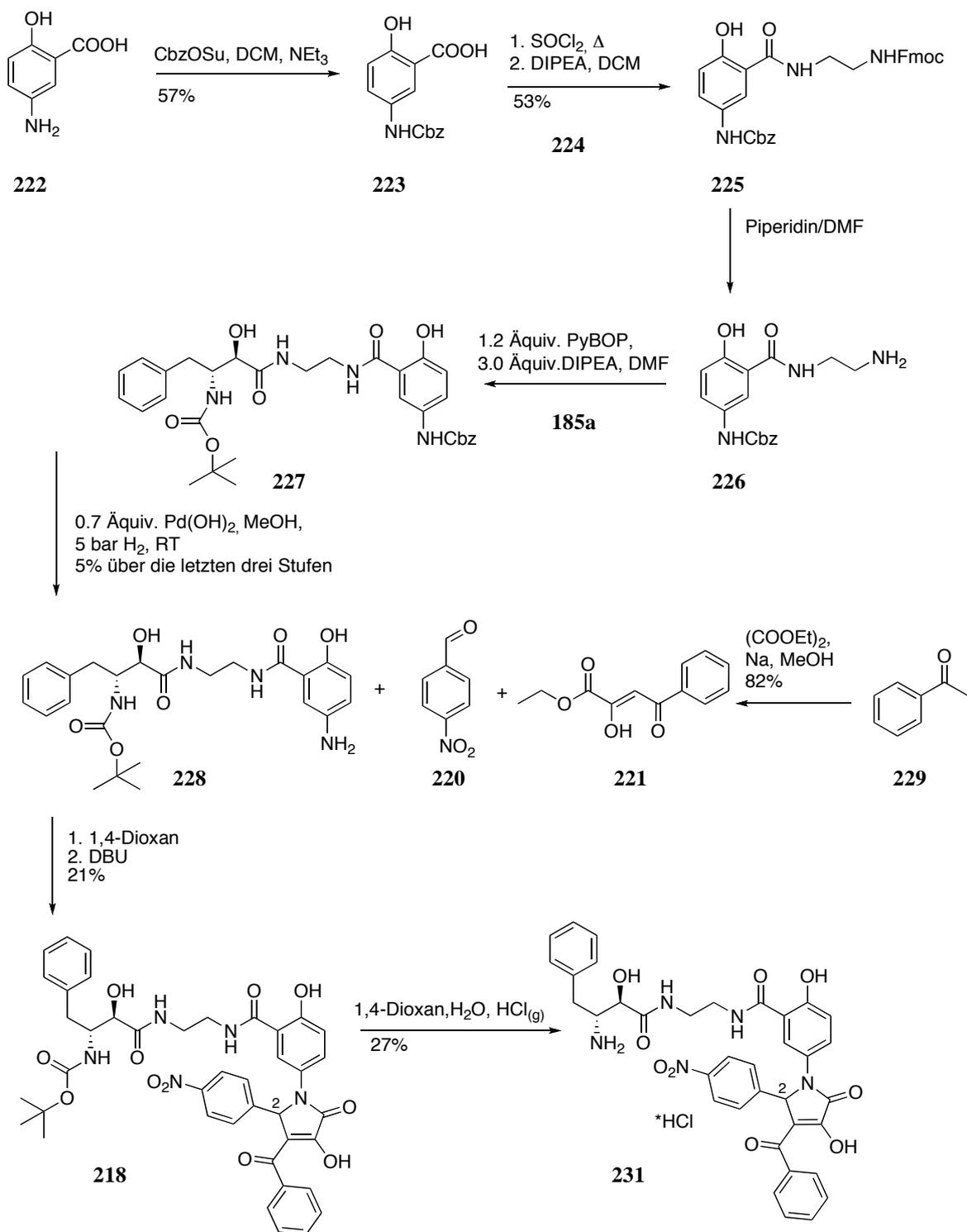
Zum Aufbau von Hybridverbindungen wurde zunächst über geeignete Elemente zur Verknüpfung des Epibestatinfragments AHPBA mit dem Pyrrolidon nachgedacht. Dazu wurden die Diamine, 1,2-Ethylendiamin und 1,3-Proylamin ausgewählt und als mono-Cbz-geschützte Bausteine **205** und **206** mit der geschützten Aminosäure AHPBA **185a** zu **207** und **208** verknüpft. Die Hybridverbindungen **209** und **210** wurden nach Hydrierung zu **211** und **212** und Hydrolyse des Carbamats erhalten (Schema 81). Zum Aufbau komplexerer Hybridverbindungen wurde das Amid **213** als ein Fragment des Pyrrolidons **3** mit den Verbindungen **211** und **212** zu den Produkten **214** und **215** kondensiert. Nach Spaltung der Schutzgruppe wurden die Hybridverbindungen **216** und **217** erhalten (Schema 81). Das NMR-Spektrum von **216** zeigt deutlich zwei Sets von Signalen. Entweder kann es sich bei diesen Isomeren um Doppelbindungsisomere aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Amidbindung handeln oder aber es handelt sich um Konformere. Die analoge Verbindung **210** mit einer C3-

Verknüpfung zeigte nur ein Signalset im Protonenspektrum. Daher liegen in der Verbindung **209** wahrscheinlich interne Wechselwirkungen vor, die zur Bildung von Konformeren führen. Beispielsweise können Wasserstoffbrücken zwischen einem Sauerstoff einer Amidfunktion und dem Proton des Amids der zweiten Amidbindung gebildet werden. Der Abstand zwischen diesen beiden Amidbindungen wäre in der Verbindung **210** für die Ausbildung einer solchen Wechselwirkung hingegen zu groß. Durch die Aufnahme von NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen (RT, 50 und 80 °C) konnte keine Koaleszenz der Signale erreicht werden.



Schema 81: Synthese von Hybridverbindungen.

Zur Verknüpfung der nicht-natürliche Aminosäure AHPBA **9** mit dem gesamten Pyrrolidon **3** wurde initial die direkte Kupplung der beiden Bausteine **211** und **3** mit verschiedenen Kupplungsreagenzien (PyBOP, EDC, DCC) getestet. Das gewünschte Produkt **218** konnte nur in Spuren in LC/MS-Messungen nachgewiesen werden. Eine Isolierung des Produktes war nicht möglich. Als alternative Strategie wurde das Pyrrolidon **3** direkt am Intermediat **219** durch Bildung der Schiff'schen Base mit *para*-Nitrobenzaldehyd (**220**) und Kondensation mit dem Enolat **221** aufgebaut. Zunächst wurde hierzu die Aminfunktion der 5-Aminosalicylsäure (**222**) zum Benzylcarbammat umgesetzt (**223**).^[216] Anschließend wurde die freie Carbonsäurefunktion mit Fmoc-Ethylendiamin (**224**) zum Produkt **225** verknüpft. Nach Spaltung der Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe wurden das Syntheseintermediat **226** erhalten. Eine Kondensation dieses Bausteins mit der geschützten α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** wurde mit PyBOP als Kupplungsreagenz realisiert und lieferte das Produkt **227**. Die Spaltung des Carbonats im Produkt **227** durch Hydrierung lieferte das Anilinderivat **228**. Zum Aufbau des Pyrrolidongerüsts wurde zunächst separat das benötigte Enolat **221** durch basische Kondensation von Acetophenon (**229**) und Diethylaloxalat (**230**) in 82% Ausbeute dargestellt (Schema 82). Anschließend wurde das Anilinderivat **228** sukzessive mit *para*-Nitrobenzaldehyd zur intermediären Schiff'schen Base und nachfolgend mit der Methylenkomponente **221** umgesetzt. Das Kondensationsprodukt **218** konnte nach Chromatographie in 21% Ausbeute erhalten werden. Das NMR-Spektrum zeigte mehr als ein Set von Signalen, was einerseits erneut auf die Bildung von Konformeren hindeutet, andererseits mit der Bildung von Diastereomeren durch das an C(2) racemisch-vorliegende Pyrrolidonfragment erklärt werden kann. Nach Spaltung der *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe wurde genügend Substanz der Zielverbindung **231** erhalten, um diese mittels Oberflächenplasmonresonanz auf ihren Effekt auf den 14-3-3/PMA2-Komplex hin zu untersuchen. Aufgrund der relativ langwierigen Syntheseroute und der in Kapitel V2.4 erörterten Ergebnisse der Oberflächenplasmonresonanz-Experimente wurde die zu **231** analoge C3-verknüpfte Hybridverbindung nicht aufgebaut.

Schema 82: Synthese der Hybridverbindung **231**.

2.4 Evaluierung der Stabilisierung des 14-3-3/PMA2-Komplexes durch Epibestatinderivate und Hybridverbindungen

Die Evaluierung des stabilisierenden Effektes auf den 14-3-3/PMA2-Komplex der dargestellten Epibestatinderivate und Hybridverbindungen wurde in der Arbeitsgruppe Ottmann von Rolf Rose per Oberflächenplasmonresonanz an einem Biacore®T1000 (Biacore AB, Uppsala, Schweden) vorgenommen. Dabei wurde die Affinität des 14-3-3-Proteins der Tabakpflanze T14-3e zur C-terminalen Sequenz von PMA2 in Gegenwart der jeweiligen Testverbindung bestimmt. Auf der Dextran-Matrix des Biacore Chips wurden für diese Messungen 52 Aminosäureeinheiten des C-Terminus von PMA2 mit einem Aspartat als Phosphothreonin-Imitator an vorletzter Position immobilisiert. Die Messungen fanden bei 20 °C bei pH = 7.5 statt. In Abbildung 29 sind die Sensogramme der Stereoisomere von Epibestatin (**2**) gezeigt: 2*S*,2*S*-AHPBA-*L*-Leu (**187**), 2*S*,2*S*-AHPBA-*D*-Leu (**188**) und 2*R*,2*R*-AHPBA-*D*-Leu (**189**). Keines dieser Isomere zeigt im Vergleich zur cyan-farbenen DMSO Kontrolle einen stabilisierenden Effekt bei einer Konzentration von 100 µM. Das Diagramm in Abbildung 30 gibt die Sensogramme der übrigen Epibestatinderivate bei einer Konzentration von 500 µM mit Variationen am Phenylring von AHPBA und/oder mit Modifikationen bezüglich der zweiten Aminosäure wieder: (2*R*,3*R*)-AHPBA-*L*-Phe (**190**), (2*R*,3*R*)-AHPBA-*L*-Arg (**191**), (2*R*,3*R*)-AH(*p*-NO₂)PBA-*L*-Leu (**203**), (2*R*,3*R*)-AH(*p*-NO₂)PBA-*L*-Arg (**204**), (2*R*,3*R*)-AH(2,4-di-NO₂)PBA-*L*-Leu (**199**). Erneut kann für keines der Derivate eine Stabilisierung des Proteinkomplexes im Vergleich zu Epibestatin (pink) und der DMSO-Kontrolle (cyan) beobachtet werden. In Abbildung 31 sind schließlich die Sensogramme aller Hybridverbindungen zusammengetragen. Auch in dieser Testreihe lässt sich keinerlei stabilisierender Effekt beobachten. Bei einer Konzentration von 100 µM, ist einzig für die Hybridverbindung **231** eine Restaktivität zu erkennen. Das Konzept zum Aufbau von Strukturen, die die beiden benachbarten Bindungsstellen im Proteinkomplex besetzten sollten und damit einen größeren stabilisierenden Effekt auf den Proteinkomplex ausüben sollten, führte demnach nicht zum Erfolg. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass die tiefer im Komplex liegende Bindungsstelle des Epibestatins für diese sterisch relativ anspruchsvollen Verbindungen nicht oder nur sehr schlecht zugänglich ist. Aufgrund interner Wechselwirkungen könnte es auch sein, dass die gezeigten Verbindungen nicht in der Lage sind, eine geeignete Konformation zur Bindung einzugehen. Mit diesen Ergebnissen wurde das Projekt zum Aufbau von Epibestatinderivaten und Hybridverbindungen nicht weiter verfolgt. Alternativ folgten Arbeiten zum Aufbau von unterschiedlich substituierten Pyrrolidonen zur Steigerung ihres stabilisierenden Effektes.

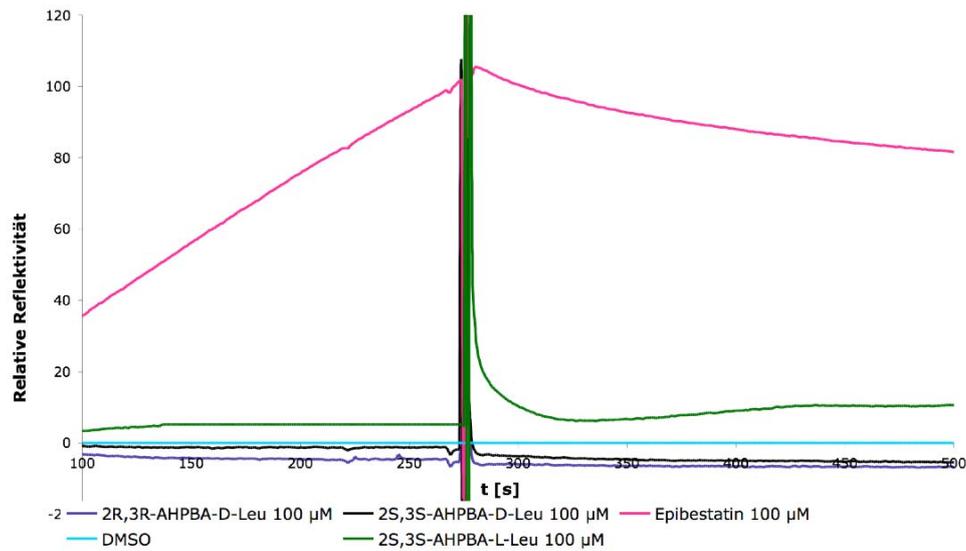


Abbildung 29: Sensogramm der stereoisomeren Epibestatine (2,187, 188,189).

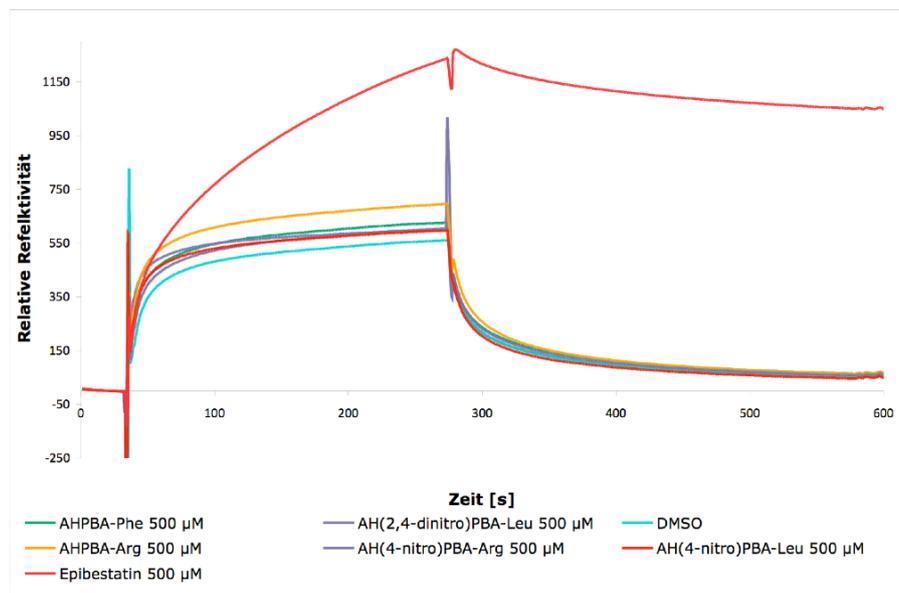


Abbildung 30: Sensogramme der Epibestatin-derivate 190, 191, 199, 203 und 204.

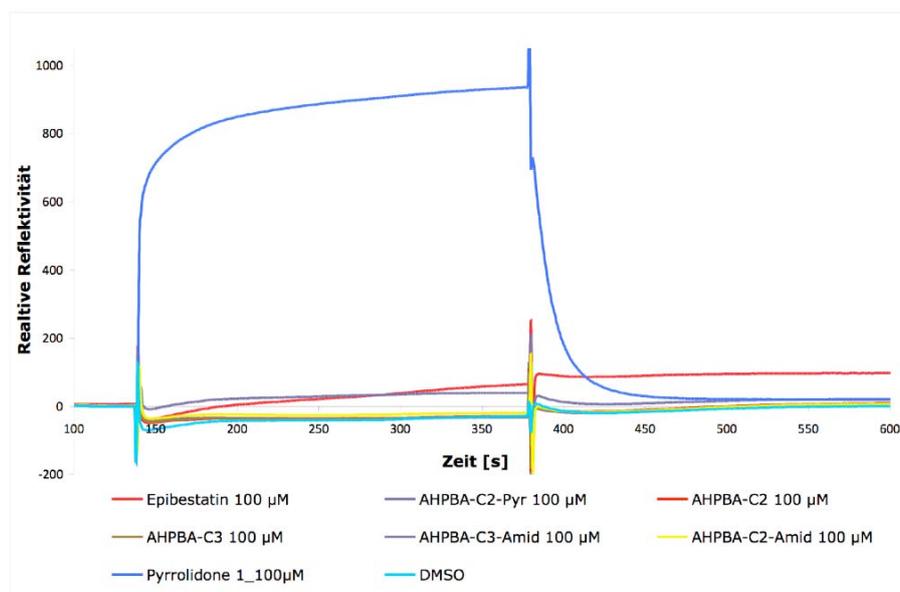


Abbildung 31: Sensogramme der Hybridverbindungen.

3. Synthese einer Substanzsammlung von Pyrrolidonen und Derivaten

3.1 Biologische Aktivitäten von Pyrrolidonen

Der stabilisierende Effekt des Pyrrolidons **3** auf den 14-3-3/CT52 Proteinkomplex^[50] wurde in dieser Arbeit bereits ausführlich beschrieben. Pyrrolidone besitzen eine Reihe weiterer bekannter biologischer Aktivitäten. Patell *et al.* publizierten 1971, dass 2,3-substituierte Pyrrolidone antimikrobielle Wirkung zeigen.^[217] Der von Shionogi & Co entwickelte Wirkstoff S-1360 besitzt als Pharmacophor ein Bioisosteres einer β -Ketosäure und wurde klinisch als Integrase Inhibitor zur HIV-Therapie geprüft. Metabolismus in ein inaktives Abbauprodukt beendete die Entwicklung von S-1360 (Abbildung 32) als Medikament. Die Gruppe von Neamati synthetisierte verschiedene Bioisostere u.a. substituierte Pyrrolidone und konnten zeigen, dass diese ebenfalls mit moderaten IC_{50} -Werten die Aktivität der Integrase hemmen.^[218]

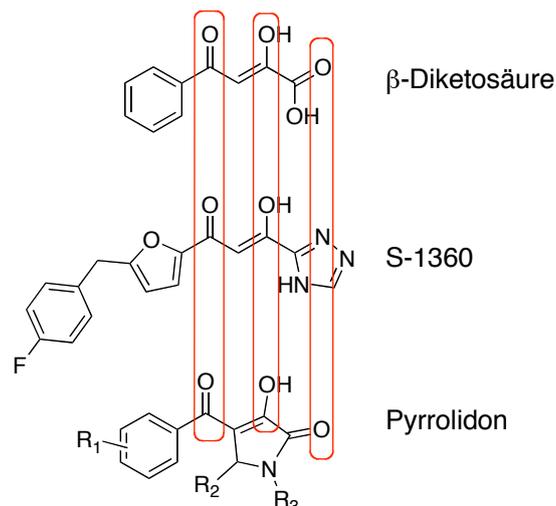
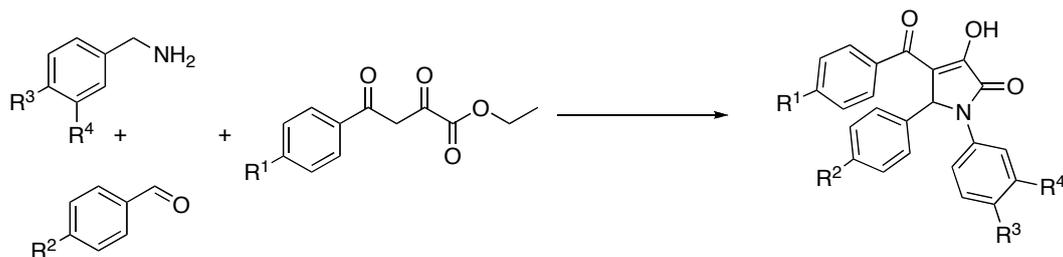


Abbildung 32: Das β-Diketonsäure Pharmacophor in verschiedenen potentiellen HIV-Integrase Inhibitoren.

2008 wurden in einem virtuellen Screening Pyrrolidone als potentielle Binder von MDM2 (murine double minute 2) identifiziert. MDM2 ist der zelluläre Antagonist des Tumorsuppressors p53 und als solches ein attraktives Zielprotein in der Krebstherapie. NMR-Experimente zeigten allerdings nur schwache, unspezifische Affinitäten der Pyrrolidone gegenüber MDM2, Oberflächenplasmonresonanz-Untersuchungen belegten dies.^[219] Es wurde eine Reihe von Patenten über Pyrrolidone und ihre Verwendung zur Behandlung chronischer Schmerzleiden angemeldet. Grundlage hierfür war ein Befund japanischer Forscher, die während der Entwicklung von Tetrahydro-1-naphthalenylbenzylamiden zur Schmerztherapie Pyrrolidone als potente Antagonisten ATP-gesteuerter Ionenkanäle identifizierten.^[49]

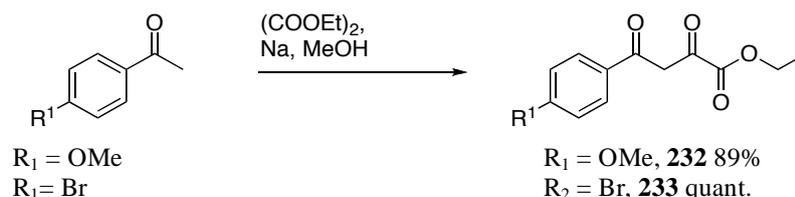
3.2 Synthese einer Pyrrolidon/Pyrazol Substanzsammlung

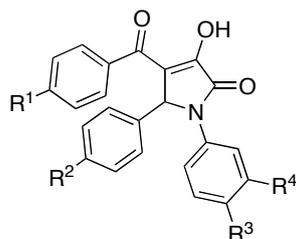
Pyrrolidone können im Eintopfverfahren in einer Doebner-Kondensation^[220] aus einer Schiff'schen Base und einer α-Ketosäure dargestellt werden (Schema 83). Die Kondensation kann in verschiedenen Lösungsmitteln, wie 1,4-Dioxan, Ethanol oder Essigsäure, durchgeführt werden.^[32]



Schema 83: Doebner Kondensation zum Aufbau von Pyrrolidonen.

Die Synthese von 32 Derivaten des Pyrrolidons **3** wurde parallel in Karussellreaktoren durchgeführt. Anhand der Synthese eines Pyrrolidons wurden zunächst optimale Reaktionsbedingungen gesucht. Getestet wurden verschiedene Lösungsmittel (AcOH, NMP, 1,4-Dioxan), der Zusatz verschiedener Säuren und Basen (DBU, HCl, AcOH), verschiedene Temperaturen (RT, 50 °C, 90 °C, 120 °C) und ob eine Beschleunigung der Reaktion durch Mikrowellen möglich war. Zumeist wurde die Bildung des Imins bzw. Zersetzung beobachtet. Sämtliche Pyrrolidone konnten entweder direkt nach Kondensation in Essigsäure bei 90 °C oder nach einer weiteren Behandlung mit Dioxan bei 120 °C erhalten werden. Die Auswahl der einzelnen Bausteine zur Darstellung der kleinen Substanzsammlung wurde nach folgenden Gesichtspunkten getroffen: Bezüglich des Restes R^1 des Acetophenon-Bausteins schien anhand der Kristallstruktur eine Substitution in *para*-Position möglich zu sein. Diese sollte zur Ausbildung zusätzlicher Wechselwirkungen und zur optimalen Ausnutzung der Bindungsstelle führen. Bezüglich des Restes R^2 sollte vor allem versucht werden die Nitrogruppe durch adäquate Funktionalitäten zu ersetzen. Hierfür erfolgte zunächst Substitution durch ein Halogenid, eine Carbonsäure oder ein Thiazol. Die Ersetzung durch ein Imidazol wurde ebenfalls in Erwägung gezogen. Bezüglich des Salicylsäuremotivs wurden die Reste R^3/R^4 durch Carbonsäuren und Wasserstoff ersetzt. Als Rest R^4 wurde auch ein Tetrazol eingeführt. In Analogie zur Darstellung des Enolats **221** wurden die Bausteine **232** und **233** als α -Ketobausteine zur Kondensation synthetisiert (Schema 84). Die in Tabelle 13 gezeigten Verbindungen wurden im Anschluss in mäßigen bis guten Ausbeuten erhalten.

Schema 84: Synthese der α -Ketosauren als Pyrrolidon-Baustein.

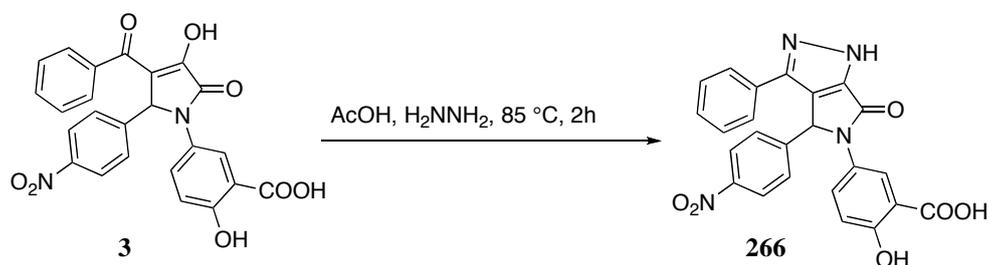


	R₁	R₂	R₃	R₄	Ausbeute
AR 654 (234)	H	Thiazol	OH	COOH	25%
AR 660 (235)	H	COOH	OH	COOH	6%
AR 661 (236)	H	COOH	H	COOH	11%
AR 662 (237)	H	COOH	COOH	H	9%
AR 664 (238)	OMe	NO ₂	OH	COOH	12%
AR 665 (239)	OMe	NO ₂	H	COOH	56%
AR 666 (240)	OMe	NO ₂	COOH	H	33%
AR 667 (241)	OMe	NO ₂	H	Tetrazol	9%
AR 676 (242)	OMe	COOH	OH	COOH	26%
AR 677 (243)	OMe	COOH	H	COOH	25%
AR 678 (244)	OMe	COOH	COOH	H	30%
AR 679 (245)	OMe	COOH	H	H	25%
AR 680 (246)	OMe	Thiazol	OH	COOH	18%
AR 681 (247)	OMe	Thiazol	COOH	H	32%
AR 682 (248)	Br	NO ₂	H	COOH	64%
AR 683 (249)	Br	NO ₂	H	Tetrazol	58%
AR 684 (250)	Br	COOH	OH	COOH	42%
AR 685 (251)	Br	COOH	H	COOH	38%
AR 686 (252)	Br	COOH	COOH	H	27%
AR 687 (253)	Br	COOH	H	Tetrazol	23%

AR 696 (254)	H	Thiazol	H	COOH	21%
AR 697 (255)	H	Thiazol	COOH	H	7%
AR 698 (256)	H	Thiazol	H	Tetrazol	16%
AR 699 (257)	H	NO ₂	H	Tetrazol	5%
AR 700 (258)	H	COOH	H	Tetrazol	19%
AR 701 (259)	OMe	Thiazol	H	COOH	45%
AR 702 (260)	OMe	Thiazol	H	Tetrazol	29%
AR 703 (261)	Br	Thiazol	OH	COOH	34%
AR 704 (262)	Br	Thiazol	H	COOH	19%
AR 705 (263)	Br	Thiazol	COOH	H	33%
AR 706 (264)	Br	Thiazol	H	Tetrazol	32%
AR 763 (265)	H	NO ₂	COOH	H	20%

Tabelle 13: Synthetisierte Pyrrolidone.

Inspiziert durch Kameyama *et al.*^[32] wurden zusätzlich Überlegungen zur Synthese von Pyrazolen durch Umsetzung der analogen Pyrrolidone mit Hydroxylamin in Essigsäure angestellt. Verglichen mit Pyrrolidonen sind Pyrazole in ihrer Konformation eingeschränkter und besitzen eine veränderte Acidität. Um festzustellen, ob Pyrazole generell in der Lage wären die Protein-Protein-Wechselwirkung zwischen dem 14-3-3-Protein und CT52 zu stabilisieren, wurde zunächst das einfachste Pyrazol **266** als Derivat des Pyrrolidons **3** dargestellt.

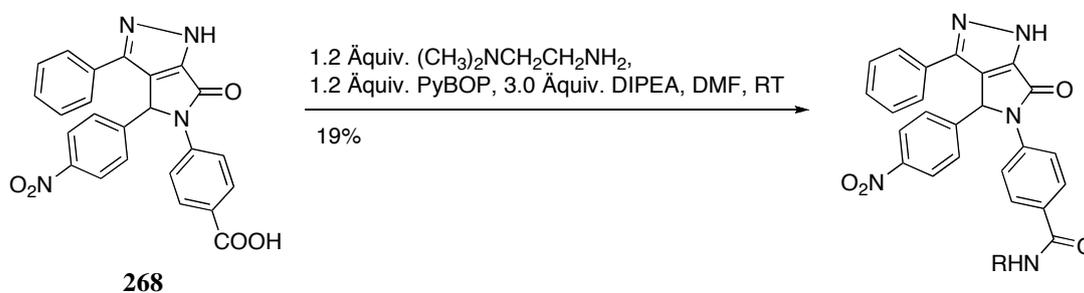
Schema 85: Darstellung des Pyrazols **266**.

Oberflächenplasmonresonanz-Untersuchungen zeigten (siehe Kapitel V3.3), dass das Pyrazol **266** eine leicht schwächere aber der leitenden Verbindung **3** doch sehr ähnliche Aktivität besitzt. Entsprechend wurden die in Tabelle 14 gezeigten Pyrazole synthetisiert.

	R₁	R₂	R₃	R₄	Ausbeute
AR 649 (266)	H	NO ₂	OH	COOH	72%
AR 668 (267)	H	Br	OH	COOH	75%
AR 669 (268)	H	NO ₂	COOH	H	77%
AR 672 (269)	H	Thiazol	OH	COOH	78%
AR 673 (270)	OMe	NO ₂	COOH	H	77%
AR 769 (271)	Br	NO ₂	H	Tetrazol	71%

Tabelle 14: Synthetisierte Pyrazole.

Als Resultat der Wechselwirkungsstudien (siehe Kapitel V3.3) wurden des Weiteren ausgehend von **268** Pyrazole aufgebaut, in denen die Carbonsäurefunktion (R³) mit verschiedenen Aminen kondensiert wurde (Schema 86, Tabelle 15).



Schema 86: Einführung eines Amids als R³ in das Pyrazol **268**.

	R	Ausbeute
AR 768 (272)		19%
AR 771 (273)		36%

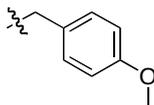
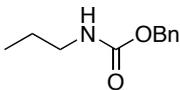
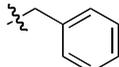
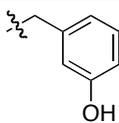
AR 772 (274)		62%
AR 773 (275)		18%
AR 774 (276)		41%
AR 775 (277)		20%

Tabelle 15: Aus dem Pyrazol **268** dargestellte Amide.

3.3 Ergebnisse der Oberflächenplasmonresonanz-Untersuchungen der Pyrrolidon/Pyrazol-Sammlung

Zunächst wurde ermittelt, ob eines der beiden Enantiomere des racemischen Pyrrolidons **3** den 14-3-3/PMA2-Komplex besser stabilisiert als das andere und ob die Enantiomere durch Keto-Enol-Tautomerie racemisieren. Dazu wurde eine Probe des Pyrrolidons **3** mittels präparativer HPCL an chiraler Phase in die Enantiomere getrennt. Analytische HPLC Messungen an chiraler Phase der beiden erhaltenen Fraktionen wurden direkt nach der Trennung und nach drei Tagen angefertigt. Dabei konnte keinerlei Racemisierung festgestellt werden. Die Enantiomere wurden per Oberflächenplasmonresonanz auf ihren stabilisierenden Effekt gegenüber dem Proteinkomplex hin überprüft (Abbildung 33). Demnach zeigt das (-)-Enantiomer eine deutlich erhöhte Aktivität im Vergleich zum (+)-Enantiomer.

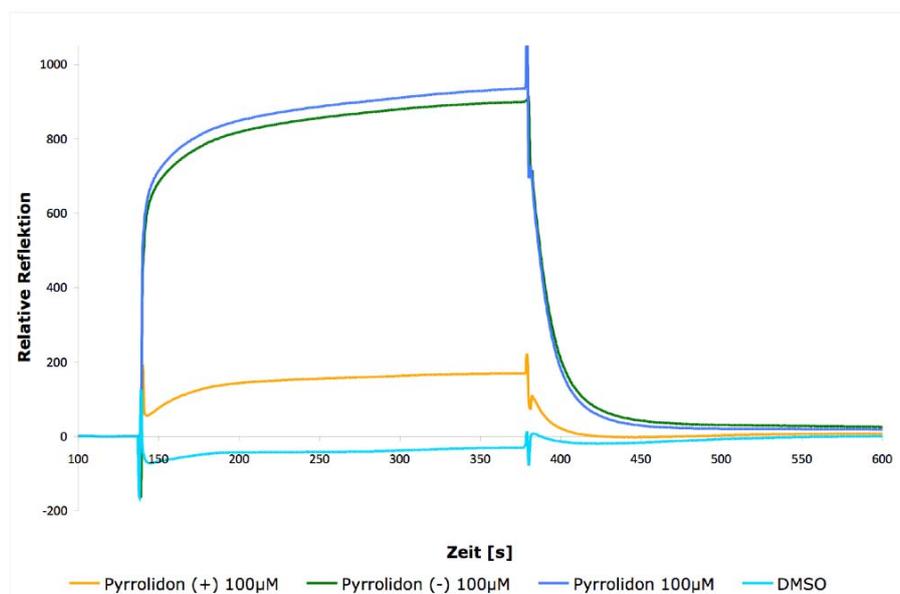
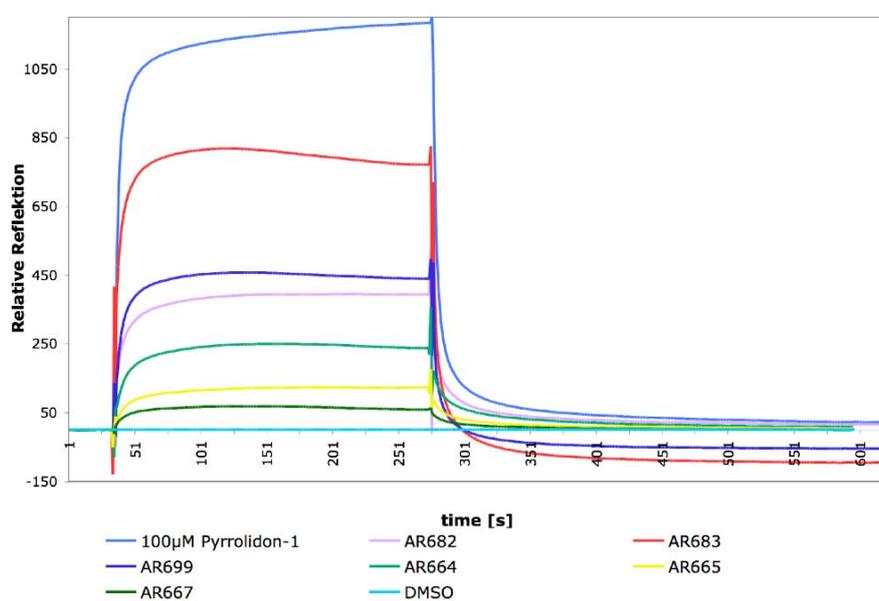


Abbildung 33: Sensogramm der Enantiomere des Pyrrolidons **3**.

Sämtliche in Tabelle 13 und Tabelle 14 aufgeführten Verbindungen, zunächst mit Ausnahme des Pyrazols **271** und der Amide in Tabelle 15, wurden ebenfalls auf ihre stabilisierende Wirkung auf den 14-3-3/CT52 Komplex hin untersucht. In Abbildung 34 und Abbildung 35 sind nur die Sensogramme aktiver Derivate gezeigt.



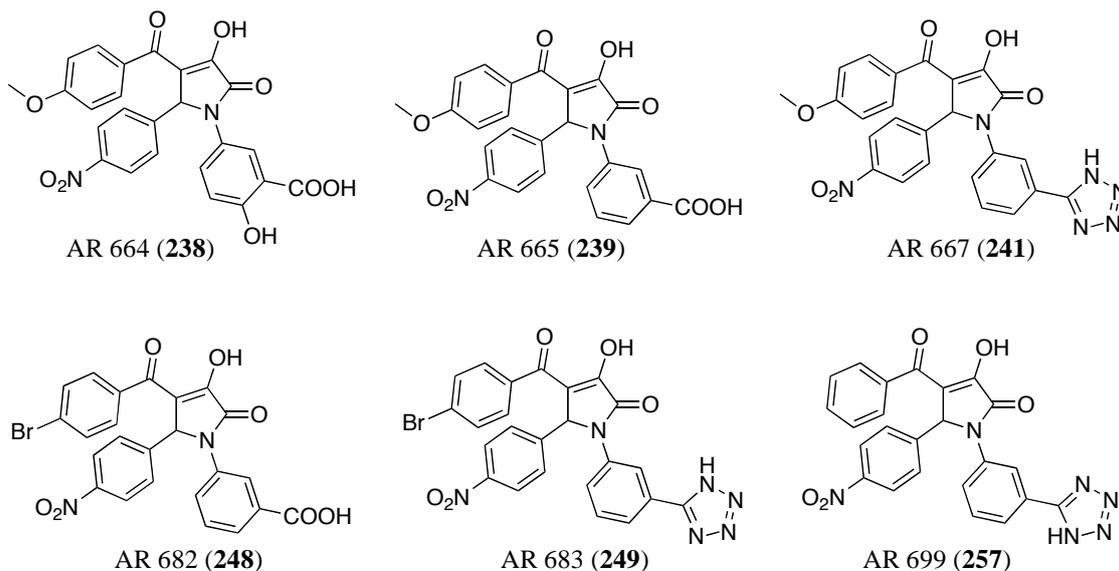


Abbildung 34: Sensogramme der Pyrrolidone ($c = 100 \mu\text{M}$), die einen stabilisierenden Effekt auf den 14-3-3/PMA2-Komplex zeigen.

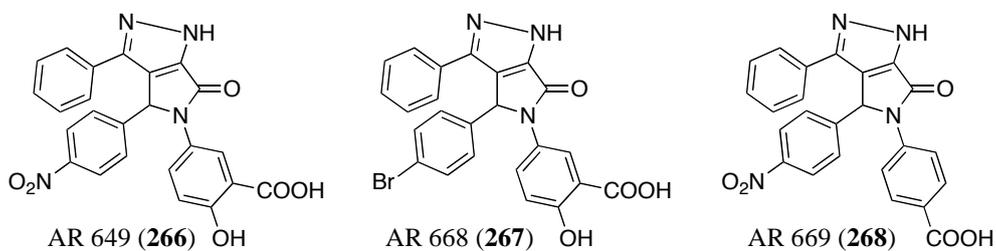
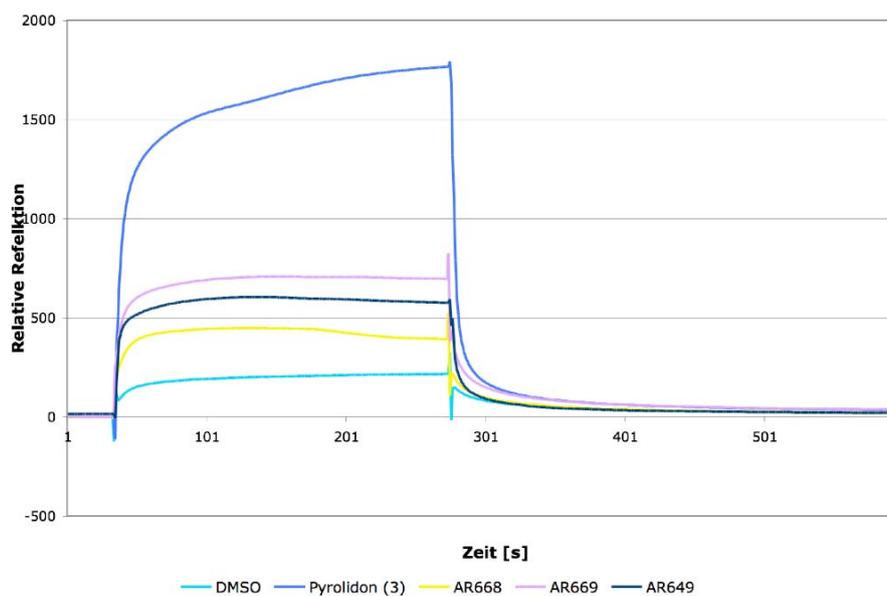


Abbildung 35: Sensogramme der Pyrazole ($c = 100 \mu\text{M}$), die einen stabilisierenden Effekt auf den 14-3-3/PMA2-Komplex zeigen.

Der hydrophobe Charakter aller Verbindungen beeinträchtigt stark ihre Löslichkeit. Eine Sättigung des Oberflächenplasmonresonanz-Signals zur Bestimmung der Bindungskonstante K_D im *steady-state* konnte daher nicht erreicht werden. Alternativ wurden EC_{50} -Werte aus den kinetischen Daten ermittelt, die in Tabelle 16 für Verbindungen mit einem EC_{50} -Wert kleiner 2 mM angegeben sind.

	$k_{\text{ass}} [M^{-1}s^{-1}]$	$k_{\text{diss}} [s^{-1}]$	$EC_{50} [\mu M]$
Pyrrolidon (3)	$1,65 \cdot 10^3 \pm 8,49 \cdot 10^2$	$2,85 \cdot 10^{-1} \pm 8,49 \cdot 10^{-2}$	204 ± 96
AR 664 (238)	$1,16 \cdot 10^2 \pm 3,91 \cdot 10^1$	$1,37 \cdot 10^{-01} \pm 5,40 \cdot 10^{-02}$	1340 ± 918
AR 665 (239)	$1,01 \cdot 10^2 \pm 5,32 \cdot 10^1$	$1,32 \cdot 10^{-01} \pm 2,74 \cdot 10^{-02}$	1590 ± 813
AR 667 (241)	$1,61 \cdot 10^2 \pm 3,46 \cdot 10^1$	$1,54 \cdot 10^{-01} \pm 5,30 \cdot 10^{-02}$	980 ± 393
AR 682 (248)	$9,74 \cdot 10^1 \pm 2,01 \cdot 10^1$	$1,60 \cdot 10^{-01} \pm 3,05 \cdot 10^{-02}$	1640 ± 26
AR 683 (249)	$1,10 \cdot 10^2 \pm 8,68$	$4,06 \cdot 10^{-02} \pm 4,43 \cdot 10^{-03}$	371 ± 60
AR 699 (257)	$7,39 \cdot 10^1 \pm 1,63 \cdot 10^{-1}$	$1,36 \cdot 10^{-01} \pm 2,14 \cdot 10^{-02}$	1840 ± 293
AR 649 (266)	$6,61 \cdot 10^2 \pm 3,07 \cdot 10^1$	$2,26 \cdot 10^{-01} \pm 8,60 \cdot 10^{-02}$	414 ± 272
AR 668 (267)	$4,24 \cdot 10^2 \pm 1,51 \cdot 10^1$	$4,74 \cdot 10^{-01} \pm 2,14 \cdot 10^{-01}$	1130 ± 544
AR 669 (268)	$2,50 \cdot 10^2 \pm 9,31 \cdot 10^1$	$1,92 \cdot 10^{-01} \pm 7,42 \cdot 10^{-02}$	822 ± 445

Tabelle 16: Kinetische EC_{50} -Werte von Pyrrolidonen und Pyrazolen (< 2 mM).

In dieser Serie von Pyrrolidonen und Pyrazolen wurde keine Struktur mit verbesserter Aktivität im Vergleich zum Pyrrolidon **3** gefunden. AR 683 (**249**) mit einem Tetrazol als R^4 zeigt im Vergleich zum Pyrrolidon **3** eine langsamere Dissoziation des ternären Komplexes, die Assoziation ist allerdings auch um den Faktor 10 langsamer. Generell scheinen Pyrazole eine ähnliche Aktivität wie Pyrrolidone zu besitzen, die EC_{50} -Werte des Pyrrolidons **3** und des daraus resultierenden Pyrazols **266** liegen in der gleichen Größenordnung. Bezüglich der Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 scheint der Rest R^1 kaum einen Einfluss auf die Potenz der Verbindungen zu haben, hier werden alle eingesetzten Bausteine ($R^1 = H, OMe, Br$) toleriert. Substitution der Nitrogruppe (R^2) wirkt sich hingegen negativ auf den stabilisierenden Effekt aus. Das einzige Beispiel ist das Pyrazol **267**, das ein Bromid als Rest R^2 trägt und noch einen geringfügig stabilisierenden Effekt zeigt. Verglichen mit den übrigen Pyrazolen und im speziellen mit **266**, das ansonsten das gleiche Substitutionsmuster aufweist, ist **267** deutlich weniger potent. Als

Aminkomponente können sowohl Salicylsäure- als auch Benzoessäurebausteine eingesetzt werden. Ein Tetrazol als Rest R^4 scheint ein adäquater Ersatz für eine Carbonsäure zu sein und zumindest für **249** und **257** ist die Dissoziation des Komplexes verlangsamt. Interessant ist, dass in der Reihe der Pyrrolidone keine Verbindung mit stabilisierendem Effekt gefunden werden kann, die als Rest R^3 eine Carbonsäure trägt, in der Reihe der Pyrazole hingegen schon (**268**). Dabei handelt es sich mit **268** sogar um die potenteste Verbindung in dieser Reihe. Das könnte als Hinweis gewertet werden, dass die Pyrazole durch ihre eingeschränkte Konformation eine verglichen mit den Pyrrolidonen leicht veränderte Position in der Bindungstasche einnehmen. Der Arbeitsgruppe Ottmann gelang die Kristallisation von **268** im ternären T14-3-e/CT52-Komplex.

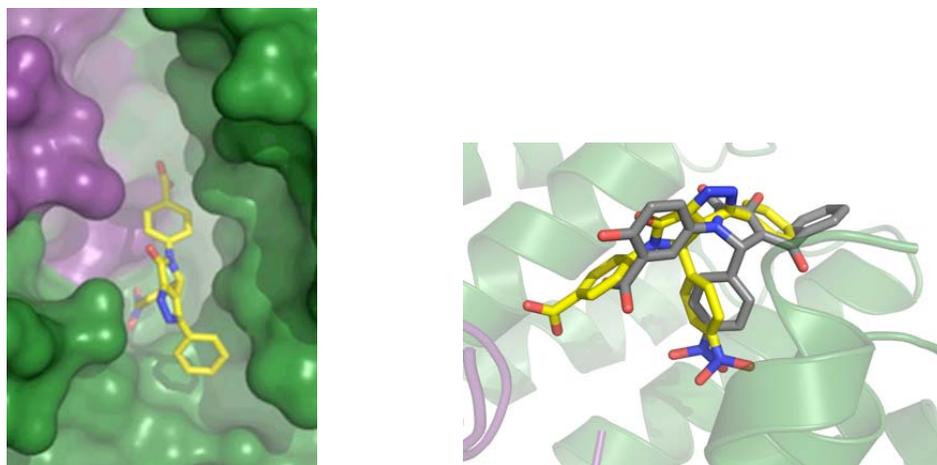


Abbildung 36: Das Pyrazol **268** im ternären Komplex 14-3-3 (grün)/PMA2-CT52 (lila) (links); Überlagerung der Kristallstrukturen von **3** und **268** in der Bindungstasche (rechts).

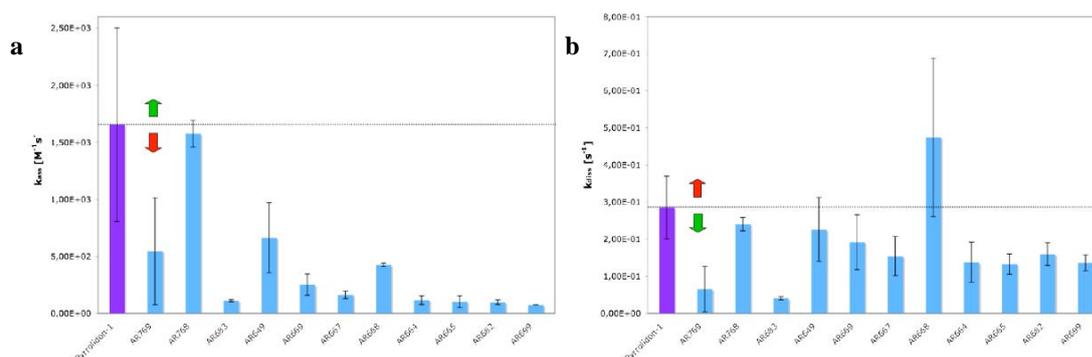
Vergleicht man die Lage der beiden Strukturen in der Bindungstasche miteinander, so fällt auf, dass beide Moleküle ähnlich orientiert sind. Durch seine eingeschränkte Konformation nimmt das Pyrazol **268** eine Position ein, in der die Carbonsäure (R^4) direkt zur Bindungsstelle des Epibestatins hin ausgerichtet ist. Die Einführung sterisch anspruchsvollerer Reste als R^4 könnte demnach zur Ausbildung zusätzlicher Wechselwirkungen und zur optimalen Ausnutzung des Raums und somit zu einer verbesserten Aktivität führen. Vor diesem Hintergrund wurde das Pyrazol **272** synthetisiert. Hinsichtlich des Befundes, dass Tetrazole als Rest R^4 die Dissoziation scheinbar positiv beeinflussen, wurde aus der potentesten Verbindung der Pyrrolidon-Serie **249** das entsprechende Pyrazol **271** dargestellt. Diese beiden Vertretern der Pyrazole zeigen eine geringfügig verbesserte Aktivität und sind die bis *dato* potentesten Verbindungen.

dungen. Die Untersuchung per Oberflächenplasmonresonanz der Amide **273**, **274**, **275**, **276** und **277** hinsichtlich ihres stabilisierenden Effekts ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

	$k_{\text{ass}} [\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}]$	$k_{\text{diss}} [\text{s}^{-1}]$	$\text{EC}_{50} [\mu\text{M}]$
Pyrrolidon (3)	$1,65 \cdot 10^3 \pm 8,49 \cdot 10^2$	$2,85 \cdot 10^{-1} \pm 8,49 \cdot 10^{-2}$	$204 \pm 96,3$
AR 669 (268)	$2,50 \cdot 10^2 \pm 9,31 \cdot 10^1$	$1,92 \cdot 10^{-01} \pm 7,42 \cdot 10^{-02}$	822 ± 445
AR 768 (272)	$1,57 \cdot 10^3 \pm 1,17 \cdot 10^2$	$2,40 \cdot 10^{-1} \pm 1,79 \cdot 10^{-2}$	153 ± 10
AR 683 (249)	$1,10 \cdot 10^2 \pm 8,68$	$4,06 \cdot 10^{-02} \pm 4,43 \cdot 10^{-03}$	371 ± 60
AR 769 (271)	$5,44 \cdot 10^2 \pm 4,67 \cdot 10^2$	$6,50 \cdot 10^{-2} \pm 6,08 \cdot 10^{-2}$	113 ± 14

Tabelle 17: EC_{50} -Werte der derzeit potentesten Verbindungen **272** und **271** im Vergleich mit ihren Vorläufern **268** und **249** und dem Pyrrolidon **3**.

Die Einführung eines Dimethylethylenamids als Rest R^4 in **272** beschleunigt im Wesentlichen die Assoziation und hat hingegen kaum eine Auswirkung auf die Dissoziationskinetik der Verbindung. Der ternäre Komplex assoziiert in Gegenwart des Pyrazols **271** schneller, als in Gegenwart des analogen Pyrrolidons **249**, seine Dissoziation ist ebenfalls leicht beschleunigt. Das Diagramm in Abbildung 37 gibt nochmals einen Überblick über alle kinetischen Daten im Vergleich zum Pyrrolidon **3**.



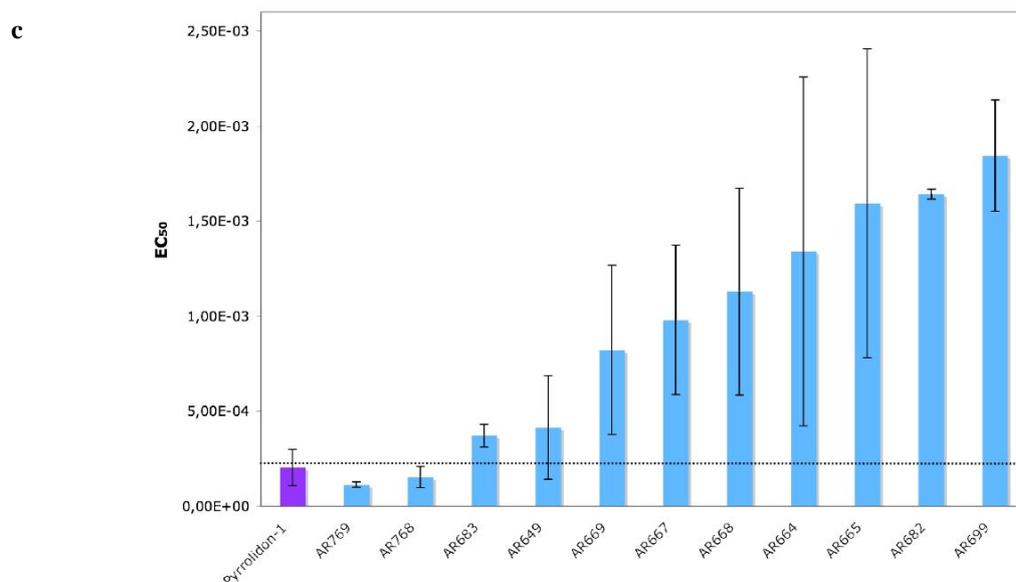


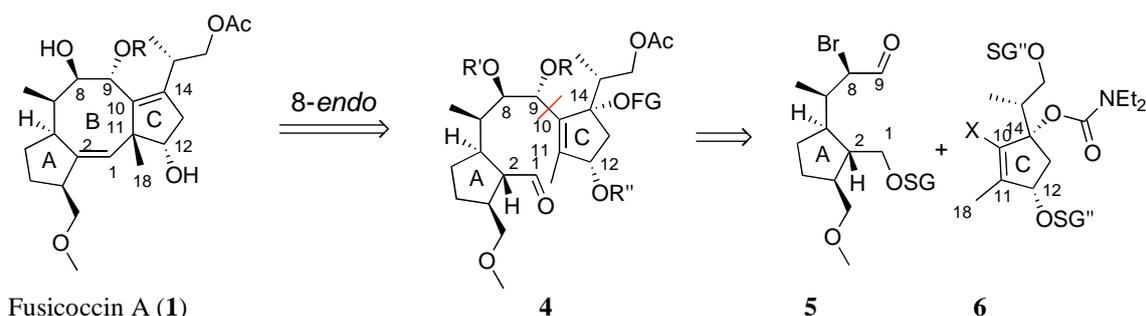
Abbildung 37: Überblick aller kinetischer Daten (a) Geschwindigkeitskonstante der Assoziation (k_{ass}); (b) Geschwindigkeitskonstante der Dissoziation (k_{diss}); (c) EC_{50} -Wert.

Wie in Abbildung 37 zu erkennen ist, zeigt keine Verbindung der Substanzsammlung eine verbesserte Assoziationskinetik. Im Vergleich zum Pyrrolidon **3** verläuft die Assoziation des ternären Komplexes in Gegenwart des Pyrazols **272** am ähnlichsten. Seine Dissoziation ist hingegen in sämtlichen Fällen, mit Ausnahme von **267**, verlangsamt. Besonders positiv scheint sich die Einführung eines Tetrazols als Rest R^4 auszuwirken. Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass Pyrazole als neue Substanzklasse zur Stabilisierung der 14-3-3/PMA2-Wechselwirkung erkannt worden sind. Mit **272** und **271** als Vertreter der Pyrazole wurden erfolgreich zwei Verbindungen mit verbesserter Aktivität dargestellt. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen des Weiteren nahe, dass Pyrazole generell potenter sind als Pyrrolidone, so dass in Hinblick auf weitere Optimierungen tendenziell mit Pyrazolen gearbeitet werden sollte. Wie bereits mit dem Pyrazol **272** gezeigt, könnte die Ersetzung bzw. der Ausbau von R^3 eine Möglichkeit für zukünftige Studien sein. Erneut könnte versucht werden, die Bindungsstellen des Epibestatins und des Pyrrolidons **3** im ternären Komplex zur Maximierung der Wechselwirkungen zu besetzen, wie es bereits mit der Synthese der Hybridverbindungen angedacht war.

VI Zusammenfassung

1. Synthese von Fusicocin A und 5-8-5-Ringsystemen

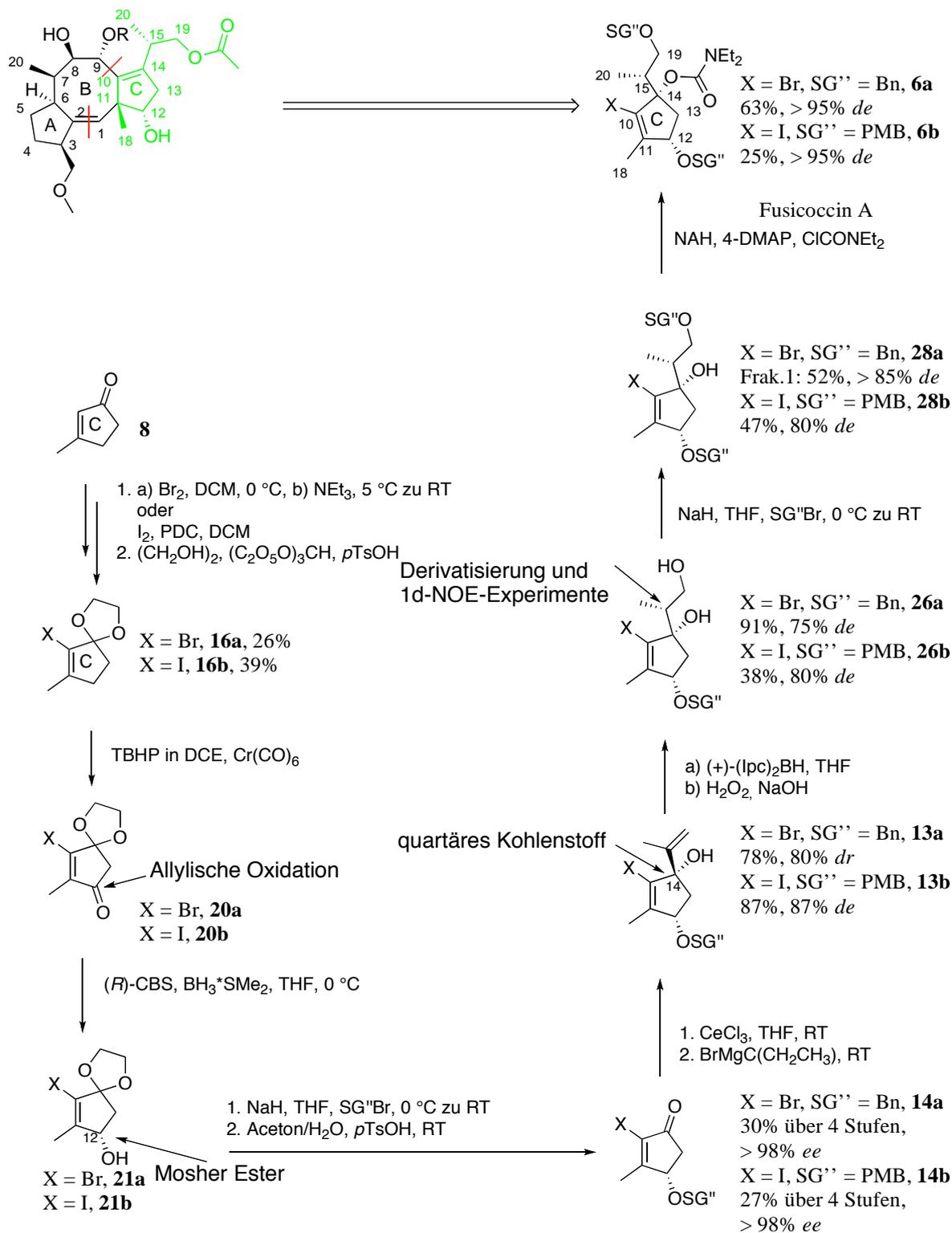
Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein synthetischer Zugang zu dem Naturstoff Fusicocin A sowie ein allgemeiner Zugang zu substituierten 5-8-5-Ringsystemen erarbeitet werden. Als generelle Strategie zum Aufbau dieser Ringsysteme sollte eine Samarium(II)-vermittelte Carbonyl-Olefin-Kupplung verwendet werden. Retrosynthetisch konnte Fusicocin A auf die Bausteine **5** und **6** zurückgeführt werden (Schema 87).



Schema 87: Retrosynthetische Zerlegung von Fusicocin A in die Ring-Fragmente **5** und **6**.

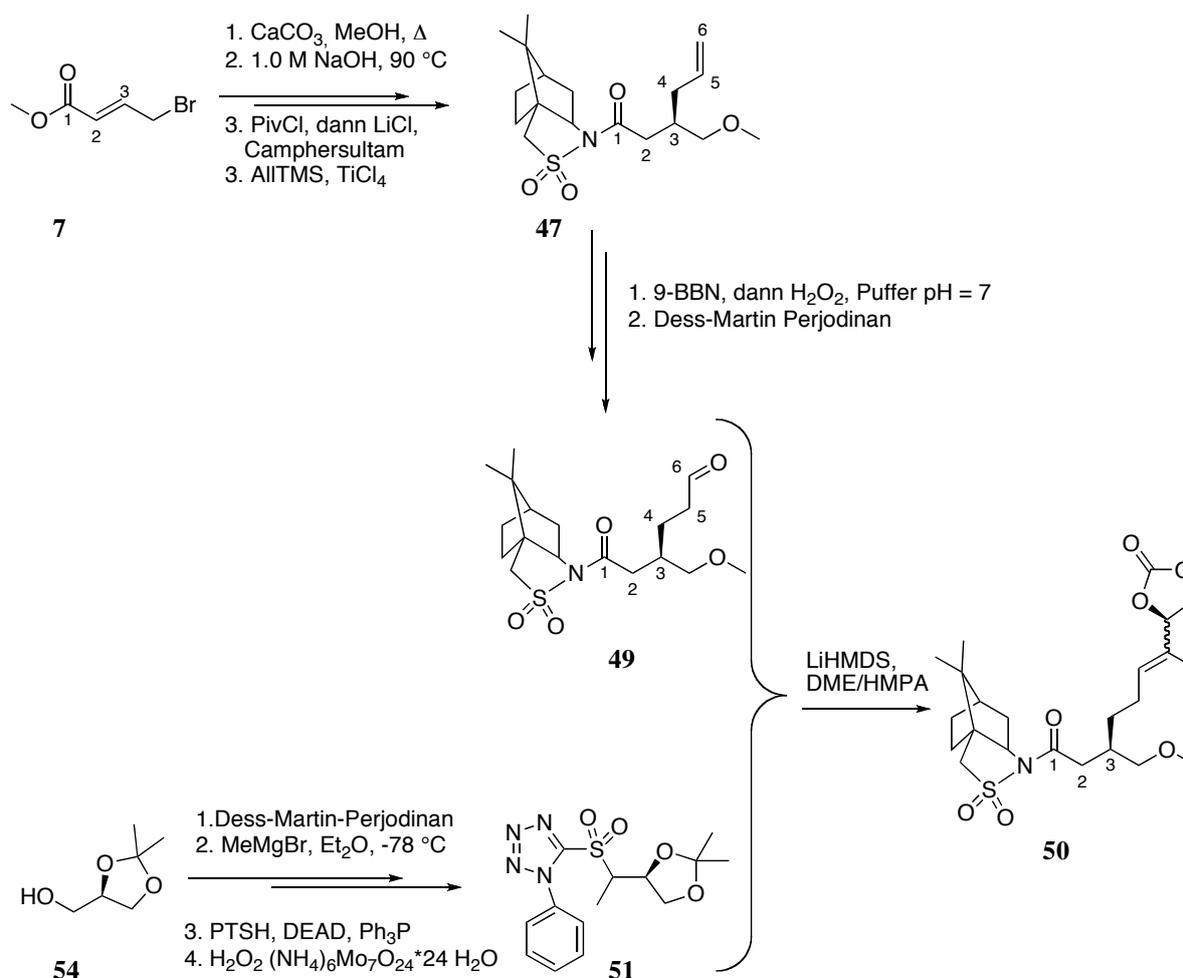
Die Synthese des Fusicocin C-Ring-Fragments **6** konnte im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden (Schema 88). Dies gelang sowohl in Form des Vinylbromids **6a** als auch in Form des Vinyljodids **6b**. Beide Bausteine wurden in hohen Diastereomerenüberschüssen erhalten (> 95% *de*). Ausgehend von 3-Methyl-2-zyklopentenon (**8**) wurden die Ketale **17a,b** in zwei Stufen aufgebaut. Zur Einführung einer Carbonylfunktion an C(12) wurde im Zuge der Synthese des C-Ring-Fragmentes eine modifizierte Methode zur allylischen Oxidation^[119] entwickelt. Diese erlaubte die halogenhaltigen, säurelabilen Syntheseintermediate **17a,b** in hohen Ausbeuten selektiv zu den Enonen **20a,b** umzusetzen. Nach CBS-Reduktion^[122] der neu eingeführten Carbonylfunktion, wurde die erhaltene Stereochemie im Produkt **21a** durch Mosher-Ester-Analyse^[123] bestimmt. Nach Schützung des sekundären Alkohols und Spaltung des Ketals zu den Enonen **14a,b** wurde die Seitenkette an C(14) eingeführt. Der stereoselektive Aufbau dieses quartären Kohlenstoffs C(14) wurde als essentiell für die spätere Kontrolle der Stereochemie während der Zyklisierung angesehen. Durch Certrichlorid-vermittelte 1,2-Addition eines Metallorganyls an **14a** und **14b**, in dem die Unterseite des Moleküls durch die Schutzgruppe der Hydroxylfunktion an C(12) abgeschirmt war, gelang der erfolgreiche Aufbau dieses Stereozentrums. Die Verwendung von *iso*-Propenylmagnesiumbromid^[54] anstelle des korrespondierenden und *in situ* erzeugten Lithiumorganyls verbesserte die Reproduzierbarkeit und die Ausbeute dieser Reaktion zu den Produkten **13a** und **13b**. Eine asymmetrische Hydroborierung^[109] der Doppelbindung des *iso*-

Propenylrestes installierte die Methylgruppe an C(15) in den Produkten **26a,b** in der gewünschten Konfiguration. Derivatisierung zum konformationell eingeschränkten Carbonat **27** und 1d-NOE-Experimente konnten dies belegen. Abschließend wurde der primäre Alkohol in **26a,b** *O*-alkyliert und der ternäre Alkohol **28a,b** zu den Carbamaten **6a,b** umgesetzt.



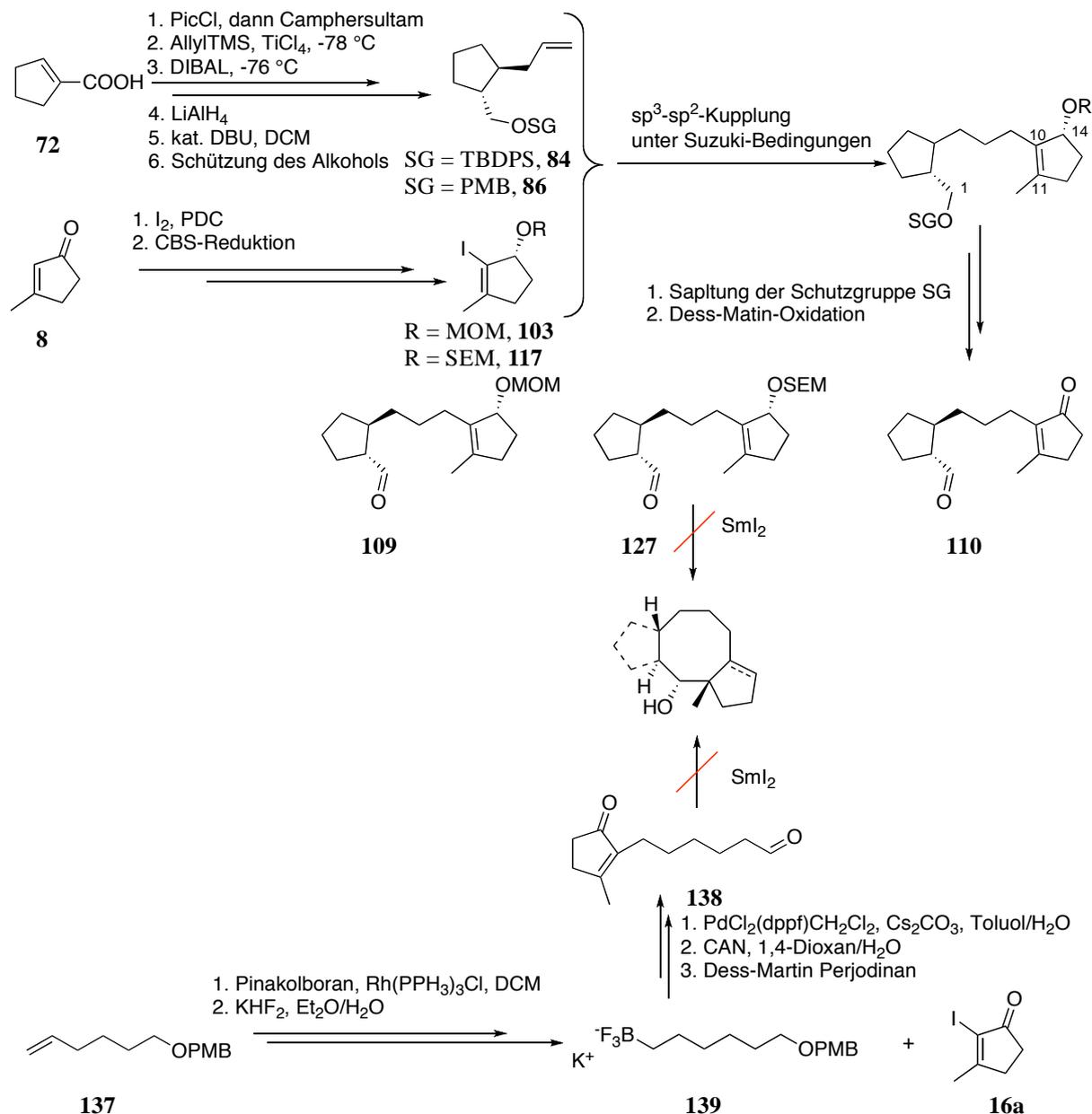
Schema 88: Überblick über die Synthese der Fusicoccin C-Ring-Fragmente **6a,b**

Im Zuge der Synthese des A-Ring-Fragments wurden als Ansätze die „ β -Ketolacton-Route“ und die „Julia-Kocienski-Route“ evaluiert. Zum stereoselektiven Aufbau des Aldehyds **49** zur Julia-Kocienski-Olefinierung wurde eine Auxiliar-kontrollierte Sakurai-Allylierung^[133, 145] zur Darstellung des Bausteins **47** angewandt. Die Stereochemie an C(3) im Produkt **47** wurde per Kristallisation und Röntgenbeugung bestimmt. Nachfolgend wurde das chirale Alkylphenylsulfon **51** aufgebaut und die Olefinierung^[150] unter Verwendung eines Testsubstrats erprobt. Übertragung der besten Reaktionsbedingungen auf den Synthesebaustein **49**, lieferte das gewünschte Olefin in mäßigen Ausbeuten und als 4:1 Gemisch der Isomeren, wobei die Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindung noch aussteht (Schema 89). Prinzipiell scheint demnach bislang die Synthese des A-Ring-Fragments per „Julia-Kocienski-Route“ möglich zu sein. Die Reaktionsbedingungen für die Olefinierung bedürfen allerdings weiterer Optimierung. Alternative Syntheseansätze sind in Kapitel IV5.3 vorgestellt.



Schema 89: Fortschritte in der Synthese des A-Ring-Fragments **5** von Fusicoccin.

Zum Aufbau eines Modellsystems zur Evaluierung einer Samarium(II)-vermittelten Carbonyl-Olefin-Kupplung^[221] wurden verschiedene C-C-Verknüpfungsmethoden sowie die Verwendung diverser Schutzgruppen erprobt. Letztlich wurden drei verschiedene 5-8-5-Modellsysteme erhalten (**109**, **127** und **110** in Schema 90). Der Aufbau eines vereinfachten 5-8-Modellsystems **153** wurde in einer sp^3 - sp^2 -Kupplung unter Suzuki-Bedingungen^[177] und unter Verwendung des Trifluoralkylborats **139** realisiert. Die reduktive Zyklisierung der Modellverbindungen gelang unter verschiedenen Bedingungen nicht (Schema 90). Demnach scheint sich die Carbonyl-Olefin-Kupplung einer Aldehydkomponente mit einem Enon oder nicht-aktivierten Olefin für den Aufbau eines 5-8-5-Ringsystems nicht zu eignen. Es ist zwar nicht auszuschließen, dass die Zyklisierung an einem entsprechenden System zum Aufbau von Fusicoccin aufgrund veränderter elektronischer und sterischer Bedingungen erfolgen könnte, ihr Einsatz als sehr später Schlüsselschritt in der Totalsynthese wäre aber mit einem großen Risiko verbunden. Alternative Ansätze zum Aufbau von Fusicoccin bzw. 5-8-5-Ringsystemen werden in Kapitel IV8 diskutiert.

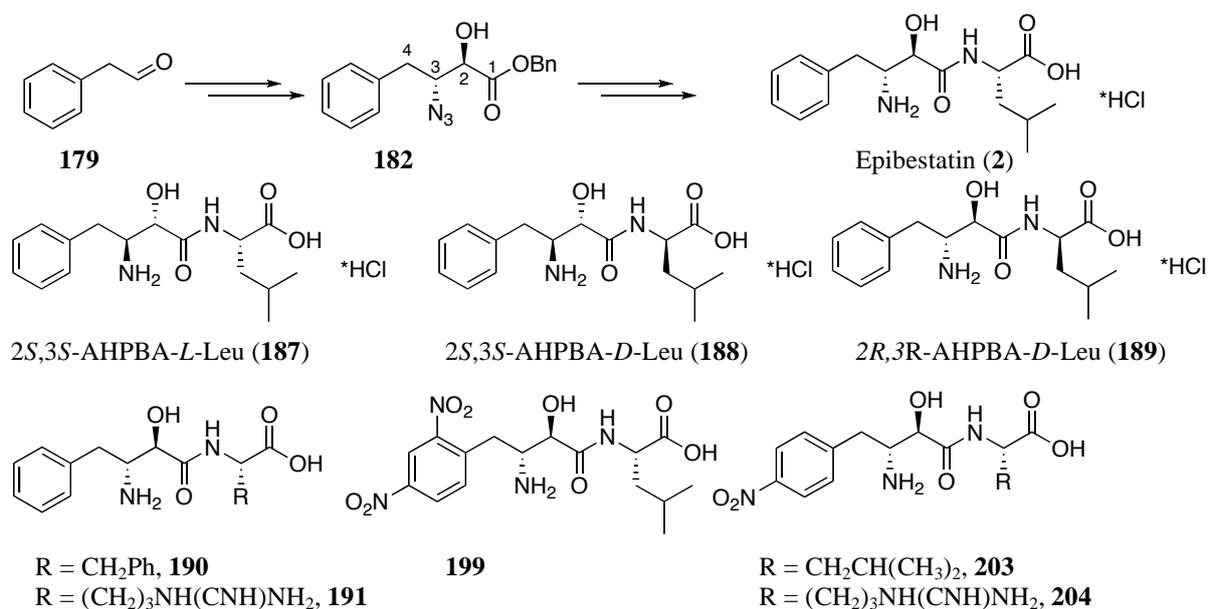


Schema 90: Modellsysteme zur Evaluierung der Carbonyl-Olefin-Kupplung.

2. Synthese von Epibestatin, -derivaten, Pyrrolidonen und Pyrazolen zur Stabilisierung des 14-3-3/PMA2-Komplexes

Die enantioselektiven Synthesen von Epibestatin (**2**)^[201] und dessen Stereoisomeren konnten ausgehend von Phenylacetaldehyd (**179**) in 7 Stufen erfolgreich etabliert werden. Es wurden Epibestatin-derivate dargestellt, die sich durch das Nitrierungsmuster des Phenylrings der nicht-natürlichen Aminosäure AHPBA (**9**) und durch eine Verknüpfung zu verschiedenen Aminosäuren unterscheiden (Schema 91). Die Synthese von Hybridverbindungen zur Ver-

knüpfung der Bindungsstellen des Epibestatin und des Pyrrolidons **3**^[32] im ternären Komplex wurde ebenfalls erfolgreich bewerkstelligt (Abbildung 38). Allerdings konnte für keine dieser Verbindungen die gewünschte Stabilisierung des 14-3-3/PMA2-Komplexes in Oberflächenplasmonresonanz-Untersuchungen nachgewiesen werden.



Schema 91: Synthese von Epibestatin und Derivaten.

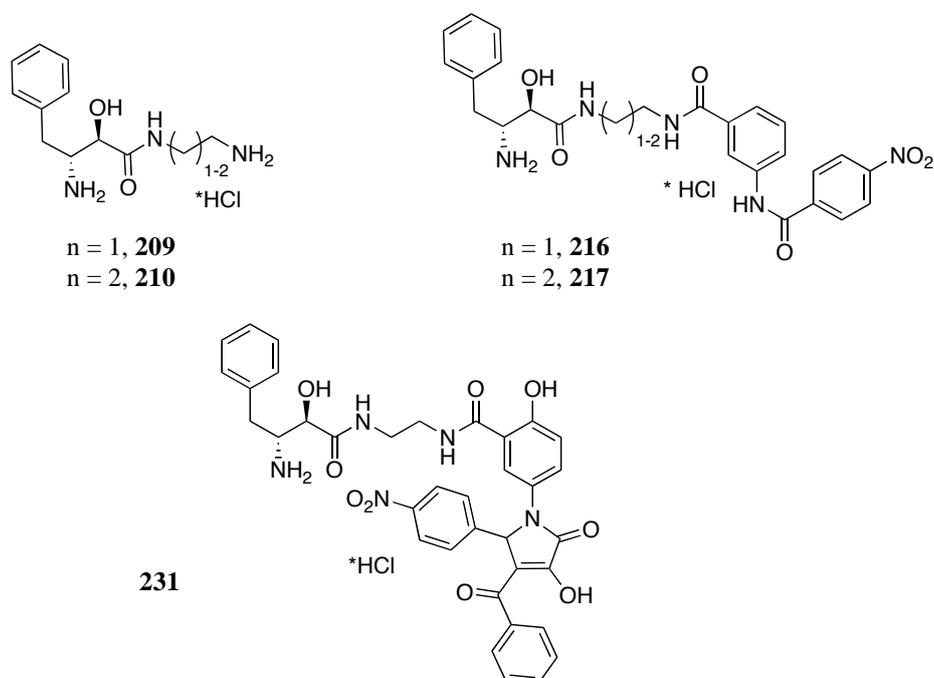


Abbildung 38: Hybridverbindungen zur Verknüpfung der Epibestatin- und der Pyrrolidon-Bindungsstelle im ternären Komplex.

Eine aus 32 verschiedenen substituierten Pyrrolidonen und 12 verschiedenen substituierten Pyrazolen bestehende Substanzsammlung wurde synthetisiert. In den bisher durchgeführten Oberflächenplasmonresonanz-Untersuchungen zeigten 11 Derivate eine Stabilisierung des 14-3-3/PMA2 Komplexes (Abbildung 39), davon 6 Pyrrolidone und 5 Pyrazole. Damit wurden Pyrazole als neue Substanzklasse identifiziert, die in der Lage ist eine solche Wechselwirkung zu stabilisieren. Zwei der insgesamt 5 aktiven Pyrazole zeigten im Vergleich zum Pyrrolidon **3** einen leicht verbesserten EC₅₀-Wert. Vor allem mit der Einführung eines Tetrazols gelang es, die Dissoziation des ternären Komplexes zu verlangsamen. Aufbauend auf der Analyse der Kristallstruktur des Proteinkomplexes T14-3e/CT52 in Gegenwart des Pyrazol **268** wurden verschiedene Amine mit der Carbonsäurefunktion als Rest R³ im Pyrazol **268** kondensiert. Mit der bisherigen Untersuchung des Amids **272** hinsichtlich seines stabilisierenden Effektes konnte gezeigt werden, dass die räumliche Ausdehnung des Substituenten R³ in Richtung der Epibestatinbindungsstelle eine Möglichkeit zur Darstellung verbesserter Verbindungen zur Stabilisierung des 14-3-3/CT52-Komplexes zu sein scheint.

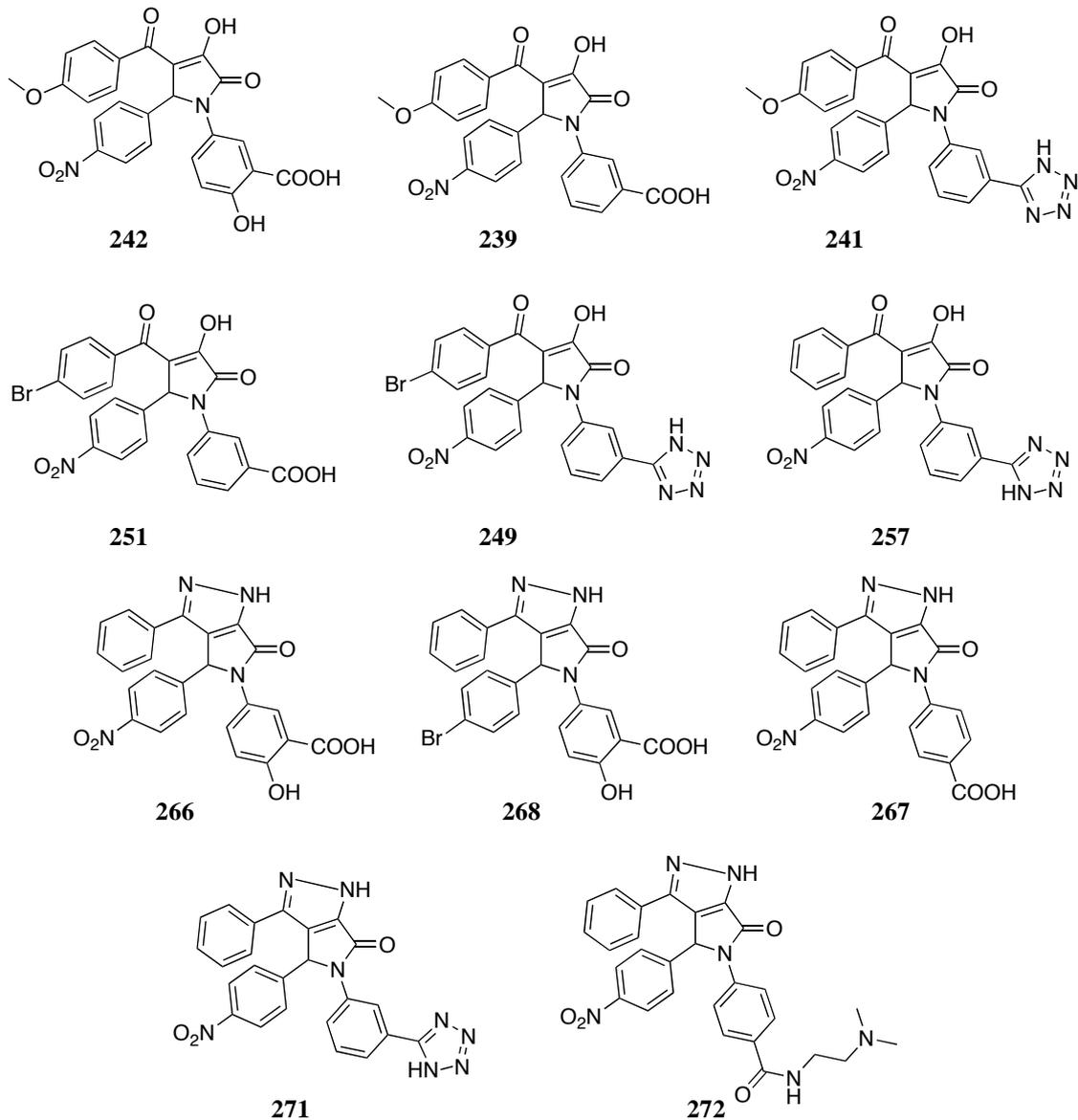


Abbildung 39: Im Rahmen dieser Arbeit dargestellte Pyrrolidone und Pyrazole, die einen stabilisierenden Effekt auf den 14-3-3/PMA2-Komplex ausüben.

VII Experimenteller Teil

1. Arbeitsgeräte und Methoden

Reagenzien, Lösungsmittel und Edukte wurden käuflich von *Aldrich*, *ABCR* oder *Acros* erworben. Soweit nicht anders vermerkt wurden alle Reaktionen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden käuflich in *anhydrous* Qualität erworben oder zuvor nach Standardmethoden getrocknet: Dichlormethan wurde frisch über CaH_2 und THF über Natrium destilliert.

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf DC-Folien der Firma *Merck* (Kieselgel 60, F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) angefertigt. Als Färbereagenz diente eine Kaliumpermanganatlösung.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden bei 0.1 bis 1.0 bar Überdruck an Flash-Kieselgel der Firma *Sigma Aldrich* (40-65 μm , 230 – 400 mesh) durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden an einem *Büchi 530* Schmelzpunktmessgerät bestimmt und sind unkorrigiert.

Drehwerte wurden an einem Messgerät *Schmidt-Hänsch* Polatronic HH8 bei einer Probenkonzentration c in g/mL bestimmt.

NMR-Spektren (^1H -, ^{13}C - breitbandenkoppelt und ^{31}P -Spektren) wurden an Geräten der Firma *Bruker* AMX 400, 500 oder 600 MHz bzw. der Firma *Varian* Mercury 400 MHz bei 400, 500 bzw. 600 MHz aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS) unter Verwendung der Lösungsmittelsignale als interne Standards angegeben. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform ($\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm), Deuteriooxid ($\delta(\text{D}_2\text{O}) = 4.79$ ppm), Hexadeuterodimethylsulfoxid ($\delta(\text{DMSO}) = 2.50$ ppm) und Tetra-deuteromethanol ($\delta(\text{MeOD}) = 3.31$ ppm) verwendet. Die durch Integration ermittelte Protonenzahl, Signalmultiplizitäten und Kopplungskonstanten J in Hertz sind in Klammern angegeben. Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet: (s) Singulett, (d) Doublett, (t) Triplett, (q) Quartett und (m) Multipllett. Soweit nicht anderes vermerkt, wurden alle Spektren bei 298 K aufgenommen. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale erfolgte, sofern erforderlich, durch 2D-Experimente (gCOSY, TOCSY, gHSQC, gHMBC).

Infrarotspektren IR-Spektren wurden an einem Tensor 27 FT-IR Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen (ATR).

Gekoppelte Gaschromatographie-Massenspektren (GC/MS) wurden an einer Anlage der Firma *Hewlett Packhard HP 6890 Series* aufgenommen. Als Massendetektor diente ein Mass Selective Detector HP 5973 und als analytische Säule eine DB-5MS (25.0 m, 0.20 mm ID, Film 0.33 μm) der Firma *J&W Scientific*.

	Gradient	Temperatur	Zeit
Methode 1	- 40 °C/min	50 °C 300 °C	für 2 min für 5.75 min
Methode 2	- 40 °C/min	100 °C 300 °C	für 1 min für 5.00 min

Gaschromatographie an chiraler Phase wurde an einer Anlage der Firma *Agilent 6890N* ausgestattet mit einer Lipodex-E Säule aufgenommen. Folgende Methoden wurden dabei verwendet:

	Gradient	Temperatur	Zeit
Methode 1	- 1.0 °C/min 1.0 °C/min 1.0 °C/min	80 °C 120 °C 150 °C 200 °C	für 1.0 min für 20 min für 20 min
Methode 2	- 2.0 °C/min 2.0 °C/min	80 °C 120 °C 200 °C	für 1.0 min für 80.0 min
Methode 3	- 3.0 °C/min 3.0 °C/min	80 °C 150 °C 200 °C	für 1.0 min für 6.0 min
Methode 4	- 2.0 °C/min 2.0 °C/min	80 °C 150 °C 200 °C	für 1.0 min für 6.0 min
Methode 5	- 2.0 °C/min 2.0 °C/min	100 °C 120 °C 200 °C	für 1.0 min für 60 min

Gekoppelte Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS) wurde an einer Anlage *Agilent Series 1100-System* der Firma *Hewlett Packard* mit einer CC 250/4 Nucleosil 120-5 C4 Säule bzw. C18 der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt. Als ESI-Massenspektrometer wurde ein LCQ Advantage MAX der Firma *Finnigan* verwendet.

Analytische RP-HPLC wurde an einer Anlage der Firma *Hewlett Packard Series 1100* durchgeführt. Folgende Methoden und analytische Säulen wurden verwendet:

	Säule	Flussrate [mL/min]	Gradient	Eluenten
Methode 1	Machery Nagel CC 125/4 Nucleodur C18 Gravity, 3 µm	0.5	für 50 min A/B 25:75, dann in 20 min zu 100:0	A: Methanol B: Wasser
Methode 2	Machery Nagel CC 125/4 Nucleodur C18 Gravity, 3 µm	0.5	Für 2 min A/B 20:80, dann in 40 min zu 100:0	A: Acetonitril B: Wasser + 0.1% TFA

Analytische HPLC an chiraler Phase wurde zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen eingesetzt. Verwendet wurde ein HPLC System 1100 der Firma *Agilent*. Als analytische Säule wurde eine Chiralpeak IA-column der Firma *Daicel Chemical Industries* verwendet. Folgende Methoden wurden angewendet:

	Flussrate [mL/min]	Gradient A:B	Eluenten
Methode 1	0.5 mL/min	Isokratisch A:B 60:40	A: CH ₂ Cl ₂ /EtOH (100:2) B: <i>n</i> -Hexan
Methode 2	0.5 mL/min	Isokratisch A:B 90:10	A: <i>n</i> -Hexan B: DCM
Methode 3	0.5 mL/min	Isokratisch A:B:C 55:5:40	A: <i>n</i> -Hexan B: EtOH/TFA 100:3 C: DCM/EtOH 1000:2

Hochaufgelöste Massenspektren wurden an einem JEOL SX-102A Spektrometer gemessen, entweder mittels ESI (Elektronen Spray Ionisierung) oder CI (chemische Ionisation) an einem Accela/LTQOrbitrap (LC/ESI) System oder mittels Elektronenstoß Ionisierung (EI) an TRACE GC Ultra/DFS (GC/EI) Geräten der Firma *Thermo Scientific* bestimmt.

MS-gekoppelte, präparative HPLC wurde an einer Anlage der Firma *Agilent* Systeme der Serie 1100/LC/MSD VL (ESI) unter Verwendung von Säulen der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt. Als Vorsäule wurde eine CC Nucleodur C18 Gravity 5µm und als Hauptsäule

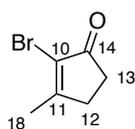
eine CC Nukleodur C18 Gravity 5 μ m bei einer Flussrate von 20.0 mL/min verwendet. Eluiert wurde isokratisch mit 75:25 Wasser/Acetonitril.

Präparative HPLC an chiraler Phase wurde an einer Anlage Ultimate 1000 der Firma *Dionex* durchgeführt unter Verwendung einer Chiral Pak IC Säule (1 cm x 25 cm) der Firma *Dai- cel Chemical Industries*. Eluiert wurde isokratisch 1:1 A(*n*-Hexan):B(1000 DCM/102 EtOH/3 TFA) bei einer Flussrate von 15.0 mL/min. Detektiert wurde bei 254 nm und 366 nm.

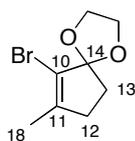
2. Versuche zu Kapitel IV4.2

Die Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffsignale in den NMR-Spektren erfolgt anhand der Nummerierung des Fusicocin-Gerüsts analog zur Abbildung 2.

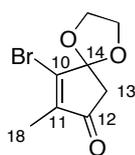
VII.2.1.1 2-Brom-3-methyl-2-zyklopentenon (**16a**)^[111]



Zu einer Lösung von 6.40 g 3-Methyl-2-zyklopentenon (66.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in 70.0 mL DCM wurde eine Lösung von 3.70 mL Brom (73.2 mmol, 1.10 Äquiv.) in 60.0 mL DCM innerhalb von 45 Minuten unter Argon getropft. Dabei wurde die Temperatur unter 5 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur bis nahezu zur vollständigen Entfärbung gerührt (2 Stunden). Bei 5 °C wurden langsam 13.7 mL Triethylamin (98.6 mmol, 1.35 Äquiv.) zum Gemisch getropft und es wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. 30.0 mL 1.00 M Salzsäure wurden vorsichtig zum schwarzen Reaktionsgemisch gegeben und es wurde 30 Minuten lang gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum wurde das Lösungsmittel entfernt. Fraktionierte Vakuumdestillation des Rückstandes (S_p = 70 - 75 °C, 0.7 - 1.2 mbar) lieferte 5.30 g des gewünschten Produktes als leicht gelbliches Wachs. Nach Umkristallisation aus Pentan wurden 3.70 g 2-Brom-3-methyl-2-zyklopentenon (20.9 mmol, 33%) als farblose Kristalle erhalten: R_f = 0.35 (Zyklohexan/EtOAc 7:3), Schmp. = 53.5 °C^[111], ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.67 – 2.65 (m, 2H, H-13), 2.57 – 2.53 (m, 2H, H-12), 2.81 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.5 (C_q, C14), 173.4 (C_q, C11), 123.4 (C_q, C10), 33.5 (CH₂, C13), 32.4 (CH₂, C12), 19.1 (CH₃, C18). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₆H₇OBr 173.9675, gef. 173.9674; ber. für: C₆H₇O⁸¹Br: 175.9654, gef. 175.9654.

VII.2.1.2 6-Brom-7-methyl-1,4-oxaspiro[4.4]non-6-en (**17a**)^[111]

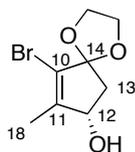
Zu einer Lösung von 21.7 g 2-Brom-3-methyl-2-zyklopentenon (124.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in 73.4 mL Triethylorthoformat (435 mmol, 3.50 Äquiv.) wurden 48.5 mL Ethylenglycol (870 mmol, 7.00 Äquiv.) und 237 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.24 mmol, 0.01 Äquiv.) unter Schutzgas gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde, bis kein Ausgangsmaterial mehr per GC/MS detektiert werden konnte, bei Raumtemperatur gerührt (15 Stunden). 2.00 M wässrige Natronlauge wurde zum Reaktionsgemisch gegeben und es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Fraktionierte Vakuumdestillation des Rückstandes über K₂CO₃ (S_p = 60 - 65 °C, 0.7 - 0.9 mbar, Achtung Zersetzung oberhalb von 90 °C Ölbadtemperatur) lieferte 21.5 mg des gewünschten Produktes (97.9 mmol, 79%) als farbloses Wachs: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)^[111] δ 4.18 (m, 2H, CH₂-Ketal), 3.98 (m, 2H, CH₂-Ketal), 2.35 (m, 2H, H-12), 2.17 (m, 2H, H-13), 1.80 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (C_q, C11), 141.9 (C_q, C14), 119.3 (C_q, C10), 66.0 (2CH₂-Ketal), 34.7 (CH₂, C13), 33.1 (CH₂, C12), 16.7 (CH₃, C18). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₈H₁₁O₂Br: 217.9937, gef. 217.9928; ber. für: C₈H₁₁O₂⁸¹Br 219.9922, gef. 219.99206.

VII.2.1.3 9-Brom-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-8-en-7-on (**20a**)

Eine Lösung von 11.5 g 6-Brom-7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en (52.3 mmol, 1.00 Äquiv) in 130 mL einer 29%-igen Lösung von TBHP in DCE (523 mmol, 10.0 Äquiv.) wurde mit einigen Kügelchen Molekularsieb (4 Å) und 1.20 g Cr(CO)₆ (5.32 mmol, 0.50 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 40 °C 48 Stunden und anschließend für weitere 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, bis sämtliches Startmaterial laut GC/MS verbraucht war. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abfiltriert und der Filterkuchen gründlich mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und

eingengt. Es wurden 7.10 g eines leicht gelblichen Waxes als gewünschtes Produkt (30.5 mmol, 58%) erhalten, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde. Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Zyklohexan/EtOAc 9:1) einer analytischen Probe lieferte **20a** als reines Produkt: $R_f = 0.42$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3), IR (ATR): 2976 (w), 2956 (w), 2912 (m), 2890 (w), 2845 (w), 1668 (m), 1471 (m), 1440 (m) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 4.29 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 4.09 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 2.78 (s, 2H, H-13), 1.84 (s, 3H, H-18). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 199.4 (C_q , C12), 152.8 (C_q , C14), 145.0 (C_q , C11), 110.5 (C_q , C10), 66.8 (2 CH_2 -Ketal), 47.6 (CH_2 , C13), 10.1 (CH_3 , C18). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$ 231.973, gef. 231.973; ber. für: $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3^{81}\text{Br}$: 233.971, gef. 233.970.

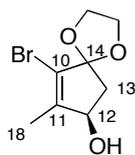
VII.2.1.4 (S)-9-Brom-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-8-en-ol (**21a**)



In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 3.00 mL (R)-2-Methyl-CBS-oxazaborolindin Lösung in THF (1.00 M, 3.05 mmol, 0.10 Äquiv.) vorgelegt und mit 58.0 mL THF verdünnt. Zu dieser Lösung wurden bei 0 °C 5.80 mL Dimethylsulfidboran (60.9 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 7.10 g **20a** (30.4 mmol, 1.00 Äquiv.) gelöst in 30.0 mL THF per Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 3.5 Stunden bei einer Temperatur von 0 °C zum Gemisch getropft. Nach beendeter Zugabe wurden weitere 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt, dann wurde vorsichtig Methanol zum Reaktionsgemisch getropft. Es wurde über Nacht gerührt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Es wurden 9.50 g **21a** als leicht gelbliches Wachs erhalten (quant. Umsatz), das ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde. Eine analytische Probe (50.0 mg) des Rohproduktes wurden an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) aufgereinigt. Es wurden 24.0 mg reines **21a** als farbloses Wachs erhalten: $R_f = 0.11$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -20.9$ (c 0.72, CHCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3 , bei > 99% *ee*). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler GC zu > 99% *ee* (Methode 1) bestimmt: $t_R = 73.5$ min. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 4.53 (s, *br.*, 1H, H-12), 4.19 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 3.98 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 2.62 (dd, $^2J = 14.1$, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H-13), 2.02 (dd, $^2J =$

14.2, $^3J = 3.4$ Hz, 1H, H-13), 1.86 (s, 3H, H-18), 1.75 (s, *br.*, 1H, OH). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 146.3 (C_q , C14), 124.1 (C_q , C11), 115.2 (C_q , C10), 74.5 (CH, C12), 66.3 (CH_2 -Ketal), 65.6 (CH_2 -Ketal), 45.7 (CH_2 , C13), 13.6 (CH_3 , C18). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ 233.9886, gef. 233.9884; ber für: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3^{81}\text{Br}$ 235.9866, gef. 235.9864.

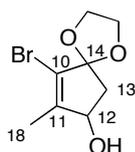
VII.2.1.5 (*R*)-9-Brom-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-8-en-ol (*ent*-21a)



(*S*)-Diphenylprolinol (40.8 mg, 161 μmol , 0.25 Äquiv.) wurde in 13.0 mL THF im Argongegenstrom in einem ausgeheizten Schlenkkolben gelöst und mit 7.20 μL Trimethylboroxin (51.5 μmol , 0.08 Äquiv.) versetzt. Zur Entfernung des entstehenden Wassers aus dem Reaktionsgemisch wurde ein ausgeheizter Tropftrichter mit Druckausgleich und mit aktiviertem Molekularsieb (3 Å) gefüllt und auf den Kolben gesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei 145 °C unter Rückfluss erhitzt. Der Tropftrichter wurde gegen eine Destillationsbrücke ersetzt und das Toluol wurde bis auf etwa 1.0 mL abdestilliert. Der Rückstand wurde zweimal mit 5.0 mL Toluol gewaschen und im Hochvakuum über Nacht getrocknet. Der Rückstand wurde anschließend in 147 μL Toluol unter Argon aufgenommen und mit 1.24 mL absolutiertem THF verdünnt. Unter Eisbadkühlung im Argongegenstrom wurden 122 μL Borandimethylsulfidkomplex (1.29 μmol , 2.00 Äquiv.) zugegeben. Es wurde eine Stunde unter Eisbadkühlung gerührt. Innerhalb von 3.5 Stunden wurde per Spritzenpumpe eine Lösung von 150 mg des Eduktes **20a** (644 μmol , 1.00 Äquiv.) in 620 μL absolutiertem THF zudosiert. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz weitere 30 Minuten bei 5 - 8 °C gerührt. Anschließend wurden vorsichtig bei 0 °C 5.0 mL MeOH zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) wurden 49.2 mg eines farblosen Waxes als gewünschtes Produkt (209 μmol , 33%) erhalten: $R_f = 0.11$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +19.4$ (c 0.07, CHCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3 , bei > 95% *ee*). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler GC (Methode 1) zu > 95% *ee* bestimmt: $t_R = 73.1$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 4.53 (s, *br.*, 1H, H-12), 4.20 - 4.14 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 4.02 - 3.96 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 2.62 (dd, $^2J = 14.1$, $^3J = 7.1$, 1H, H-13), 2.02 (m,

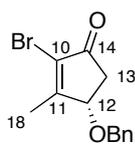
1H, H-12), 1.86 (s, 3H, H-18). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 146.3 (C_q , C14), 124.1 (C_q , C11), 115.2 (C_q , C10), 74.5 (CH, C12), 66.3 (CH_2 -Ketal), 65.6 (CH_2 -Ketal), 45.7 (CH_2 , C13), 13.6 (CH_3 , C18). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$: 233.9886, gef. 233.9884.

VII.2.1.6 9-Brom-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-8-en-ol (*rac*-21a)



In einem ausgeheizten Zweihalskolben wurde im Argongegenstrom zu einer Suspension von 4.07 mg LiAlH_4 (107 μmol , 0.50 Äquiv.) in 1.00 mL Diethylether unter Eisbadkühlung eine Lösung von 50.0 mg des Eduktes **20a** in 1.00 mL Diethylether getropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt, bis kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war (GC/MS). Das Gemisch wurde vorsichtig nacheinander mit 0.4 mL Wasser, 0.8 mL 2.00 M Natronlauge und 0.4 mL Wasser versetzt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Es wurden 31.8 mg des gewünschten Produktes (135 μmol , 63%) als Rohprodukt erhalten: $R_f = 0.11$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). GC an chiraler Phase (Methode 1): $t_R = 73.1$ min, $t_R = 73.5$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 4.54 (s, *br.*, 1H, H-12), 4.20 - 4.17 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 4.03 - 3.96 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 2.62 (dd, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.2$, 1H, H-13), 2.02 (dd, $^2J = 14.2$, $^3J = 3.4$, 1H, H-12), 1.86 (s, 3H, H-18). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 146.3 (C_q , C14), 124.1 (C_q , C11), 115.2 (C_q , C10), 74.5 (CH, C12), 66.3 (CH_2 -Ketal), 66.0 (CH_2 -Ketal), 45.7 (CH_2 , C13), 13.6 (CH_3 , C18). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$: 233.9886, gef. 233.9889.

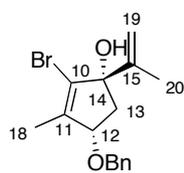
VII.2.1.7 (*S*)-4-(Benzyloxy)-2-brom-3-methylzyklopent-2-enon (**14a**)



In einem ausgeheizten Zweihalskolben wurde im Argongegenstrom zu einer Suspension von 3.20 g NaH (60%, 80.7 mmol, 2.00 Äquiv.) in 150 mL absolutiertem THF eine Lösung von 9.50 g **21a** (40.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in 100 mL THF innerhalb von 30 Minuten bei 0 °C getropft. Das Gemisch wurde 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 19.8 mL HMPA (161 mmol, 4.00 Äquiv.) und 9.60 mL Benzylbromid (80.7

ßend mit 19.8 mL HMPA (161 mmol, 4.00 Äquiv.) und 9.60 mL Benzylbromid (80.7 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eisbadkühlung wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Es wurden 25.0 g (*S*)-8-(Benzyloxy)-6-brom-7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en (quant. Umsatz) als Rohprodukt erhalten: $R_f = 0.58$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). Dieses wurden ohne weitere Aufreinigung in 160 mL Aceton/Wasser 25:1 bei Raumtemperatur gelöst und mit einer Spatelspitze *p*TsOH versetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt bis kein Ausgangsmaterial mehr per GC/MS detektiert werden konnte (20 h bei Raumtemperatur, 4 h bei 40 °C). Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) wurden 4.40 g des gewünschten Produktes (15.5 mmol, 30% über die letzten 4 Stufen) als gelbes, zähflüssiges Öl erhalten: $R_f = 0.52$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +46.4$ (c 1.13, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.31 (m, 5H, H_{arom}), 4.67 (d, ² $J = 11.6$, 1H, CH₂Ph), 4.58 - 4.55 (m, 2H, CH₂Ph, H-12), 2.81 (dd, ² $J = 18.1$, ³ $J = 5.9$, 1H, H-13), 2.50 (dd, ² $J = 18.1$, ³ $J = 1.6$, 1H, H-13), 2.19 (s, 3H, H-18). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.3 (C_q, C14), 171.0 (C_q, C11), 137.2 (C_q, Ph), 128.8 (2CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 126.0 (C_q, C10), 77.6 (CH, C12), 72.2 (CH₂ CH₂Ph), 40.8 (CH₂, C13), 16.3 (CH₃, C18). HRMS (CI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₃H₁₄O₂Br 281.0172, gef. 281.0161; ber. für: C₁₃H₁₄O₂⁸¹Br 283.0151, gef. 283.0142.

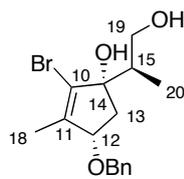
VII.2.1.8 (1*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-brom-3-methyl-1-(prop-1-en-2-yl)zyklopent-2-enol (**13a**)



CeCl₃·7H₂O (1.00 g, 267 μ mol) wurde zu einem feinen Pulver gemörsert und in einen Schlenkkolben überführt. Im Hochvakuum (0.6 - 0.8 mbar) wurde das Pulver schrittweise auf 140 °C erwärmt (30 Minuten bei 100 °C, 30 Minuten bei 120 °C) und eine Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Der heiße Kolben wurde mit Argon belüftet und ein getrocknetes Magnetührstäbchen wurde zum Pulver gegeben. Unter Rühren wurde das Cerchlorid

im Hochvakuum eine weitere Stunde auf 140 °C erhitzt. Der heiße Kolben wurde mit Argon belüftet, im Eisbad abgekühlt und das getrocknete CeCl_3 in 10.0 mL absolutiertem THF suspendiert. Die für die Reaktion benötigte Menge der wasserfreien CeCl_3 -Suspension (2.63 mL, 0.10 g/mL, 1.07 mmol) wurde unter Argon in einem zweiten ausgeheizten Schlenkkolben überführt. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung von 100 mg des Eduktes **14a** (356 μmol , 1.00 Äquiv.) in 5.00 mL THF getropft. Das Gemisch wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend innerhalb von 20 Minuten mit 2.10 mL *iso*-Propenylmagnesiumbromid in THF (0.50 M, 1.07 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt bis kein Ausgangsmaterial mehr per GC/MS und DC detektierbar war (20 Minuten). Unter Eisbadkühlung wurde das Gemisch vorsichtig mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) lieferte 90.1 mg des gewünschten Produktes (279 μmol , 78%) als leicht gelbliches Öl: $R_f = 0.45$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -19.1$ (c 1.12, CHCl_3 bei > 80% *dr*). Der Diastereomerenüberschuss wurde anhand des Protonenspektrums bestimmt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 -7.34 (m, 4H_{arom}), 7.30 (m, 1H, H_{arom}), 5.15 (td, $^4J = 0.76$, $^2J = 1.50$, 1.49, 1H, H-19), 4.96 (m, 1H, H-19), 4.59 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 4.51 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 4.34 (m, 1H, H-12), 2.61 (dd, $^2J = 13.9$, $^3J = 7.2$, 1H, H-13), 2.26 (s, *br.*, 1H, OH), 2.09 (dd, $^2J = 14.0$, $^3J = 4.1$, 1H, H-13), 1.87 (d, $^4J = 0.8$, 3H, H-18), 1.61 (dd, $^4J = 0.73$, 1.39, 3H, H-20). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.2 (C_q , C15), 142.0 (C_q , C11), 138.3 (C_q , Ph), 128.6 (2CH, Ph), 128.4 (C_q , C10), 127.9 (CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 111.6 (CH_2 , C19), 86.0 (C_q , C14), 82.2 (CH, C12), 70.8 (CH_2Ph), 43.8 (CH_2 , C13), 18.6 (CH_3 , C20), 14.0 (CH_3 , C18). HRMS (CI): m/z $[\text{M-OH}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OBr}$ 305.0536, gef. 305.0535; ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}^{81}\text{Br}$ 307.0515, gef. 307.0516.

VII.2.1.9 (1*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-brom-1-*sec*-butyl-3-methylzyklopent-2-enol (26a)

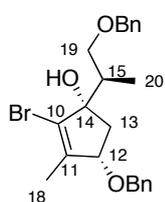


Darstellung von (+)-(Ipc) $_2$ BH: In einem ausgeheizten 100 mL-Dreihalskolben wurden zu einer Lösung von 20.9 mL (+)- α -Pinen (132 mmol, 2.50 Äquiv.) in 15.0 mL absolutiertem THF im Argongegenstrom 5.00 mL Borandimethylsulfid Komplex (52.7 mmol,

1.00 Äquiv.) bei einer Temperatur zwischen 20 und 25 °C getropft (leicht exotherme Reaktion). Beim Zutropfen begann ein weißer Niederschlag auszufallen. Das Zutropfen wurde unterbrochen und der Niederschlag wurde durch Erwärmung auf 55 °C wieder in Lösung gebracht. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 35 °C abgekühlt war, wurde das restliche Boran zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch ohne Rühren 20 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es fiel ein weißer Feststoff aus. Die Suspension wurde zwei Stunden per Eisbad gekühlt, bevor die überstehende Lösung mittels Transferkanüle vom Niederschlag entfernt wurde. Unter Argon wurde der feste Niederschlag aufgebrochen und dreimal mit Pentan gewaschen, wobei die Waschlösung jeweils per Transferkanüle entfernt wurde. Der Niederschlag wurde im Hochvakuum getrocknet und das Produkt (11.8 g, 41.2 mmol, 78%) wurde unter Argon im Eisfach aufbewahrt. In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde zu einer Suspension von 136 mg (+)-(Ipc)₂BH (475 µmol, 2.00 Äquiv.) in 1.00 mL absolutiertem THF im Argongegenstrom eine Lösung von 76.8 mg des Eduktes **13a** (238 µmol, 1.00 Äquiv.) in 500 µL THF bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (2.5 Stunden, per GC/MS) gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Unter Eisbadkühlung wurden vorsichtig 1.40 mL NaOH_{aq} (2.00 M, 2.79 mmol, 10.5 Äquiv.) und 136 µL H₂O₂ (30%, 1.33 mmol, 5.00 Äquiv.) zum Reaktionsgemisch getropft. Das Gemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationserdampfer bei Raumtemperatur (das Produkt ist sehr temperatur- und säureempfindlich) zur Trockne eingedampft. Säulenchromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel (NEt₃, Zylohexan/EtOAc 7:3) lieferte 86.9 mg eines farblosen Öls als gewünschtes Produkt (262 µmol, 91%). Der Diastereomerenüberschuss wurde per *in situ*-Silylierung bestimmt. Dazu wurden 1.00 mg des Produktes in 500 µL *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid gelöst und bei 80 °C 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde dieses Gemisch per GC/MS (Methode 2) analysiert. Es wurden 4 Peaks der gleichen Masse gefunden: t_R (minor) = 6.24, 6.38, 6.53 min; t_R (major) = 6.47 min, anhand derer sich ein Diastereomerenüberschuss von 75% *de* berechnen ließ. $R_f = 0.12$ (Zylohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -10.3$ (*c* 1.15, THF). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ filtriert über basisches Al₂O₃) δ 7.38 – 7.26 (m, 5H_{arom}), 4.58 (d, ²*J* = 11.8, 1H, CH₂Ph), 4.48 (d, ²*J* = 11.8, 1H, CH₂Ph), 4.25 (ddd, ³*J* = 7.0, 4.2, ⁴*J* = 0.7, 1H, H-12), 3.79 (m, 1H, H-19), 3.35 (m, 1H, H-19), 2.81 (s, 1H, OH), 2.59 (dd, ³*J* = 7.0, ²*J* = 14.0, 1H, H-13), 2.14 (m, 1H, H-15), 1.93 (dd, ³*J* = 4.1, ²*J* =

14.0, 1H, H-13), 1.85 (d, $^4J = 0.7$, 3H, H-18), 1.78 (m, 1H, OH), 0.98 (d, $^3J = 7.0$, 3H, H-20). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 142.0 (C_q , C11), 138.2 (C_q , Ph), 128.6 (2CH, Ph), 128.4 (C_q , Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 85.7 (C_q , C14), 81.5 (CH, C12), 71.0 (CH_2Ph), 65.3 (CH_2 , C19), 42.9 (CH, C15), 42.8 (CH_2 , C13), 14.0 (CH_3 , C18), 11.7 (CH_3 , C20) HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{BrNa}$ 363.0566, gef. 363.0566; ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3^{81}\text{BrNa}$ 365.0546, gef. 365.0546.

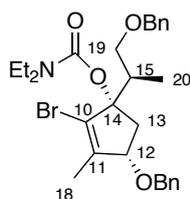
VII.2.1.10 (1*S*,4*S*)-4-Benzyloxy-1-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-2-brom-3-methylzyklopent-2-enol (**28a**)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde zu einer Suspension von 3.60 mg NaH (60%, 90.6 μmol , 1.50 Äquiv.) in 150 μL THF im Argongegenstrom eine Lösung von 20.6 mg des Eduktes **26a** (60.4 μmol , 1.00 Äquiv.) in 150 μL THF bei 0 °C getropft. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang unter Eisbadkühlung gerührt, anschließend wurden 23.2 μL HMPA (133 μmol , 2.20 Äquiv.) und 7.90 μL Benzlbromid (66.4 μL , 1.10 Äquiv.) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt (3 Stunden per DC). Unter Eisbadkühlung wurde Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben und es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Zyklohexan/EtOAc 9:1), lieferte zwei Fraktionen leicht gelblicher Öle. Fraktion 1: 13.5 mg des gewünschte Produktes mit > 95% *de* per NMR (31.4 μmol , 52%), Fraktion 2: 6.30 mg als Diastereomeregemisch (14.7 μmol , 24%, ca. 55% *de* per NMR). $R_f = 0.46$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -1.62$ (c 0.56, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 7.36 – 7.26 (m, 10 H_{arom}), 4.52 (m, 2H, CH_2Ph), 4.44 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 4.39 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 4.20 (ddd, $^3J = 7.0$, 4.4, $^4J = 1.0$, 1H, H-12), 3.57 (dd, $^2J = 9.5$, $^3J = 6.6$, 1H, H-19), 3.26 (m, 1H, H-19), 2.63 (dd, $^2J = 13.8$, $^3J = 7.1$, 1H, H-13), 2.26 (m, 1H, H-15), 1.91 (dd, $^2J = 13.8$, $^3J = 4.4$, 1H, H-13), 1.81 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-18), 0.99 (d, $^3J = 7.0$, 3H, H-20). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 141.6 (2 C_q , Ph), 138.4 (C_q , C11), 128.6 (2CH, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 128.3 (C_q , C10), 127.8 (6CH, Ph), 85.5 (C_q , C14), 81.5 (CH, C12), 73.5 (CH_2Ph), 72.8 (CH_2 , C19),

70.6 (CH₂Ph), 42.9 (CH₂, C13), 40.9 (CH, C15), 13.9 (CH₃, C18), 12.1 (CH₃, C20). HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ ber. für: C₂₃H₂₇O₃BrNa: 453.1036, gef. 453.1031; ber. für: C₂₃H₂₇O₃⁸¹BrNa 455.1015, gef. 455.1010.

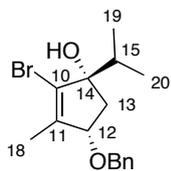
VII.2.1.11 (1*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-1-((*R*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-2-brom-3-methylzyklopent-2-enyl diethylcarbammat (**6a**)



Zu einer Lösung von 13.7 mg des Edukts **28a** (31.8 μ mol, 1.00 Äquiv.) in 400 μ L THF wurde unter Argon eine Spatelspitze Natriumhydrid (ölfrei, gewaschen mit Pentan mind. 90%, mind. 3.00 mg, 63.5 μ mol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Die resultierende Suspension wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde ein kleines Plättchen 4-DMAP und 44.0 μ L Diethylcarbamoylchlorid (318 μ mol, 10.0 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch färbte sich von gelb zu violett. Es wurde über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben und es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und zur Trockne eingedampft. Säulenchromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel (NEt₃, Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 4:1) lieferte 10.6 mg des gewünschten Produktes (20.0 μ mol, 63%) als leicht gelbliches Öl; R_f = 0.52 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ = -0.93 (c 0.48, MeOH, bei 95% *dr*). Der Diastereomerenüberschuss wurde per NMR zu 95% *de* bestimmt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ filtriert über basisches Al₂O₃) δ 7.34 - 7.28 (m, 10H_{arom}), 4.58 (d, ² J = 12.1, 1H, CH₂Ph), 4.50 (d, ² J = 12.1, 1H, CH₂Ph), 4.43 (d, ² J = 12.1, 1H, CH₂Ph), 4.38 (d, ² J = 12.1, 1H, CH₂Ph), 4.27 (ddd, ³ J = 7.2, 5.4, ⁴ J = 1.0, 1H, H-12), 3.43 (dd, ² J = 9.5, ³ J = 3.7, 1H, H-19), 3.31 (dd, ² J = 9.5, ³ J = 7.6, 1H, H-19), 3.28 - 3.15 (m, 4H, 2CH₂-Carbammat), 2.81 (dd, ² J = 13.6, ³ J = 7.2, 1H, H-13), 2.67 - 2.55 (m, 2H, H-15, H-13), 1.83 (d, ⁴ J = 1.0, 3H, H-18), 1.09 (t, ³ J = 7.1, 6H, 2CH₃-Carbammat), 1.05 (d, ³ J = 6.9, 1H, H-20). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃ filtriert über basisches Al₂O₃) δ 154.0 (C_q, CO), 142.4 (C_q, C11), 138.8 (C_q, Ph), 138.6 (C_q, Ph), 128.5 (4CH, Ph), 127.8 (2CH, Ph), 127.7 (2CH, Ph), 127.6 (2C, C_q, CH, Ph), 123.9 (C_q, C10), 91.3 (C_q, C14), 81.7 (CH, C12), 73.1 (CH₂Ph), 71.3 (CH₂, C19), 70.1 (CH₂Ph), 41.6 (2CH₂-Carbammat), 40.5 (CH₂, C13), 40.4 (CH, C15), 13.8 (CH₃-Carbammat), 13.8 (CH₃, C18), 13.7 (CH₃-Carbammat), 12.9 (CH₃, C20). HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ ber. für:

Carbamat), 12.9 (CH₃, C20). HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ ber. für: C₂₈H₃₆O₄NBrNa 552.1720, gef. 552.1715; ber. für: C₂₈H₃₆O₄N⁸¹BrNa 554.1697, gef. 554.1693.

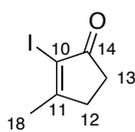
VII.2.1.12 (1*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-brom-1-isopropyl-3-methylzyklopent-2-enol
(24)



Zu 13.2 mL einer analog zur Synthese von **13a** (VII.2.1.8) dargestellten trockenen Cerchlorid Suspension (0.10 g/mL, 5.34 mmol, 1.50 Äquiv.) wurden in einen ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon mit 2.76 mL *iso*-Propylmagnesiumchlorid (2.00 M, 5.34 mmol, 1.50 Äquiv.) bei 0 °C gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde unter Eisbadkühlung gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 1.00 g Bromenon **14a** (3.56 mmol, 1.00 Äquiv.) in 4.00 mL THF innerhalb von 25 Minuten zugetropft. Nach einer Stunde bei 0 °C konnte ein vollständiger Umsatz per GC/MS festgestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt enthält sowohl laut GC/MS als auch laut Protonen-NMR neben dem gewünschten *cis*-Isomer (bezogen auf die beiden Hydroxylgruppen) auch das *trans*-Isomer in einem Verhältnis von 4:1. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) wurden 585 mg des gewünschten Produktes (1.80 mmol, 51%), 181 mg einer Mischfraktion und 131 mg des *trans*-Produktes erhalten (403 μmol, 11%). Die Zuordnung der Fraktionen erfolgte aufgrund von NOE-Experimenten. Insgesamt errechnet sich eine Gesamtausbeute von 81%. Analytik für das *cis*-Isomer: R_f = 0.58 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ = +13.6 (*c* 0.90, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.33 (m, 4H_{arom}), 7.30 (m, 1H_{arom}), 4.60 (d, ²*J* = 11.7, 1H, CH₂Ph), 4.49 (d, ²*J* = 11.7, 1H, CH₂Ph), 4.23 (ddd, ³*J* = 7.2, 3.3, ⁴*J* = 0.8, 1H, H-12), 2.49 (dd, ²*J* = 14.3, ³*J* = 7.2, 1H, H-13), 2.02 (m, 1H, H-15), 1.97 (s, *br.*, 1H, OH), 1.84 (d, ⁴*J* = 0.8, 3H, H-18), 1.82 (m, 1H, H-13), 1.03 (d, ³*J* = 6.8, 3H, H-19), 0.66 (d, ³*J* = 6.8, 3H, H-20). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140.5 (C_q, C11), 138.3 (C_q, Ph), 130.5 (C_q, C14), 128.6 (2CH), 127.9 (3CH), 86.73 (C_q, C10), 82.2 (CH, C12), 70.8 (CH₂Ph), 37.9 (CH, C15), 34.3 (CH₂, C13), 17.6 (CH₃, C19/20), 16.4 (CH₃, C19/20), 13.9 (CH₃, C18). HRMS (CI): m/z [M - OH]⁺ ber. für: C₁₆H₁₀OBr 307.0692, gef. 307.0699; ber. für: C₁₆H₁₀O⁸¹Br 309.0672, gef.

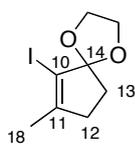
309.0684. Analytik für das *trans*-Isomer: $R_f = 0.57$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -15.8$ (c 0.24, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 - 1.34 (m, 4H_{arom}), 1.29 (m, 1H_{arom}), 4.62 (d, $^2J = 11.8$, CH_2Ph), 4.52 - 4.47 (m, 2H, CH_2Ph , H-12), 2.16 (dd, $^2J = 14.1$, $^3J = 7.3$, 1H, H-13), 2.00 - 1.94 (m, 2H, H-13, H-15), 1.82 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-18), 1.68 (s, *br.*, 1H, OH), 1.00 (d, $^3J = 6.8$, 3H, H-19), 0.82 (d, $^3J = 6.8$, 3H, H-20). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 141.8 (C_q , C11), 138.4 (C_q , Ph), 129.3 (C_q , C14), 128.6 (2CH), 127.9 (CH), 127.8 (2CH), 87.6 (C_q , C10), 82.3 (CH, C13), 71.4 (CH_2Ph), 37.1 (CH_2 , C13), 35.2 (CH, C15), 18.4 (CH_3 , C19), 16.3 (CH_3 , C20), 14.0 (CH_3 , C18). HRMS (CI): m/z $[\text{M} - \text{OH}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{OBr}$ 307.0692, gef. 307.0689; ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}^{81}\text{Br}$ 309.0672, gef. 309.0671.

VII.2.1.13 2-Jod-3-methylzyklopent-2-enon (**16b**)^[112]



Zu einer Lösung von 3.40 mL 3-Methylzyklopenten-2-on (33.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in 216 mL frisch destilliertem DCM wurden bei Raumtemperatur unter Argon 12.7 g Jod (49.9 mmol, 1.50 Äquiv.) und 3.80 g Pyridiniumdichromat (10.0 mmol, 0.30 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt bis kein Ausgangsmaterial mehr per GC/MS detektiert werden konnte (48 Stunden). Das Gemisch wurde filtriert und der Rückstand sorgfältig mit DCM gewaschen. Zum Filtrat wurde 1.00 M wässrige HCl-Lösung gegeben, die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) lieferte 6.10 g des gewünschten Produktes (27.4 mmol, 82%) als gelbliches Wachs: $R_f = 0.29$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.75 (m, 2H, H-13), 2.58 (m, 2H, H-12), 2.22 (m, 3H, H-18). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 203.7 (C_q , C14), 179.8 (C_q , C11), 102.8 (C_q , C10), 34.4 (CH_2 , C13), 33.3 (CH_2 , C12), 22.2 (CH_3 , C18). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_6\text{H}_7\text{OI}$ 221.9536, gef. 221.9533.

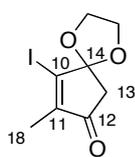
VII.2.1.14 6-Jod-7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en (**17b**)



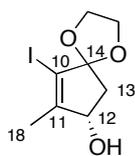
2-Jod-3-methylzyklopent-2-enon (1.00 g, 4.50 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.2.1.2 umgesetzt. Flash-Chromatographie an Aluminiumoxid (pH = 10, Brockmann Akti-

vität 2) lieferte 574 mg des gewünschten Produktes (2.16 mmol, 48%) als leicht gelbliches Öl: $R_f = 0.53$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 4.20 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 3.98 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 2.44 (m, 2H, H-12), 2.18 (m, 2H, H-13), 1.85 (t, $^4J = 0.9$, 3H, H-18). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 151.4 (C_q , C11), 120.0 (C_q , C14), 98.2 (C_q , C10), 65.8 (2 CH_2 -Ketal), 34.6 (CH_2 , C12/13), 34.6 (CH_2 , C12/13), 19.8 (CH_3 , C18). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{I}$ 269.9798, gef. 265.9790.

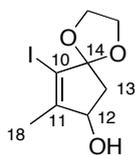
VII.2.1.15 9-Jod-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-8-en-7-on (**20b**)



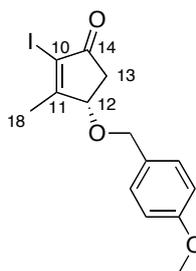
Zu einer Lösung von 574 mg **17b** (2.16 mmol, 1.00 Äquiv.) in 4.60 mL einer 34%-igen TBHP Lösung in Dichlorethan (21.5 mmol, 10.0 Äquiv.) wurden einige Kügelchen Molekularsieb (4Å) und 47.5 mg $\text{Cr}(\text{CO})_6$ (216 μmol , 0.10 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde 22 Stunden bei 40 °C gerührt. GC/MS-Analyse einer Probe zeigte ein Verhältnis von Edukt zu Produkt von ca. 2:1. Es wurden weitere 1.00 mL der TBHP Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben (4.74 mmol, 2.20 Äquiv.) und es wurde weitere 46 Stunden bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Gemisch wurde filtriert und der Rückstand mit EtOAc gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mehrfach über Celite filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Trocknung im Hochvakuum wurden 517 mg als Rohprodukt (30.5 mmol, 58%) als leicht gelbliches Wachs erhalten: $R_f = 0.46$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3), IR (ATR): 2980 (w), 2900 (w), 1706 (w), 1622 (m), 1472 (w) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 4.30 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 4.09 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 2.78 (s, 2H, H-13), 1.87 (s, 3H, H-18). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 199.3 (C_q , C12), 151.7 (C_q , C11), 135.2 (C_q , C14), 111.3 (C_q , C10), 66.6 (2 CH_2 -Ketal), 47.3 (CH_2 , C13), 13.1 (CH_3 , C18). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3\text{I}$ 279.9591, gef. 279.9597.

VII.2.1.16 (*S*)-9-Jod-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-8-en-7-ol (**21b**)

Analog zur Vorschrift VII.2.1.4 wurden 517 mg der Carbonylverbindung **20b** (1.86 mmol, 1.00 Äquiv.) zum chiralen Alkohol reduziert. Es wurden 399 mg des Rohproduktes als leicht gelbliches Öl (1.43 mmol, 77%) erhalten. 90.0 mg des Rohproduktes wurden per Flash-Chromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt₃, Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) gereinigt. Es wurden 52 mg des Produktes als farbloses Wachs erhalten: $R_f = 0.15$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +5.27$ (c 0.64, CHCl₃ filtriert über basisches Al₂O₃ bei > 98% *ee*). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler GC (Methode 2) zu > 98% *ee* bestimmt: t_R (minor) = —, t_R (major) = 107.4 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ filtriert über basisches Al₂O₃) δ 4.57 (s, *br.*, 1H, H-12), 4.20 (m, 2H, CH₂-Ketal), 3.99 (m, 2H, CH₂-Ketal), 2.62 (dd, ²*J* = 13.9, ³*J* = 3.7, 1H, H-13), 1.90 (d, ⁴*J* = 0.9, 3H, H-18). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃ filtriert über basisches Al₂O₃) δ 153.4 (C_q, C11), 116.4 (C_q, C14), 103.6 (C_q, C10), 75.6 (CH, C12), 66.2 (CH₂-Ketal), 65.0 (CH₂-Ketal), 45.4 (CH₂, C13), 16.7 (CH₃, C18). HRMS (EI): m/z ber. für: C₈H₁₁O₃I 281.9747, gef. 281.9748.

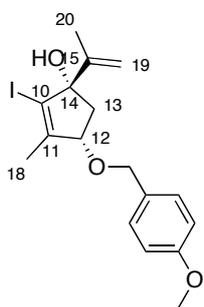
VII.2.1.17 9-Jod-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-8-en-7-ol (*rac*-**21b**)

Die Carbonylverbindung **20b** (50.0 mg, 179 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der Vorschrift VII.2.1.6 zum racemischen Alkohol umgesetzt. Nach Flash-Chromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt₃, Zyklohexan/EtOAc 7:3) wurden 25.0 mg eines leicht gelblichen Öls (88.6 μ mol, 50%) als gewünschtes Produkt erhalten: $R_f = 0.15$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). GC an chiraler Phase (Methode 2): $t_R = 106.6$ min, $t_R = 107.5$ min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ filtriert über basisches Al₂O₃) δ 4.57 (m, 1H, H-12), 4.24 - 4.16 (m, 2H, CH₂-Ketal), 4.05 - 3.93 (m, 2H, CH₂-Ketal), 2.62 (dd, ⁴*J* = 14.0, ³*J* = 7.0, 1H, H-13), 2.03 (dd, ²*J* = 14.0, ³*J* = 3.7, 1H, H-13), 1.91 (d, ⁴*J* = 0.7, 3H, H-18). HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für: C₈H₁₁O₃I 281.9747, gef. 281.9748.

VII.2.1.18 (S)-2-Jod-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylzyklopent-2-enon (**14b**)

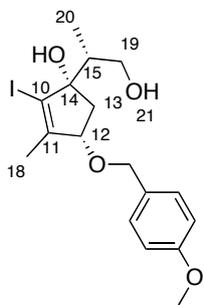
In einem ausgeheizten Zweihalskolben wurde im Argongegenstrom zu einer Suspension von 157 mg NaH (60%, 3.92 mmol, 2.00 Äquiv.) in 10.0 mL THF eine Lösung von 553 mg **21b** (1.96 mmol, 1.00 Äquiv.) in 20.0 mL THF unter Eisbadkühlung getropft. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 1.40 mL HMPA (7.84 mol, 4.00 Äquiv.) und 583 μL *para*-Methoxybenzylbromid (3.92 mmol, 2.00 Äquiv.). Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde vorsichtig Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurden 1.35 g des PMB-geschützten Alkohols als gelbe Flüssigkeit erhalten, die ohne weitere Aufreinigung in 39.0 mL Aceton/Wasser 15:1 gelöst und mit einer Spatelspitze *p*TsOH versetzt wurden. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur konnte per GC/MS ein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) wurden 205 mg der gewünschten Verbindung (573 μmol , > 27% über die letzten vier Stufen) als gelbes Wachs erhalten: $R_f = 0.52$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +39.4$ (c 0.85, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 2H, H_{arom}), 6.90 (m, 2H, H_{arom}), 4.63 - 4.55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, H-12), 4.49 (d, $^2J = 11.3$, 1H, CH_2Ph), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.81 (dd, $^2J = 18.1$, $^3J = 5.9$, 1H, H-13), 2.51 (dd, $^2J = 18.0$, $^3J = 2.2$, 1H, H-13), 2.22 (d, $^4J = 0.4$, 3H, H-18). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 199.2 (C_q , C14), 177.7 (C_q , C11), 129.8 (2CH, Ph), 129.5 (C_q , Ph), 129.3 (C_q , Ph), 114.2 (2CH, Ph), 113.9 (C_q , C19), 79.0 (CH, C12), 71.9 (CH_2Ph), 55.5 (OCH_3), 40.4 (CH_2 , C13), 19.3 (CH_3 , C18). HRMS (EI): m/z [M] $^+$ ber. für: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{I}$ 358.0060, gef. 358.0054.

VII.2.1.19 (1*S*,4*S*)-2-Jod-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methyl-1-(prop-1-en-2-yl)zyklopent-2-enol (**13b**)



Die Carbonylverbindung **14b** (199 mg, 554 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der Vorschrift VII.2.1.8 umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur konnte kein Edukt per GC/MS detektiert werden. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) wurden 193 mg des gewünschten Produktes (483 μmol , 87%) als leicht gelbliches Öl erhalten: $R_f = 0.61$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +13.0$ (c 0.05, CHCl_3). Der Diastereomerenüberschuss wurde anhand des Protonenspektrums zu $> 87\%$ *de* ermittelt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 2H_{arom}), 6.89 (m, 2H_{arom}), 5.14 (dd, $^4J = 0.7, 1.4$, 1H, H-19), 4.97 (p, $^4J = 1.4$, 1H, H-20), 4.51 (d, $^2J = 11.3$, CH_2Ph), 4.44 (d, $^2J = 11.4$, 1H, CH_2Ph), 4.35 (ddq, $^4J = 0.9$, $^3J = 4.3, 7.2$, 1H, H-12), 3.81 (s 3H, OCH_3), 2.64 (dd, $^2J = 13.9$, $^3J = 7.2$, 1H, H-13), 2.20 (s, *br.*, 1H, OH), 2.09 (dd, $^2J = 13.9$, $^3J = 4.3$, 1H, H-13), 1.89 (d, $^4J = 0.9$, 3H, H-18), 1.57 (dd, $^4J = 0.7, 1.4$, 3H, H-20). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.5 (C_q , Ph), 148.6 (C_q , C14), 146.6 (C_q , C11), 130.3 (C_q , Ph), 129.5 (2CH, Ph), 114.0 (C_q , C15), 111.8 (2CH, Ph), 110.6 (C_q , C10), 87.4 (C_q , C15), 83.1 (CH, C12), 70.7 (CH_2Ph), 55.4 (OCH_3), 43.2 (CH_2 , C13), 18.6 (CH_3 , C20), 17.2 (CH_3 , C18). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{INa}$ 423.0428, gef. 423.0425.

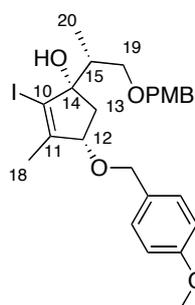
VII.2.1.20 (1*S*,4*S*)-1-((*R*)-1-Hydroxypropan-2-yl)-2-jod-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylzyklopent-2-enol (**26b**)



Gemäß der Arbeitsvorschrift VII.2.1.9 wurden 174 mg des Olefins **13b** (651 μmol , 1.00 Äquiv.) mit 186 mg (+)-(Ipc)₂BH (651 μmol , 1.50 Äquiv.) umgesetzt. Nach 60 Minuten Rühren bei Raumtemperatur konnte per GC/MS noch nicht umgesetztes Edukt de-

tektiert werden. Weitere 124 mg des Borans (434 μmol , 1.00 Äquiv.) wurden zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach einer Reaktionszeit von weiteren 60 Minuten wurde ein vollständiger Umsatz festgestellt. Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Zyklohexan/EtOAc 7:3) lieferte 69.7 mg eines leicht gelblichen Waxes (247 μmol , 38%) als gewünschtes Produkt: $R_f = 0.07$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +13.6$ (c 0.75, MeOH bei 80% *dr*). Der Diastereomerenüberschuss wurde per *in situ*-Silylierung und anschließender GC/MS Messung (Methode 2) bestimmt. Dazu wurde 1.00 mg des Produktes in 500 μL *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid gelöst und bei 80 °C für 30 Minuten gerührt. Eine GC/MS des Gemisches zeigte 4 Peaks gleicher Masse (t_R (minor) = 6.11, 6.24, 6.38 min; t_R (major) = 6.33 min) aus deren Verhältnis sich ein *de* von 80% berechnen ließ. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28 (m, 2H, H_{arom}), 6.89 (m, 2H, H_{arom}), 4.50 (d, $^2J = 11.3$, 1H, CH_2Ph), 4.43 (d, $^2J = 11.3$, 1H, CH_2Ph), 4.27 (ddd, $^3J = 7.3$, 4.8, $^4J = 1.0$, 1H, H-12), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (dd, $^2J = 10.7$, $^3J = 4.0$, 1H, H-19), 3.03 (dd, $^2J = 10.7$, $^3J = 8.3$, 1H, H-19), 2.73 (dd, $^2J = 13.9$, $^3J = 7.4$, 1H, H-13), 1.99 (m, 1H, H-15), 1.83 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-18), 1.73 (dd, $^4J = 13.8$, $^3J = 4.7$, 1H, H-13), 1.09 (d, $^3J = 6.8$, 3H, H-20). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 178.1 (C_q), 148.0 (C_q , C11), 131.7 (C_q), 130.6 (2CH, Ph), 114.8 (2CH, Ph), 112.7 (C_q , C14), 86.4 (C_q , C10), 83.7 (CH, C12), 71.6 (CH_2Ph), 64.1 (CH_2 , C19), 55.7 (OCH_3), 44.0 (CH, C15), 41.1 (CH_2 , C12), 17.1 (CH_3 , C18), 11.6 (CH_3 , C20). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{INa}$ 441.0533, gef. 441.0525.

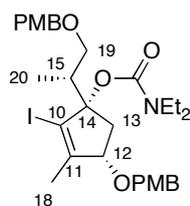
VII.2.1.21 (1*s*,4*S*)-2-Jod-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-((*R*)-(4-methoxybenzyloxy)propan-2-yl)-3-methylzyklopent-2-enol (**28b**)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde zu einer Suspension von 5.80 mg NaH (60%, 146 μmol , 1.25 Äquiv.) in 300 μL THF unter Argon eine Lösung von 48.7 mg des Eduktes **26b** (116 μmol , 1.00 Äquiv.) in 300 μL THF unter Eisbadkühlung getropft und es wurde 20 Minuten gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 28.6 μL HMPA (233 μmol , 2.00 Äquiv.) und 17.3 μL *para*-Methoxybenzylbromid (116 μmol , 1.00 Äquiv.). Es wurde 1.5 Stunden bei 0 °C und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt bis ein vollständiger

Umsatz erreicht war. Unter Kühlung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) lieferte 29.4 mg des gewünschten Produktes (54.6 μmol, 47%) als farbloses Öl: R_f = 0.36 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); [α]_D²⁰ = 3.87 (c 0.31 MeOH bei > 80% dr). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.19 (m, 4H, H_{arom}), 6.88 – 6.85 (m, 4H, H_{arom}), 4.44 (dd, ²J = 11.3, 9.8, 2H, CH₂Ph), 4.36 (d, ²J = 11.4, 1H, CH₂Ph), 4.30 (d, ²J = 11.4, 1H, CH₂Ph), 4.21 (ddd, ³J = 7.0, 4.4, ⁴J = 0.9, 1H, H-12), 3.80 (s, 6H, 2OCH₃), 3.46 (dd, ²J = 9.5, ³J = 5.8, 1H, H-19), 3.15 (dd, ²J = 9.5, ³J = 5.8, 1H, H-19), 2.86 (s, 1H, OH), 2.64 (dd, ²J = 13.8, ³J = 7.1, 1H, H-13), 2.18 (m, 1H, H-15), 1.88 (dd, ²J = 13.8, ³J = 4.4, 1H, H-13), 1.82 (d, ⁴J = 0.8, 3H, H-18), 1.03 (d, ³J = 6.9, 3H, H-20). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (2C_q, Ph), 148.1 (C_q, C11), 130.5 (C_q), 130.3 (C_q), 129.5 (2CH, Ph), 129.5 (2CH, Ph), 114.0 (2CH, Ph), 113.9 (2CH, Ph), 110.3 (C_q, C10), 86.2 (C_q, C14), 82.4 (CH, C12), 73.0 (CH₂, CH₂Ph), 72.1 (CH₂, C19), 70.5 (CH₂, CH₂Ph), 55.4 (2OCH₃), 41.9 (CH₂, C13), 41.5 (CH, C15), 17.3 (CH₃, C18), 12.0 (CH₃, C20). HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ ber. für: C₂₅H₃₁O₅INa 561.1108, gef. 561.1102.

VII.2.1.22 (1*S*,4*S*)-2-Jod-4-(4-methoxybenzyloxy)-1-((*R*)-1-(4-methoxybenzyloxy)propan-2-yl)-3-methylzyklopent-2-enyl diethylcarbammat (**6b**)

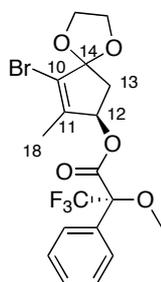


In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde zu einer Suspension von 3.20 mg NaH (60%, 80.0 μmol, 2.00 Äquiv.) in 300 μL THF unter Argon eine Lösung des Eduktes **28b** (21.5 mg, 40.0 μmol, 1.00 Äquiv.) in 300 μL THF bei Raumtemperatur getropft. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt und anschließend mit 4.90 mg 4-DMAP (40.0 μmol, 1.00 Äquiv.) und 52.2 μL Diethylcarbamoylchlorid (399 μmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei 45 °C gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Flash-Chromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel (NEt₃, Zyklohexan/EtOAc 9:1) lieferte 6.30 mg der gewünschten Verbindung (9.90 μmol, 25%) als leicht gelbliches Öl: R_f = 0.41

(Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.32$ (*c* 0.55 MeOH bei > 95% *dr*). Der Diastereomerenüberschuss wurde anhand des Protonenspektrums zu > 95% *de* berechnet. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.18 (m, 4H, H_{arom}), 6.86 – 6.84 (m, 4H, H_{arom}), 4.50 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 4.42 (d, $^2J = 11.8$, CH_2Ph), 4.35 (d, $^2J = 11.6$, 1H, CH_2Ph), 4.30 – 4.26 (m, 2H, CH_2Ph , H-12), 3.80 – 3.80 (m, 6H, 2OCH_3), 3.34 – 3.12 (m, 6H, 2CH_2 -Carbamat, 2H-19), 2.77 (dd, $^2J = 13.3$, $^3J = 7.3$, 1H, H-13), 2.63 (dd, $^2J = 13.3$, $^3J = 5.6$, 1H, H-13), 2.53 – 2.49 (m, 1H, H-15), 1.84 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-18), 1.13 – 1.10 (m, 6H, 2CH_3 -Carbamat), 1.08 (d, $^3J = 6.8$, 3H, H-20). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (2C_q), 153.9 (C_q), 148.8 (C_q , C11), 130.6 (2C_q), 129.4 (2CH, Ph), 129.3 (2CH, Ph), 113.9 (4CH, Ph), 104.4 (C_q , C10), 92.3 (C_q , C14), 82.3 (CH, C12), 72.8 (CH_2 , CH_2Ph), 70.9 (CH_2 , C19), 69.7 (CH_2 , CH_2Ph), 55.4 (2OCH_3), 41.0 (2CH_2 -Carbamat), 39.1 (CH, C15), 17.1 (CH_3 , C18), 14.0 (2CH_3 -Carbamat), 12.8 (CH_3 , C20). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{NINa}$ 660.1793, gef. 660.1789.

VII.2.1.23 Mosher-Ester Analyse des Alkohols *ent*-21a

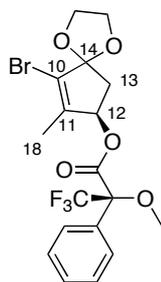
Darstellung des (*S*)-Mosher-Esters (22)



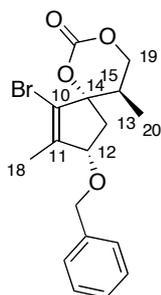
Zu einer Lösung von 15.0 mg des chiralen Alkohols *ent*-21a (63.8 μmol , 1.00 Äquiv.) und 16.4 mg (*S*)-(-)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäure in 1.00 mL frisch destilliertem DCM in einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 40.8 mg DCC (198 μmol , 3.10 Äquiv.) und 24.2 mg 4-DMAP (198 μmol , 3.10 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel (NET_3 , Zyklohexan/EtOAc 9:1) lieferte 18.6 mg des (*S*)-Mosher-Esters (41.2 μmol , 65%) als leicht gelbliches Öl: $R_f = 0.56$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.74$ (*c* 1.27, CHCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3 , bei 85% *ee*); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 7.53 (m, 2H_{arom}), 7.41– 7.40 (m, 3H_{arom}), 5.70 (dd, 1H, $^3J = 6.9$, 3.5, H-12),

4.23 – 4.16 (m, 2H, CH_2 -Ketal), 4.20 (m, 1H, CH_2 -Ketal), 3.96 (m, 1H, CH_2 -Ketal), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 2.81 (dd, 1H, $^4J = 14.4$, $^3J = 7.0$, H-13), 2.16 (dd, 1H, $^4J = 14.4$, $^3J = 3.6$, H-13), 1.66 (s, 3H, H-18) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 166.5 (C_q , CO), 141.5 (C_q , C11), 132.1 (C_q , Ph), 129.9 (CH, Ph), 128.6 (3CH, Ph), 127.3 (CH, Ph), 126.9 (C_q , CF_3), 115.9 (C_q , C10), 78.0 (CH, C12), 66.5 (CH_2 -Ketal), 66.0 (CH_2 -Ketal), 55.4 (OCH_3), 42.8 (CH_2 , C13), 13.5 (C_3 , C18) ppm. HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{BrF}_3$ 450.0290, gef. 450.0280.

Darstellung des (*R*)-Mosher-Esters 23

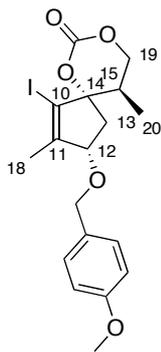


In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde eine Lösung von 5.00 mg des chiralen Alkohols *ent*-**21a** (21.3 μmol , 1.00 Äquiv.) in einem Gemisch aus 330 μL CHCl_3 und 5.30 μL Pyridin (65.9 μmol , 3.10 Äquiv.) unter Argon mit 7.50 μL (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluoromethylphenyllessigsäurechlorid (40.4 μmol , 1.10 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser verstopft und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Zyklohexan/ EtOAc 9:1) wurden 5.00 mg des gewünschten (*R*)-Mosher-esters (11.1 μmol , 52%) als leicht gelbliches Öl erhalten: $R_f = 0.56$ (Zyklohexan/ EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +49.9$ (c 0.39, CHCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3 bei 85% *ee*). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 7.51 (m, 2 H_{arom}), 7.42 – 7.38 (m, 3 H_{arom}), 5.71 (ddd, 1H, $^3J = 7.2$, 4.0, $^4J = 1.0$, H-12), 4.22 – 4.13 (m, 1H, CH_2 -Ketal), 4.03 – 3.91 (m, 1H, CH_2 -Ketal), 3.54 (q, 3H, $^4J = 1.2$, OCH_3), 2.79 (dd, 1H, $^2J = 14.3$, $^3J = 7.2$, H-13), 2.03 (m, 1H, H-13), 1.80 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-18) ppm.

VII.2.1.24 Bestimmung der absoluten Konfiguration an C(15) am Carbonat **27a**

Zu einer Lösung von 27.0 mg des Diols **26a** (79.1 μmol , 1.00 Äquiv.) in 1.00 mL THF wurden unter Argon 191 μL Pyridin (2.37 mmol, 3.00 Äquiv) und 62.4 μL eine 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol (119 μmol , 1.50 Äquiv.) unter Eisbadkühlung gegeben, woraufhin ein weißer Niederschlag ausfiel. Die gleiche Menge Phosgen wurde ein weiteres Mal unter Kühlung zur Suspension gegeben und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Zum Gemisch wurde ges. NaHCO_3 -Lösung gegeben und es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden jeweils einmal mit Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) lieferte 14.7 mg eines leicht gelblichen Öls (40.3 μmol , 51%) als gewünschtes Produkt: : $R_f = 0.3$ (Zyklohexan/EtOAc 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +57.1$ (c 0.30, THF). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.39 – 7.33 (m, 4 H_{arom}), 7.29 (m, 1 H_{arom}), 4.70 (m, H-19), 4.61 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 4.56 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 4.39 (ddq, $^3J = 7.0$, 5.0, $^4J = 0.9$, 1H, H-12), 4.27 (dd, $^2J = 11.3$, $^3J = 5.8$, 1H, H-19), 2.77 (dd, $^2J = 14.0$, $^3J = 6.9$, 1H, H-13), 2.56 (m, 1H, H-15), 2.27 (dd, $^2J = 14.0$, $^3J = 5.0$, 1H, H-13), 1.88 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-18), 0.87 (d, $^3J = 6.9$, 3H, H-20). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.29 (m, 5 H_{arom}), 4.75 (m, 1H, H-19), 4.54 (dd, $^2J = 11.9$, 1H, CH_2Ph), 4.51 (dd, $^2J = 11.9$, 1H, CH_2Ph), 4.29 (m, 1H, H-12), 4.16 (dd, $^2J = 11.3$, $^3J = 5.8$, 1H, H-19), 2.56 (dd, $^2J = 14.0$, $^3J = 6.9$, 1H, H-13), 2.49 – 2.41 (m, 2H, H-15, H-13), 1.89 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-18), 0.84 (d, $^3J = 6.9$, 3H, H-20). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 148.4 (C_q , CO), 147.6 (C_q , Ph), 137.9 (C_q , C11), 128.7 (2CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 127.8 (2CH, Ph), 119.2 (C_q , C10), 93.1 (C_q , C14), 80.1 (CH, C12), 70.7 (CH_2 , CH_2Ph), 69.9 (CH_2 , C19), 46.5 (CH_2 , C13), 35.4 (CH, C15), 14.1 (CH_3 , C18), 10.2 (CH_3 , C20). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Br}$ 367.0540, gef. 367.0541; ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4^{81}\text{Br}$ 369.0519, gef. 369.0519.

(3S,5S,10R)-1-Jod-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,10-dimethyl-6,8-dioxaspiro[4.5]dec-1-en-7-on (27b)



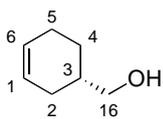
Das Diol **26b** (8.50 mg, 20.3 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog zu **27a** umgesetzt.

Die Reaktion wurde 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Kieselgel wurden 9.40 mg eines leicht gelblichen Öls erhalten, das laut LC/MS noch ca. 20% Edukt enthielt (16.3 μmol , 83%): $R_f = 0.27$ (Zyklohexan/EtOAc 1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.30 - 7.25 (m, 2H, H_{arom}), 6.94 - 6.87 (m, 2H, H_{arom}), 4.86 (m, 1H, H-19), 4.53 (d, $^2J = 11.3$, 1H, CH_2Ph), 4.48 (m, 1H, CH_2Ph), 4.39 (ddd, $^3J = 7.9$, 4.8, $^2J = 2.0$, 1H, H-12), 4.26 (dd, $^2J = 11.4$, $^3J = 5.8$, 1H, H-19), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (dd, $^2J = 10.6$, $^3J = 4.1$, 1H, H-19), 3.03 (dd, $^2J = 10.6$, $^3J = 8.2$, 1H, H-12), 2.74 (dd, $^2J = 13.7$, $^3J = 6.8$, 1H, H-13), 2.65 (m, 1H, H-15), 2.27 (dd, $^2J = 13.7$, $^3J = 5.4$, 1H, H-13), 1.90 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-18), 0.85 (d, $^3J = 6.9$, 3H, H-20). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, MeOD) δ 161.0 (C_q , CO), 155.7 (C_q , Ph), 131.4 (C_q , C11), 130.7 (2CH, Ph), 130.6 (C_q , Ph), 114.9 (2CH, Ph), 96.4 (C_q , C14), 95.6 (C_q , C10), 81.9 (CH, C12), 72.1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{PMB/C19}$), 71.3 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{PMB/C19}$), 55.7 (OCH_3), 44.0 (CH, C15), 41.1 (CH_2 , C13), 17.4 (CH_3 , C18), 10.1 (CH_3 , C20). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{I}$ 445.0506, gef. 445.0502.

3. Versuche zur Synthese des A-Ring-Fragments von Fusicocin (IV5)

3.1 „Ketolacton-Route“ (IV5.1)

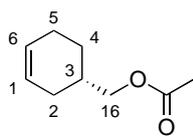
VII.3.1.1 (S)-Zyklohex-3-enylmethanol (**37**)^[222]



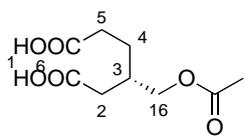
In einem ausgeheizten Dreihalskolben wurden 100 mL Diethylether vorgelegt und im Argongegenstrom portionsweise mit 2.10 g LiAlH_4 (5.4 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Zu dieser Suspension wurde unter Eisbadkühlung innerhalb einer Stunde eine Lösung von 6.60 g des Pantolactons **35** (27.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in 100 mL Diethylether getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 13 Stunden unter Schutzgasatmosphäre gerührt, wobei es sich auf

Raumtemperatur erwärmen durfte. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und vorsichti nacheinander mit 2.10 mL Wasser, 4.20 mL 2.00 M wässriger Natronlauge und nochmals mit 2.10 mL Wasser versetzt. Die Suspension wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, der Niederschlag wurde abgesaugt und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde mit ges. NaCl-Lösung versetzt, die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes per Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 1:1) wurden 2.91 g einer klaren Flüssigkeit (29.4 mmol, 94%) als gewünschtes Produkt erhalten: $R_f = 0.29$ (Zyklohexan/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -100$ (c 3.5, in CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77 - 5.57 (m, 2H, H-1/6), 3.60 - 3.47 (m, 2H, H-16), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 1H, H-3). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₇H₁₃O 113.0961, gef. 113.0957.

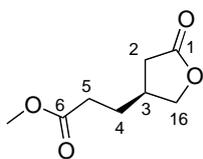
VII.3.1.2 (S)-Zyklohex-3-enylmethyl acetat (**39**)



Zu einer Lösung von 8.80 g des chiralen Alkohols **37** (78.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in 12.8 mL Pyridin (157 mmol, 2.00 Äquiv.) wurden unter Schutzgas 14.7 mL Acetanhydrid (157 mmol, 2.00 Äquiv.) und 95.8 mg 4-DMAP (785 μ mol, 0.01 Äquiv.) gegeben (Achtung: exotherm). Das Gemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (zwei Stunden) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig mit Wasser versetzt. Nach Extraktion mit EtOAc wurden die vereinten organischen Phasen jeweils einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) wurden 11.9 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit (77.4 mmol, 99%) als gewünschtes Produkt erhalten: $R_f = 0.77$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74 - 5.61 (m, 2H, H1/6), 3.97 (d, ³J = 6.7, 2H, H-16), 2.15 - 2.02 (m, 6H, OCOCH₃, H-3, H-5/2), 1.94 (m, 1H, H-2), 1.83 - 1.69 (m, 2H, H-4, H-5), 1.31 (m, 1H, H-4). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (C_q, CO), 127.2 (CH, C1), 125.6 (CH, C6), 68.9 (CH₂, C16), 33.1 (CH, C3), 28.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 24.6 (CH₂), 21.1 (CH₃). HRMS (ESI): m/z [M - H]⁺ ber. für: C₉H₁₅O₂ 155.1067, gef. 155.1061.

VII.3.1.3 (S)-3-(Acetoxymethyl)hexandisäure (**30**)

Zu einer Lösung von 11.5 g des Zyklohexens **39** (74.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in 450 mL eines Gemisches aus Acetonitril/EtOAc/Wasser 2:2:3 wurden im Argongegenstrom bei leichter Eisbadkühlung 63.8 g Natriumperjodat (298 mmol, 4.00 Äquiv.) und 1.03 g RuCl₃-Hydrat (2.98 mmol, 0.04 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten unter Eisbadkühlung und 5 Stunden bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt, wobei sich das Gemisch von schwarz nach gelb färbte. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abfiltriert und gründlich mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und erneut mehrfach über Celite filtriert, um verbliebenes Ruthenium zu entfernen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingengt und lieferte 4.27 g eines leicht violetten Öls (58.9 mmol, 79%) als gewünschtes Produkt: $R_f = 0.77$ (EtOAc + 0.1% AcOH); $[\alpha]_D^{20} = -70.3$ (c 1.23, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (dd, ² $J = 11.4$, ³ $J = 4.9$, 1H, H-16), 4.02 (dd, ² $J = 11.2$, ³ $J = 6.1$, 1H, H-16), 2.52 - 2.42 (m, 3H), 2.37 (dd, ² $J = 16.0$, ³ $J = 7.0$, 1H), 2.28 (dt, ² $J = 12.5$, ³ $J = 6.4$, 1H), 2.06 (s, 3H, OCOCH₃), 1.75 (q, ³ $J = 7.4$, 2H, H-4). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.2 (C_q, COOH), 178.4 (C_q, COOH), 171.3 (C_q, CO), 66.2 (CH₂), 36.3 (CH₂), 34.1 (CH₂), 31.6 (CH), 26.2 (CH₂), 20.9 (CH₃). HRMS (ESI): m/z [M - H]⁻ ber. für: C₉H₁₃O₆ 217.0718, gef. 217.0723.

VII.3.1.4 (S)-Methyl 3-(5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propanoat (**38**)

Versuch 1: Unter Eisbadkühlung wurde Ozon durch eine Lösung von 1.00 g des chiralen Alkohols **37** (8.92 mmol, 1.00 Äquiv.) in 18.0 mL Eisessig und 2.00 Wasser geleitet. Das Gemisch erwärmte sich dabei leicht. Nach 5 Minuten wurde zur Entfernung überschüssigen Ozons Argon durch das Reaktionsgemisch geleitet. Es wurde 30 Minuten bei 10 °C gerührt, dann wurden unter Eisbadkühlung 4.50 mL Peressigsäure (40% in Essigsäure) langsam zugetropft und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Jeweils 1.50 g Kaliumdisulfit und Kaliumacetat wurden zum Ansatz gegeben, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Der getrocknete Rückstand wurde in 20.0 mL Methanol aufgenommen und es wurde 20 Minuten HCl-Gas durch die Lösung geleitet (exotherm! Das HCl-Gas wurde durch Zutropfen von 40.0 mL konzentrierter H₂SO₄ zu einer Suspension von 20.0 g NaCl in 10.0 mL konzentrierter Salzsäure dargestellt). Ausgefallenes wurde abgesaugt, gründlich mit MeOH gewaschen, der Filterkuchen wurde verworfen und das Filtrat wurde abschließend drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach fraktionierter Destillation des Rückstandes (Ölbadtemperatur 200 °C, S_P = 90 °C, 0.5 mbar) wurden 821 mg des gewünschten Produktes (4.77 mmol, 53%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Versuch 2: Die Disäure **30** (12.5 g, 57.3 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde in 270 mL einer 0.50 M methanolischen Natriummethoxydlösung (143 mmol, 2.50 Äquiv.) gelöst und 18 Stunden unter Schutzgas bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde durch die Zugabe eines sauren Ionenaustauschers (Dowex 50 W X 2) angesäuert und anschließend 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ionenaustauscher abfiltriert, gründlich mit MeOH gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde mit konzentrierter, wässriger Salzsäure auf pH = 1 angesäuert und anschließend dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Laut GC/MS enthält der Rückstand neben dem gewünschten Produkt auch das nicht veresterte Lacton, ebenso wie die wässrige Phase. Deshalb wurden beide Phasen getrocknet und die Rückstände in Methanol aufgenommen. Durch die resultierenden Lösungen wurde HCl-Gas geleitet, anschließend wurden sie über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ausgefallenes abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Die Filtrate wurden am Rotationsverdampfer eingengt und per Flash-Chromatographie an basischem Aluminiumoxid (Brockmann Aktivität 2, EtOAc) gereinigt. 4.24 g eines leicht gelblichen Öls (24.6 mmol, 43%) wurden als gewünschtes

Produkt

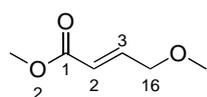
erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +0.54$ (c 1.47, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (dd, ²J = 8.8, ³J = 7.6, 1H, H-16), 3.90 (dd, ²J = 8.9, ³J = 7.1, 1H, H-16), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.65 - 2.53 (m, 2H),

2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.78 (tt, $^2J = 14.0, 6.9, 2H, H-2$). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 176.7 ($C_q, C1$), 172.9 ($C_q, C6$), 72.9 ($CH_2, C16$), 51.9 (OCH_3), 35.1 (CH_2), 34.2 (CH_2), 31.8 (CH_2), 28.0 (CH). HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für: $C_8H_{13}O_4$ 173.0808, gef. 173.0808.

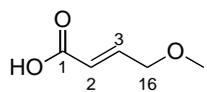
3.2 Die „Julia-Kocienski-Route“ (IV5.2)

VII.3.2.1 (*E*)-Methyl-4-methoxybut-2-enoat (**45**)^[223]



Zu einer Lösung von 110 g Methyl-4-bromcrotonat (522 mmol, 1.00 Äquiv.) in 280 mL Methanol wurden 61.7 g $CaCO_3$ (616 mmol, 1.18 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Wochen bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Unlösliches abfiltriert und gründlich mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt, der Rückstand in DCM aufgenommen und jeweils einmal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Es wurden 68.3 g einer gelblichen Flüssigkeit (522 mmol, quant.), die im Kühlschrank erstarrt, als gewünschtes Produkt erhalten. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (dt, $^3J = 15.8, 4.3, 1H, H-3$), 6.06 (dt, $^3J = 15.8, 2.0, 1H, H-2$), 4.08 (dd, $^3J = 4.3, 2.0, 2H, H-16$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9 ($C_q, C1$), 144.6 ($CH, C3$), 121.0 ($CH, C2$), 71.2 ($CH_2, C16$), 58.8 (OCH_3), 51.7 (OCH_3). HRMS (EI): m/z $[M]^+$ ber. für: $C_6H_{10}O_3$ 130.0624, gef. 130.0623.

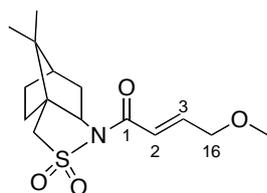
VII.3.2.2 (*E*)-4-Methoxybut-2-en-säure (**46**)^[224]



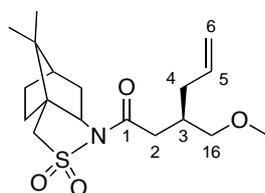
In einem auf 90 °C vorgeheizten Ölbad wurde ein Gemisch aus 25.0 g des Methylesters **45** (192 mmol, 1.00 Äquiv.) in 377 mL wässriger Natronlauge (1.00 M, 377 mmol, 1.96 Äquiv.) für 4 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde unter Eisbadkühlung sofort mit 96.0 mL wässriger Schwefelsäure (4.00 M, 384 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Ammoniumchlorid wurde bis zur Sättigung hinzugegeben, anschließend wurde das Gemisch dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Umkristallisation des Rohproduktes aus Pentan/EtOAc lieferte 17.1 g des gewünschten Produktes (147 mmol, 77%) als farblose Kristalle. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (dt, 3J

= 15.7, 4.2, 1H, H-3), 6.09 (dt, $^3J = 15.7$, $^4J = 2.1$ 1H), 4.12 (dd, $^3J = 4.1$, $^4J = 2.0$, 2H, H-16), 3.41 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (C_q, C1), 147.2 (CH, C3), 120.5 (CH, C2), 71.2 (CH₂, C16), 58.9 (OCH₃). HRMS (ESI): m/z [M - H]⁻ ber. für: C₅H₇O₃ 115.0401, gef. 115.0405.

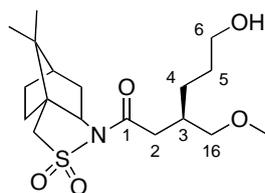
VII.3.2.3 (S)-Enoylcamphersultam (**43**)



Unter Schutzgas wurden 15.7 g der Carbonsäure **46** (135 mmol, 1.00 Äquiv.) in 650 mL THF und 37.6 mL NEt₃ (271 mmol, 2.00 Äquiv.) gelöst und auf -20 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 16.7 mL Pivaloylchlorid (135 mmol, 1.00 Äquiv.) zuge tropft und es wurde zwei Stunden bei -20 °C gerührt. Anschließend wurden 6.32 g LiCl (140 mmol, 1.10 Äquiv.) und 29.2 g (S)-Oppolzer-Auxiliar (Darstellung analog VII.4.1.22, 135 mmol, 1.00 Äquiv.) portionsweise hinzugefügt. Es wurde 13 Stunden gerührt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eisbadkühlung vorsichtig mit 1.00 M wässriger Salzsäure angesäuert, THF wurde am Roationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Umkristallisation des Rückstandes aus Pentan/Et₂O/EtOAc lieferte 15.1 g des gewünschten Produktes **43** (80 mmol, 59%) als weißen Feststoff: R_f = 0.18 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); Schmp. = 140 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (dt, $^3J = 15.2$, 4.4, 1H, H-3), 6.79 (dt, $^3J = 15.2$, $^4J = 2.0$, 1H, H-2), 4.13 (dd, $^3J = 4.4$, $^4J = 2.0$, 2H, H-16), 3.94 (dd, $^3J = 7.5$, 5.1, 1H), 3.48 (q, $^2J = 13.8$, 2H), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.40 (dt, $^2J = 19.2$, $^3J = 10.6$, 2H), 1.17 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 163.9 (C_q, C1), 145.8 (CH, C3), 120.9 (CH, C2), 71.4 (CH₂, C16), 65.3 (CH), 58.8 (OCH₃), 53.3 (CH), 48.7 (C_q), 48.0 (C_q), 44.9 (CH), 38.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 26.7 (CH₂), 21.0 (CH₃), 20.1 (CH₃). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₅H₂₄O₄NS 314.1421, gef. 314.1417.

VII.3.2.4 Sakurai-Allylierung des Camphersultams; (*S*)-Campher-[(*R*)-3-(methoxymethyl)hex-5-ensäure]-sultam (**47**)


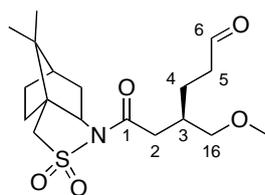
Zu einer Lösung von 1.18 g des Enoylsultams **43** (3.76 mmol, 1.00 Äquiv.) in 76.0 mL frisch destilliertem DCM wurden unter Schutzgas 836 μL TiCl_4 (7.53 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Die Lösung wurde auf $-76\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 2.45 mL Allyltrimethylsilan (15.1 mmol, 4.00 Äquiv.) wurden zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 14 Stunden gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Na_2CO_3 -Lösung versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 4:1) lieferte 533 mg des gewünschten Produktes **47** (1.50 mmol, 40%) als weißen Feststoff: $R_f = 0.56$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -152$ (c 0.84, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.76 (ddt, $^3J = 17.2, 10.2, 7.1$, 1H, H-5), 5.08 - 5.00 (m, 2H, H-6), 3.87 (dd, $^3J = 7.5, 5.1$, 1H), 3.45 (q, $^2J = 13.8$, 2H), 3.35 (dd, $^3J = 9.3, 5.3$, 1H, H-16), 3.29 - 3.20 (m, 4H, OCH_3 , H-16), 2.80 (dd, $^2J = 16.3, ^3J = 7.3$, 1H, H-2), 2.62 (dd, $^2J = 16.3, ^3J = 5.8$, 1H, H-2), 2.43 (dt, $^3J = 12.4, 6.3$, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 4H), 1.93 - 1.83 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.17 (s, 3H, CH_3), 0.97 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (C_q , C1), 136.0 (CH, C5), 117.1 (CH_2 , C6), 75.4 (CH_2 , C16), 65.4 (CH), 59.0 (OCH_3), 53.22 (CH_2), 48.5 (C_q), 47.9 (C_q), 44.9 (CH), 38.6 (CH_2), 37.7 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.2 (CH_2), 33.0 (CH_2), 26.6 (CH_2), 20.9 (CH_3), 20.1 (CH_3). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{NS}$ 355.1812, gef. 355.1812. Durch Kristallisation des Produktes aus Ethanol konnten geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden.

 VII.3.2.5 (*S*)-Campher-[(*R*)-6-hydroxy-3-(methoxymethyl)hexansäure]-sultam (**48**)


In einem ausgeheizten Mehrhalskolben wurden zu einer Lösung von 4.56 g des Olefins **47** (12.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in 182 mL THF unter Schutzgas 28.2 mL 9-

BBN-Lösung in THF (0.50 M, 14.1 mmol, 1.10 Äquiv.) bei 0 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, während es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Unter Eisbadkühlung wurden nacheinander Pufferlösung (pH = 7) und 7.15 mL Wasserstoffperoxidlösung (30%, 76.7 mmol, 6.00 Äquiv.) zum Ansatz gegeben und es wurde anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Et₂O versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Es wurde eine gelbliche Flüssigkeit als Rohprodukt erhalten (6.84 g, quant. Umsatz), die ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₁₈H₃₂O₅NS 374.1996, gef. 374.1997.

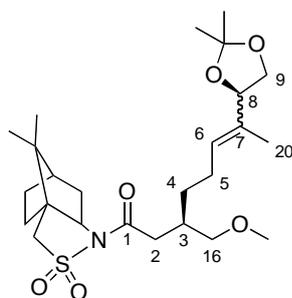
VII.3.2.6 (S)-Campher-[(R)-3-(methoxymethyl)-6-oxohexansäure]-sultam
(49)



Eine Lösung von 147 mg des Alkohols **48** (394 μmol, 1.00 Äquiv.) in 1.70 mL frisch destilliertem DCM wurde unter Schutzgas mit 258 mg Dess-Martin Perjodinan (591 μmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Es wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurden 2.00 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 507 mg Na₂S₂O₃ zum Gemisch gegeben. Nachdem 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen lieferten 123 mg einer gelblichen Flüssigkeit als Rohprodukt. Nach Aufreinigung per Flash-Chromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt₃, Pentan/EtOAc 7:3) wurden 47.8 mg des gewünschten Produktes **49** (129 μmol, 33% über die letzten zwei Stufen) als leicht gelbliches Öl erhalten: *R_f* = 0.10 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); [α]_D²⁰ = +65.7 (*c* 0.53, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (t, ³*J* = 1.6, 1H), 3.9 (dd, ³*J* = 7.4, 5.3, 1H), 3.46 (q, ²*J* = 13.8, 2H), 3.32 (m, 1H, H-16), 3.29 - 3.24 (m, 4H, OCH₃, H-16), 2.82 (dd, ²*J* = 16.5, ³*J* = 6.7, 1H, H-5), 2.62 (dd, ²*J* = 16.5, ³*J* = 6.4, 1H, H-5), 2.48 (td, ³*J* = 7.8, ⁴*J* = 1.4, 2H), 2.33 (dt, ²*J* = 12.3, 6.2, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.16 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.2 (C_q, C6), 171.1 (C_q, C1), 75.2 (CH₂, C16), 65.4 (CH), 59.0 (OCH₃), 53.2 (CH₂), 48.5 (C_q), 47.9 (C_q), 44.9 (CH), 41.5 (CH₂), 38.6 (CH₂), 37.9 (CH₂), 34.8 (CH), 33.0 (CH₂), 26.6 (CH₂), 24.0 (CH₂), 20.9

(CH₃), 20.0 (CH₃). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₈H₃₀O₅NS 372.1839, gef. 372.1840.

VII.3.2.7 (S)-Campher-[(3R)-7-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-(methoxymethyl)oct-6-ensäure]sultam (**50**)

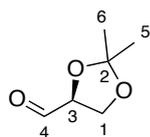


Eine Lösung von 22.93 mg 5-(1-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol **51** (65.9 μmol , 1.02 Äquiv.) in 346 μL DME und 27.4 μL HMPA wurde unter Schutzgas tropfenweise mit einer Lösung von 24.0 mg des Aldehyds **49** (64.6 μmol , 1.00 Äquiv.) in 200 μL DME und 65.9 μL LiHMDS in THF (1.00 M, 65.9 μmol , 1.02 Äquiv.) bei -76 °C versetzt. Die Lösung färbte sich dabei gelb. Es wurde zwei Stunden lang bei -76 °C gerührt, eine DC Probe des Reaktionsgemisches zeigte die Bildung einer neuen Verbindung, allerdings keinen vollständigen Umsatz. Nach insgesamt 3.5 Stunden konnte keine Veränderung des Umsatzes festgestellt werden, der Ansatz wurde auf 0 °C erwärmt und mit 10.0 mL ges. NaCl-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 7:3) wurden 6.00 mg des gewünschten Produktes **50** (12.4 μmol , 19%, als 10:1 Gemisch von Diastereomeren laut NMR), 9.20 mg des Alkylphenylsulfons **51** (40%) und 15.7 mg des Aldehyds **49** (68%) erhalten. Analytik des Produktes: R_f = 0.43 (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (t, ²J = 7.4, 1H, H-6), 4.95 (t, ³J = 7.3, 1H, H-8), 3.99 (m, 1H, H-9), 3.86 (dd, ³J = 7.3, 5.3, 2H), 3.59 (m, 1H, H-9), 3.45 (q, ²J = 13.8, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 5H, H-16, OCH₃), 2.80 (dt, ³J = 7.0, 4.9, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.33 (dd, ²J = 12.1, ³J = 6.5, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 4H), 1.69 (d, ⁴J = 1.2, 3H, CH₃, H-20), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 0.96 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (C_q, C1), 132.2 (C_q, C7), 129.6 (CH, C6), 116.5 (C_q), 75.6 (CH₂, C16), 73.9 (CH), 67.5 (CH₂), 65.4 (CH), 59.0 (OCH₃), 53.2 (CH₂), 48.5 (C_q), 47.9 (C_q), 44.9 (CH), 38.6 (CH₂), 38.2 (CH₂), 35.1 (CH), 33.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.6 (CH₂),

26.5 (CH₃), 25.7 (CH₃), 25.7 (CH₂), 20.9 (CH₃), 20.0 (CH₃), 17.9 (CH₃). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₂₅H₄₂O₆NS 484.2727, gef. 484.2722.

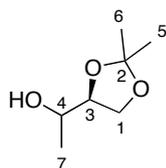
3.3 Darstellung des *Alkylphenylsulfons* und *Testreaktionen*, *Versuche zu Kapitel IV 5.2.1*

VII.3.3.1 (*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd (**55**)^[225]



Zu einer Lösung von 1.00 mL (*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol in 28.5 mL frisch destilliertem DCM wurde unter Schutzgas eine Lösung von 3.74 g Dess-Martin Perjodinan in 6.10 mL DCM getropft. Das Gemisch wurde 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden 40.7 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 10.3 g Na₂S₂O₃ zum Ansatz gegeben. Im Anschluß wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernung des Lösungsmittels bei Raumtemperatur wurden 1.04 g des gewünschten Produktes **55** (8.02 mmol, quant. Umsatz) als farbloses Wachs erhalten, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde: $R_f = 0.74$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (d, ³ $J = 1.9$, 1H, H-4), 4.38 (ddd, ³ $J = 6.7$, 4.7, 1.9, 1H, H-3), 4.17 (dd, ² $J = 8.8$, ³ $J = 7.4$, 1H, H-1), 4.10 (dd, ² $J = 8.8$, ³ $J = 4.7$, 1H, H-1), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.42 (d, ⁴ $J = 0.6$, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.9 (C_q, C4), 129.5 (C_q, C2), 111.4 (CH, C3), 65.7 (CH₂, C1), 26.4 (CH₃), 25.3 (CH₃).

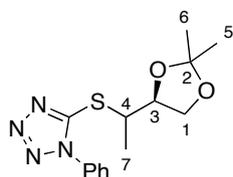
VII.3.3.2 1-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol ca. 4:1 *anti:syn* (**56**)^[226]



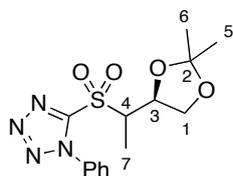
Zu einer Lösung von 1.04 g des Aldehyds **55** (8.02 mmol, 1.00 Äquiv.) in 50.0 mL THF in einem ausgeheizten Mehrhalskolben wurden unter Schutzgas innerhalb von 40 Minuten bei -76 °C 32.1 mL einer Methylmagnesiumbromid-Lösung in THF (1.00 M, 32.1 mmol, 4.00 Äquiv.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei -76 °C und anschließend für weitere 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung gerührt, bis kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-

Lösung gewaschen und über MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand per Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Pentan/EtOAc 7:3) aufgereinigt. Es wurden 484 mg eines farblosen Öls (3.31 mmol, 41% über zwei Stufen, 4:1 *anti/syn*) als gewünschtes Produkt **56** erhalten (Achtung das Produkt ist sehr leicht flüchtig): $R_f = 0.26$ (Zyklohexan/EtOAc 1:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04 - 3.88 (m, 4H, H-4, H-3, H-1), 1.43 (d, $^4J = 0.4$, 3H, CH_3), 1.37 (d, $^4J = 0.6$, 3H, CH_3), 1.16 (d, $^3J = 6.5$, 3H, CH_3 , H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 109.3 (C_q , C2), 79.6 (CH, C4), 67.0 (CH, C3), 64.6 (CH_2 , C1), 26.6 (CH_3), 25.4 (CH_3), 18.4 (CH_3 , C7).

VII.3.3.3 5-(1-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethylthio)-1-phenyl-1H-tetrazol (57)



Zu einer Lösung von 333 mg des Alkohols **56** (2.28 mmol, 1.00 Äquiv.), 828 mg 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (4.55 mmol, 2.00 Äquiv.) und 1.19 g PPh_3 (4.55 mmol, 2.00 Äquiv.) in 4.72 mL THF wurden unter Schutzgas mit 1.57 mL Diethylazodicarboxylat-lösung (40% in Toluol, 3.41 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt und anschließend mit ges. NaCl -Lösung versetzt. Nach Extraktion mit Diethylether und Aufreinigung des Rohproduktes per Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3) wurden 346 mg des gewünschten Produktes **57** (1.13 mmol, 50%) als farbloses Wachs erhalten: $R_f = 0.44$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (Hauptisomer) 8.02 - 7.79 (m, 2H, H_{arom}), 7.62 - 7.40 (m, 3H, H_{arom}), 4.39 (td, $^3J = 6.5$, 4.7, 1H, H-3), 4.26 (m, 1H, H-4), 4.13 (m, 1H, H-1), 3.84 (dd, $^2J = 8.5$, $^3J = 6.4$, 1H, H-1), 1.56 (d, $^3J = 7.0$, 3H, H-7), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 154.0 (C_q), 133.9 (C_q , Ph), 130.3 (CH, Ph), 129.9 (2CH, Ph), 124.2 (2CH, Ph), 110.2 (C_q , C2), 78.1 (CH, C3), 67.4 (CH_2 , C1), 47.3 (CH, C4), 26.3 (CH_3), 25.2 (CH_3), 18.8 (CH_3 , C7). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$ 307.1223, gef. 307.1224.

VII.3.3.4 5-(1-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**51**)


Zu einer Lösung von 423 mg des Thioethers **57** (1.38 mmol, 1.00 Äquiv.) und 776 μL Wasserstoffperoxidlösung (30%, 7.60 mmol, 5.50 Äquiv.) in 4.20 mL Et_2O wurden bei 0 °C 171 mg Ammoniummolybdat-Tertahydrat (138 μmol , 0.10 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10%-iger wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ Lösung versetzt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Pentan/ EtOAc 7:3) lieferte 29.9 mg des *minor*-Diastereomers, 154.8 mg eines Diastereomergemisches und 176.6 mg des *major*-Diastereomers als weiße Feststoffe (insgesamt 361 mg, 1.07 mmol, 77%). Zusätzlich wurden 116 mg des Sulfoxids **58** (360 μmol , 26%) als gelbes Öl erhalten.

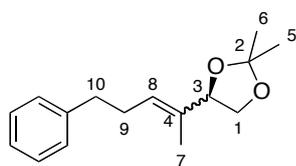
Minor-Isomer: $R_f = 0.30$ (Zyklohexan/ EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 - 7.56 (m, 5H, H_{arom}), 4.70 (m, 1H, H-3), 4.21 (dd, $^3J = 9.0, 6.7$, 1H, H-4), 3.91 (ddd, $^2J = 11.4, ^3J = 8.0, 5.1$, 2H, H-1), 1.57 (d, $^3J = 6.9$, 3H, CH_3 , H-7), 1.38 (d, $^4J = 0.4$, 3H, CH_3), 1.33 (d, $^4J = 0.6$, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 131.6 (CH, Ph), 129.7 (2CH, Ph), 125.7 (2CH, Ph), 110.7 (C_q), 71.8 (CH, C3), 67.8 (CH_2 , C1), 64.5 (CH, C4), 26.1 (CH_3), 25.0 (CH_3), 9.7 (CH_3 , C7). Die beiden aromatischen, quartären Kohlenstoffe sind nicht sichtbar im $^{13}\text{C NMR}$. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$ 339.1122, gef. 339.1123.

Major-Isomer: $R_f = 0.28$ (Zyklohexan/ EtOAc 7:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80.7$ (c 0.50, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 - 7.54 (m, 5H, H_{arom}), 4.34 (dt, $^3J = 8.7, 6.5$, 1H, H-3), 4.13 (dd, $^2J = 8.8, ^3J = 6.5$, 1H, H-1), 3.98 (dq, $^3J = 8.7, 7.2$, 1H, H-4), 3.76 (dd, $^2J = 8.8, ^3J = 6.5$, 1H, H-1), 1.43 (d, $^3J = 7.2$, 3H, CH_3 , H-7), 1.24 (d, $^4J = 0.6$, 3H, CH_3), 1.13 (d, $^4J = 0.5$, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta =$ 131.5 (CH, Ph), 129.4 (2CH, Ph), 126.1 (2CH, Ph), 110.9 (C_q , C2), 74.5 (CH, C3), 67.1 (CH_2 , C1), 64.5 (CH, C4), 25.8 (CH_3), 25.3 (CH_3), 8.1 (CH_3 , C7). Die beiden aromatischen, quartären Kohlenstoffe sind nicht sichtbar im $^{13}\text{C NMR}$. HRMS (ESI): m/z ber. für: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$ 339.1122, gef. 339.1122.

Sulfoxid: $R_f = 0.12$ (Zyklohexan/ EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.65 (m, 2H, H_{arom}), 7.63 - 7.58 (m, 3H, H_{arom}), 4.28 2 4.17 (m, 2H, H-3, H-1), 3.99 (m, 1H, H-1), 3.76

(m, 1H, H-4), 1.41 (d, $^2J = 6.9$, 3H, CH_3 , H-7), 1.27 (d, $^4J = 0.5$, 3H, CH_3), 1.18 (d, $^4J = 0.5$, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.2 (C_q), 133.3 (C_q , Ph), 131.2 (CH, Ph), 123.0 (2CH, Ph), 125.2 (2CH, Ph), 110.9 (C_q , C2), 75.0 (CH, C3), 68.2 (CH_2 , C1), 62.5 (CH, C4), 26.2 (CH_3), 25.5 (CH_3), 9.5 (CH_3 , C7). HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für: $C_{14}H_{19}O_3N_4S$ 323.1172, gef. 323.1174.

VII.3.3.5 Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-(5-phenylpent-2-en-2-yl)-1,3-dioxolan zur Optimierung der Bedingungen der Julia-Olefinierung (60)



Allgemeine Arbeitsvorschrift: In einem ausgeheizten Schlenkcolben

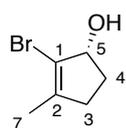
unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer Lösung des Alkylphenylsulfons **51** (1.00 Äquiv.) in einem Gemisch aus Lösungsmittel (DME oder THF, 0.20 - 0.30 M) und HMPA (1:4 oder 1:12) bei angegebener Temperatur tropfenweise 3-Phenylpropionaldehyd als Testsubstrat (0.98 Äquiv.) und LiHMDS (1.00 M in THF, 1.00 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde entsprechend der jeweilig angegebenen Zeit bei konstanter Temperatur gerührt, vorsichtig erwärmt und eine weitere Zeitspanne gerührt, bevor 50%-ige NaCl-Lösung zum Quenchen der Reaktion zugegeben wurde. Nachdem das Gemisch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde es mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das *E/Z*-Verhältnis im gewünschten Produkt wurde entweder im Rohprodukt per GC/MS oder im aufgereinigten Produkt nach Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Pentan/EtOAc 7:3) bestimmt. GC/MS (Methode 1): t_R (*E*) = 6.95 min, t_R (*Z*) = 7.03 min. Die Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindung erfolgte anhand von NOESY Experimenten. Dabei wurde für das *minor*-Isomer der Olefinierung die räumliche Nähe zwischen der Methylgruppe an C(7) und dem Proton H-8 anhand von Signalfeldverstärkung beobachtet, dies ist nur im Falle des *Z*-Isomers möglich. Für das Hauptprodukt konnte dies nicht beobachtet werden. Analytik *E*-Isomer: $R_f = 0.80$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 - 7.25 (m, 2H, H_{arom}), 7.24 - 7.13 (m, 3H, H_{arom}), 5.42 (m, 1H, H-8), 4.87 8 (dd, $^3J = 7.7$, 6.6, $^4J = 0.8$, 1H, H-3), 3.71 (dd, $^2J = 8.2$, $^3J = 6.6$, 2H, H-1), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 1.71 (d, $^4J = 0.9$, 3H, H-7), 1.43 (d, $^4J = 0.5$, 3H, CH_3), 1.36 (d, $^4J = 0.6$, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.8 (C_q , Ph), 132.7 (C_q , C4), 129.0 (CH, C8), 128.7 (2CH, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 127.8 (C_q ,

Ph), 132.7 (C_q, C4), 129.0 (CH, C8), 128.7 (2CH, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 127.8 (C_q, C2), 126.1 (CH, Ph), 73.9 (CH, C3), 67.34 (CH₂, C1), 36.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 26.5 (CH₃), 25.7 (CH₃), 17.9 (CH₃, C7). HRMS (EI): [M]⁺ ber. für: C₁₆H₂₂O₂ 246.1614, gef. 246.1614.

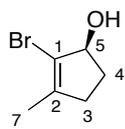
	Lösungsmittel	Base	Temperatur	Zeit	Alkylphenylsulfon (51)	Ausbeute [%, E/Z]
1	DME/HMPA 12:1	LiHMDS	-76 °C	1.5 h	Diastereomeren- gemisch	45 % [2:1]
			-20 °C	1.5 h		
2	DME/HMPA 12:1	LiHMDS	-76 °C	1.5 h	Reines <i>anti</i>	41 % [2:1]
			-20 °C	1.5 h		
3	THF/HMPA 4:1	LiHMDS	-35 °C	5 min	Reines <i>anti</i>	[1:1]
			RT	2 h		
4	THF/HMPA	LiHMDS	-60 °C	5min	Reines <i>anti</i>	[2:1]
			RT	2 h		

4. Versuche zur Darstellung eines Modellsystems (IV6)

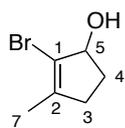
VII.4.1.1 (*R*)-2-Brom-3-methylzyklopent-2-enol (70a)^[227]



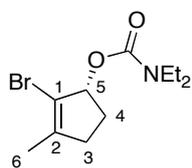
Das Brom-Enon **16a** (500 mg, 2.86 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.2.1.4 mit (*S*)- α,α -Diphenylpyrolidinmethanol zu 497 mg des gewünschten Alkohols (2.80 mmol, 28%) als farbloses Wachs nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) umgesetzt: R_f = 0.45 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); [α]_D²⁰ = +35.5 (c 1.03, CHCl₃ bei 93% *ee*) {Lit. [α]_D²⁰ = -46.6 (c 1.24, CHCl₃) für das enantiomerenreine *S*-Isomer}. Der Enantiomerenüberschuss wurde per chiraler GC (Methode 3) zu 93% *ee* ermittelt: t_R (minor) = 12.9 min, t_R (major) = 13.5 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (s, *br.*, 1H, H-5), 2.48 (m, 1H, H-3/4), 2.37 (m, 1H, H-3/4), 2.30 (m, 1H, H-3/4), 1.96 (d, ³J = 5.1, 1H, OH), 1.85 (m, 1H, H-3/4), 1.78 (s, 3H, H-6). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.7 (C_q, C2), 120.3 (C_q, C1), 80.1 (CH, C5), 34.49 (CH₂, C4), 31.35 (CH₂, C3), 16.11 (CH₃, C6). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₆H₉OBr 175.9831, gef. 175.9831; ber. für: C₆H₉O⁸¹Br 177.9811, gef. 77.9808.

VII.4.1.2 (S)-2-Brom-3-methylzyklopent-2-enol (**71a**)

Das Brom-Enon **16a** (500 mg, 2.86 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.2.1.4 mit (*R*)- α,α -Diphenylpyrolidinmethanol zum chiralen Alkohol umgesetzt. Anstelle von Trimethylboroxin wurde Tritolylboroxin verwendet. Nach Flash-Chromatographie wurden 501 mg des gewünschten Produktes (1.29 mmol, 89%) als farbloses Wachs erhalten: $R_f = 0.45$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -38.3$ (*c* 0.53, CHCl_3 bei 85% *ee*) {Lit. $[\alpha]_D^{20} = -46.6$ (*c* 1.24, CHCl_3) für das enantiomerenreine *S*-Isomer}. Der Enantiomerenüberschuss wurde per chiraler GC zu 85% *ee* bestimmt (Methode 3): t_r (major) = 12.9 min, t_R (minor) = 13.6 min. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.74 - 4.67 (m, 1H, H-5), 2.47 (m, 1H, H3/4), 2.36 (m, 1H, H3/4), 2.25 (m, 1H, H3/4), 1.95 (d, $^3J = 5.1$, 1H, OH), 1.78 (dd, $^4J = 2.2$, 1.1, 3H, H-6).

VII.4.1.3 *rac*-2-Brom-3-methylzyklopent-2-enol

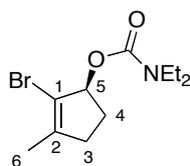
Das Brom-Enon **16a** (60.0 mg, 343 μmol , 1.00 Äquiv) wurde analog VII.2.1.6 zu 16.0 mg des racemischen Alkohols (90.4 μmol , 26%) als weißes Wachs umgesetzt: $R_f = 0.45$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). GC an chiraler Phase (Methode 3); $t_r = 12.7$ min, $t_R = 13.5$ min. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.71 (s, *br.*, 1H, H-5), 2.47 (m, 1H, H-3/3), 2.37 (m, 1H, H-3/4), 2.30 (m, 1H, H-3/4), 1.97 (d, $^3J = 4.7$, 1H, OH), 1.83 (ddd, $^2J = 17.7$, $^3J = 8.8$, 4.3, 1H, H-4), 1.78 (d, $^4J = 1.1$, 3H, H-6).

VII.4.1.4 (*R*)-2-Brom-3-methylzyklopent-2-enyl diethylcarbammat (**68a**)

Zu einer Lösung von 996 mg (*R*)-2-Brom-3-methylzyklopent-2-enol **70a** (5.63 mmol, 1.00 Äquiv.) in 50.0 mL THF wurden portionsweise im Argongegenstrom 270 mg NaH (60%, 6.75 mmol, 1.20 Äquiv.) bei 0 °C gegeben. Das Gemisch wurde 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 936 μL Diethylcarbamoylchlorid (6.75 mmol, 1.20 Äquiv.) zur Suspension getropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt. Ges. NaHCO_3 -Lösung wurde vorsichtig unter

Eisbadkühlung zum Gemisch gegeben und es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) lieferte 1.27 g eines farblosen, zähflüssigen Öls als gewünschtes Produkt (4.60 mmol, 87%): $R_f = 0.58$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -1.00$ (c 1.10, CHCl₃ bei 93% *ee*). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (d, ³ $J = 5.2$, 1H, H-5), 3.39 - 3.17 (m, 4H, 2CH₂-Carbamat), 2.46 (m, 2H, H-3/4), 2.26 (m, 1H, H-3/4), 1.88 (m, 1H, H-3/4), 1.81 (s, 3H, H-6), 1.13 (t, ³ $J = 7.1$, 6H, 2CH₃-Carbamat). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C_q, CO), 143.7 (C_q, C2), 116.0 (C_q, C1), 82.6 (CH, C5), 41.9/41.4 (2CH₂-Carbamat), 34.6 (CH₂, C4), 30.0 (CH₂, C3), 16.2 (CH₃, C6), 14.2/13.7 (2CH₃-Carbamat). HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ ber. für: C₁₁H₁₈O₂NBrNa 298.0413, gef. 298.0416; ber. für: C₁₁H₁₈O₂N⁸¹BrNa 300.0393, gef. 300.0394.

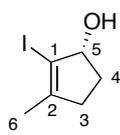
VII.4.1.5 (S)-2-Brom-3-methylzyklopent-2-enyl diethylcarbamate (**69a**)



(S)-2-Brom-3-methylzyklopent-2-enol **71a** (115 mg, 650 μ mol, 1.00 Äquiv.)

wurde analog VII.4.1.4 umgesetzt. Es wurden 178 mg der gewünschten Verbindung als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten (645 μ mol, 99%): $R_f = 0.58$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +0.80$ (c 1.30, CHCl₃ bei 85% *ee*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (m, 1H, H-5), 3.37 - 3.18 (m, 4H, 2CH₂-Carbamat), 2.52 - 2.39 (m, 2H, H-3/4), 2.27 (m, 1H, H-3/4), 1.87 (m, 1H, H-3/4), 1.81 (d, ³ $J = 1.1$, 3H, H-6), 1.13 (t, ³ $J = 7.1$, 6H, 2CH₃-Carbamat). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 155.8 (C_q, CO), 143.7 (C_q, C2), 116.0 (C_q, C1), 82.6 (CH, C5), 41.9/41.4 (2CH₂-Carbamat), 34.6 (CH₂, C4), 30.0 (CH₂, C3), 16.2 (CH₃, C6), 14.2/13.7 (2CH₃-Carbamat).

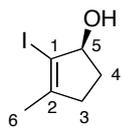
VII.4.1.6 (R)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-enol (**68b**)



Das Jod-Enon **16b** (2.34 g, 10.5 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.2.1.4 mit (S)-(-)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin umgesetzt. Es wurden 2.17 g der gewünschten Verbindung (9.69 mmol, 92%) als gelbliches Wachs erhalten: $R_f = 0.29$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} =$

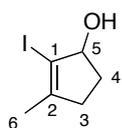
+27.0 (*c* 0.68, CHCl₃ bei 84% *ee*). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler GC (Methode 4) zu 84% *ee* berechnet: *t_R* (minor) = 21.0 min, *t_R* (major) = 21.8 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (m, 1H, H-5), 2.52 (m, 1H, H-3/4), 2.44 - 2.24 (m, 2H, H-3/4), 1.94 - 1.84 (m, 2H, H-3/4, OH), 1.82 (dd, ⁴*J* = 2.3, 1.2, 3H, H-6). ¹³C NMR (101, CDCl₃) δ 148.5 (C_q, C2), 98.7 (C_q, C1), 83.0 (CH, C1), 35.4 (CH₂, C4), 32.0 (CH₂, C3), 19.3 (CH₃, C6).

VII.4.1.7 (S)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-enol (**69b**)

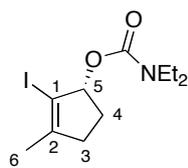


Das Jod-Enon **16b** (1.00 g, 4.49 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.2.1.4 mit (*R*)-(+)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin zum chiralen Alkohol umgesetzt. Es wurden 899 mg des gewünschten Produktes (4.01 mmol, 89%) als farbloses Wachs gewonnen: *R_f* = 0.29 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); [*α*]_D²⁰ = -22.5 (*c* 0.94, CHCl₃ bei 87% *ee*). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels chiraler GC (Methode 4) zu 87% *ee* berechnet: *t_R* (major) = 20.6 min, *t_R* (minor) = 21.9 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (m, 1H, H-5), 2.51 (m, 1H, H-3/4), 2.42 - 2.25 (m, 2H, H-3/4), 1.94 - 1.84 (m, 2H, H-3/4, OH), 1.82 (dd, ⁴*J* = 2.3, 1.3, 3H, H-6). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.5 (C_q, C2), 98.3 (C_q, C1), 83.0 (CH, C5), 35.4 (CH₂, C4), 32.0 (CH₂, C3), 19.3 (CH₃, C6). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₆H₉OI 223.9693, gef. 223.9700.

VII.4.1.8 rac-2-Jod-3-methylzyklopent-2-enol

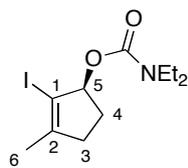


Das Jod-Enon **16b** (100 mg, 450 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.2.1.17 mit LiAlH₄ zum racemischen Alkohol umgesetzt. Es wurden 68.0 mg des gewünschten Produktes (304 μmol, 67%, Rohprodukt) als gelbliches Wachs erhalten: *R_f* = 0.29 (Zyklohexan/EtOAc 7:3). GC an chiraler Phase (Methode 4): *t_R* = 20.7 min, *t_R* = 21.8 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (m, 1H, H-5), 2.51 (m, 1H, H-3/4), 2.42 - 2.25 (m, 2H, H-3/4), 1.94 - 1.84 (m, 2H, H-3/4, OH), 1.82 (dd, ⁴*J* = 2.3, 1.3, 3H, H-6). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₆H₉OI 223.9693, gef. 223.9689.

VII.4.1.9 (*R*)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-enyl-diethylcarbammat (**68b**)

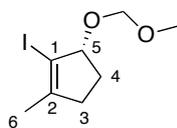
(*R*)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-enol **70b** (740 mg, 3.30 mmol, 1.00 Äquiv.)

wurde analog VII.4.1.4 zum Diethylcarbammat umgesetzt. Es wurde nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) 1.00 g des gewünschten Produktes als gelbes Wachs erhalten (3.10 mmol, 94%): $R_f = 0.46$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -13.2$ (c 1.04, CHCl_3 bei 84% *ee*). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (m, 1H, H-5), 3.38 - 3.17 (m, 4H, 2CH_2 -Carbammat), 2.56 - 2.41 (m, 2H, H-3/4), 2.31 (m, 1H, H-3/4), 1.97 (m, 1H, H-3/4), 1.85 (s, 3H, H-6), 1.14 (t, $^3J = 7.1$, 6H, 3CH_3 -Carbammat). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.9 (C_q), 150.5 (C_q , C2), 92.7 (C_q , C1), 85.4 (CH, C5), 41.6/41.2 (2CH_2 -Carbammat), 35.5 (CH_2 , C4), 30.9 (CH_2 , C3), 19.5 (CH_3 , C6), 14.3/13.8 (2CH_3 -Carbammat).

VII.4.1.10 (*S*)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-enyl-diethylcarbammat (**69b**)

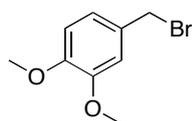
(*S*)-Jod-3-methylzyklopent-2-enol **71b** (889 mg, 3.97 mmol, 1.00 Äquiv.) wur-

den gemäß VII.4.1.4 zum Diethylcarbammat umgesetzt. Nach Flash-Chromatographie wurden 1.09 g des gewünschten Produktes (3.36 mmol, 85%) als gelbes Wachs erhalten: $R_f = 0.46$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +14.7$ (c 1.15, CHCl_3 bei 87% *ee*). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (m, 1H, H-5), 3.36 - 3.19 (m, 4H, 2CH_2 -Carbammat), 2.57 - 2.41 (m, 2H, H-3/4), 2.30 (m, 1H, H-3/4), 1.91 (m, 1H, H-3/4), 1.85 (d, $^4J = 1.2$, 3H, H6), 1.14 (t, $^3J = 7.1$, 2CH_3 -Carbammat). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.9 (C_q), 150.4 (C_q , C2), 92.6 (C_q , C1), 85.3 (CH, C5), 41.8/41.3 (2CH_2 -Carbammat), 35.4 (CH_2 , C4), 30.8 (CH_2 , C3), 19.4 (CH_3 , C6), 14.4/13.9 (2CH_3 -Carbammat). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NI}$ 324.0455, gef. 324.0457; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NINa}$ 346.0274, gef. 346.0276.

VII.4.1.11 (*R*)-2-Jod-3-(methoxymethoxy)-1-methylzyklopent-1-en/(*R*)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-en-1-methoxymethyl)ol (**103**)

Zu einer Lösung von 2.13 g des chiralen Alkohols **70b** in 35.0 mL frisch destilliertem DCM wurden unter Schutzgas 2.16 mL Chlormethylmethylether (28.5 mmol, 3.00 Äquiv.) und 9.76 mL Di-*iso*-propylethylamin (57.0 mmol, 6.00 Äquiv.) bei 0 °C getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten bei 0 °C und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser dazugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zylohexan/EtOAc 9:1) wurden 2.06 g des gewünschten Produktes (7.67 mmol, 81%) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten: $R_f = 0.71$ (Zylohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +7.24$ (c 0.77, CHCl₃ bei 84% *ee*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (s, 2H, CH₂OMe), 4.63 (m, 1H, H-5), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 2.51 (m, 1H, H-3/4), 2.33 - 2.23 (m, 2H, H-3/4), 2.01 - 1.93 (m, 1H, H-3/4), 1.84 (d, ⁴ $J = 1.2$, 3H, H-6).

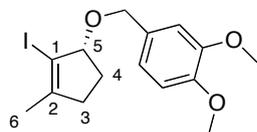
VII.4.1.12 4-(Brommethyl)-1,2-dimethoxybenzol



Zu einer Lösung von 2.60 mL 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (17.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in 30.0 mL frisch destilliertem DCM wurden unter Eisbadkühlung langsam 3.23 mL Phosphortribromid (34.3 mmol, 2.00 Äquiv.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (4 Stunden per GC/MS) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit feuchtem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die Suspension wurde über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 3.69 g des gewünschten Produktes als leicht gelbliche Flüssigkeit (16.0 mmol, 97%) erhalten: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dd, ³ $J = 8.2$, ⁴ $J = 2.1$, 1H, H_{arom}), 6.91 (d, ⁴ $J = 2.1$, 1H, H_{arom}), 6.81 (d, ³ $J = 8.1$, 1H, H_{arom}), 4.50 (s, 2H, CH₂Ph), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.4 (C_q), 149.3 (C_q), 130.4 (C_q), 121.7 (CH), 112.3 (CH), 111.2

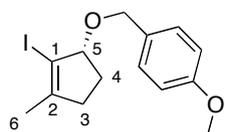
(CH), 56.1 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 34.5 (CH₂). HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für: C₉H₁₁O₂Br 229.9937, gef. 229.9934; ber. für: C₉H₁₁O₂⁸¹Br 231.9916, gef. 231.9913.

VII.4.1.13 (*R*)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-en-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-ol (**113**)



Eine Lösung von 1.00 g (*R*)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-enol **70b** (4.46 mmol, 1.00 Äquiv.) in 40.0 mL DMF wurden in einem ausgeheizten Zweihalskolben unter Schutzgasatmosphäre portionsweise mit 232 mg NaH 60%, 5.80 mmol, 1.30 Äquiv.) bei 0 °C versetzt. Die Suspension wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurden 1.24 g 3,4-Dimethoxybenzylbromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde vorsichtig Wasser bei 0 °C zugefügt und es wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) wurden 874 mg des gewünschten Produktes (2.34 mmol, 52%) als leicht gelbliches Öl erhalten: R_f = 0.39 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ = -9.48 (c 1.10, CHCl₃ bei 84% *ee*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, ⁴ J = 1.3, 1H, H_{arom}), 6.90 (dd, ³ J = 8.1, ⁴ J = 1.5, 1H, H_{arom}), 6.82 (d, ³ J = 8.1, 1H, H_{arom}), 4.59 - 4.46 (m, 3H, CH₂DMB, H-5), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (3H, CH₃), 2.52 (m, 1H, H-3/4), 2.32 - 2.15 (m, 2H, H-3/4), 1.99 (m, 1H, H-3/4), 1.83 (s, 3H H-6). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.5 (C_q, C2), 149.2 (C_q), 148.7 (C_q), 131.3 (C_q), 120.3 (CH), 111.5 (CH), 111.0 (CH), 95.0 (C_q, C1), 9.0 (CH, C5), 70.5 (CH₂DMB), 56.1 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 35.5 (CH₂), 29.4 (CH₂, C3), 9.3 (CH₃, C6). HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für: C₁₅H₁₉O₃I 374.0373, gef. 374.0363.

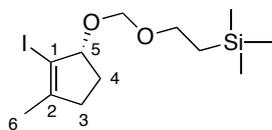
VII.4.1.14 (*R*)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-en-1-(4-methoxybenzyl)-ol (**114**)



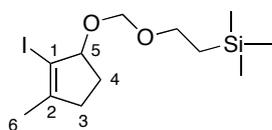
Unter Eisbadkühlung wurde eine Lösung von 340 mg (*R*)-2-Jod-3-methylzyklopent-2-enol **70b** (1.52 mmol, 1.00 Äquiv.) in 12.0 mL THF in einem ausgeheizten Zweihalskolben unter Argon portionsweise mit 91.0 mg NaH (60%, 2.28 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Die resultierende Suspension wurde 30 Minuten unter Schutzgas bei 0 °C gerührt und anschließend mit 373 μ L HMPA (3.04 mmol, 2.00 Äquiv.) und 273 μ L 4-Methoxybenzylbromid (1.90 mmol, 1.25 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis

zum vollständigen Umsatz gerührt (13 Stunden per GC/MS), wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Das Gemisch wurde unter Eisbadkühlung vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel lieferte 522 mg eines gelblichen Öls (1.52 mmol, quant.) als gewünschtes Produkt: $R_f = 0.50$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -5.12$ (c 0.84, CHCl₃ bei 84% *ee*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, ³ $J = 8.6$, ⁴ $J = 0.4$, 2H, H_{arom}), 6.88 (d, ³ $J = 6.8$, 2H, H_{arom}), 4.55 - 4.51 (m, 3H, CH₂Ph, C-5), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.52 (m, 1H, H-3/4), 2.30 - 2.14 (m, 2H, H-3/4), 1.98 (m, 1H, H-3/4), 1.83 (d, ⁴ $J = 0.6$, 3H, H-6). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C_q), 149.4 (C_q, C2), 130.8 (C_q), 129.6 (2CH), 113.9 (2CH), 95.0 (C_q, C1), 89.1 (CH, C5), 70.4 (CH₂Ph), 55.4 (OCH₃), 35.4 (CH₂, C4), 29.5 (CH₂, C3), 19.3 (CH₃, C6). HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für: C₁₄H₁₇O₂I 344.0268, gef. 344.0252.

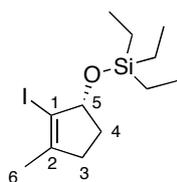
VII.4.1.15 (*R*)-(2-((2-Jod-3-methylcyclopent-2-enyloxy)methoxy)ethyl)-trimethylsilan (**117**)



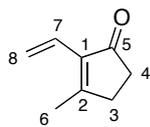
Zu einer Lösung von 1.44 g (*R*)-2-Jod-3-methylcyclopent-2-enol **70b** (6.43 mmol, 1.00 Äquiv.) in 4.00 mL frisch destilliertem DCM wurden unter Schutzgasatmosphäre 3.41 mL [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid (19.3 mmol, 3.00 Äquiv.) und 5.49 mL Di-*iso*-propylethylamin (31.5 mmol, 4.90 Äquiv.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/EtOAc) wurden 1.98 g des gewünschten Produktes (5.59 mmol, 87%) als gelbe Flüssigkeit erhalten: $R_f = 0.62$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.51$ (c 0.86, CHCl₃ bei 84% *ee*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.79 - 4.76 (m, 2H, CH₂OC₂H₄SiMe₃), 4.65 (m, 1H, H-5), 3.80 (m, 1H, H-3/4), 3.69 - 3.58 (m, 2H, CH₂CH₂SiMe₃), 2.52 (1H, H-3/4), 2.26 (m, 1H, H-3/4), 1.99 - 1.91 (m, 1H, H-3/4), 1.83 (d, ⁴ $J = 0.9$, 3H, H-6), 1.01 - 0.92 (m, 2H, CH₂CH₂SiMe₃), 0.03 (d, $J = 0.4$, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.6 (C_q, C2), 94.8 (C_q, C1), 93.9 (OCH₂OEtSiMe₃), 87.5 (CH, C5), 65.4 (OCH₂CH₂Si), 35.3 (CH₂, C4), 30.4 (CH₂, C3), 19.3 (CH₃, C6), 18.2 (CH₂Si), -1.2 (SiMe₃).

VII.4.1.16 2-((2-Jod-3-methylcyclopent-2-enyloxy)methoxy)ethyl-trimethylsilan
(116)


Der racemische Alkohol rac-2-Jod-3-methylcyclopent-2-enol (469 mg, 2.09 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.4.1.15 zu 716 mg des gewünschten Produktes (2.02 mmol, 96%) als gelbes Öl umgesetzt: $R_f = 0.62$ (Pentan/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.77 - 4.76 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{SiMe}_3$), 4.67 - 4.63 (m, 1H, H-5), 3.840 (m, 1H, H-3/4), 3.69 - 3.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 2.51 (1H, H-3/4), 2.27 (m, 1H, H-3/4), 1.99 - 1.90 (m, 1H, H-3/4), 1.83 (d, $^4J = 0.9$, 3H, H-6), 1.01 - 0.93 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$), 0.03 (d, $J = 0.4$, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

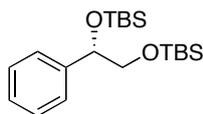
 VII.4.1.17 (*R*)-Triethyl(2-jod-3-methylcyclopent-2-enyloxy)silan


Eine Lösung von 451 mg (*R*)-2-Jod-3-methylcyclopent-2-enol **70b** (2.01 mmol, 1.00 Äquiv.) in 14.0 mL frisch destilliertem DCM wurde unter Schutzgas mit 411 mg 1*H*-Imidazol (6.04 mmol, 3.00 Äquiv.) und 318 μL Triethylsilylchlorid (3.02 mmol, 1.50 Äquiv.) bei 0°C versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/DCM 1:1) wurden 408 mg des gewünschten Produktes (1.21 mmol, 59%, leicht verunreinigt mit TESOH) als gelbliches Öl erhalten: $R_f = 0.75$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.52$ (c 0.63, CHCl_3 bei 84% *ee*). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (m, 1H, H-5), 2.49 (m, 1H, H-3/4), 2.35 - 2.17 (m, 2H, H-3/4), 1.84 (m, 1H, H-3/4), 1.80 (d, $^3J = 0.5$, 3H, H-6), 0.94 (dt, $^3J = 8.6$, 5.8, 6H, CH_2CH_3), 0.67 (q, $^3J = 8.0$, 6H, 2CH_3), 0.52 (q, $^3J = 7.8$, 3H, CH_3).

VII.4.1.18 3-Methyl-2-vinylzyklopent-2-enon (**128**)^[228]

Zu einer Lösung von 1.00 g des Jodenons **16b** (4.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in 18.0 mL eines 10:1 THF/Wasser-Gemisches wurden 354 mg Triphenylphosphin (1.35 mmol, 0.30 Äquiv.), 4.40 g Cs_2CO_3 (13.5 mmol, 3.00 Äquiv.), 155 mg Palladium(II)acetat (676 μmol , 0.15 Äquiv.) und 704 mg Kaliumvinyltrifluoroborat (4.95 mmol, 1.10 Äquiv.) bei Raumtemperatur im Argongegenstrom gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 70 °C gerührt, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde es mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3) lieferte 467 mg einer leicht bräunlichen Flüssigkeit (3.82 mmol, 85%) als gewünschtes Produkt **128**: $R_f = 0.51$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.40 (dd, $^2J = 17.7, 11.6$, 1H, H-7), 6.16 (m, 1H, H-8), 5.37 (m, 1H, H-8), 2.58 - 2.52 (m, 2H, H-4), 2.45 - 2.36 (m, 2H, H-3), 2.14 (s, 3H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 208.2 (C_q , C1), 171.8 (C_q , C2), 135.5 (C_q , C1), 125.8 (CH, C7), 119.1 (CH_2 , C8), 34.9 (CH_2 , C4), 31.7 (CH_2 , C3), 17.7 (CH_3 , C6). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ 122.0726, gef. 122.0725.

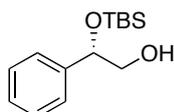
VII.4.1.19 (S)-2,2,3,3,8,8,9,9-Octamethyl-5-phenyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecan



Eine Lösung von 975 mg (S)-(+)-1-Phenyl-1,2-ethandiol (7.06 mmol, 1.00 Äquiv.) und 2.88 g 1*H*-Imidazol (42.3 mmol, 6.00 Äquiv.) in 20.0 mL frisch destilliertem DCM wurde bei Raumtemperatur mit 3.19 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (21.2 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/DCM 1:1) lieferte 2.51 g des gewünschten Produktes als weißes Wachs (6.85 mmol, 97%): $R_f = 0.68$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +36.9$ (c 0.84, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.27 (m, 5H), 4.69 (dd, $^3J = 7.0$, 5.1, 1H, CHOTBS), 3.66 (dd, $^2J = 10.2$, $^3J = 7.1$, 1H, CH_2OTBS), 3.54 (dd, $^2J = 10.2$, $^3J =$

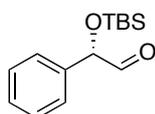
5.1, 1H, CH₂OTBS), 0.88 (s, 9H, ^tC₄H₉), 0.85 (s, 9H, ^tC₄H₉) 0.06 (s, 3H, CH₃), -0.04 (s, 3H, CH₃), -0.05 (s, 3H, CH₃), -0.06 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C_q, Ph), 128.0 (2CH), 127.3 (CH), 126.6 (2CH), 76.3 (CHOTBS), 70.2 (CH₂OTBS), 26.1 (6CH₃), 26.0 (4CH₃), 18.6 (C_q), 18.5 (C_q). HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ ber. für: C₂₀H₃₈NaSi₂ 389.2303, gef. 389.2302.

VII.4.1.20 (S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-phenylethanol (**93**)



Eine Lösung von 2.20 g des zweifach TBS-geschützten Diols (6.00 mmol, 1.00 Äquiv.) in 130 mL eines 1:1 Gemisches aus DCM/MeOH wurden bei 0 °C unter Schutzgas mit 284 mg Cerammoniumnitrat (1.20 mmol, 0.20 Äquiv.) versetzt. Nach 2.5 Stunden Rühren bei 0 °C konnte per DC kein Ausgangsmaterial mehr detektiert werden. Das Gemisch wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung verdünnt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3) 1.28 g des gewünschten Produktes (5.06 mmol, 84%). [α]_D²⁰ = +76.4 (*c* 0.90, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.27 (m, 5H_{arom}), 4.76 (dd, ³J = 7.2, 4.5, 1H, CHOTBS), 3.65 - 3.53 (m, 2H, CH₂OH), 2.03 (m, 1H, OH), 0.91 (s, 9H, ^tC₄H₉), 0.06 (s, 3H, CH₃), -0.10 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.5 (C_q, Ph), 128.4 (2CH), 127.8 (CH), 126.4 (2CH), 76.0 (CH₂OH), 69.1 (CHOTBS), 26.0 (3CH₃), 18.4 (C_q), -4.4 (CH₃), -4.8 (CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ ber. für: C₁₄H₂₅O₂Si 253.1618, gef. 253.1618.

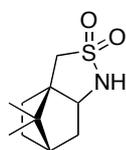
VII.4.1.21 (S)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-phenylacetaldehyd (**94**)



Zu einer Lösung von 1.00 g des TBS-geschützten Alkohols (3.96 mmol, 1.00 Äquiv.) in 9.00 mL frisch destilliertem DCM wurde tropfenweise eine Lösung von 2.60 g Dess-Martin Perjodinan in 13.6 mL DCM gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde solange bei Raumtemperatur gerührt, bis kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte (2 h). Das Reaktionsgemisch wurde mit 19.6 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 4.90 g Natriumthiosulfat versetzt und für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit Wasser verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde weitere

zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/DCM 1:1) wurden 672 mg des gewünschten Produktes **94** erhalten (2.68 mmol, 68%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.5$ (*c* 0.87, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (d, ³*J* = 2.2, 1H, CHO), 7.43 - 7.38 (m, 5H_{arom}), 5.01 (d, ³*J* = 2.2, 1H, CHOTBS), 0.95 (s, 9H, ^tC₄H₉), 0.12 (s, 3H, CH₃), 0.05 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.7 (C_q, CO), 136.7 (C_q), 128.9 (2CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 126.6 (2CH, Ph), 80.2 (CH), 25.9 (3CH₃), 18.5 (C_q), 4.7 (2CH₃).

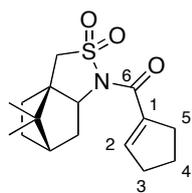
VII.4.1.22 (*R*)-Camphersultam, (*R*)-Oppolzer's Auxiliar (**81**)^[146]



Zu 20.0 g (1*R*)-(-)-10-Camphersulfonsäure (84.4 mmol, 1.00 Äquiv.) wurden unter Rühren tropfenweise 12.3 mL Thionylchlorid (169 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung auf 115 °C erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden konnte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden 1-2 Tropfen DMF zugegeben und es wurde weitere 20 Minuten bei 115 °C gerührt. Überschussiges Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand zweimal mit Toluol kodestilliert. Der gelbliche Feststoff wurde in 40.0 mL 1,4-Dioxan aufgenommen und per Transferkanüle wurden bei einer Temperatur von 5 - 7 °C 442 mL einer vorgekühlten 25%-igen wässrigen Ammoniaklösung (5.91 mol, 70.0 Äquiv.) hinzugefügt. Beim Zutropfen fiel ein weißer Niederschlag aus. Im Anschluss wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur und über Nacht bei einer Ölbadtemperatur von 90 °C gerührt (Achtung NH₃ wird frei). Nachdem das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde der weiße Niederschlag abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Trocknung im Hochvakuum lieferte 15.7 g des Imins als weißen Feststoff. $[R_f = 0.12$ (Zylohexan/EtOAc 7:3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.8$ (*c* 0.94, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.17 (d, ²*J* = 13.3, 1H), 2.97 (d, ²*J* = 13.3, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.38 (d, ²*J* = 19.8, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.79 (t, ³*J* = 9.0, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₁₀H₁₆O₂NS 214.0896, gef. 214.0896.] Zu einer Suspension des Imins in einem Gemisch aus 150 mL Methanol/50.0 mL Wasser wurden bei einer Temperatur von 5 °C portionsweise 2.87 g NaBH₄ (74.3 mmol, 0.88 Äquiv.) im Argongegenstrom zugegeben. Es wurde bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, die verbliebene weiße Suspension wurde solan-

ge mit DCM versetzt bis eine klare Lösung vorlag, die dann unter Eisbadkühlung in 2.00 M wässrige Schwefelsäure gegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden jeweils einmal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 15.7 g des gewünschten Produktes **81** (74.3 mmol, 88%) als weißer Feststoff erhalten: $R_f = 0.21$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +30.5$ ($c = 0.99$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 4.02 (m, 1H, NH), 3.43 (td, ³J = 7.9, 4.3, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 63.0 (CH), 55.6 (C_q), 50.5 (CH₂), 47.6 (C_q), 44.9 (CH), 36.2 (CH₂), 32.0 (CH₂), 27.0 (CH₂), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₀H₁₈O₂NS 216.1053, gef. 216.1053.

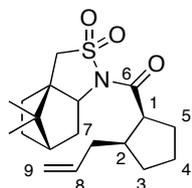
VII.4.1.23 (*R*)-Enoyl Sultam (**80**)



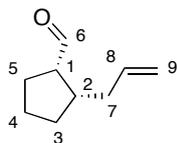
Eine Lösung von 5.00 g Zyklopenten-1-carbonsäure (43.7 mmol, 1.00 Äquiv.) in 200 mL THF wurde mit 12.1 mL Triethylamin (87.4 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und auf -20 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden bei -15 - 20 °C vorsichtig 5.37 mL Pivaloylchlorid (43.7 mmol, 1.00 Äquiv.) getropft. Es wurde zwei Stunden bei -20 °C gerührt, anschließend wurden 2.04 g LiCl (48.1 mmol, 1.10 Äquiv.) und 8.56 g (*R*)-Oppolzer-Auxiliar **81** (39.8 mmol, 0.91 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Das Gemisch wurde vorsichtig mit 0.20 M wässriger Salzsäure versetzt und das THF wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde mit EtOAc verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden subsequent mit 0.20 M Salzsäure, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) lieferte 11.3 g eines weißen Feststoffes (36.6 mmol, 92%) als gewünschtes Produkt **80**: $R_f = 0.42$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); Schmp. = 152 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.71 (m, 1H, H-2), 4.05 (dd, ³J = 7.6, 4.7, 1H), 3.50 (d, ²J = 13.6, 1H), 3.39 (d, ²J = 13.6, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.65 - 2.45 (m, 3H), 2.08 - 1.81 (m, 8H), 1.37 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.6 (C_q), 144.5 (C_q), 138.1 (C_q), 65.8 (CH), 53.8 (CH₂), 48.2 (C_q),

47.9 (C_q), 45.5 (CH), 38.6 (CH₂), 34.2 (CH₂), 33.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 26.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.1 (CH₃). HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für: C₁₆H₂₃O₃NS 309.1393, gef. 309.1388.

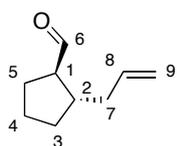
VII.4.1.24 (*R*)-Oppolzer-(1*S*,2*S*)-2-allylzyklopentancarbonsäureamid (**73**)



Zu einer Lösung von 10.0 g des (*R*)-Enoyl Sultams **80** (32.3. mmol, 1.00 Äquiv.) und 8.00 mL TiCl₄ (71.1 mmol, 2.20 Äquiv.) in 280 mL frisch destilliertem DCM wurden unter Schutzgas bei -76 °C über einen Zeitraum von 3 Stunden 20.6 mL Allyltrimethylsilan (129 mmol, 4.00 Äquiv.) per Spritzenpumpe zudosiert. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach mehrfacher Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/EtOAc 9:1) wurden 5.27 g des gewünschten Diastereomers **73** als weißer Feststoff erhalten (15.0 mmol, 46%): R_f = 0.61 (Zyklohexan/EtOAc 7:3); Schmp. = 114 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +76.9 (*c* 1.23, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (m, 1H, H-8), 5.03 - 4.90 (m, 2H, H-9), 3.87 (dd, ³*J* = 7.5, 5.2, 1H), 3.50 (d, ²*J* = 13.8, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 5H), 1.93 - 1.76 (m, 7H), 1.57 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1, 16 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.2 (C_q), 138.3 (CH), 115.3 (CH₂), 65.5 (CH₂), 53.4 (CH), 48.3 (C_q), 47.9 (C_q), 47.6 (CH), 44.9 (CH), 43.0 (CH), 38.9 (CH₂), 36.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.5 (CH₂), 21.1(CH₃), 20.0 (CH₃). HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für: C₁₉H₂₉O₃NS 351.1863, gef. 351.1861. Des Weiteren wurden 387 mg einer Mischfraktion und 3.89 g eines Gemisches aus zwei Diastereomeren (siehe Kapitel IV6, 11.1 mmol, 34%) erhalten: R_f = 0.59 (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (m, 1H, H-8), 5.06 - 4.90 (m, 2H, H-9), 3.89 (t, ³*J* = 6.5, 1H), 3.50 (d, ²*J* = 13.9, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 5H), 1.96 - 1.67 (m, 7H), 1.56 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). HRMS (ES): m/z [M]⁺ ber. für C₁₉H₂₉O₃NS 351.1863, gef. 351.1859.

VII.4.1.25 (1*S*,2*S*)-2-Allylzyklopentancarbaldehyd^[229]

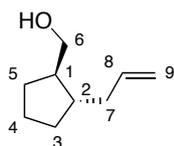
In einem ausgeheizten Dreihalskolben wurden unter Argon zu einer Lösung von 4.03 g des (*R*)-Oppolzer-(1*S*,2*S*)-2-allylzyklopentancarbonsäureamids **73** (11.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in 140 mL frisch destilliertem DCM bei -76 °C 25.2 mL Di-*iso*-butylaluminiumhydrid 1.00 M in Hexan (25.2 mmol, 2.20 Äquiv.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz bei -76 °C gerührt (1.5 Stunden). Bei gleichbleibender Temperatur wurde vorsichtig vorgekühltes Methanol zum Reaktionsgemisch getropft. Anschließend wurde das Kältebad gegen ein Eisbad getauscht und bei 0 °C wurde ges. NH₄Cl-Lösung zum Gemisch gegeben. Der Ansatz wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden jeweils einmal mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt (Achtung: das Produkt ist leicht flüchtig.). Säulenchromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) lieferte 1.58 g des gewünschten Produktes (11.4 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit. Dabei handelt es sich um ein 6:1 *cis/trans*-Gemisch: $R_f = 0.57$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +29.6$ (*c* 0.82, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (d, ³*J* = 3.1, 1H, H-6_{*cis*}), 9.69 (d, ³*J* = 2.90, 1H, H-6_{*trans*}), 5.79 (m, 1H, H-8), 5.07 - 4.98 (m, 2H, H-9), 2.82 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.38 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (*cis*-Isomer): 205.2 (CH, C6), 137.4 (CH, C8), 116.1 (CH₂, C9), 54.3 (CH), 43.6 (CH), 35.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 25.4 (CH₂), 23.9 (CH₂). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für C₉H₁₄O 138.1039, gef. 138.1038.

VII.4.1.26 (1*R*,2*S*)-2-Allylzyklopentancarbaldehyd (**78**)

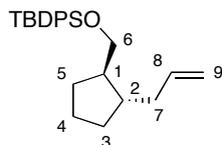
Zu einer Lösung von 1.60 g (1*S*,2*S*)-2-Allylzyklopentancarbaldehyd (11.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in 8.50 mL CD₂Cl₂ wurden 315 µL DBU getropft. 20.0 µL dieser Lösung wurden in ein NMR-Röhrchen überführt und mit weiteren 750 µL CD₂Cl₂ versetzt. Die verbliebene Lösung wurde mit 200 mL DCM verdünnt. Das NMR-Röhrchen wurde bei Raumtemperatur stehen gelassen, die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 72 Stunden konnte per NMR keine Veränderung des *cis/trans*-Verhältnisses mehr beobachtet werden. Der Ansatz

wurde mit 1.00 M Salzsäure versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Es wurden 1.52 g einer leicht gelblichen Flüssigkeit (11.0 mmol, 95%) als gewünschtes Produkt **78** erhalten. Per NMR und GC/MS wurde ein *cis/trans*-Verhältnis von 1:28 bestimmt: $R_f = 0.56$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -26.8$ (c 0.78, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (d, $^3J = 3.1$, 1H, H-6_{trans}), 9.60 (d, $^3J = 2.9$, 1H, H-6_{cis}), 5.77 (ddt, $^3J = 17.0$, 10.2, 6.9, 1H, H-8), 5.02 (tdt, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.1$, 1.2, 2H, H-9), 2.41 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.33 (dq, $^2J = 12.7$, $^3J = 7.9$, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (*trans*-Isomer) 204.0 (CH, C6), 137.0 (CH, C8), 116.4 (CH_2 , C9), 57.5 (CH), 40.8 (CH), 39.4 (CH_2), 32.5 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.0 (CH_2). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$ 139.1117, gef. 139.1115.

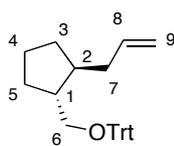
VII.4.1.27 ((1*R*,2*S*)-2-Allylzyklopentyl)methanol (**82**)



Zu einer Suspension von 198 mg LiAlH_4 (4.95 mmol, 0.50 Äquiv.) in 10.0 mL THF suspendiert wurden bei 0 °C in einem ausgeheizten Zweihalskolben unter Schutzgasatmosphäre innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 1.37 g (1*R*,2*S*)-2-Allylzyklopentancarbaldehyd **78** (9.90 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt, per GC/MS konnte kein Edukt mehr detektiert werden. Unter Eisbadkühlung wurde das Gemisch vorsichtig nacheinander mit 200 μL Wasser, 400 μL 2.00 M Natronlauge und 200 μL Wasser versetzt. Es wurde über Nacht gerührt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Unlösliches wurde abfiltriert und der Filterkuchen wurde gründlich mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Als Rohprodukt wurden 1.38 g (9.90 mmol, quant. Umsatz) eines leicht gelblichen Öls erhalten, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde: $R_f = 0.33$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -27.2$ (c 0.81, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (ddt, $^3J = 17.1$, 10.1, 7.1, 1H, H-8), 5.06 - 4.94 (m, 2H, H-9), 3.61 (m, 1H, H-6), 3.47 (m, 1H, H-6), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 3H), 1.68 - 1.49 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 1.28 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 138.1 (CH, C8), 115.5 (CH_2 , C9), 68.1 (CH_2), 47.6 (CH), 41.8 (CH), 32.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 25.8 (CH_2), 24.4 (CH_2). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$ 141.1274, gef. 141.1272.

VII.4.1.28 (((1*R*,2*S*)-2-Allylzyklopentyl)methoxy(*tert*-butyl)diphenylsilan (**84**)

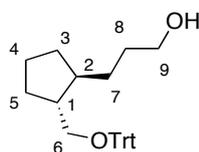
Zu einer Lösung von 954 mg des Alkohols **82** (6.81 mmol, 1.00 Äquiv.) und 927 mg 1*H*-Imidazol (13.6 mmol, 2.00 Äquiv.) in 25.0 mL DCM wurden bei Raumtemperatur unter Schutzgas 1.86 mL *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (7.15 mmol, 1.05 Äquiv.) getropft. Es wurde über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das Gemisch dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) lieferte 1.60 g des gewünschten Produktes (4.23 mmol, 62%) als leicht gelbliche Flüssigkeit: $R_f = 0.65$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -21.6$ (c 0.63, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.70 (m, 4H_{arom}), 7.48 - 7.40 (m, 6H_{arom}), 5.80 (ddt, ³ $J = 17.1, 10.2, 7.0$, 1H, H-8), 5.06 - 4.95 (m, 2H, H-9), 3.67 (dd, ² $J = 10.0$, ³ $J = 5.4$, 1H, H-6), 3.58 (d, ² $J = 10.0$, ³ $J = 6.1$, 1H, H-6), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.34 - 1.26 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.11 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (CH), 135.8 (4CH), 134.2 (2C_q), 129.6 (2CH), 127.7 (4CH), 115.1 (CH₂), 67.2 (CH₂), 47.4 (CH), 41.6 (CH), 40.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.0 (3CH₃), 14.5 (CH₂), 19.5 (C_q). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₂₅H₃₅OSi 379.2452, gef. 379.2453.

VII.4.1.29 (((((1*R*,2*S*)-2-Allylzyklopentyl)methoxy)methantriyl)tribenzene (**85**)

Eine Lösung von 204 mg des Alkohols **82** (1.45 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5.00 mL Pyridin wurde mit 597 mg Tritylchlorid (1.82 mmol, 1.25 Äquiv.) und 88.9 mg 4-DMAP (727 μ mol, 0.50 Äquiv.) versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Per DC konnte kein Startmaterial mehr detektiert werden. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/EtOAc 9:1) wurden 415 mg des gewünschten Produktes (1.08 mmol, 74%) erhalten: $R_f = 0.81$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 - 7.41 (m, 6H, H_{arom}), 7.32 - 7.27 (m, 9H, H_{arom}), 5.74 (ddt, ³ $J = 17.2, 10.2, 7.0$, 1H, H-8), 5.00 - 4.88 (m, 2H, H-9), 3.07 (m, 1H, H-6), 2.93 (m, 1H, H-6), 2.21 (m, 1H), 1.93 (m,

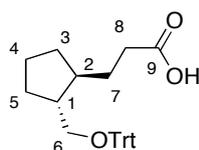
(m, 2H, H-9), 3.07 (m, 1H, H-6), 2.93 (m, 1H, H-6), 2.21 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.41 (m, 1H).

VII.4.1.30 3-((1*S*,2*R*)-2-(Trityloxymethyl)zyklopentyl)propan-1-ol



In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde unter Argon zu einer Lösung von 160 mg des Trityl-geschützten Alkohols **85** (418 μmol , 1.00 Äquiv.) in 2.00 mL THF unter Eisbadkühlung 1.2 mL 9-BBN in THF (0.50 M, 627 μmol , 1.50 Äquiv.) getropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Gemisch wurde über Nacht bei 80 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde es vorsichtig mit 2.20 mL 2.00 M Natronlauge (4.39 mmol, 10.5 Äquiv.), 214 μL Wasserstoffperoxid (30%, 2.09 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan /EtOAc 9:1 zu 7:3) lieferte 92.6 mg eines klaren Öls (231 μmol , 55%) als gewünschtes Produkt: $R_f = 0.42$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 - 7.43 (m, 6H, H_{arom}), 7.31 - 7.24 (m, 9H, H_{arom}), 3.58 (t, $^3J = 5.8$, 2H, H-9), 3.06 (dd, $^3J = 8.8$, 5.5, 1H, H-6), 2.96 (m, 1H, H-6), 1.87 - 1.72 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 8H).

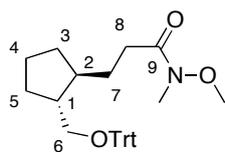
VII.4.1.31 3-((1*S*,2*R*)-2-(Trityloxymethyl)zyklopentyl)propansäure



Eine Lösung von 90.0 mg des Alkohols (225 μmol , 1.00 Äquiv.) in einem Gemisch aus 293 μL Acetonitril und 293 μL Wasser wurde mit 159 mg Jodbenzendiaceat (494 μmol , 2.20 Äquiv.), 7.02 mg TEMPO (44.9 μmol , 0.20 Äquiv.) und 37.8 mg NaHCO_3 (449 μmol , 2.00 Äquiv.) bei 0 °C versetzt und über Nacht gerührt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand per Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3 + Essigsäure) gereinigt. Es wurden 79.5 mg des gewünschten Produktes (192 μmol , 85%) als leicht gelbliches Öl erhalten: $R_f = 0.32$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 - 7.42 (m, 6H, H_{arom}), 7.31 - 7.19 (m, 9H, H_{arom}), 3.05 (m, 1H, H-6), 2.99 (d, $^3J = 6.1$, 1H, H-6),

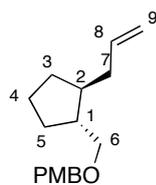
2.35 - 2.27 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 4H), 1.60 - 1.37 (m, 5H), 1.17 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 178.2 (C_q), 144.6 (3C_q), 128.9 (6CH), 127.8 (6CH), 127.0 (3CH), 86.5 (C_q), 66.8 (CH_2), 46.0 (CH), 42.2 (CH), 32.9 (CH_2), 32.4 (CH_2), 30.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 24.4 (CH_2). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ ber. für: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_3$ 413.2122, gef. 413.2120.

VII.4.1.32 *N*-Methoxy-*N*-methyl-3-((1*S*,2*R*)-2-(trityloxymethyl)zyklo-pentyl)-propanamid (**98**)



Zu einer Lösung von 70.1 mg der Carbonsäure (169 μmol , 1.00 Äquiv.) in 850 μL frisch destilliertem DCM wurden bei 0 °C 32.9 mg *N,N'*-Di-*iso*-propylcarbodiimid (203 μmol , 1.20 Äquiv.) gegeben und es wurde 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von 41.2 mg *N,O*-Dimethylhydroxylamin (423 μmol , 2.50 Äquiv.) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Das Gemisch wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3) lieferte 56.0 mg eines klaren Öls (122 μmol , 72%) als gewünschtes Produkt **98**: $R_f = 0.43$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -197$ (c 0.86, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 - 7.41 (m, 6H, H_{arom}), 7.31 - 7.19 (m, 9H, H_{arom}), 3.61 (s, 3H, NOCH_3), 3.15 (s, 3H, NCH_3), 3.08 (dd, $^2J = 8.8$, $^3J = 5.6$, 1H, H-6), 2.93 (dd, $^2J = 8.8$, $^3J = 7.0$, 1H, H-6), 2.41 - 2.34 (m, 2H, H-8), 1.86 - 1.72 (m, 5H), 1.61 - 1.37 (m, 5H). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Na}$ 480.2509, gef. 480.1506.

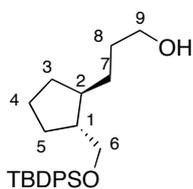
VII.4.1.33 1-(((1*R*,2*S*)-2-Allylzyklopentyl)methoxy)-methyl)-4-methoxybenzol (**86**)



Zu einer Lösung von 295 mg des Alkohols **82** (2.11 mmol, 1.00 Äquiv.) in 11.8 mL THF wurden in einem aufgeheizten Zweihalskolben bei 0 °C portionsweise 105 mg NaH (60%, 2.63 mmol, 1.25 Äquiv.) gegeben. Es wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurde das Gemisch mit 517 μL HMPA (4.21 mmol, 2.00 Äquiv.) und 334 μL *p*-

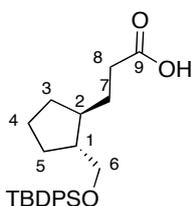
Methoxybenzylbromid versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und es wurde weiter über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlung wurde der Ansatz vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/DCM 1:1) wurden 321 mg des gewünschten Produktes (1.23 mmol, 59%) als leicht gelbliches Öl erhalten: $R_f = 0.92$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -20.5$ (c 0.85, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.23 (m, 2H, H_{arom}), 6.91 - 6.85 (m, 2H, H_{arom}), 5.78 (ddd, $^3J = 14.0, 10.1, 5.1$, 1H, H-8), 5.04 - 4.91 (m, 2H, H-9), 4.44 (d, $^4J = 2.5$, 2H, CH_2Ph), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (dd, $^2J = 9.1$, $^3J = 5.4$, 1H, H-6), 3.27 (dd, $^2J = 9.1$, $^3J = 7.3$, 1H, H-6), 2.24 (m, 1H), 1.97 (ddd, $^2J = 14.0$, $^3J = 8.4, 7.2$, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 3H), 1.64 - 1.49 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.25 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.18 (C_q), 138.22 (CH), 131.11 (C_q), 129.18 (2CH), 115.23 (CH_2), 113.87 (2CH), 74.18 (CH_2), 72.74 (CH_2), 55.42 (OCH_3), 45.06 (CH), 42.33 (CH), 39.89 (CH_2), 32.30 (CH_2), 30.15 (CH_2), 24.40 (CH_2). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2$ 261.1849, gef. 261.1852.

VII.4.1.34 3-((1*S*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)-propan-1-ol



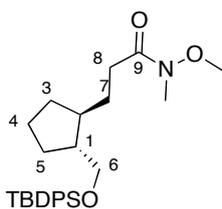
Der TBDPS-geschützte Alkohol **84** (526 mg, 1.39 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.4.1.30 zum gewünschten Produkt umgesetzt. Es wurden 289 mg als klares Öl erhalten (728 μmol , 53%): $R_f = 0.47$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.64 (m, 4H, H_{arom}), 7.41 - 7.37 (m, 6H, H_{arom}), 3.65 - 3.44 (m, 4H), 1.83 - 1.67 (m, 3H), 1.65 - 1.42 (m, 8H), 1.18 (m, 1H), 1.05 (s, 9H, C_4H_9).

VII.4.1.35 3-((1*S*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)-propansäure



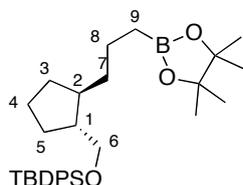
Der Alkohol aus VII.4.1.34 (282 mg, 710 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der Arbeitsvorschrift VII.4.1.31 zu 312 mg der gewünschten Carbonsäure (710 μmol , quant.) als gelbliches Öl umgesetzt: $R_f = 0.40$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 - 7.63 (m, 4H, H_{arom}), 7.41 - 7.37 (m, 6H, H_{arom}), 3.59 (d, $^2J = 10.0$, $^3J = 5.5$, 1H, H-6), 3.53 (dd, $^2J = 10.0$, $^3J = 5.9$, 1H, H-6), 2.30 (ddd, $^2J = 11.9$, $^3J = 9.7$, 6.1, 2H, H-8), 1.87 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.40 (m, 6H), 1.05 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 178.7 (C_q), 135.8 (4CH), 134.1 (C_q), 130.6 (2 C_q), 129.7 (2CH), 127.7 (4CH), 67.0 (CH_2), 47.8 (CH), 41.6 (CH), 33.0 (CH_2), 32.6 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 27.0 (3 CH_3), 24.5 (CH_2). HRMS (ESI): m/z [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$ 409.2204, gef. 409.2204.

VII.4.1.36 3-((1*S*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamid (**97**)



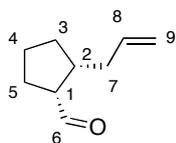
Die TBDPS-geschützte Carbonsäure (306 mg, 746 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der Arbeitsvorschrift VII.4.1.32 zu 242 mg des gewünschten Produktes **97** (534 μmol , 71%) als klares Öl nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3) umgesetzt: $R_f = 0.49$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 - 7.64 (m, 4H, H_{arom}), 7.44 - 7.35 (m, 6H, H_{arom}), 3.64 - 3.59 (m, 4H, H-6, NOCH_3), 3.51 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 6.2$, 1H, H-6), 3.15 (s, 3H, NCH_3), 2.38 (dd, $^2J = 15.6$, $^3J = 7.4$, 2H, H-8), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.65 - 1.43 (m, 5H), 1.22 (m, 1H), 1.05 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 181.7 (C_q), 135.8 (4CH), 134.2 (2 C_q), 129.6 (2CH), 127.7 (2CH), 67.1 (CH_2), 61.3 (CH_3), 47.9 (CH), 41.7 (CH), 36.3 (CH_3), 32.7 (CH_2), 31.3 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.1 (3 CH_3), 24.5 (CH_2), 19.5 (C_q). HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ ber. für: $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ 454.2772, gef. 454.2776.

VII.4.1.37 *tert*-Butyldiphenyl(((1*R*,2*R*)-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)zyklopentyl)methoxy)silan (**111**)

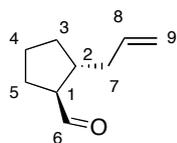


In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden zu einer Lösung von 107 mg des TBDPS-geschützten Alkohols **84** (281 μmol , 1.00 Äquiv.) und 2.60 mg Wilkinson-Katalysator (2.81 μmol , 0.01 Äquiv.) in 860 μL frisch destilliertem und entgastem DCM unter Eisbadkühlung 422 μL Pinacolboran in THF (1.00 M, 422 μmol , 1.50 Äquiv.) getropft, während Argon durch die Lösung geblubbert wurde. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zum Gemisch gegeben und der Ansatz wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/Pentan 1:2) wurden 45.6 mg eines leicht gelblichen Öls erhalten, dabei handelt es sich um ein Gemisch aus Olefinen, bei denen die Doppelbindung die Alkylkette entlang isomerisiert ist und 48.7 mg des gewünschten Produktes **111** (96.1 μmol , 34%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.64 (m, 4H, H_{arom}), 7.46 - 7.34 (m, 6H, H_{arom}), 3.61 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 5.1$, 1H, H-6), 3.48 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 6.7$, 1H, H-6), 1.83 - 1.64 (m, 3H), 1.57 - 1.35 (m, 7H), 1.22 (s, 12H, 4 CH_3), 1.15 (m, 2H), 1.04 (s, 9H, C_4H_9), 0.72 (dd, $^2J = 14.9$, $^3J = 6.5$, 2H, H-9).

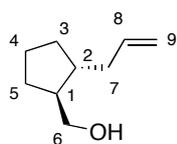
VII.4.1.38 (1*R*,2*R*)-2-Allylzyklopentancarbaldehyd



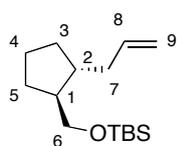
Das (*S*)-Oppolzer-(1*R*,2*R*)-2-allylzyklopentancarbonsäureamid (2.10 g, 5.97 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der Vorschrift VII.4.1.25 zu 825 mg des gewünschten Produktes (5.97 mmol, quant.) als klare Flüssigkeit umgesetzt. Dabei handelt es sich um ein 3.8:1 *cis/trans* Gemisch: $R_f = 0.57$ (Zylohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.6$ (c 0.90, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (d, $^3J = 3.7$, 1H, H-6 $_{\text{cis}}$), 9.60 (d, $^3J = 2.9$, 1H, H-6 $_{\text{trans}}$), 5.79 (m, 1H, H-8), 5.08 - 4.97 (m, 2H H-9), 2.82 (m, 1H), 2.36 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.70 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.38 (m, 2H).

VII.4.1.39 (1*S*,2*R*)-2-Allylzyklopentanecarbaldehyd (**79**)

Thermodynamische Äquilibrierung gemäß Vorschrift VII.4.1.26 lieferte aus 815 mg des *cis*-Aldehyds (5.90 mmol, 1.00 Äquiv.) 716 mg eines 20:1 *trans/cis*-Gemisches als gewünschtes Produkt **79** (5.18 mmol, 88%): $R_f = 0.56$ (Zyklohexan /EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +31.2$ (*c* 0.76, CHCl₃). ¹H NMR 9.79 (d, ³*J* = 3.7, 1H, H-6_{*cis*}), 9.60 (d, ³*J* = 2.9, 1H, H-6_{*trans*}), 5.77 (ddt, ³*J* = 17.0, 10.1, 6.9, 1H, H-8), 5.09 - 4.97 (m, 2H, H-9), 2.41 (m, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 3H), 1.76 - 1.55 (m, 2H), 1.34 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.0 (C_q, C6), 137.0 (CH, C8), 116.4 (CH₂, C9), 57.5 (CH), 40.8 (CH), 39.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.0 (CH₂). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₉H₁₄O 138.1039, gef. 138.1038.

VII.4.1.40 ((1*S*,2*R*)-2-Allylzyklopentyl)methanol (**83**)

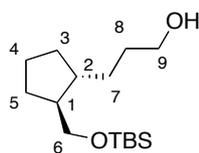
Der Aldehyd **79** (712 mg, 5.15 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.4.1.27 zu 516 mg des chiralen Alkohols **83** (3.68 mmol, 71%) als leicht gelbliche Flüssigkeit umgesetzt: $R_f = 0.33$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +39.6$ (*c* 0.95, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ddt, ³*J* = 17.1, 10.1, 7.0, 1H, H-8), 5.00 (ddtd, ²*J* = 14.1, ³*J* = 10.1, ⁴*J* = 2.2, 1.3, 2H, H-9), 3.62 (dd, ²*J* = 10.5, ³*J* = 5.5, 1H, H-6), 3.47 (dd, ²*J* = 10.5, ³*J* = 7.1, 1H, H-6), 2.22 (m, 1H), 2.02 (dddt, ²*J* = 13.9, ³*J* = 8.2, 7.0, ⁴*J* = 1.3, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.48 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.28 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (CH, C8), 115.5 (CH₂, C9), 66.7 (CH₂, C6), 47.6 (CH), 41.8 (CH), 40.0 (CH₂), 2.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 24.4 (CH₂). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₉H₁₆O 140.1196, gef. 140.1193.

VII.4.1.41 (((1*S*,2*R*)-2-Allylzyklopentyl)methoxy)(*tert*-butyl)dimethyl-silan (**87**)

Zu einer Lösung von 545 mg des Alkohols **83** (3.89 mmol, 1.00 Äquiv.) in 22.0 mL DCM wurden 808 µL Triethylamin (5.83 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben. Bei 0 °C wurden portionsweise unter Argon 703 mg *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (4.66 mmol, 1.20 Äquiv.)

zur Lösung gegeben. Es wurde 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt, da kein Umsatz nach dieser Zeitspanne festgestellt werden konnte, wurde die Lösung nochmals mit der gleichen Menge Triethylamin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) wurden 892 mg des gewünschten Produktes **87** (3.51 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit erhalten: $R_f = 0.63$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +31.7$ (c 0.91, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (ddt, ³ $J = 17.2, 10.1, 7.0$, 1H, H-8), 5.04 - 4.91 (m, 2H, H-9), 3.55 (dd, ² $J = 9.9, ^3J = 5.6$, 1H, H-6), 3.45 (dd, ² $J = 9.9, ^3J = 6.4$, 1H, H-6), 2.24 (ddd, ² $J = 13.7, ^3J = 6.8, 5.5$, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.89 (s, 9H, ^tC₄H₉), 0.04 (s, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (C_q, C8), 115.1 (CH₂, C9), 66.7 (CH₂, C6), 47.5 (CH), 41.8 (CH), 40.1 (CH₂), 32.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 26.1 (3CH₃), 24.5 (CH₂), 18.5 (C_q), -5.2 (CH₃), -5.2 (CH₃). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₅H₃₁OSi 255.2139, gef. 255.2140.

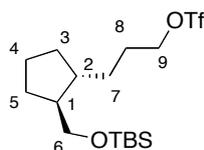
VII.4.1.42 3-((1*R*,2*S*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)-propan-1-ol



Eine Lösung von 900 mg des TBS-geschützten Olefins **87** (3.54 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5.00 mL THF wurde per Transferkanüle bei 0 °C zu einer Suspension von 1.52 g (+)-(Ipc)₂BH (5.30 mmol, 1.50 Äquiv.) in 10.0 mL THF getropft. Es wurde 2 Stunden gerührt, bis per DC kein Ausgangsmaterial mehr detektiert werden konnte. Unter Eisbadkühlung wurde der Ansatz mit 6.63 mL wässriger Natronlauge (2.00 M, 13.3 mmol, 3.75 Äquiv.) und 2.85 mL Wasserstoffperoxidlösung (30%, 27.9 mmol, 7.90 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte, anschließend mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) wurden 438 mg des gewünschten Produktes (1.61 mmol, 46%) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten: $R_f = 0.38$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +29.6$ (c 0.91, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (t, ³ $J = 6.3$, 2H, H-9), 3.53 (dd, ² $J = 9.8, ^3J = 5.8$, 1H, H-6), 3.45 (dd, ² $J = 9.8,$

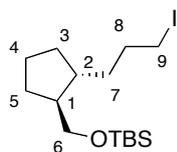
$^3J = 6.5$, 1H, H-6), 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 5H), 1.37 (m, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 2H), 0.89 (s, 9H, tC_4H_9), 0.04 (s, 6H, $2CH_3$). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 66.8 (CH_2), 63.5 (CH_2), 48.1 (CH), 42.1 (CH), 33.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.1 ($3CH_3$), 24.6 (CH_2), 18.5 (C_q), -5.2 (CH_3), -5.2 (CH_3). HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für: $C_{15}H_{33}O_2Si$ 273.2244, gef. 273.2245.

VII.4.1.43 3-((1*R*,2*S*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)-propyl-trifluoromethanesulfonat



Unter Schutzgas wurde eine Lösung von 386 mg des Alkohols (1.42 mmol 1.00 Äquiv.) in 6.00 mL frisch destilliertem DCM mit 297 mg *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.56 mmol, 1.10 Äquiv.), 589 μ L Triethylamin (4.25 mmol, 3.00 Äquiv.) und 3.46 mg 4-DMAP (38.3 μ mol, 0.02 Äquiv.) versetzt. Der Ansatz wurde 4.5 Stunden bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) wurden 481 mg des gewünschten Produktes (1.13 mmol, 80%) als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten: $R_f = 0.57$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +23.6$ (c 0.82, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $^3J = 8.3$, $2H_{arom}$), 7.34 (d, $^3J = 7.9$, $2H_{arom}$), 4.01 (td, $^3J = 6.6$, $^4J = 1.5$, 2H, H-6), 3.47 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 5.9$, 1H, H-9), 3.41 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 6.5$, 1H, H-9), 2.45 (s, 3H, CH_3), 1.77 - 1.57 (m, 5H), 1.57 - 1.43 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 2H), 0.87 (s, 9H, tC_4H_9), 0.02 (s, 6H, $2CH_3$). HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für: $C_{22}H_{39}O_4SSi$ 427.2333, gef. 427.2337.

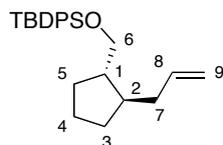
VII.4.1.44 *tert*-Butyl(((1*S*,2*R*)-2-(3-jodpropyl)zyklopentyl)methoxy)-dimethylsilan (**88**)



Zu einer Lösung von 473 mg des Triflates (1.11 mmol, 1.00 Äquiv.) in 2.50 mL Aceton wurden 332 mg Natriumjodid (2.22 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben. Der Ansatz wurde

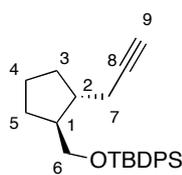
bis zum vollständigen Umsatz bei 50 °C gerührt (2.5 Stunden). Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und jeweils einmal mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 95:5) lieferte 403 mg des gewünschten Produktes **88** (1.05 mmol, 95%) als leicht bräunliche Flüssigkeit: $R_f = 0.72$ (Cycohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +37.5$ (*c* 1.05, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.52 (dd, ²*J* = 9.8, ³*J* = 5.3, 1H, H-6), 3.46 (dd, ²*J* = 9.8, ³*J* = 6.3, 1H, H-6), 3.23 - 3.12 (m, 2H, H-9), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 4H), 1.36 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.89 (s, 9H, ⁴C₄H₉), 0.04 (s, 6H, 2CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 66.6 (CH₂), 48.0 (CH), 41.4 (CH), 36.9 (CH₂), 33.0 (CH₂), 32.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.1 (3CH₃), 24.6 (CH₂), 18.5 (C_q), 7.6 (CH₂), -5.2 (2CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₁₅H₃₂OISi 383.1262, gef. 383.1266.

VII.4.1.45 (((1*S*,2*R*)-2-Allylzyklopentyl)methoxy(*tert*-butyl)diphenylsilan **278**



Der Alkohol **83** (145 mg, 1.03 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.4.1.28 umgesetzt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) lieferte 285 mg des gewünschten Produktes (753 μmol, 73%) als leicht gelbliche Flüssigkeit: $R_f = 0.65$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +22.8$ (*c* 0.65, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 - 7.70 (m, 4H_{arom}), 7.48 - 7.40 (m, 6H_{arom}), 5.80 (ddt, ³*J* = 17.1, 10.2, 7.0, 1H, H-8), 5.06 - 4.95 (m, 2H, H-9), 3.67 (dd, ²*J* = 10.0, ³*J* = 5.4, 1H, H-6), 3.58 (d, ²*J* = 10.0, ³*J* = 6.1, 1H, H-6), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.34 - 1.26 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.11 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 138.4 (CH), 135.8 (4CH), 134.2 (2C_q), 129.6 (2CH), 127.7 (4CH), 115.1 (CH₂), 67.2 (CH₂), 47.4 (CH), 41.6 (CH), 40.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 27.0 (3CH₃), 14.5 (CH₂), 19.5 (C_q). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₂₅H₃₅OSi 379.2452, gef. 379.2453.

VII.4.1.46 *tert*-Butyldiphenyl(((1*S*,2*R*)-2-(prop-2-ynyl)zyklopentyl)-methoxy)-silan (**133**)



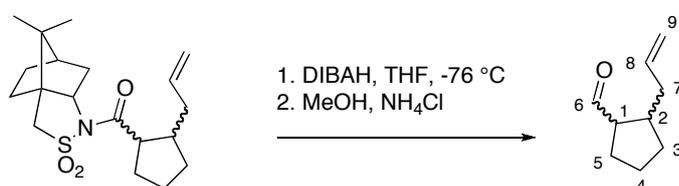
Zu einer Lösung von 279 mg des TBDPS-geschützten Alkohols (736 μmol , 1.00 Äquiv.) in 3.60 mL Tetrachlorkohlenstoff wurden tropfenweise 37.7 μL Brom (736 μmol , 1.00 Äquiv.) gegeben. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis sich die Lösung nahezu vollständig entfärbt hatte. Das Gemisch wurde mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung versetzt und dreimal mit DCM extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der leicht gelbliche Rückstand wurde in THF aufgenommen und auf $-76\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Unter Schutzgas wurde die Lösung tropfenweise mit 2.86 mL LDA in THF (1.80 M, 5.15 mmol, 7.00 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Unter Eisbadkühlung wurde der Ansatz vorsichtig mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan /EtOAc 40:1) wurden 204 mg des gewünschten Produktes **133** (543 μmol , 74%) als farblose Flüssigkeit erhalten: $R_f = 0.65$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.65 (m, 4H, H_{arom}), 7.43 - 7.35 (m, 6H, H_{arom}), 3.60 (dq, $^3J = 10.0$, 5.7, 2H, H-7), 2.65 (m, 1H, H-9), 2.33 (ddd, $^2J = 16.8$, $^3J = 4.8$, 2.6, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.06 (s, 9H, C_4H_9). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 135.8 (4CH), 134.1 (C_q), 134.1 (C_q), 129.7 (2CH), 127.8 (4CH), 84.0 (C_q), 68.6 (CH), 67.1 (CH_2), 46.8 (CH), 41.1 (CH), 32.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.1 (3 CH_3), 24.5 (CH_2), 23.8 (CH_2), 19.5 (C_q). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{OSi}$ 377.2300, gef. 377.2300.

VII.4.1.47 Bestimmung der absoluten Konfiguration des Diastereomerengemischen der (*S*)-Enoyl Sultam Allylierung

Sakurai Allylierung des (*S*)-Enoyl Sultams **77** ergab nach säulenchromatographischer Trennung zwei Fraktionen. Bei der ersten Fraktion handelte es sich laut Röntgenkristallographie um das falsche Diastereomer **75** zum Aufbau des Modellsystems für die reduktive Zyklisierung. Die zweite Fraktion war ein Diastereomerengemisch aus zwei Diastereomeren (ca. 2:1

trans/cis). Theoretisch können in dieser Reaktion vier verschiedene Diastereomere gebildet werden, von denen zwei in den gewünschten (1*R*,2*S*)-2-Allylzyklopentancarbaldehyd **78** überführt werden könnten. Da es sich bei der ersten Fraktion **75**, um das falsche Isomer handelt, könnte die zweite Fraktion ein Gemisch der beiden nutzbaren Isomere sein. Durch Reduktion beider Fraktionen zum Aldehyd, thermodynamischer Äquilibrierung zum *trans*-Isomer und Vergleich der beiden Drehwerte, sollte sich für diesen Fall zeigen, dass es sich bei den abgeleiteten *trans*-Aldehyden **78** und **79** um Enantiomere handelt.

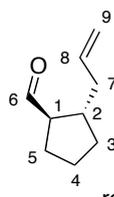
Reduktion des (*S*)-Oppolzer-2-allylzyklopentancarbonsäure amids (Diastereomerengemisch) zum Aldehyd (Diastereomerengemisch)



Analog zur Vorschrift VII.4.1.25 wurden

250 mg des Sultams (711 μmol , 1.00 Äquiv., Gemisch aus zwei Diastereomeren) mit 1.57 mL Di-*iso*-butylaluminiumhydrid in Hexan (1.00 M, 1.57 mmol, 2.20 Äquiv.) zu 49.4 mg des gewünschten Produktes (357 μmol , 50%) als klares Öl reduziert. Dabei handelte es sich um ein 1:2 *cis/trans*-Gemisch. Achtung, das entstehende Produkt ist sehr leicht flüchtig. $R_f = 0.57$ (Zylohexan/EtOAc 7:3. $^1\text{H NMR}$ 9.79 (d, $^3J = 3.1$, H-6_{cis}), 9.60 (d, $^3J = 2.9$, H-6_{trans}), 5.73 (m, 1H, H-8), 5.02 (m, 2H, H-9), 2.83 (m, H-7_{cis}), 2.41 (m, H-7_{trans}), 2.34 - 1.95 (m, 4H), 1.93 - 1.30 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 205.2 (CH, C6_{cis}), 204.0 (CH, C6_{trans}), 137.4 (CH, C8_{cis}), 137.0 (CH, C8_{trans}), 116.4 (CH₂, C9_{trans}), 116.1 (CH₂, C9_{cis}), 57.5 (CH_{trans}), 54.3 (CH_{cis}), 43.6 (CH_{cis}), 40.8 (CH_{trans}), 39.4 (CH₂, trans), 35.4 (CH_{cis}), 32.5 (CH₂, trans), 31.9 (CH₂, cis), 26.7 (CH₂, trans), 25.4 (CH₂, cis), 25.0 (CH₂, trans), 23.9 (CH₂, cis).

Thermodynamische Äquilibrierung zum *trans*-Isomer

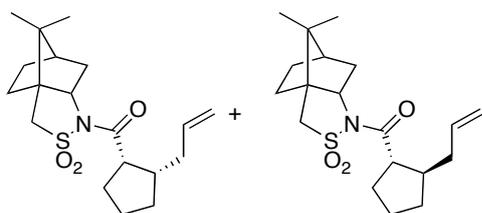


relative Konfiguration Das *cis/trans*-Gemische (ca. 1:2, 33.5 mg, 242 μmol , 1.00 Äquiv.)

wurde analog zur Vorschrift VII.4.1.26 zum *trans*-Diastereomer isomerisiert. Es wurden 25.4 mg des gewünschten Isomers erhalten (ca. 1:28 *cis/trans*, 184 μmol , 76%).

Bestimmung der absoluten Konfiguration

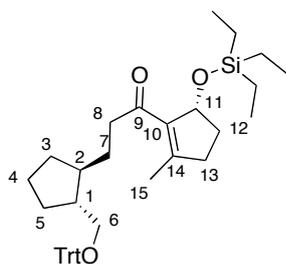
Die Messung des Drehwerts ergab einen $[\alpha]_D^{20} = +12.7$ (c 0.61, CHCl_3) für den aus dem Diastereomengemisch dargestellten Aldehyd. Das $1S,2R$ -Isomer **79** zeigte einen Drehwert von $+31.2$ (c 0.76, CHCl_3). Damit konnte gezeigt werden, dass die beiden dargestellten Aldehyde, hervorgegangen aus den beiden diastereomeren Fraktionen der Sakurai-Allylierung des Enoyl-Sultams **77**, nicht enantiomer zueinander sind, und dass die zweite Fraktion ein Diastereomengemisch ist, das nicht für den Aufbau des Modellsystems genutzt werden konnte. Bei den beiden Diastereomeren handelt es sich um ein 1:2 Gemisch aus folgenden Diastereomeren:



HPLC Messungen an chiraler Phase (Methode 5) haben ergeben, dass der aus dem Diastereomengemisch dargestellte Aldehyd einen Enantiomerenüberschuss von 64% *ee* aufwies: $t_R(\text{trans, major}) = 4.1$ min, $t_R(\text{trans, minor}) = 4.2$ min, $t_R(\text{cis}) = 4.6, 4.8$ min; für das $1S,2R$ -Isomer **79**: $t_R(\text{trans}) = 4.1$ min, $t_R(\text{cis}) = 4.8$ min.

4.2 Aufbau des 5-8-5-Modellsystems *via* Weinrebamid

VII.4.2.1 1-((*R*)-2-Methyl-5-(triethylsilyloxy)zyklopent-1-enyl)-3-(($1S,2R$)-2-(trityloxymethyl)zyklopentyl)propan-1-on (**100**)

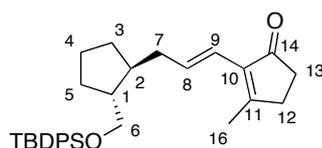


In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas zu einer Lösung von 7.48 mg der TES-geschützten Jodverbindung **99** (22.1 μmol , 1.10 Äquiv.) in 150 μL THF bei -76 °C 13.0 μL $t\text{BuLi}$ in Pentan (1.70 M, 22.1 μL , 1.10 Äquiv.) gegeben, daraufhin färbte sich die Lösung gelb. Sie wurde 20 Minuten bei -76 °C gerührt, anschließend wurde per Transferkanüle eine Lösung von 9.20 mg des Trityl-geschützten Weinrebamids **98** (20.1 μmol , 1.00 Äquiv.) in 150 μL THF zum Gemisch getropft. Nach 2 Stunden wurde das Kältebad gegen ein Eisbad getauscht und der Ansatz wurde vorsichtig mit Wasser versetzt.

Organische Materialien wurden mit EtOAc extrahiert (3x), die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel lieferte 6.10 mg des gewünschten Produktes **100** (10.0 μmol, 50%) als leicht gelbliches Öl: R_f = 0.73 (Zyklohexan/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.41 (m, 6H, H_{arom}), 7.31 - 7.19 (m, 9H, H_{arom}), 5.16 (s, *br.*, 1H, H-11), 3.07 (m, 1H, H-6), 2.91 (dd, ²J = 8.8, ³J = 7.0, 1H, H-6), 2.68 - 2.49 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.01 (dd, ⁴J = 0.9, 3H, H-15), 1.90 - 1.65 (m, 4H), 1.60 - 1.37 (m, 5H), 0.94 (q, ³J = 7.8, 9H, CH₂CH₃), 0.62 (t, ³J = 7.9, 6H, CH₂CH₃).

4.3 Aufbau des 5-8-5-Modellsystems *via* Kreuzmetathese

VII.4.3.1 2-((*E*)-3-((1*S*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)prop-1-enyl)-3-methylzyklopent-2-enon (**129**)



Versuch 1: Zu einer Lösung von 50.0 mg des TBDPS-geschützten Olefins **84** (132 μmol, 1.00 Äquiv.) in 2.00 mL Dichlorethan wurde eine Lösung von 42.2 mg des Enons **128** (198 μmol, 1.50 Äquiv.) in 2.00 mL Dichlormethan getropft. Nach Zugabe von 4.13 mg des Hoveyda-Grubbs-Katalysators der 2. Generation (6.60 μmol, 0.05 Äquiv.) wurde das Gemisch bei 40 °C über Nacht gerührt, dabei wurde Argon durch die Lösung geleitet. Per DC und GC/MS konnte kaum ein Umsatz festgestellt werden. Die Lösung wurde über Celite abgesaugt, es wurde gründlich mit DCM nachgewaschen und das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde per Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/Et₂O 7:3) aufgereinigt. Dabei wurden 47.3 mg des Homokupplungsproduktes **130** des TBDPS-geschützten Olefins **84** (64.9 μmol, 49%) und 1.60 mg des gewünschten Produktes **129** (3.38 μmol, 3%) erhalten. 24.1 mg des Enons **128** konnten zurückgewonnen werden.

Versuch 2: Eine Lösung von 47.3 mg des Homokupplungsproduktes **130** aus Versuch 1 (64.9 μmol, 1.00 Äquiv.) und 11.9 mg des Enons **128** (97.3 μmol, 1.50 Äquiv.) in 2.00 mL Dichlorethan wurde mit 5.51 mg Grubbs-Katalysator der 2. Generation (6.49 μmol, 0.10 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde bei 40 °C über Nacht gerührt, wobei Argon durch die Lösung geleitet wurde. Es konnte kein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Daraufhin wurden nochmals 5.51 mg des Grubbs-Katalysators zum Reaktionsgemisch gegeben und es wurde

weitere 48 Stunden bei 40 °C gerührt, wobei weiterhin Argon durch die Lösung geleitet wurde. Ein vollständiger Umsatz konnte nicht erreicht werden. Nach Aufreinigung analog zum ersten Versuch wurden 32.6 mg (69%) des Homokupplungsproduktes **130** wiedergewonnen und 5.30 mg des gewünschten Produktes **129** (11.2 μmol , 17%) erhalten.

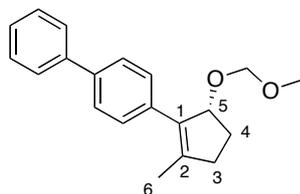
Versuch 3: Eine Lösung von 20.0 mg des TBDPS-geschützten Olefins **84** (52.8 μmol , 1.00 Äquiv.) und 9.68 mg des Enons **128** (79.2 μmol , 1.50 Äquiv.) in 800 μL DCM wurde mit 4.89 mg Grubbs-Katalysator der 2. Generation (5.28 μmol , 0.10 Äquiv.) versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Laut DC wurde das Enon über Nacht verbraucht. Das Gemisch wurde über Celite abgesaugt und der Filterkuchen gründlich mit DCM gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zu Trockne eingengt und der Rückstand wurde per Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 8.60 mg des Homokupplungsproduktes **130** (11.8 μmol , 22%) und 4.50 mg des gewünschten Produktes **129** (9.52 μmol , 18%) erhalten.

Homokupplungsprodukt **130** : $R_f = 0.65$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.63 (m, 8H, H_{arom}), 7.44 - 7.33 (m, 2H, H_{arom}), 5.33 - 5.21 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 10H), 1.53 - 1.41 (m, 8H), 1.05 (s, 18H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$).

Produkt **129**: $R_f = 0.50$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.63 (m, 5H, H_{arom}), 7.43 - 7.34 (m, 5H, H_{arom}), 6.65 (dt, $^3J = 15.1$, 7.4, 1H, H-8), 6.03 (d, $^3J = 15.9$, 1H, H-9), 3.63 (dd, $^2J = 10.0$, $^3J = 5.3$, 1H, H-6), 3.54 (dd, $^2J = 10.0$, $^3J = 5.8$, 1H, H-6), 2.50 (d, $^3J = 4.5$, 2H, H-12), 2.40 - 2.29 (m, 2H, H-13), 2.08 (s, 3H, H-16), 2.03 (m, 1H), 1.782 - 1.69 (m, 5H), 1.50 - 1.40 (m, 4H), 1.05 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 208.4 (C_q , C14), 169.4 (C_q , C1), 135.8 (4CH, Ph), 135.8 (C_q , C10), 135.3 (CH, C8), 134.3 (2 C_q , Ph), 129.6 (2CH, Ph), 127.7 (4CH, Ph), 119.5 (CH, C9), 67.5 (CH_2 , C6), 47.6 (CH), 42.0 (CH), 40.1 (CH_2), 34.9 (CH_2 , C13), 32.5 (CH_2), 31.6 (CH_2 , C12), 29.5 (CH_2), 27.1 (3 CH_3 , $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 24.5 (CH_2), 19.5 (C_q , $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 17.7 (CH_3 , C16). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}$ 473.2870, gef. 473.2860.

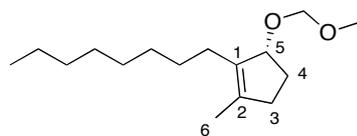
4.4 Aufbau des 5.8.5-Modellsystems *via* Suzuki-Kupplung

VII.4.4.1 (*R*)-4-(5-(methoxymethoxy)-2-methylzyklopent-1-enyl)biphenyl (279)



In einem mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Schlenkkolben wurde eine Lösung von 50.0 mg des MOM-geschützten Alkohols **103** (187 μmol , 1.00 Äquiv.) und 44.3 mg 4-Biphenylboronsäure (224 μmol , 1.20 Äquiv.) in 450 μL entgastem DME unter Argon mit 13.1 mg [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloropalladium(II) (18.7 μmol , 0.10 Äquiv.), 23.7 mg Na_2CO_3 (224 μmol , 1.20 Äquiv.) und 108 μL entgastem Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 90 °C über Nacht gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben und es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde per Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Er lieferte 32.9 mg des gewünschten Produktes **104** als leicht gelbliches Öl (112 μmol , 60%): $R_f = 0.46$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 - 7.57 (m, 4H, H_{arom}), 7.47 - 7.41 (m, 4H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 5.12 (m, 1H, H-5), 4.72 (d, $^2J = 6.9$, 1H, CH_2OMe), 4.61 (d, $^2J = 6.9$, 1H, CH_2OMe), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 2.70 (m, 1H, H-3), 2.32 (m, 1H, H-3), 2.00 - 1.93 (m, 2H, H-4), 1.91 (d, $^4J = 1.0$, 3H, H-6). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 141.2 (C_q), 141.1 (C_q), 139.3 (C_q), 136.0 (2 C_q), 128.9 (2CH, Ph), 128.9 (2CH, Ph), 127.3 (CH, Ph), 127.1 (2CH, Ph), 126.9 (2CH, Ph), 95.8 (CH_2OMe), 85.8 (CH, C5), 55.7 (OCH_3), 37.2 (CH_2 , C3), 30.0 (CH_2 , C4), 15.9 (CH_3 , C6). HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 294.1614, gef. 294.1623.

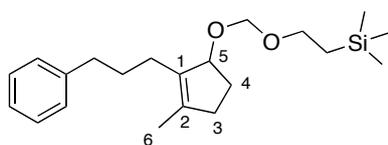
VII.4.4.2 (*R*)-3-(methoxymethoxy)-1-methyl-2-octylzyklopent-1-en (105)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde unter Argon eine Lösung von 32.2 μL 1-Octen (205 μmol , 1.10 Äquiv.) in 500 μL THF mit einer Lösung von 448 μL 9-BBN in THF (0.50 M, 224 μmol , 1.20 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde 2.5

Stunden bei 80 °C gerührt. In einem zweiten mehrfach evakuiertem und mit Argon befüllten Schlenkkolben wurden 50.0 mg des MOM-geschützten Alkohols **103** (187 μmol , 1.00 Äquiv.) zusammen mit 7.65 mg Triphenylarsin (24.3 μmol , 0.13 Äquiv.) und 16.8 mg [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloropalladium(II) (18.7 μmol , 0.10 Äquiv.) mg in 2.00 mL entgastem THF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 187 μL 2.00 M wässrige Natronlauge (373 μmol , 2.00 Äquiv.) getropft und per Transferkanüle wurde die Boranlösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 65 °C gerührt. Es fiel ein schwarzer Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abgesaugt, gründlich mit EtOAc gewaschen, das Filtrat wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/EtOAc 9:1) wurden 29.2 mg des gewünschten Produktes (115 μmol , 62%) **105** erhalten: $R_f = 0.66$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (d, $^2J = 6.8$, 1H, CH_2OMe), 4.66 - 4.61 (m, 2H, CH_2OMe , H-5), 3.40 - 3.39 (m, 3H, OCH_3), 2.47 - 2.37 (m, 1H, H-3), 2.23 - 2.03 (m, 4H, H-3, H-4, CH_2 -octanyl), 1.83 - 1.72 (m, 2H, H-4, CH-octanyl), 1.67 (s, 3H, H-6), 1.27 (s, 11H), 0.88 (t, $^3J = 6.8$, 3H, CH_3 -octanyl). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.2 (C_q , C2), 135.9 (C_q , C1), 95.8 (CH_2OMe), 84.8 (CH, C5), 55.5 (OCH_3), 35.9 (CH_2 , C3), 32.1 (CH_2), 29.9 (CH_2 , C4), 29.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.2 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3), 14.3 (CH_3). HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 254.2240, gef. 254.2229.

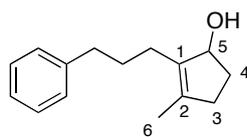
VII.4.4.3 Trimethyl(2-((3-methyl-2-(3-phenylpropyl)zyklopent-2-enyloxy)-methoxy)ethyl)silan (**118**)



Das SEM-geschützte, racemische Jodid **116** (500 mg, 1.41 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.4.4.2 mit 196 μL Allylbenzol (1.48 mmol, 1.05 Äquiv.) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/Pentan 1:1 zu Pentan/EtOAc 9:1) wurden 313 mg des gewünschten Produktes **118** (903 μmol , 64%) erhalten: $R_f = 0.67$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.20 - 7.14 (m, 3H, H_{arom}), 4.75 (m, 1H, OCH_2O), 4.69 - 4.65 (m, 2H, OCH_2O , H-5), 3.71 - 3.56 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 2.59 (ddd, $^3J = 8.8, 6.5, 4.7$, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.24 - 2.04 (m, 5H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 3H, H-6), 0.99 - 0.90 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{TMS}$), 0.02 (s, 9H,

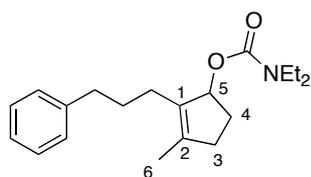
Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C_q, Ph), 139.0 (C_q, C1), 136.7 (C_q, C2), 129.8 (2CH, Ph), 129.6 (2CH, Ph), 127.1 (CH, Ph), 95.2 (CH₂, OCH₂O), 85.9 (CH, C5), 66.4 (CH₂, OCH₂CH₂TMS), 37.3 (CH₂), 37.2 (CH₂), 31.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 19.6 (CH₂Si), 15.7 (CH₃, C6), 0.0 (3CH₃, Si(CH₃)₃). HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₂₁H₃₄O₂Si 346.2323, gef. 346.2320.

VII.4.4.4 3-Methyl-2-(3-phenylpropyl)zyklopent-2-enol (**119**)



Eine Lösung von 24.8 mg der SEM-geschützten Verbindung **118** (71.6 μmol, 1.00 Äquiv.) in 1.50 mL HMPA wurde mit 141 mg CsF (930 μmol, 13.0 Äquiv.) versetzt und bei 120 °C unter Schutzgas bis zur vollständigen Entschützung gerührt (13 h). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden anschließend einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde per Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/Et₂O 7:3) aufgereinigt und lieferte 9.78 mg eines trüben, leicht gelblichen Öls (45.2 μmol, 63%) als gewünschtes Produkt **119**: R_f = 0.32 (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 - 7.25 (m, 2H, H_{arom}), 7.21 - 7.14 (m, 3H, H_{arom}), 4.72 (s, *br.*, 1H, H-5), 2.65 - 2.56 (m, 2H, CH₂Ph), 2.41 (m, 1H, H-3), 2.24 - 2.12 (m, 4H, H-3, H-4, 2CH₂), 1.82 (m, 1H, CH₂), 1.70 (m, 1H, CH₂), 1.65 (s, 3H, H-6), 1.62 (m, 1H, H-4). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C_q, Ph), 137.4 (C_q, C1), 136.8 (C_q, C2), 128.5 (2CH, Ph), 28.4 (2CH, Ph), 125.8 (CH, Ph), 79.6 (CH, C5), 36.1 (CH₂), 35.5 (CH₂), 33.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 14.4 (CH₃, C6). HRMS (ESI): *m/z* [M - OH + H]⁺ ber. für: C₁₅H₁₉ 199.1481, gef. 199.1480.

VII.4.4.5 3-Methyl-2-(3-phenylpropyl)zyklopent-2-enyl-diethylcarbammat (**120**)



In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurde unter Argon 3.52 mg NaH (60%, 88.1 μmol, 1.50 Äquiv.) zu einer Lösung von 12.7 mg des Alkohols **119** (58.7 μmol, 1.00 Äquiv.) in 470 μL THF gegeben. Die Suspension wurde 20 Minuten bei Raum-

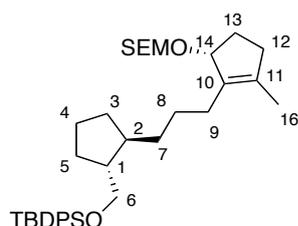
temperatur gerührt. Anschließend wurden 12.2 μL Diethylcarbamoylechlorid (88.1 μmol , 1.50 Äquiv.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch zeigte nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei Raumtemperatur keinen vollständigen Umsatz, demzufolge wurden die gleichen Mengen an NaH und Carbamoylechlorid nochmals zum Gemisch gegeben und es wurde weitere 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eisbadkühlung wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 9:1) wurden 7.30 mg eines leicht gelblichen Öls (23.1 μmol , 39%) als gewünschtes Produkt **120** erhalten: $R_f = 0.54$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.18 - 7.13 (m, 3H, H_{arom}), 5.65 (s, *br.*, 1H, H-5), 3.25 (s, *br.*, 4H, 2CH_2 -Carbamat), 2.66 - 2.51 (m, 2H, CH_2Ph), 2.40 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.66 (s, 3H, H-6), 1.14 - 1.01 (m, 6H, 2CH_3 -Carbamat). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}$ 316.2271, gef. 316.2274.

VII.4.4.6 Allgemeine Arbeitsvorschriften zum Aufbau des 5-8-5-Modellsystems via Suzuki-Kupplung

Allgemeine Arbeitsvorschrift I: In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Schutzgas wurden bei Raumtemperatur zu einer 0.40 M Lösung des Olefins (1.00 Äquiv.) in THF tropfenweise 1.10 Äquiv. einer 0.05 M 9-BBN Lösung in THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Schutzgas über Nacht gerührt. In einem zweiten Schlenkkolben wurden 1.00 Äquiv. des Vinyljodids zusammen mit 0.13 Äquiv. Triphenylarsin und 0.10 Äquiv. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloropalladium(II) in THF suspendiert (0.10 M bezogen auf die Jodverbindung). Das Gemisch wurde 5 Minuten entgast, anschließend wurden 2.00 Äquiv. einer 2.00 M wässrigen Natronlauge zugefügt und es wurde weitere 2 Minuten entgast. *Via* Transferkanüle wurde die abgekühlte Boranlösung bei Raumtemperatur zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch über Celite abgesaugt und der Rückstand gründlich mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde anschließend mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde per Flash-Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift II: In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Schutzgas wurden bei Raumtemperatur zu einer 0.40 M Lösung des Olefins (1.00 Äquiv.) in THF tropfenweise 2.40 Äquiv. einer 0.05M 9-BBN Lösung in THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Schutzgas über Nacht gerührt. In einem zweiten Schlenkkolben wurden 1.00 Äquiv. des Vinyljodids zusammen mit 2.77 Äquiv. Cs₂CO₃, 0.13 Äquiv. Triphenylarsin und 0.10 Äquiv. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloropalladium(II) in DMF suspendiert (0.10 M bezogen auf die Jodverbindung). Das Gemisch wurde 5 Minuten entgast und anschließend mit Wasser (DMF/H₂O 12.5:1) versetzt und für weitere 2 Minuten entgast. *Via* Transferkanüle wurde die abgekühlte Boranlösung bei Raumtemperatur zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch über Celite abgesaugt und der Rückstand gründlich mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde anschließend mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde per Flash-Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

VII.4.4.7 *tert*-Butyl(((1*R*,2*S*)-2-(3-((*R*)-2-methyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)zyklopent-1-enyl)propyl)zyklopentyl)methoxy)-diphenylsilan (**121**)

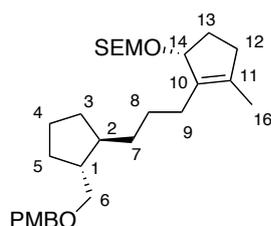


Versuch 1: Der TBDPS-geschützte Alkohol **84** (112 mg, 296 μ mol, 1.05 Äquiv.) wurde gemäß der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit 100 mg des Vinyljodids **117** (282 μ mol, 1.00 Äquiv.) umgesetzt. Es wurden 120.6 mg der gewünschten Verbindung (199 μ mol, 70%) als gelbliches Öl erhalten.

Versuch 2: Das Olefin **84** (236 mg, 623 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der *Allgemeinen Arbeitsschrift II* mit 212 mg des Vinyljodids **117** (623 μ mol, 1.00 Äquiv.) umgesetzt. Es wurden 238 mg der gewünschten Verbindung **121** (401 μ mol, 64%) erhalten. $R_f = 0.65$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 - 7.64 (m, 4H, H_{arom}), 7.42 - 7.34 (m, 6H, H_{arom}), 4.74 (d, ²J = 7.0, 1H, OCH₂O), 4.67 (m, 1H, OCH₂O), 4.61 (s, br.,

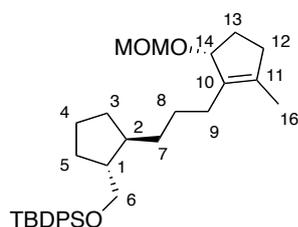
1H, H-14), 3.68 - 3.56 (m, 3H, H-6, CH₂), 3.48 (m, 1H, CH₂), 2.41 (m, 1H, CH₂), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.63 (s, 3H, H-16), 1.56 - 1.33 (m, 9H), 1.14 (m, 1H), 1.05 (s, 9H, ^tC₄H₉), 0.97 - 0.90 (m, 2H, CH₂Si), 0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.2 (C_q, C10), 135.9 (2C_q, Ph), 135.8 (4CH, Ph), 134.3 (C_q, C11), 129.6 (2CH, Ph), 127.7 (4CH, Ph), 94.0 (CH₂, OCH₂O), 84.7 (CH, C14), 67.4 (CH₂, OCH₂CH₂Si), 65.1 (CH₂, C6), 48.2 (CH), 42.0 (CH), 35.9 (CH₂), 35.9 (CH₂) 32.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 27.0 (^tC₄H₉), 26.0 (CH₂), 24.6 (CH₂), 24.6 (CH₂), 19.5 (C_q), 18.3 (CH₂), 14.4 (CH₃, C16), -1.3 (Si(CH₃)₃). HRMS (ESI): *m/z* [M + NH₄]⁺ ber. für: C₃₇H₆₂O₃NSi₂ 624.4263, gef. 624.4263; [M + Na]⁺ ber. für: C₃₇H₅₈O₃NaSi₂ 629.3817, gef. 629.3813.

VII.4.4.8 (2-(((*R*)-2-(3-((1*S*,2*R*)-2-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)zyklopentyl)propyl)-3-methylzyklopent-2-enyloxy)methoxy)ethyl)-trimethylsilan (**122**)



Das PMB-geschützte Olefin **86** (312 mg, 1.20 mmol, 100.Äquiv.) wurde gemäß der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit 404 mg des Vinyljodids **117** (1.14 mmol, 0.95 Äquiv.) umgesetzt. Nach Flash-Chromatographie wurden 417 mg des gewünschten Kuppelungsproduktes **122** (852 µmol, 71%) als leicht gelbliches Öl erhalten: *R_f* = 0.71 (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 - 7.22 (m, 2H, H_{arom}), 6.90 - 6.84 (m, 2H, H_{arom}), 4.75 (d, ²*J* = 7.0, 1H, OCH₂O), 4.68 (d, ²*J* = 7.0, 1H, OCH₂O), 4.63 (s, *br.*, 1H, H-14), 4.49 - 4.38 (m, 2H, CH₂Ph), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.71 - 3.57 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.41 (dd, ²*J* = 9.0, ³*J* = 5.1, 1H, H-6), 3.23 (m, 1H, H-6), 2.42 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 4H), 1.66 (s, 3H, H-16), 1.52 - 1.36 (m, 7H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 0.95 (dd, ²*J* = 9.2, ³*J* = 7.8, 2H, CH₂Si), 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C_q, PhOMe), 137.3 (C_q, C10), 135.9 (C_q, Ph), 131.1 (C_q, C11), 129.2 (2CH, Ph), 113.9 (2CH, Ph), 94.0 (OCH₂O), 84.6 (CH, C14), 74.4 (CH₂Ph), 72.8 (OCH₂CH₂Si), 65.1 (CH₂, C6), 55.4 (OCH₃), 45.8 (CH), 42.7 (CH), 35.9 (CH₂), 35.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 18.3 (CH₂), 14.4 (CH₃, C16), -1.3 (Si(CH₃)₃). HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ ber. für C₂₉H₄₈O₄SiNa: 511.3214, gef. 511.3207.

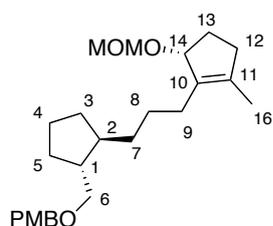
VII.4.4.9 *tert*-Butyl(((1*R*,2*S*)-2-(3-((*R*)-5-(methoxymethoxy)-2-methyl-zyklopent-1-enyl)propyl)zyklopentyl)methoxy)diphenylsilan (**106**)



Versuch 1: Das TBDPS-geschützte Olefin **84** (46.0 mg, 121 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit 32.6 mg des Vinyljodids **103** (121 μmol , 1.00 Äquiv.) zu 15.3 mg der gewünschten Verbindung **106** (29.4 μmol , 24%) als gelbliches Öl umgesetzt.

Versuch 2: Das TBDPS-geschützte Olefin **84** (201 mg, 531 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift II* mit 142 mg des Vinyljodids **103** (531 μmol , 1.00 Äquiv.) zu 120 mg der gewünschten Verbindung **106** (231 μmol , 44%) umgesetzt. $R_f = 0.65$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3) $[\alpha]_D^{20} = -133$ (c 0.37, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.6$, 4H, H_{arom}), 7.45 - 7.33 (m, 6H, H_{arom}), 4.72 (d, $^2J = 6.8$, 1H, OCH_2O), 4.64 - 4.59 (m, 2H, OCH_2O , H-14), 3.60 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 5.4$, 1H, H-6), 3.50 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 6.5$, 1H, H-6), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 2.42 (m, 1H, H-12), 2.16 (dd, $^2J = 9.4$, $^3J = 3.7$, 1H, H-12), 2.12 - 2.04 (m, 3H, H-13, CH_2), 1.82 - 1.69 (m, 4H, H-13, CH_2), 1.64 (s, 3H, CH_3 , H-16), 1.58 - 1.25 (m, 7H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.05 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.3 (C_q , C10), 135.8 (C_q , C11), 135.8 (4CH, Ph), 134.3 (C_q , Ph), 134.3 (C_q , Ph), 129.6 (2CH, Ph), 127.7 (4CH, Ph), 95.8 (OCH_2O), 84.8 (CH, C14), 67.4 (CH_2 , C6), 55.5 (OCH_3), 48.2 (CH), 42.1 (CH), 36.0 (CH_2), 36.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 27.0 ($^t\text{C}_4\text{H}_9$), 27.0 (CH_2), 26.1 (CH_2), 24.6 (CH_2), 19.5 (C_q), 14.4 (CH_3 , C16).

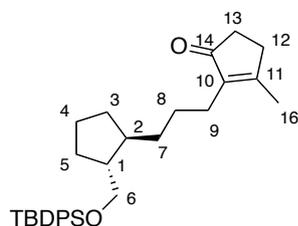
VII.4.4.10 1-Methoxy-4-(((1*R*,2*S*)-2-(3-((*R*)-5-(methoxymethoxy)-2-methyl-zyklopent-1-enyl)propyl)zyklopentyl)methoxy)methyl)benzol (**107**)



Das PMB-geschützte Olefin **86** (333 mg, 1.28 mmol, 1.00 Äquiv.) wurden gemäß der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit 326 mg des Vinyljodids **103** (1.22 mmol, 0.95 Äquiv.) umgesetzt. Nach Flash-Chromatographie wurden 127 mg des gewünschten

Kupplungsproduktes **107** (316 μmol , 25%) als leicht gelbliches Öl erhalten: $R_f = 0.66$ (Zylohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $^3J = 7.7$, 2H, H_{arom}), 6.90 - 6.85 (m, 2H, H_{arom}), 4.72 (d, $^2J = 6.8$, 1H, OCH_2O), 4.65 - 4.60 (m, 2H, OCH_2O , C-14), 4.47 - 4.39 (m, 2H, CH_2Ph), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.43 - 3.36 (m, 4H, H-6; OCH_3), 3.24 (dd, $^2J = 9.0$, $^3J = 7.6$, 1H, H-6), 2.42 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.66 (s, 3H, H-16), 1.55 - 1.34 (m, 7H), 1.21 - 1.09 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}$ 420.3108, gef. 420.3108; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Na}$ 425.2662, gef. 425.2660.

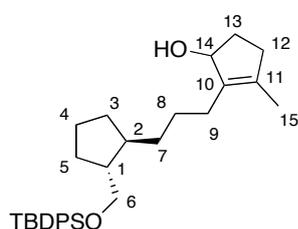
VII.4.4.11 2-(3-((1*S*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)propyl)-3-methylzyklopent-2-enon (**101**)



Versuch 1: Das TBDPS-geschützte Olefin **84** (140 mg, 370 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde gemäß der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift I* mit 82.1 mg des Jodenons **16b** (370 μmol , 1.00 Äquiv.) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie wurden 70.2 mg des gewünschten Produktes **101** (148 μmol , 40%) leicht verunreinigt erhalten.

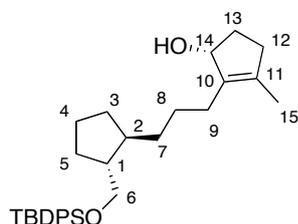
Versuch 2: Das TBDPS-geschützte Olefin **84** (209 mg, 552 μmol , 1.00 Äquiv.) wurden gemäß der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift II* mit 123 mg des Jodenons **16b** (552 μmol , 1.00 Äquiv.) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie wurden 97.4 mg des gewünschten Produktes **101** (205 μmol , 37%) leicht verunreinigt erhalten. $R_f = 0.34$ (Zylohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (dd, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.7$, 4H, H_{arom}), 7.44 - 7.33 (m, 6H, H_{arom}), 3.58 (dd, $^2J = 9.8$, $^3J = 5.4$, 1H, H-6), 3.49 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 6.5$, 1H, H-6), 2.48 - 2.43 (m, 2H, H-12), 2.36 - 2.31 (m, 2H, H-13), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 2.00 (s, 3H, H-6), 1.80 - 1.66 (m, 3H), 1.56 - 1.39 (m, 6H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 209.7 (C_q , C14), 169.9 (C_q , C11), 140.9 (C_q , C10), 135.8 (4CH, Ph), 134.3 (C_q , Ph), 134.3 (C_q , Ph), 129.6 (2CH, Ph), 127.7 (4CH, Ph), 67.4 (CH_2 , C6), 48.1 (CH, C1), 42.0 (CH, C2), 36.0 (CH_2), 34.5 (CH_2 , C13), 34.5 (CH_2), 32.9 (CH_2 , C12), 29.6 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.0 ($^t\text{C}_4\text{H}_9$), 24.6 (CH_2), 23.5 (CH_2), 19.5 (C_q), 17.4 (CH_3). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{NaSi}$ 497.2846, gef. 497.2833.

VII.4.4.12 2-(3-((1*S*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)-propyl)-3-methylzyklopent-2-enol (*rac*-**102**)



Das Enon **101** (45.0 mg, 94.8 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.2.1.6 mit 1.78 mg LiAlH_4 (47.4 μmol , 0.50 Äquiv.) zu 20.3 mg des gewünschten Alkohols **102** (42.6 μmol , 45%) reduziert: $R_f = 0.44$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). HPLC an chiraler Phase (Methode 2): $t_R = 12.6$ min, $t_R = 14.8$ min. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.65 (m, 4H, 4H_{arom}), 7.43 - 7.35 (m, 6H, 6H_{arom}), 4.67 (s, *br.*, 1H, H-15), 3.61 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 5.3$, 1H, H-6), 3.50 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 6.5$, 1H, H-6), 2.18 (m, 1H), 2.06 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 5H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.35 (m, 4H, H-16, CH_2), 1.18 - 1.12 (m, 10H), 1.05 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$).

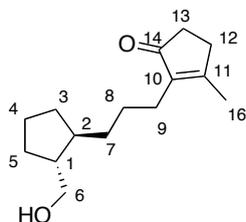
VII.4.4.13 (*R*)-2-(3-((1*S*,2*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)zyklopentyl)propyl)-3-methylzyklopent-2-enol (*R*-**102**)



Das Enon **101** (52.1 mg, 110 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.2.1.4 mit 21.9 μL einer 1.00 M (*S*)-(-)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidinlösung in Toluol (22.0 μmol , 0.20 Äquiv.) und 20.8 μL Boran Dimethylsulfidkomplex (219 μmol , 2.00 Äquiv.) zu 23.5 mg des gewünschten Alkohols (*R*)-**102** reduziert (49.3 μmol , 45%): $R_f = 0.44$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). HPLC an chiraler Phase (Methode 2): t_R (minor) = 11.7 min, t_R (major) = 15.3 min; es berechnet sich ein Enantiomerenüberschuss von 70% *ee*. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.65 (m, 4H, 4H_{arom}), 7.43 - 7.35 (m, 6H, 6H_{arom}), 4.67 (s, *br.*, 1H, H-15), 3.61 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 5.3$, 1H, H-6), 3.50 (dd, $^2J = 9.9$, $^3J = 6.5$, 1H, H-6), 2.18 (m, 1H), 2.06 (t, $^3J = 7.5$, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 5H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.35 (m, 4H, H-16, CH_2), 1.18 - 1.12 (m, 10H), 1.05 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.9 (C_q , C10), 136.3 (C_q , C11), 135.8 (4CH, Ph), 134.3 (C_q , Ph), 134.3 (C_q , Ph), 129.6 (2CH, Ph), 127.7 (4CH, Ph), 79.6 (CH, H-15), 67.4 (CH_2Ph), 48.1 (CH), 45.8 (CH), 36.0 (CH_2), 35.5

(CH₂), 33.0 (CH₂), 32.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.0 (¹C₄H₉), 25.9 (CH₂), 24.6 (CH₂), 19.5 (C_q), 14.4 (CH₃, C16).

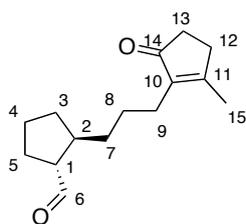
VII.4.4.14 2-(3-((1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)zyklopentyl)propyl)-3-methyl-zyklopent-2-enon (**115**)



Versuch 1: Das Olefin **82** (50.0 mg, 357 μmol, 1.00 Äquiv.) wurden gemäß der *Allgemeinen Arbeitsvorschrift II* mit 79.2 mg Jodenons **16b** (357 μmol, 1.00 Äquiv.) umgesetzt. Es wurden 8.60 mg des gewünschten Produktes **115** (36.4 μmol, 10%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

Versuch 2: Eine Lösung von 115 mg der TBDPS-geschützten Verbindung **101** (242 μmol, 1.00 Äquiv.) in 249 μL HF in Pyridin (70%, 9.91 mmol 41.0 Äquiv.) wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eisbadkühlung vorsichtig in ges. NaHCO₃-Lösung getropft, Wasser wurde zugefügt und das Gemisch wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 7:3) lieferte 21.2 mg des gewünschten Produktes **115** (89.7 μmol, 37%) als milchiges Öl: R_f = 0.10 (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.59 (dd, ²J = 10.6, ³J = 5.4, 1H, H-6), 3.44 (dd, ²J = 10.6, ³J = 7.1, 1H, H-6), 2.50 - 2.46 (m, 2H, H-12), 2.37 - 2.32 (m, 2H, H-13), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H, H-16), 1.84 - 1.71 (m, 3H), 1.68 - 1.31 (m, 8H), 1.23 - 1.13 (m, 2H). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₁₅H₂₅O₂ 237.1849, gef. 237.1848.

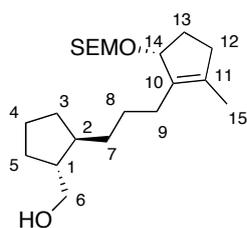
VII.4.4.15 (1*R*,2*S*)-2-(3-(2-methyl-5-oxozyklopent-1-enyl)propyl)zyklopentanecarbaldehyd (**110**)



Der Alkohol **115** (22.5 mg, 95.2 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.4.1.21 mit 44.4 mg Dess-Martin Perjodinan (105 μmol, 1.10 Äquiv.) zum Aldehyd oxi-

diert. Nach Flash-Chromatographie an deaktiviertem Kieselgel wurden 8.00 mg der gewünschten Verbindung **110** (säure- und temperaturempfindlich!) isoliert: $R_f = 0.29$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3): δ 9.56 (d, $^3J = 3.2$, 1H, CHO), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 4H), 2.16 (t, $^3J = 7.0$, 2H), 2.04 (s, 3H, H-16), 1.93 - 1.78 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.20 (m, 4H).

VII.4.4.16 ((1*R*,2*S*)-2-(3-((*R*)-2-Methyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)-methoxy)-zyklopent-1-enyl)propyl)zyklopentyl)methanol (**123**)



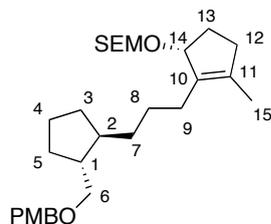
Versuch 1: Eine Lösung von 18.7 mg der TBDPS/SEM-geschützten Verbindung **121** (30.8 μmol , 1.00 Äquiv.) in 650 μL HMPA wurde mit 60.8 mg CsF (400 μmol , 13.0 Äquiv.) versetzt und bei 120 °C für zwei Stunden gerührt. Nach dem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde es mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3) lieferte 9.00 mg eines farblosen Öls (24.4 μmol , 79%) als gewünschtes Produkt **123**.

Versuch 2: Zu einer Lösung von 233 mg der TBDPS/SEM-geschützten Verbindung **121** (383 μmol , 1.00 Äquiv.) in 7.80 mL THF wurden bei 0 °C unter Schutzgas 145 mg Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (460 μmol , 1.20 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Der Ansatz wurde mit Wasser und EtOAc versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel (NET_3 , Pentan/EtOAc 7:3) wurden 122 mg eines farblosen Öls (331 μmol , 86%) als gewünschtes Produkt **123** erhalten, das noch leichte Verunreinigungen enthielt.

$R_f = 0.34$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (d, $^2J = 7.0$, 1H, OCH_2O), 4.69 (d, $^2J = 7.0$, 1H, OCH_2O), 4.64 (s, *br.*, 1H, H-14), 3.72 - 3.57 (m, 3H,

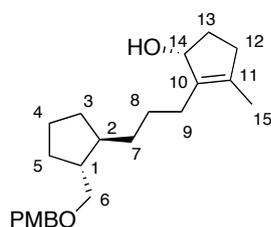
OCH₂CH₂Si, H-6), 3.43 (dd, ²J = 10.4, ³J = 7.6, 1H, H-6), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 3H), 1.67 (s, 3H, H-16), 1.61 - 1.33 (m, 9H), 1.22 - 1.14 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 137.4 (C_q, C10), 135.8 (C_q, C11), 94.0 (OCH₂O), 84.6 (CH, C15), 66.9 (CH₂), 65.1 (CH₂), 48.4 (CH, C1), 42.1 (CH, C2), 35.9 (CH₂), 35.8 (CH₂), 32.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 267.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 18.3 (CH₂), 14.4 (CH₃, C16), -1.27 (Si(CH₃)₃). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₂₁H₄₁O₃Si 369.2820, gef. 369.2827; [M + Na]⁺ ber. für: C₂₁H₄₀O₃NaSi 391.2639, gef. 391.2647.

VII.4.4.17 (2-(((*R*)-2-(3-(((*S*,*2R*)-2-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)zyklopentyl)propyl)-3-methylzyklopent-2-enyloxy)methoxy)ethyl)-trimethylsilan (**122**)



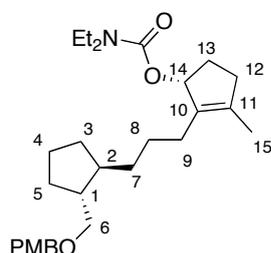
Der primäre Alkohol **123** (66.0 mg, 179 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.4.1.33 PMB-geschützt. Nach Flash-Chromatographie wurden 62.2 mg der gewünschten Verbindung **122** (127 μmol, 71%) als leicht gelbliches Öl erhalten: *R_f* = 0.61 (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.23 (m, 2H, 2H_{arom}), 6.89 - 6.85 (m, 2H, 2H_{arom}), 4.75 (d, ²J = 7.0, 1H, OCH₂O), 4.69 (d, ²J = 7.0, 1H, OCH₂O), 4.64 (s, *br.*, 1H, H-14), 4.45 (d, ²J = 11.8, 1H, CH₂Ph), 4.41 (d, ²J = 11.7, 1H, CH₂Ph), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.71 - 3.57 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.41 (dd, ²J = 9.1, ³J = 5.1, 1H, H-6), 3.23 (dd, ²J = 9.0, ³J = 7.8, 1H, H-6), 2.42 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.66 (s, 3H, H-16), 1.52 - 1.35 (m, 7H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C_q, PhOMe), 135.8 (C_q, C10), 129.2 (2CH, Ph), 127.8 (C_q, C11), 126.4 (C_q, Ph), 113.9 (2CH, Ph), 94.0 (OCH₂O), 84.6 (CH, C15), 74.4 (CH₂, C6), 72.8 (CH₂Ph), 55.4 (OCH₃), 45.8 (CH), 42.7 (CH), 35.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.5 (CH₂), 18.3 (CH₂), 14.4 (CH₃), -1.25 (Si(CH₃)₃). HRMS (ESI): [M + NH₄]⁺ ber. für C₂₉H₅₂O₄NSi: 506.3660, gef. 506.3658; [M + Na]⁺ ber. für: C₂₉H₄₈O₄NaSi 511. 3214, gef. 511. 3207.

VII.4.4.18 (*R*)-2-(3-((1*S*,2*R*)-2-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)zyklopentyl)-propyl)-3-methylzyklopent-2-enol (**124**)



Zu einer Lösung von 58.1 mg der PMB/SEM-geschützten Verbindung **122** (119 μmol 1.00 Äquiv.) in 2.50 mL HMPA wurden 235 mg CsF (1.55 mmol, 13.0 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 120 °C über Nacht gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Chromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Pentan/EtOAc 7:3) wurden 25.9 mg eines leicht gelblichen Öls (72.2 μmol , 61%) als gewünschtes Produkt **124** erhalten: $R_f = 0.34$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.22 (m, 2H, 2H_{arom}), 6.90 - 6.85 (m, 2H, 2H_{arom}), 4.68 (s, *br.*, 1H, H-14), 4.45 (d, $^2J = 11.7$, 1H, CH_2Ph), 4.42 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (dd, $^2J = 9.0$, $^3J = 5.2$, 1H, H-6), 3.24 (m, 1H, H-6), 2.39 (m, 1H), 2.25 - 2.06 (m, 4H), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 1.65 (s, 3H, H-16), 1.64 - 1.36 (m, 9H), 1.20 - 1.11 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (C_q , PhOMe), 137.8 (C_q , C10), 136.2 (C_q , Ph), 131.1 (C_q , C11), 131.1 (2CH, Ph), 113.9 (2CH, Ph), 79.5 (CH, C15), 74.4 (CH_2 , C6), 72.7 (CH_2Ph), 55.4 (OCH_3), 45.7 (CH), 42.7 (CH), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 30.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 24.5 (CH_2), 14.4 (CH_3 , C16). HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_3$ 359.2581, gef. 359.2455.

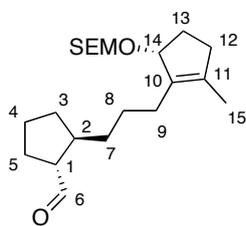
VII.4.4.19 (*R*)-2-(3-((1*S*,2*R*)-2-((4-Methoxybenzyloxy)methyl)zyklopentyl)-propyl)-3-methylzyklopent-2-enyl diethylcarbammat (**125**)



Der sekundäre Alkohol **124** (10.0 mg, 27.9 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.2.1.11 mit 2.23 mg NaH (60%, 55.8 μmol , 2.00 Äquiv.), 36.4 μL Diethylcarbamoylchlorid (279 μmol , 10.0 Äquiv.) und 3.41 mg 4-DMAP (27.9 μmol , 1.00 Äquiv.) zu 6.10 mg des gewünschten Produktes **126** (13.3 μmol , 48%) umgesetzt: $R_f = 0.61$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 - 7.23 (m, 2H, 2H_{arom}), 6.89 - 6.85 (m, 2H, 2H_{arom}), 5.61 (s, *br.*, 1H, H-14), 4.45 (d, $^2J = 11.8$, 1H, CH_2Ph), 4.41 (d, $^2J = 11.7$, 1H,

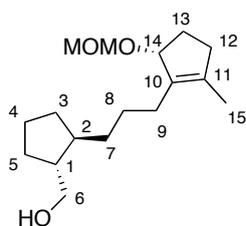
CH_2Ph), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (dd, $^2J = 9.0$, $^3J = 5.1$, 1H, H-6), 3.33 - 3.17 (m, 5H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ -Carbamat, H-6), 2.43 - 1.99 (m, 6H), 1.83 - 1.71 (m, 6H), 1.67 (s, 3H, H-16), 1.58 - 1.33 (m, 10H), 1.16 - 1.06 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (C_q , PhOMe), 156.6 (C_q , CO), 138.1 (C_q , C10), 134.7 (C_q , Ph), 131.2 (C_q , C11), 129.3 (2CH, Ph), 113.9 (2CH, Ph), 83.0 (CH, C-15), 74.5 (CH_2 , C6), 72.8 (CH_2Ph), 55.5 (OCH_3), 45.9 (CH), 42.7 (CH), 41.4 (2CH_2 -Carbamat), 35.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.7 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.3 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.3 (CH_2), 24.5 (CH_2), 14.6 (CH_3 , C-16), 14.0 (2CH_3 -Carbamat). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{NNa}$ 480.3084, gef. 480.3078.

VII.4.4.20 (1*R*,2*S*)-2-(3-((*R*)-2-Methyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-zyklopent-1-enyl)propyl)zyklopentanecarbaldehyd (**127**)



Der primäre Alkohol **123** (118 mg, 320 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.4.1.21 zu 77.5 mg des gewünschten Aldehyds **127** (Achtung: säure- und temperaturempfindlich, 211 μmol , 66%) umgesetzt: $R_f = 0.83$ (Pentan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -39.2$ (c 1.9, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 9.57 (d, $^3J = 3.2$, 1H, CHO), 4.75 (d, $^2J = 7.0$, 1H, OCH_2O), 4.68 (d, $^2J = 7.0$, 1H, OCH_2O), 4.62 (s, *br.*, 1H, H-15), 3.72 - 3.57 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 2.47 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.03 (m, 5H), 1.95 - 1.68 (m, 5H), 1.66 (s, 3H, H-16), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 0.95 (dd, $^2J = 9.5$, $^3J = 7.6$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0.02 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

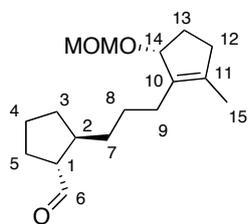
VII.4.4.21 ((1*R*,2*S*)-2-(3-((*R*)-5-(Methoxymethoxy)-2-methylzyklopent-1-enyl)-propyl)zyklopentyl)methanol



Versuch 1: Die TBDPS-geschützte Verbindung **106** (153 mg, 293 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.4.4.16 (Versuch 2) entschützt. Nach Säulenchromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , Pentan/EtOAc 7:3) wurden 65.3 mg der gewünschten Verbindung (231 μmol , 79%) erhalten.

Versuch 2: Eine Lösung von 78.3 mg der PMB-geschützten Verbindung **107** (195 μmol , 1.00 Äquiv.) in 2.80 mL DCM/156 μL Wasser wurde unter Eisbadkühlung mit 51.1 mg DDQ (214 μmol , 1.10 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (1 Stunde) bei 0 °C gerührt, anschließend mit Pufferlösung (pH = 7) verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an deaktiviertem Kieselgel wurden 14.0 mg des gewünschten Alkohols (49.6 μmol , 25%) erhalten: Achtung: Das Produkt ist säure- und temperaturempfindlich. $R_f = 0.28$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (d, $^2J = 6.8$, 1H, OCH_2O), 4.65 - 4.60 (m, 2H, OCH_2O , H-14), 3.62 (dd, $^2J = 10.5$, $^3J = 5.3$, 1H, H-6), 3.44 (dd, $^2J = 10.5$, $^3J = 7.5$, 1H, H-6), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 2.43 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 4H), 1.87 - 1.71 (m, 3H), 1.67 (s, 3H, H-16), 1.65 - 1.33 (m, 9H), 1.22 - 1.13 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 137.5 (C_q , C10), 135.7 (C_q , C11), 95.8 (OCH_2O), 84.8 (CH, C15), 66.9 (CH_2 , C6), 55.6 (OCH_3), 48.4 (CH), 42.1 (CH), 35.9 (CH_2), 35.8 (CH_2), 32.8 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.6 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 24.5 (CH_2), 14.4 (CH_3).

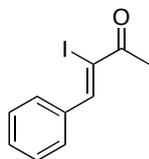
VII.4.4.22 (1*R*,2*S*)-2-(3-((*R*)-5-(Methoxymethoxy)-2-methylzyklopent-1-enyl)-propyl)zyklopentanecarbaldehyd (**109**)



Der primäre Alkohol (58.5 mg, 297 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.4.4.16 mit 96.6 mg Dess-Martin Perjodinan (228 μmol , 1.10 Äquiv.) zu 44.4 mg des gewünschten Aldehyds **109** (158 μmol , 76%) oxidiert. Achtung: Das Produkt ist säure- und temperaturempfindlich! $R_f = 0.84$ (Pentan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -48.0$ (c 1.12, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 filtriert über basisches Al_2O_3) δ 9.57 (d, $^3J = 3.2$, 1H, CHO), 4.72 (d, $^2J = 6.8$, 1H, OCH_2O), 4.65 - 4.56 (d, 2H, OCH_2O , H-14), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 2.42 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.95 - 1.69 (m, 5H), 1.66 (s, 3H, H-16), 1.63 - 1.22 (m, 8H).

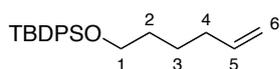
5. Versuche zur Darstellung vereinfachter Modellsysteme

VII.5.1.1 (Z)-3-Jod-4-phenylbut-3-en-2-on (**135**)



Zu einer Lösung von 500 μL 4-Phenyl-3-butyln-2-ol (3.44 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL NMP wurden unter Schutzgas bei Raumtemperatur 814 mg *N*-Jodsuccinimid (3.44 mmol, 1.00 Äquiv.) und 26.5 μL Trifluoressigsäure (344 μmol , 0.10 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts (13 Stunden) bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NaHCO_3 -Lösung wurde zum Ansatz gegeben und es wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/EtOAc 4:1) wurden 627 mg des gewünschten Enons **135** (2.31 mmol, 67%) als gelbes Wachs erhalten: $R_f = 0.75$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.66 (m, 2H, H_{arom}), 7.55 (m, 1H, H_{arom}), 7.47 - 7.41 (m, 2H, H_{arom}), 6.73 (m, 1H, CH), 2.10 - 2.07 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 192.1 (CO), 149.8 (CH), 136.0 (C_q , Ph), 132.5 (CH, Ph), 129.8 (2CH, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 110.6 (C_q), 23.7 (CH_3).

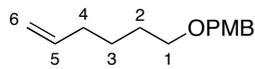
VII.5.1.2 *tert*-Butyl(hex-5-enyloxy)diphenylsilan (**136**)^[230]



Eine Lösung von 500 μL 5-Hexen-1-ol (4.22 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5.00 mL DMF wurde mit 575 mg *1H*-Imidazol (8.45 mmol, 2.00 Äquiv.) und 1.15 mL TBDPSCl (4.43 mmol, 1.05 Äquiv.) unter Eisbadkühlung versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und Flash-Chromatographie an deaktiviertem Kieselgel (NEt_3 , MTB/Petrolether 9:1) wurden 1.37 g der gewünschten Verbindung **136** (4.03 mmol, 95%) als leicht gelbliches Öl erhalten: $R_f = 0.70$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.66 (m, 6H, H_{arom}), 7.44 - 7.35 (m, 4H, H_{arom}), 5.82 (m, 1H, H-5), 5.03 - 4.91 (m, 2H, H-6), 3.70 - 3.65 (m, 2H, H-1), 2.09 - 2.01 (m, 2H, H-4), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.06 (s, 9H, C_4H_9). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 139.1 (CH, C5), 135.7 (4CH, Ph), 134.3 (2 C_q , Ph), 129.6 (2CH, Ph), 127.7 (4CH, Ph), 114.5 (CH_2 , C6), 63.9 (CH_2 , C1), 33.6 (CH_2), 32.2 (CH_2), 27.0

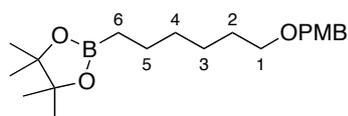
($^1\text{C}_4\text{H}_9$), 25.3 (CH_2), 19.4 (C_q). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{OSi}$ 339.2139, gef. 339.2142.

VII.5.1.3 1-((Hex-5-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzol (**137**)



Zu einer Lösung von 1.00 g 5-Hexen-1-ol (9.98 mmol, 1.00 Äquiv.) in 40.0 mL frisch destilliertem DCM wurden 2.54 mL *p*-Methoxybenzyltrichloracetamidat (11.98 mmol, 1.20 Äquiv.) sowie mit 233 mg Camphersulfonsäure (1.00 mmol, 0.10 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Schutzgas über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wässrig aufgearbeitet. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 9:1) wurden 1.53 g einer farblosen Flüssigkeit (6.94 mmol, 70%) als gewünschtes Produkt **137** erhalten: $R_f = 0.44$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.24 (m, 2H, 2H_{arom}), 6.91 - 6.85 (m, 2H, H_{arom}), 5.81 (ddt, $^3J = 16.9, 10.2, 6.7$, 1H, H-5), 5.04 - 4.92 (m, 2H, H-6), 4.43 (s, 2H, CH_2Ph), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (t, $^3J = 6.5$, 2H, H-1), 2.11 - 2.03 (m, 2H, H-4), 1.62 (ddd, $^2J = 13.6, ^3J = 9.5, 6.6$, 2H, H-2), 1.51 - 1.42 (m, 2H, H-3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.3 (C_q , PhOMe), 138.9 (CH, C5), 130.9 (C_q , Ph), 129.3 (2CH, Ph), 114.6 (CH_2 , C6), 113.9 (2CH, Ph), 72.7 (CH_2Ph), 70.10 (CH_2 , C1), 55.4 (OCH_3), 33.7 (CH_2 , C4), 29.4 (CH_2 , C2), 25.7 (CH_2 , C3).

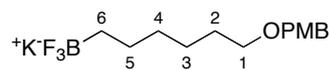
VII.5.1.4 2-(6-(4-Methoxybenzyloxy)hexyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**141**)



Zu einer Lösung von 1.40 g des PMB-geschützten Alkohols **137** (6.34 mmol, 1.00 Äquiv.) in 20.0 mL frisch destilliertem und entgastem DCM wurden in einem ausgeheizten Zweihalskolben unter Schutzgas 58.7 mg Wilkinson-Katalysator (63.4 μmol , 0.01 Äquiv.) unter Eisbadkühlung gegeben. Während Argon durch das Gemisch geleitet wurde, wurden tropfenweise 9.51 mL Pinacolboran in THF (1.00 M, 9.51 mmol, 1.50 Äquiv.) hinzugefügt. Argon wurde weitere fünf Minuten durch die Lösung geleitet, dann wurde das Gemisch über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Unter Eisbadkühlung wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Wasser verdünnt, 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und

das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Flash-Chromatographie des Rückstandes lieferte 1.08 g des gewünschten Produktes **141** (3.11 mmol, 49%) als klares Öl und 18% eines Nebenproduktes, in dem die Doppelbindung die Alkylkette entlang verschoben wurde. Analytik des Produktes: $R_f = 0.32$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.22 (m, 2H, 2H_{arom}), 6.90 - 6.85 (m, 2H, H_{arom}), 4.42 (s, 2H, CH_2Ph), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (t, $^3J = 6.7$, 2H, H-1), 1.64 - 1.55 (m, 2H, H-2), 1.45 - 1.28 (m, 6H), 1.24 (s, 12H, 4CH_3), 0.76 (t, $^3J = 7.7$, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.2 (C_q , PhOMe), 131.0 (C_q , Ph), 129.3 (2CH, Ph), 113.9 (2CH, Ph), 83.0 (2 C_q), 72.6 (CH_2Ph), 70.4 (CH_2 , C1), 55.4 (OMe), 32.3 (CH_2), 29.8 (CH_2), 26.08 (CH_2), 24.9 (4CH_3), 24.07 (CH_2), 11.4 (CH_2). HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$ ber. für: $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{NB}$ 366.1810, gef. 366.2815.

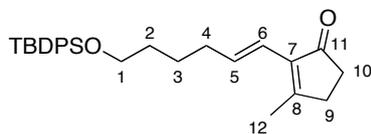
VII.5.1.5 Kalium-6-(4-methoxybenzyloxy)hexyltrifluorborat (**139**)



Zu einer Lösung von 7.19 g des Borolans **141** (20.6 mmol, 1.00 Äquiv.) in 56.0 Diethylether wurden unter Eisbadkühlung 9.84 g KHF_2 (126 mmol, 6.10 Äquiv.) und 23.0 mL Wasser gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend mit Aceton verdünnt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der weiße Rückstand wurde in heißem Aceton suspendiert, Unlösliches wurde abfiltriert und gründlich mit heißem Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt, der weiße Rückstand in wenig heißem Aceton gelöst und mit der 5-fachen Menge an Diethylether versetzt. Der dabei entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknung des Filterkuchens im Hochvakuum wurden 5.11 g des gewünschten Produktes **139** (15.6 mmol, 75%) als weißer Feststoff erhalten. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, $^3J = 8.6$, 2H, H_{arom}), 6.89 (dd, $^3J = 9.1$, $^4J = 2.3$, 2H, H_{arom}), 4.35 (s, 2H, CH_2Ph), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (t, $^3J = 6.7$, 2H, H-1), 1.52 - 1.42 (m, 2H, H-2), 1.27 - 1.08 (m, 6H, H-3/4/5), -0.09 (dq, $^2J = 13.0$, $^3J = 6.3$, 2H, H-6). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 158.5 (C_q , PhOMe), 130.7 (C_q , Ph), 128.9 (2CH, Ph), 113.5 (2CH, Ph), 71.4 (CH_2Ph), 69.5 (CH_2 , C1), 55.0 (OCH_3), 32.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.6 (CH_2), 24.9 (CH_2). HRMS (ESI): m/z [$\text{M} - \text{K}$] ber. für: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{BF}_3$ 289.1592, gef. 289.1590.

5.2 Aufbau eines 5-8-Modellsystems *via* Kreuzmetathese

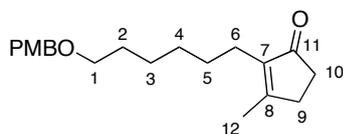
VII.5.2.1 (*E*)-2-(6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)hex-1-enyl)-3-methylzyklopent-2-enon (**131**)



Zu einer Lösung von 150.0 mg des TBDPS-geschützten Alkohols **136** (443 μmol , 1.00 Äquiv.) und 108 mg des Enons **128** (886 μmol , 2.00 Äquiv.) in 5.00 mL DCE wurden 37.6 mg des Grubbs-Katalysators der 2. Generation (44.3 μmol , 0.10 Äquiv.) gegeben. Während das Reaktionsgemisch auf 70 °C erwärmt wurde, wurde 30 Minuten Argon durch die Lösung geleitet, dann wurde bei 70 °C für 13 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abgesaugt und der Rückstand gründlich mit DCM gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand per Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Es wurden 117 mg des Homokupplungsproduktes **280** des TBDPS-geschützten Alkohols **136** (291 μmol , 66%) und 38.6 mg des gewünschten Kupplungsproduktes **131** (89.2 μmol , 20%) isoliert: $R_f = 0.56$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 - 7.57 (m, 4H, H_{arom}), 7.36 - 7.27 (m, 6H, H_{arom}), 6.61 (m, 1H, H-5), 5.98 (d, $^3J = 15.9$, 1H, H-6), 3.60 (t, $^3J = 6.2$, 2H, H-1), 2.46 - 2.42 (m, 2H, H-10), 2.34 - 2.30 (m, 2H, H-9), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.03 (s, 3H, H-12), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 0.97 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$).

5.3 Aufbau eines 5-8-Modellsystems *via* Suzuki-Kupplung

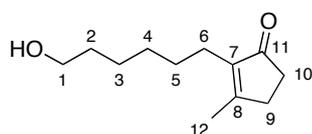
VII.5.3.1 2-(6-(4-Methoxybenzyloxy)hexyl)-3-methylzyklopent-2-enon (**140**)



Zu einer Lösung von 10.0 mg des Bromenons **16a** (57.1 μmol , 1.00 Äquiv.) und 20.6 mg des Kaliumalkyltrifluoroborats **139** (62.9 μmol , 1.10 Äquiv.) in 342 μL entgastem Toluol und 114 μL Wasser wurden 55.8 mg Cs_2CO_3 (171 μmol , 3.00 Äquiv.) und 4.67 mg $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.70 μmol , 0.10 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei 80 °C gerührt, anschließend über Silica abgesaugt und der Rückstand gründlich mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand per Säulenchromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 7:3) gereinigt. Es wurden 10.3 mg des gewünschten Produktes **140** (32.6 μmol , 60%) als leicht gelbliches Öl

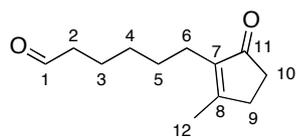
erhalten: $R_f = 0.35$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.23 (m, 2H, H_{arom}), 6.89 - 6.85 (m, 2H, H_{arom}), 4.42 (s, 2H, CH_2Ph), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (t, $^3J = 6.6$, 2H, H-1), 2.50 - 2.45 (m, 2H, H-10), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H, H-12), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 209.8 (C_q , C11), 170.1 (C_q , C8), 159.2 (C_q , PhOMe), 140.8 (C_q , C10), 131.0 (C_q , Ph), 129.32 (2CH, Ph), 113.9 (2CH, Ph), 72.6 (CH_2PMB), 70.3 (CH_2 C1), 55.4 (OCH_3), 34.5 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 28.5 (CH_2), 26.2 (CH_2), 23.1 (CH_2), 17.4 (CH_3 , C12). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3$ 317.2111, gef. 317.2120.

VII.5.3.2 2-(6-Hydroxyhexyl)-3-methylzyklopent-2-enon (**154**)



Eine Lösung von 956 mg des Enons **140** (3.02 mmol, 1.00 Äquiv.) in 176 mL 1,4-Dioxan/Wasser 9:1 wurde mit 5.80 g Cerammoniumnitrat (19.6 mmol, 3.50 Äquiv.) bei Raumtemperatur versetzt. Das Gemisch wurde unter Schutzgas bei Raumtemperatur für 13 Stunden gerührt und anschließend wässrig aufgearbeitet. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 2:1 zu 1:1) wurden 414 mg einer klaren Flüssigkeit (2.11 mmol, 70%) als gewünschtes Produkt **154** erhalten: $R_f = 0.30$ (Zyklohexan/EtOAc 2:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 (t, $^3J = 6.6$, 2H, H-1), 2.51 - 2.46 (m, 2H, H-10), 2.36 (dd, $^3J = 5.6$, 3.6, 2H, H-9), 2.17 (t, $^3J = 7.4$, 2H, H-6), 2.05 (s, 3H, H-12), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.43 - 1.27 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 209.9 (C_q , CO), 170.2 (C_q , C8), 140.8 (C_q , C7), 63.1 (CH_2 , C1), 34.5 (CH_2), 32.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 23.0 (CH_2), 17.4 (CH_3 , C12). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$ 197.1536, gef. 197.1539; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ 219.1356, gef. 219.1358.

VII.5.3.3 6-(2-Methyl-5-oxozyklopent-1-enyl)hexanal (**138**)



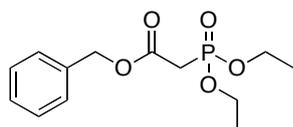
Eine Lösung von 412 mg des Alkohols **154** (2.10 mmol, 1.00 Äquiv.) in 9.91 mL frisch destilliertem DCM wurde unter Eisbadkühlung mit 979 mg Dess-Martin Perjodinan (2.31 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt und anschließend unter Eisbadküh-

lung mit 2.10 mL ges. NaHCO₃-Lösung und 560 mg Na₂S₂O₃ versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und es wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde wässrig aufgearbeitet und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Es wurden 292 mg einer leicht gelblichen Flüssigkeit (1.50 mmol, 72%) als gewünschtes Produkt **138** erhalten: $R_f = 0.55$ (Zyklohexan/EtOAc 2:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (t, ³J = 1.8, 1H, CHO), 2.50 - 2.47 (m, 2H, H-10), 2.40 (td, ³J = 7.3, 1.8, 2H, H-1), 2.37 - 2.33 (m, 2H, H-9), 2.16 (t, ³J = 7.4, 2H, H-2), 2.03 (s, 3H, H-12), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 209.7 (C_q, CO), 202.8 (C_q, CO), 170.3 (C_q), 140.5 (C_q), 43.9 (CH₂), 34.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.0 (CH₂), 17.4 (CH₃). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₂H₁₉O₂ 195.1380, gef. 195.1382.

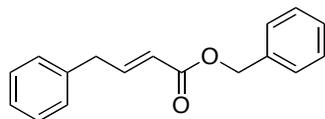
6. Versuche zur Synthese von Epibestatin und Derivaten (Kapitel V2)

Die Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffsignale bezieht sich auf die Nummerierung von Epibestatin (Abbildung 7).

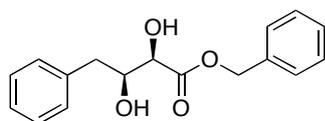
VII.6.1.1 Benzyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat (**180**)



Benzyl-2-bromacetat (23.0 mL, 150 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde unter Argon langsam zu 30.2 mL Triethylphosphit (165 mmol, 1.10 Äquiv.) getropft, während die Temperatur des Reaktionsgemisches schrittweise auf 90 °C erhöht wurde, um entstehendes Ethylbromid aus dem Gemisch abzudestillieren. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 1.5 Stunden bei 190 °C unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Fraktionierte Vakuumdestillation ($S_p = 165 - 170$ °C, 0.40 mbar) lieferte 40.2 g des gewünschten Produktes **180** (141 mmol, 94%) als farbloses Öl. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.12 (dq, ³J = 7.1, 8.1, 2H), 3.00 (d, $J = 21.5$, 4H), 1.29 (t, ³J = 7.1, 6H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 20.50. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.7 (C_q, CO ³J_{CP} = 6.2), 135.4 (C_q), 128.6 (2CH_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 128.4 (2CH_{arom}), 67.3 (CH₂), 62.7 (CH₂, ²J_{CP} = 6.3), 34.9 (CH₂), 34.0 (CH₂), 16.3 (CH₃), 16.3 (CH₃). HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für: C₁₃H₁₉O₅P 286.0965, gef. 286.0960.

VII.6.1.2 Benzyl-(*E*)-4-phenylbut-2-enoat (**181**)

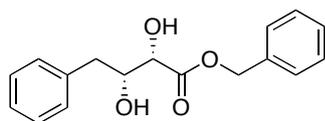
Zu einer Lösung von 10.0 g Benzyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat **180** (34.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in THF (452 mL) wurden unter Argon 34.9 mL einer Lösung von MeMgBr in THF (1.00 M, 34.9 mmol, 1.00 Äquiv.) langsam bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden langsam 4.73 mL 2-Phenylacetaldehyd **179** (38.4 mmol, 1.10 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Petan/CH₂Cl₂ 1:1 zu Pentan/EtOAc 9:1) wurden 5.27 g (20.9 mmol, 60%) des gewünschten *E*-Isomers **181** als leicht gelbliches Wachs erhalten: $R_f = 0.80$ (Zyklohexan/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.00 (m, 11H, H_{arom}, H-3), 5.76 (dt, ³*J* = 15.6, ⁴*J* = 1.6, 1H, H-2), 5.07 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.43 (dd, ³*J* = 6.8, ⁴*J* = 1.5, 2H, H-4). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 148.1, 137.7, 136.2, 129.0 (2), 128.9 (2), 128.7 (2), 128.4 (2), 128.3, 126.8, 122.2, 66.3, 38.7. HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für: C₁₇H₁₆O₂ 252.1145, gef. 252.1141.

VII.6.1.3 Benzyl(2*R*,3*S*)-2,3-dihydroxy-4-phenylbutanoat (**176a**)

Zu einer Lösung von 29.2 g AD-mix- α in ^tBuOH/H₂O 1:1 (200 mL) wurden bei Raumtemperatur 1.98 g MeSO₂NH₂ (10.9 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben und das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt, wobei ein Feststoff ausfiel. Zur resultierenden Suspension wurde eine Lösung von 5.26 g des Olefins **181** (10.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in ^tBuOH/H₂O 1:1 (10.0 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (GC/MS) bei 0 °C gerührt (36 h). Nach Zugabe von 14.3 g Na₂S₂O₃ bei 0 °C, wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde zur Trockne eingeeengt, der Rückstand wurde zwischen Wasser und EtOAc verteilt. Die wässrige Phase wurde weitere dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Säulenchroma-

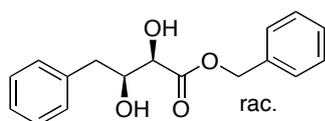
tographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 7:3) wurden 3.82 g eines farblosen Wachses (7.00 mmol, 64%) als gewünschtes Produkt **176a** erhalten: $R_f = 0.17$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -21.4$ bei 88% *ee* (*c* 0.56, CHCl₃). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC an chiraler Phase bestimmt (Methode 1): t_R (minor) = 15.0 min, t_R (major) = 19.6 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.30 (m, 7H, H_{arom}), 7.28 - 7.21 (m, 3H, H_{arom}), 5.23 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.17 (m, 1H, H-2), 4.12 (m, 1H, H-3), 3.09 (s, br., 1H, OH), 2.95 (s, 1H, H-4), 2.93 (s, 1H, H-4), 1.99 (s, br., 1H, OH). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 137.5, 135.1, 129.6 (2), 128.8 (3), 128.6, 128.5 (2), 126.9 (2), 73.6, 72.2, 67.9, 40.3. HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ ber. für C₁₇H₁₉O₄: 287.1278, gef.: 287.1280; m/z [M+NH₄]⁺ ber. für: C₁₇H₂₂NO₄ 304.1543, gef.: 304.1546; m/z [M + Na]⁺ ber. für: C₁₇H₁₈O₄Na 309.1097, gef.: 309.1099. Elementaranalyse: ber. für: C₁₇H₁₈O₄: C, 71.3; H, 6.3. gefunden: C, 71.3, H, 6.8.

VII.6.1.4 Benzyl(2*S*,3*R*)-2,3-dihydroxy-4-phenylbutanoat (**176b**)



Das Olefin **181** (5.80 g, 23.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.3 zu 1.47 g des Diols **176b** (5.12 mmol, 22%) umgesetzt: $R_f = 0.17$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +22.0$ bei 90% *ee* (*c* 1.08, CHCl₃). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC an chiraler Phase bestimmt (Methode 1): t_R (major) = 15.0 min, t_R (minor) = 18.8 min. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.29 (m, 7H, H_{arom}), 7.28 - 7.23 (m, 3H, H_{arom}), 5.24 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.16 (m, 1H, H-2), 4.10 (m, 1H, H-3), 3.09 (d, ³*J* = 5.3, 1H, OH), 2.96 (s, 1H, H-4), 2.94 (s, 1H, H-4), 2.01 (s, br., 1H, OH). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 137.5, 135.1, 129.6 (2), 128.8 (3), 128.6, 128.5 (2), 126.9 (2), 73.6, 72.2, 67.9, 40.3. HRMS (ESI) m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₇H₁₉O₄: 287.1278; gef.: 187.1277; m/z [M + NH₄]⁺ ber. für: C₁₇H₂₂O₄N 304.1543; gef.: 304.1543; m/z [M + Na]⁺ ber. für: C₁₇H₁₈O₄Na 309.10973; gef.: 309.10969.

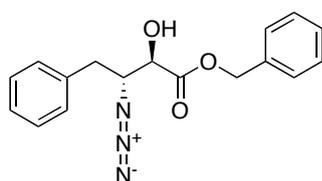
VII.6.1.5 Benzyl-2,3-dihydroxy-4-phenylbutanoat (*rac*-**176**)



Zu einer Lösung von 5.00 mg des Olefins **181** (19.8 μ mol, 1.00 Äquiv.) in 50.0 μ L ^tBuOH/10.0 μ L Wasser wurden bei Raumtemperatur 4.03 mg Osmiumtetroxid (2.5 wt% in ^tBuOH, 0.40 μ mol, 2.50 Äquiv.) und 8.30 mg 4-Methylmorpholin-4-oxid

(59.5 μmol , 3.00 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz (17 h) bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3) wurden 3.10 mg (10.9 μmol , 55%) eines farblosen Wachses als gewünschtes Produkt erhalten: $R_f = 0.17$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3). Chirale (Normal-Phasen) HPLC (Methode 1): $t_R = 14.5$ min, $t_R = 18.5$ min. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 - 7.28 (m, 7H, H_{arom}), 7.27 - 7.21 (m, 3H, H_{arom}), 5.23 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.18 (dt, $^3J = 7.2$, 1.9, 1H, H-2), 4.12 (d, $^3J = 1.9$, 1H, H-3), 2.96 - 2.93 (m, 2H, H-4).

VII.6.1.6 Benzyl(2*R*,3*R*)-3-azido-2-hydroxy-4-phenylbutanoat (**182a**)

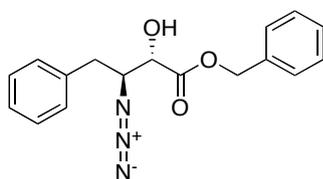


In einem unter Hochvakuum ausgeheizten und mit Argon beschickten Schlenkkolben wurden zu einer Lösung von 789 mg Ph_3P (3.01 mmol, 1.20 Äquiv.) in 5.00 mL absolutiertem THF 516 μL Diethylazodicarboxylat (3.26 mmol, 1.30 Äquiv.) bei 0 $^\circ\text{C}$ getropft. Anschließend wurde eine Lösung von 718 mg des Diols **176a** (2.51 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1.00 mL absolutiertem THF und 10.0 mL einer Lösung von HN_3 in Benzol (ca. 2.50 M, 25.1 mmol, 10.0 Äquiv.)¹ zum Gemisch getropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung wurde das Gemisch dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rückstandes an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 9:1 zu 1:1) wurden 316 mg des gewünschten Azids **182a** als leicht gelbliches

¹In einem Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Thermometer, Tropftrichter und einem Blaszähler wurden 13.0 g NaN_3 (0.2 mol) in 13 mL Wasser aufgeschlemmt und mit 80.0 mL Benzol versetzt. Das Gemisch wurde auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wurden 5.50 mL konzentrierter Schwefelsäure (1.00 Mol H_2SO_4 pro 2.00 Mol NaN_3) zur Suspension getropft. Dabei wurde die Temperatur unter 10 $^\circ\text{C}$ gehalten. Es wurde 15 Minuten bei 0 $^\circ\text{C}$ gerührt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration wurde das erhaltene Filtrat als 2.50 M Lösung von HN_3 in Benzol in die Reaktion eingesetzt.

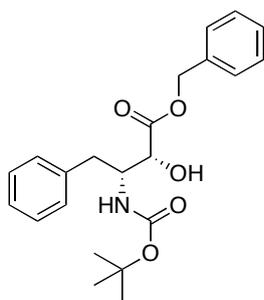
Wachs erhalten (1.00 mmol, 40%). 40% des Diols **176a** konnten zurückgewonnen werden und 20% des Eliminierungsproduktes **183** wurden erhalten. $R_f = 0.56$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +36.6$ bei 88% *ee* (*c* 0.63, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.35 (m, 5H, H_{arom}), 7.28 - 7.21 (m, 3H, H_{arom}), 7.14 - 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 5.21 (d, $^2J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph), 5.16 (d, $^2J = 12.0$, 1H, OCH_2Ph), 4.38 (dd, $^3J = 3.0$, 5.2, 1H, H-2), 3.84 (ddd, $^3J = 3.0$, 5.8, 9.0, 1H, H-3), 3.16 (d, $^3J = 5.4$, 1H, OH), 2.93 (dd, $^2J = 14.1$, $^3J = 9.0$, 1H, H-4), 2.82 (dd, $^2J = 14.1$, $^3J = 5.8$, 1H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 136.9, 134.7, 129.4 (2), 129.1, 128.9 (2), 128.9 (2), 128.8 (2), 127.1, 73.0, 68.3, 66.0, 35.7. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ 334.1162; gef.: 334.1164.

VII.6.1.7 Benzyl(2*S*,3*S*)-3-azido-2-hydroxy-4-phenylbutanoat (**182b**)



Das Diol **176b** (1.02 g, 3.56 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.6 umgesetzt. Es wurden 409 mg des Azids **182b** (1.31 mmol, 37%) als weißes Wachs gewonnen: $R_f = 0.56$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); $[\alpha]_D^{20} = -20.3$ bei 90 % *ee* (*c* 0.49, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.36 (m, 5H, H_{arom}), 7.29 - 7.21 (m, 3H, H_{arom}), 7.13 - 7.11 (m, 2H, H_{arom}), 5.20 (d, $^2J = 12.0$, 1H, CH_2Ph), 5.16 (d, $^2J = 12.0$, 1H, CH_2Ph), 4.38 (s, *br.*, 1H, H-2), 3.84 (ddd, $^3J = 8.5$, 5.7, 3.0, 1H, H-3), 3.15 (s, *br.*, 1H, OH), 2.92 (dd, $^2J = 14.1$, $^3J = 9.0$, 1H, H-2), 2.82 (dd, $^2J = 14.1$, $^3J = 5.7$, 1H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 136.8, 134.8, 129.5, (2) 129.1, 129.0 (2), 128.9 (2), 128.8 (2), 127.1, 73.0, 68.3, 66.0, 35.7. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3\text{Na}$ 334.1162; gef.: 334.1163.

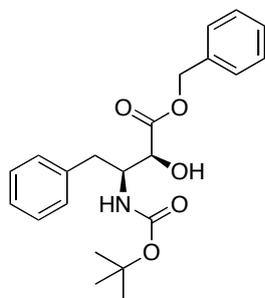
VII.6.1.8 Benzyl(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-phenylbutanoat (**184a**)



Zu einer Lösung von 402 mg des Azids **182a** (1.29 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1.00 mL THF wurden 587 mg Ph_3P (2.19 mmol, 1.70 Äquiv.), gefolgt von 200 μL Wasser

gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argonatmosphäre für 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in 3.50 mL 1,4-Dioxan und 1.00 mL *iso*-Propanol aufgenommen und mit 310 mg Di-*tert*-butyldicarbonat (1.42 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur vollständigen Umsetzung (16 h, DC) bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 7:3) aufgereinigt. Es wurden 418 mg des Carbamats **184a** (1.08 mmol, 84%) als farbloser Feststoff erhalten: $R_f = 0.41$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3), Schmp. = 125 -126 °C; $[\alpha]_D^{20} = -9.5$ bei 88% *ee* (c 0.63, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.34 (m, 5H, H_{arom}), 7.27 - 7.15 (m, 3H, H_{arom}), 7.10 - 7.09 (m, 2H, H_{arom}), 5.08 (d, $^2J = 12.0$, 1H, CH_2Ph), 5.00 (d, $^2J = 12.0$, 1H, CH_2Ph), 4.80 (d, $^3J = 8.0$, 1H, NH), 4.37 (s, *br.*, 1H, H-2), 4.29 (d, $^3J = 6.0$, 1H, H-3), 3.30 (s, *br.*, 1H, OH), 2.73 (m, 1H, H-4), 2.66 (m, 1H, H-4), 1.35 (s, 9H, C_4H_9). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 155.6, 137.3, 135.0, 129.6 (2), 128.9 (2), 128.9 (2) 128.6 (2), 126.7 (2), 79.9, 72.8, 67.8, 54.6, 35.9, 28.4 (3). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ 386.1962, gef.: 386.1964; m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$: 408.1781, gef.: 408.1782.

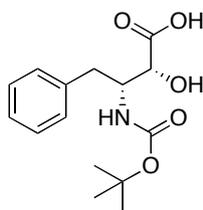
VII.6.1.9 Benzyl(2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-phenylbutanoat (**184b**)



Das Azid **182b** (402 mg, 1.29 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.8 umgesetzt. Es wurden 418 mg der geschützte α -Hydroxy- β -aminosäure **184b** (1.09 mmol, 84%) als weißer Feststoff erhalten: $R_f = 0.41$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3), Schmp. = 127 - 129 °C; $[\alpha]_D^{20} = +10.0$ bei 90% *ee* (c 0.58, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.34 (m, 5H, H_{arom}), 7.27 - 7.15 (m, 3H, H_{arom}), 7.10 - 7.09 (m, 2H, H_{arom}), 5.08 (d, $^2J = 12.0$, 1H, CH_2Ph), 5.00 (d, $^2J = 12.0$, 1H, CH_2Ph), 4.80 (d, $^3J = 8.0$, 1H, NH), 4.37 (s, *br.*, 1H, H-2), 4.29 (d, $^3J = 6.0$, 1H, H-3), 3.30 (s, *br.*, 1H, OH), 2.73 (m, 1H, H-4), 2.66 (m, 1H, H-4), 1.35 (s, 9H, C_4H_9). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.0, 155.9, 137.6, 135.3, 129.8 (2), 129.1 (2), 129.1 (2) 128.7 (2), 127.0 (2), 80.1, 73.0, 68.0, 54.8, 36.1, 28.7 (3). HRMS (ESI): m/z

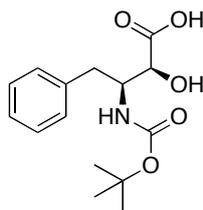
$[M+H]^+$ ber. für $C_{22}H_{28}O_5N$. 386.1962, gef.: 386.1963; ber. für: $C_{22}H_{27}NNa$ 408.1781, gef.: 408.1781.

VII.6.1.10 (2*R*,3*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-phenylbutansäure (**185a**)^[204]



Zu einer Lösung von 1.15 g der geschützten α -Hydroxy- β -aminosäure **184a** (2.97 mmol, 1.0 Äquiv.) in 155 mL Methanol wurden 1.11 g Pearlman's Katalysator (20% Pd, 2.08 mmol, 0.10 Äquiv.) gegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur unter 5 bar Wasserstoffdruck bis zum vollständigen Umsatz im Autoklav (16 h) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und der Filterkuchen wurde gründlich mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden 877 mg der freien Carbonsäure **185a** (2.97 mmol, quant. Umsatz) als farbloser Feststoff erhalten: $R_f = 0.54$ ($CH_2Cl_2/MeOH/AcOH$ 50:10:1); Schmp. = 136 - 138 °C {Lit.^[231] Schmp. = 147 - 148 °C für das enantiomerenreine 2*S*,3*S*-Isomer}; $[\alpha]_D^{20} = -1.6$ bei 88% *ee* (*c* 0.56, MeOH) {Lit.^[231] $[\alpha]_D^{20} = -2.1$ (*c* 1.0, MeOH) für das enantiomerenreine 2*R*,3*R*-Isomer}. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.27 - 7.20 (m, 4H, H_{arom}), 7.16 (m, 1H, H_{arom}), 4.21 (d, ³*J* = 3.9, 1H, H-2), 4.15 (m, 1H, H-3), 2.80 (dd, ²*J* = 14.2, ³*J* = 3.7, 1H, H-4), 2.72 (m, 1H, H-4), 1.32 (s, 9H, tC_4H_9). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 176.0, 157.7, 139.9, 139.4 (2), 129.2 (2), 127.2, 80.1, 74.3, 56.3, 36.4, 28.7 (3). HRMS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$ ber. für: $C_{15}H_{22}NO_5$ 296.1493, gef.: 196.1494; $[M+Na]^+$ ber. für: $C_{15}H_{21}NO_5Na$ 318.1312, gef.: 318.1314.

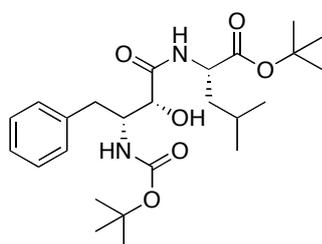
VII.6.1.11 (2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-4-phenylbutansäure (**185b**)



Die geschützte α -Hydroxy- β -aminosäure **184b** (391 mg, 1.01 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.10 umgesetzt. Es wurden 298 mg der freien Säure **185b** als weißer Schaum erhalten (1.01 mmol, quant. Umsatz). $R_f = 0.54$ ($CH_2Cl_2/MeOH/AcOH$

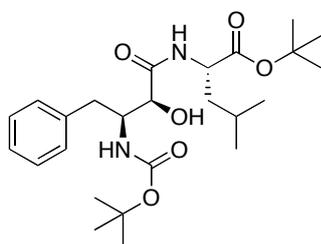
50:10:1); Schmp. = 142 - 143 °C {Lit. Schmp. = 147 - 148 °C für das enantiomerenreine 2*S*,3*S*-Isomer}. $[\alpha]_D^{20} = +1.8$ bei 90% *ee* (*c* 0.61, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.26 - 7.20 (m, 4H, H_{arom}), 7.17 - 7.15 (m, 1H, H_{arom}), 4.21 (m, 1H, H-2), 6.15 (m, 1H, H-3), 2.80 (dd, $^2J = 13.8$, $^3J = 3.4$, 1H, H-4), 2.73 (m, 1H, H-4), 1.32 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 176.0, 157.7, 139.9, 139.4 (2), 129.2 (2), 127.2, 80.1, 74.3, 56.3, 36.4, 28.7 (3). HRMS (ESI): m/z ber. für: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}$ 296.1493, gef.: 196.1494.

VII.6.1.12 (2*R*,3*R*)-2-[Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phenyl]-butanoyl-*L*-leucin *tert*-butylester (**186a**)



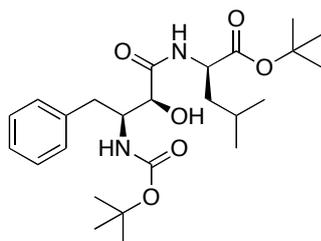
Zu einer Lösung von 859 mg der α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** (2.91 mmol, 1.00 Äquiv.) in 70.0 mL frisch destilliertem CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C unter Argon 781 mg *L*-Leucin-*tert*-butylester **175** (3.49 mmol, 1.30 Äquiv.), 1.82 g PyBOP (3.49 mmol, 1.20 Äquiv.) und 1.20 mL *N,N*-Diisopropylethylamin (6.98 mmol, 2.40 Äquiv.) gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Pentan/EtOAc 7:3) wurden 1.18 g des gewünschten Produktes **186a** (2.54 mmol, 87%) diastereomerenrein als weißer Feststoff erhalten: $R_f = 0.38$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); Schmp. = 170 - 172 °C; $[\alpha]_D^{20} = +40.7$ (*c* 0.63, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.30 (m, 3H, 2H_{arom} , NH), 7.29 - 7.21 (m, 3H_{arom}), 5.42 (s, *br.*, 1H, OH), 5.08 (d, $^3J = 7.1$, 1H, NH), 4.57 (m, 1H, H-2'), 4.38 (s, *br.*, 1H, H-2), 4.07 (s, *br.*, 1H, H-3), 3.11 (m, 1H, H-4), 3.01 (m, 1H, H-4), 1.79 - 1.69 (m, 2H, H-3'), 1.62 (m, 1H, H-4'), 1.52 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 1.47 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 1.03 (d, $^3J = 3.6$, 3H, H-5''), 1.02 (d, $^3J = 3.6$, 3H, H-5'). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 171.5, 158.2, 138.4, 129.5 (2), 128.6 (2), 126.6, 81.9, 80.8, 75.5, 57.6, 51.3, 41.6, 35.3, 28.4 (3), 28.2 (3), 25.1, 23.0, 22.1. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6$ 465.2959, gef.: 465.2955; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ 487.2779, gef.: 487.2772.

VII.6.1.13 (2*S*,3*S*)-2-[Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phenyl]-
butanoyl-*L*-leucin *tert*-butylester (**186b**)



Die α -Hydroxy- β -aminosäure **185b** (50.0 mg, 169 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.12 umgesetzt. Es wurden 73.6 mg des geschützten Dipeptids **186b** (158 μmol , 94%) als weißer Feststoff erhalten: $R_f = 0.38$ (Zyklohexan/EtOAc 7:3); Schmp. = 170 - 172 °C. ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.26 (m, 3H, 2 H_{arom} , NH), 7.23 - 7.21 (m, 3H, H_{arom}), 5.32 (s, *br.*, 1H, OH), 4.84 (d, $^3J = 7.0$, 1H, NH), 4.52 (m, 1H, H-2'), 4.29 (dd, $^3J = 4.5$, 1.6, 1H, H-2), 4.04 (s, *br.*, 1H, H-3), 3.04 (m, 1H- H-4), 2.93 (m, 1H, H-4), 1.69 - 1.61 (m, 2H, H-3'), 1.55 (m, 1H, H-4'), 1.47 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 1.39 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 0.96 (d, $^3J = 6.3$, 6H, H-5', H-5''). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 171.6, 138.2, 129.5 (2), 128.8 (2), 126.8, 110.0, 82.1, 80.8, 75.3, 57.5, 51.3, 42.0, 35.8, 28.4 (3), 28.2 (3), 25.2, 23.1, 22.2. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}_2$ 465.2959, gef.: 465.2955; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ 487.2779, gef.: 487.2772.

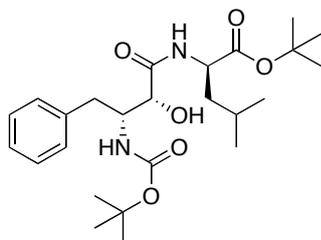
VII.6.1.14 (2*S*,3*S*)-2-[Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phenyl]-
butanoyl-*D*-leucin *tert*-butylester (**186c**)



Die α -Hydroxy- β -aminosäure **185b** (58.3 mg, 197 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.12 mit 53.0 mg *D*-Leucin-*tert*-butylester (237 μmol , 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) wurden 61.9 mg des geschützten Dipeptids **186c** (133 μmol , 67%) als weißer Feststoff erhalten: $R_f = 0.72$ (DCM/MeOH 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.26 (m, 2H, H_{arom}), 7.22 - 7.21 (m, 3H, H_{arom}), 4.89 (d, *br.*, $^3J = 7.1$, 1H, NH), 4.51 (m, 1H, H-2'), 4.29 (d, $^3J = 1.9$, 1H, H-2), 4.06 (s, *br.*, 1H, H-3), 3.01 - 2.93 (m, 2H, H-4), 1.67 - 1.60 (m, 2H, H-3'), 1.55 (m, 1H, H-4'), 1.46 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 1.38 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 0.96 (d, $^3J = 6.2$, 6H, H-5', H-5''). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 171.6, 138.1, 129.5 (2), 128.7 (2), 126.7, 82.0, 80.7, 75.1, 57.3, 51.2,

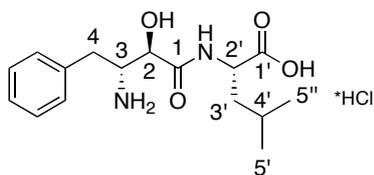
51.1, 41.8, 35.7, 28.4 (3), 28.1 (3), 25.1, 23.0, 22.1. HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für: $C_{25}H_{41}O_6N_2$ 465.2959, gef. 465.2953.

VII.6.1.15 (2*R*,3*R*)-2-[Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phenyl]-butanoyl-*D*-leucin *tert*-butylester (**186d**)



Die α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** (42.0 mg, 142 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.12 mit 38.2 mg *D*-Leucin-*tert*-butylester (171 μ mol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 98:2) wurden 34.8 mg des geschützten Dipeptids **186d** (74.9 μ mol, 53%) als weißer Feststoff erhalten: R_f = 0.71 (DCM/MeOH 9:1). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.30 (m, 3H, 2H_{arom}, NH), 7.29 - 7.21 (m, 3H_{arom}), 5.42 (s, *br.*, 1H, OH), 5.08 (d, 3J = 7.1, 1H, NH), 4.57 (m, 1H, H-2'), 4.38 (s, *br.*, 1H, H-2), 4.07 (s, *br.*, 1H, H-3), 3.11 (m, 1H, H-4), 3.01 (m, 1H, H-4), 1.79 - 1.69 (m, 2H, H-3'), 1.62 (m, 1H, H-4'), 1.52 (s, 9H, tC_4H_9), 1.47 (s, 9H, tC_4H_9), 1.03 (d, 3J = 3.6, 3H, H-5''), 1.02 (d, 3J = 3.6, 3H, H-5'). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8, 171.5, 158.2, 138.4, 129.5 (2), 128.6 (2), 126.6, 81.9, 80.8, 75.5, 57.6, 51.3, 41.6, 35.3, 28.4 (3), 28.2 (3), 25.1, 23.0, 22.1. HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für: $C_{25}H_{41}N_2O_6$ 465.2959, gef. 465.2954.

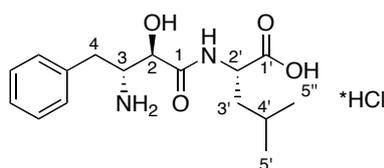
VII.6.1.16 Epibestatin-Hydrochlorid [(2*R*,3*R*)-(2-Hydroxy-3-amino-4-phenyl)-butanoyl-*L*-leucin-Hydrochlorid] (**2**)^[202, 209]



HCl-Gas wurde unter Eisbadkühlung durch eine Lösung von 1.17 g des geschützten Dipeptids **186a** (2.51 mmol, 1.00 Äquiv.) in 55.0 mL 1,4-Dioxan/Wasser 1:1 geleitet (Dargestellung HCl-Gas: Zutropfen von konzentrierter Schwefelsäure zu einer Suspension von Natriumchlorid in konzentrierter Salzsäure.) Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt, zur Trockne eingengt und der Rückstand wurde für 3 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Das leicht gelbliche Rohprodukt wurde in Diethylether trituiert, der weiße Niederschlag abgesaugt, mit Diethylether gewa-

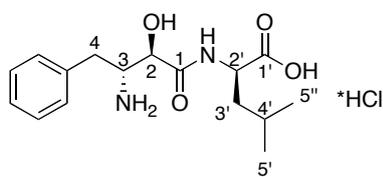
schen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 569 mg Epibestatin-Hydrochlorid **2** (1.65 mmol, 66%) als weißer Feststoff erhalten. Der Diastereomerenüberschuss wurde per RP-HPLC (Methode 1) zu 98% *de* bestimmt: t_R (Epibestatin) = 20.9 min, t_R (Diastereomer, 2*S*,3*S*-AHPBA-*L*-Leu) = 68.0 min. Hydrochlorid: Schmp. = 228 - 230 °C; $[\alpha]_D^{20} = +5.9$ (*c* 0.38, H₂O); Schmp. einer käuflichen Probe = 227 - 229 °C. Freie Aminosäure: $[\alpha]_D^{20} = +28.8$ (*c* 0.83, AcOH) {Lit.^[204] $[\alpha]_D^{20} = +30.3$ (*c* 0.85; AcOH)}. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.46 - 7.39 (m, 3H, H_{arom}), 7.34 - 7.33 (m, 2H, H_{arom}), 4.57 (m, 1H, H-2), 4.34 (m, 1H, H-2'), 4.01 (m, 1H, H-3), 3.09 (dd, ²*J* = 14.8, ³*J* = 5.2, 1H, H-4), 2.96 (dd, ²*J* = 14.6, ³*J* = 10.1, 1H, H-4), 1.76 - 1.67 (m, 3H, H-4', H-3'), 0.97 (d, ³*J* = 6.0, 3H, H-5''), 0.94 (d, ³*J* = 6.0, 3H, H-5). ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 176.6, 172.8, 135.5, 129.8 (2), 129.5 (2), 128.1, 70.6, 55.5, 51.9, 39.8, 33.0, 24.9, 22.6, 21.1. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₁₆H₂₅N₂O₄ 309.1809, gef.: 309.1811. Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₂₅ClN₂O₄: C, 55.7; H, 7.3; N, 8.1. Gefunden: C, 56.2; H, 7.3; N, 7.1. 32.0 mg des Produktes und eine käuflich erworbene Probe von *Sigma-Aldrich* wurden mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Dies sollte dem direkten Vergleich des stabilisierenden Effektes auf den 14-3-3/PMA2-Komplex der beiden Proben in Oberflächenplasmonresonanz-Experimenten dienen.

VII.6.1.17 (2*S*,3*S*)-(2-Hydroxy-3-amino-4-phenyl)butanoyl-*L*-leucin-Hydrochlorid (**187**)



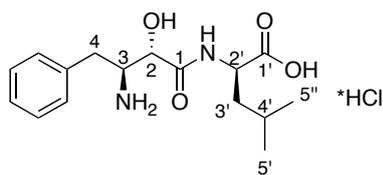
Das geschützte Dipeptid **186b** (66.4 mg, 143 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.16 umgesetzt. Es wurden 18.7 mg eines weißen Feststoffes als **187** (60.6 μ mol, 42%) erhalten: Schmp. = 228 - 231 °C; $[\alpha]_D^{20} = -38.0$ (*c* 0.27, H₂O). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.46 - 7.41 (m, 3H, H_{arom}), 7.36 - 7.34 (m, 2H, H_{arom}), 4.59 (dd, ³*J* = 2.9, ⁴*J* = 1.0, 1H, H-2), 4.31 (m, 1H, H-2'), 4.06 (m, 1H, H-3), 2.99 (d, ³*J* = 3.0, 2H, H-4), 1.78 - 1.62 (m, 3H, H-4', H-3'), 0.96 (dd, ³*J* = 6.4, ⁴*J* = 0.9, 3H, H-5'), 0.93 (dd, ³*J* = 6.4, ⁴*J* = 0.9, 3H, H-5''). ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 176.9, 172.9, 135.3, 129.8 (2), 129.6 (2), 128.2, 70.7, 55.1, 52.0, 39.6, 32.9, 24.9, 22.4, 21.1. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₁₆H₂₅N₂O₄ 309.1809, gef.: 309.1810.

VII.6.1.18 (2*R*,3*R*)-(2-Hydroxy-3-amino-4-phenyl)butanoyl-*D*-leucin-Hydrochlorid (**189**)



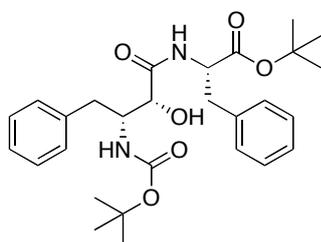
Das geschützte Dipeptid **186c** (43.3 mg, 93.2 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.16 umgesetzt. Es wurden 27.4 mg der gewünschten Verbindung **189** (79.5 μmol , 85%) als weißer Feststoff erhalten: Schmp. = 229 - 232 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45.7$ (c 0.28, H_2O). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 7.48 - 7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.43 - 7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.37 - 7.35 (m, 2H, H_{arom}), 4.60 (d, $^3J = 3.0$, 1H, H-2), 4.32 (dd, $^3J = 5.9$, 9.1, 1H, H-2'), 4.06 (dt, $^3J = 3.0$, 7.2, 7.6, 1H, H-3), 2.99 (d, $^3J = 3.0$, 2H, H-4), 1.78 - 1.64 (m, 3H, H-4', H-3'), 0.97 (d, $^3J = 6.4$, 3H, H-5'), 0.94 (d, $^3J = 6.3$, 3H, H-5''). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, D_2O) δ 176.6, 172.9, 135.3, 129.8 (2), 129.6 (2), 128.2, 70.7, 55.1, 51.9, 39.5, 32.9, 24.9, 22.4, 21.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2$ 309.1809, gef. 309.1806.

VII.6.1.19 (2*S*,3*S*)-(2-Hydroxy-3-amino-4-phenyl)butanoyl-*D*-leucin-Hydrochlorid (**188**)



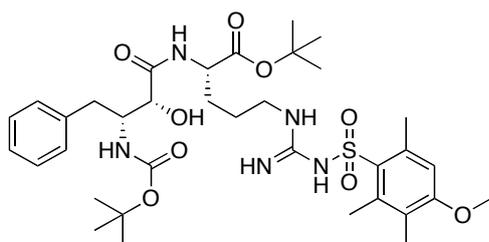
Das geschützte Dipeptid **186d** (28.9 mg, 62.2 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.16 umgesetzt. Es wurden 20.0 mg der entschützten Verbindung (58.0 μmol , 93%) als weißer Feststoff **188** erhalten: Schmp. = 228 - 230 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.5$ (c 0.21, H_2O). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 7.46 - 7.43 (m, 3H, H_{arom}), 7.35 - 7.33 (m, 2H, H_{arom}), 4.58 (d, $^3J = 3.1$, 1H, H-2), 4.36 (dd, $^3J = 5.0$, 9.5, 1H, H-2'), 4.02 (m, 1H, H-3), 3.10 (dd, $^2J = 14.6$, $^3J = 5.1$, 1H, H-4), 2.97 (dd, $^2J = 14.6$, $^3J = 10.0$, 1H, H-4), 1.79 - 1.67 (m, 3H, H-3', H-4'), 0.98 (d, $^3J = 6.1$, 3H, H-5'), 0.95 (d, $^3J = 6.1$, 3H, H-5''). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, D_2O) δ 176.6, 172.8, 135.5, 129.8 (2), 129.5 (2), 128.1, 70.6, 55.5, 51.9, 39.8, 33.0, 24.9, 22.6, 21.1. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2$ 309.1809, gef. 309.1807.

VII.6.1.20 (2*R*,3*R*)-2-[Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phenyl]butanoyl-*L*-phenylalanin *tert*-butylester (**193**)



Eine Suspension von 80.0 mg der α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** (271 μ mol, 1.00 Äquiv.) und 83.9 mg *L*-Phenylalanin-*tert*-butylester (325 μ mol, 1.20 Äquiv.) in frisch destilliertem DCM wurde bei 0 °C mit 162 μ L DIPEA (984 μ mol, 3.50 Äquiv.) und 169 mg PyBOP (325 μ mol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgO₄ getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 99:1 zu 9:1) wurden 104 mg des gewünschten Produktes **193** (208 μ mol, 77%) als weißer Feststoff erhalten: $R_f = 0.61$ (DCM/MeOH 9:1). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29 - 7.14 (m, 10H, H_{arom}), 4.59 (t, ³*J* = 6.7, 1H, H-2'), 4.15 (s, 1H, H-2), 4.12 (m, 1H, H-3), 3.15 - 3.05 (m, 2H, H-4, H-3'), 2.93 (dd, ³*J* = 4.6, 6.8, 1H, H-3'), 2.73 (dd, ²*J* = 14.1, ³*J* = 3.6, 1H, H-4), 1.40 (s, 9H, ^tC₄H₉), 1.36 (s, 9H, ^tC₄H₉). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 173.2, 170.9, 156.8, 137.5, 136.9, 129.5, 129.4 (2), 128.6 (2), 128.5, 128.1, 127.0, 126.8, 126.1, 81.5, 79.1, 73.9, 55.5, 54.2, 41.0, 37.5, 27.7 (3), 27.2 (3). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₂₈H₃₉O₆N₂ 499.2803, gef. 499.2795; [2M + H]⁺ ber. für: C₅₆H₇₇O₁₂N₄ 997.5533, gef. 977.5534.

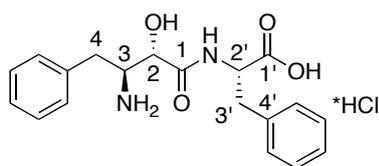
VII.6.1.21 (2*R*,3*R*)-2-[Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-phenyl]-butanoyl-*L*-arginin(4-methoxy-2,3,6-trimethylsulfonyl)-*tert*-butylester (**195**)



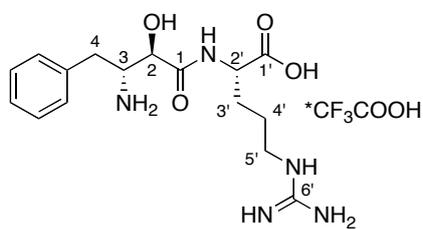
Die α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** (58.0 mg, 196 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.12 mit 104 mg *L*-Arginin(4-methoxy-2,3,6-trimethylsulfonyl)-*tert*-butylester **194** (236 μ mol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach Säulenchro-

matographie an Kieselgel (DCM/MeOH 99:1 zu 97:3) wurden 85.0 mg des gewünschten Produktes **195** als weißer Feststoff (118 μmol , 60%) erhalten: $R_f = 0.43$ (DCM/MeOH 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $^3J = 8.2$, 1H, NH), 7.28 - 7.22 (m, 2H, H_{arom}), 7.21 - 7.16 (m, 3H, H_{arom}), 6.53 (s, 1H, H_{arom}), 6.22 (s, *br.*, 2H, NH), 5.01 (d, $^3J = 6.5$, 1H, H-2), 4.40 - 4.33 (m, 2H, H-2', OH), 4.16 - 4.06 (m, 1H, H-3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.28 - 3.28 (m, 2H, CH_2Arg), 2.94 - 2.82 (m, 2H, H-4), 2.69 (s, 3H, Me), 2.61 (s, 3H, Me), 2.13 (s, 3H, Me), 1.94 - 1.85 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-Arg}$), 1.70 - 1.50 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Arg}$), 1.46 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$), 1.35 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.5 (C_q), 172.0 (C_q), 159.6 (C_q), 156.2 (C_q), 155.0 (C_q), 138.8 (2C_q), 129.5 (2CH), 128.6 (2CH), 126.6 (3C_q), 125.0 (CH), 111.9 (CH), 82.8 (2C_q), 56.2 (CH), 55.6 (OCH_3), 55.6 (CH), 55.4 (CH), 40.8 (CH_2), 35.2 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.16 (6CH_3), 24.8 (CH_2), 24.3 (CH_3), 18.5 (CH_3), 12.1 (CH_3).

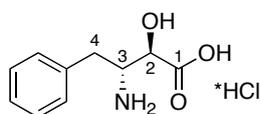
VII.6.1.22 (2*R*,3*R*)-(2-Hydroxy-3-amino-4-phenyl)butanoyl-*L*-phenylalanin-Hydrochlorid (**190**)



Das geschützte Dipeptid **193** (69.8 mg, 140 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.16 zu 44.8 mg des gewünschten Produktes **190** (118 μmol , 84%) als weißer Feststoff umgesetzt: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.24$ (*c* 0.34, H_2O). ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.42 - 7.40 (m, 5H, H_{arom}), 7.36 - 7.33 (m, 3H, H_{arom}), 7.27 - 7.25 (m, 2H, H_{arom}), 4.57 (dd, $^3J = 8.5$, 5.4, 1H, H-2'), 4.46 (d, $^3J = 2.8$, 1H, H-2), 3.95 (m, 1H, H-3), 3.32 (dd, $^2J = 14.0$, $^3J = 5.1$, 1H, H-3'), 3.11 (dd, $^2J = 14.0$, $^3J = 8.8$, 1H, H-3'), 2.91 (dd, $^2J = 14.5$, $^3J = 5.7$, 1H, H-4), 2.82 (dd, $^2J = 14.5$, $^3J = 9.4$, 1H, H-4). ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 174.8, 172.3, 136.9, 135.3, 129.9 (2), 129.6 (2), 129.4 (2), 129.2 (2), 128.1, 127.7, 70.4, 55.2, 54.1, 36.9, 32.9. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber für: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_2$ 343.1652, gef. 343.1656.

VII.6.1.23 (2*R*,3*R*)-(2-Hydroxy-3-amino-4-phenyl)butanoyl-*L*-arginin-
 Trifluortatrat (**191**)


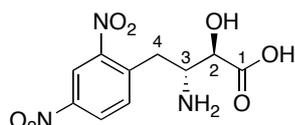
Eine Lösung von 72.7 mg des geschützten Dipeptids **195** (101 μmol , 1.00 Äquiv.) in 3.00 mL eines Gemisches aus TFA/Wasser/TIPS 95:2.5:2.5 v/v/v wurden unter Schutzgas bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde im Hochvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde über Nacht lyophilisiert und lieferte 46.0 mg eines weißen Feststoffes als gewünschtes Produkt **191** (98.8 μmol , 98%): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.1$ (*c* 0.20, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 7.44 - 7.37 (m, 3H, H_{arom}), 7.34 - 7.33 (m, 2H, H_{arom}), 4.59 (d, $^3J = 2.9$, 1H, H-2), 4.18 (m, 1H, H-2'), 4.06 (ddd, $^3J = 2.9$, 6.0, 8.9, 1H, H-3), 3.24 (t, $^3J = 6.9$, 2H, H-5'), 3.09 (dd, $^2J = 14.4$, $^3J = 6.0$, 1H, H-4), 2.98 (dd, $^2J = 14.4$, $^3J = 8.9$, 1H, H-4), 1.96 (m, 1H, H-3'), 1.83 (m, 1H, H-3'), 1.68 - 1.63 (m, 2H, H-4'). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, D_2O) δ 175.5 (C_q), 172.7 (C_q), 157.2 (C_q), 135.4 (C_q , H_{arom}), 129.8 (2CH), 129.4 (2CH), 128.1 (CH), 70.5 (CH), 55.2 (CH), 52.9 (CH), 40.9 (CH_2), 33.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 24.7 (CH_2) HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_5$ 352.1979, gef. 352.1979.

 VII.6.1.24 (2*R*,3*R*)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure-Hydrochlorid
 (**9**)^[203]


Durch eine Lösung von 216 mg der Boc-geschützten α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** in 7.70 mL 1,4-Dioxan/Wasser 10:1 wurde unter leichter Eisbadkühlung HCl-Gas geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde über Nacht gefriergetrocknet. Es wurden 151 mg eines weißen Feststoffes (650 μmol , 89%) der entschützten α -Hydroxy- β -aminosäure **9** als Hydrochlorid erhalten. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.48 - 7.33 (m, 5H, H_{arom}), 4.56 (dd, $^3J = 3.3$, $^4J = 0.5$, 1H, H-3), 4.04 (ddd, $^3J = 9.3$, 5.6, 3.3,

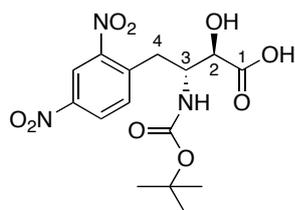
1H, H-3), 3.07 (dd, $^2J = 14.4$, $^3J = 5.6$, 1H, H-4), 2.96 (m, 1H, H-4). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₀H₁₄O₃N 196.0968, gef. 196.0967. Das Hydrochlorid wurde in wenig Wasser gelöst und über einen sauren Ionenaustauscher gegeben (Dowex 50 W X 2, Eluent: Wasser zu 7% NH₃). Nach Gefriertrocknung wurden 114 mg der freien Aminosäure als weißer Feststoff erhalten.

VII.6.1.25 (2*R*,3*R*)-3-Amino-4-(2,4-dinitrophenyl)-2-hydroxybutansäure (**196**)



Konzentrierte Schwefelsäure (500 μ L) wurden bei Raumtemperatur zu 500 μ L konzentrierter Salpetersäure getropft. Innerhalb von 5 Minuten wurden anschließend 50.0 mg der ungeschützten, freien α -Hydroxy- β -aminosäure **9** (256 μ mol, 1.00 Äquiv.) zugegeben, dabei wurde das Reaktionsgemisch durch leichte Eisbadkühlung bei Raumtemperatur gehalten. Es wurde 10 Minuten unter Eisbadkühlung und 45 Minuten bei einer Temperatur von 55 - 60 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde durch Zugabe von 25%-iger wässriger Ammoniaklösung ein pH-Wert von 9 eingestellt. Das Gemisch wurde mit DCM extrahiert und die wässrige Phase über Nacht lyophilisiert. Es wurde ein gelb-orange farbiger Feststoff erhalten. Nach Ionenaustauschchromatographie (Dowex 50 W X 2, Eluent: Wasser zu 7% NH₃) wurden 34.0 mg eines orange-farbenen Feststoffes als gewünschtes Produkt **196** erhalten (119 μ mol, 47%). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 8.91 (m, 1H, H_{arom}), 8.49 (m, 1H, H_{arom}), 7.80 (d, $^3J = 8.6$, 1H, H_{arom}), 4.12 (d, $^3J = 3.2$, 1H, H-2), 3.47 (m, 1H, H-3), 3.20 (m, 1H, H-4), 3.11 (m, 1H, H-4). MS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₀H₁₂N₃O₇ 286.07, gef. 285.98.

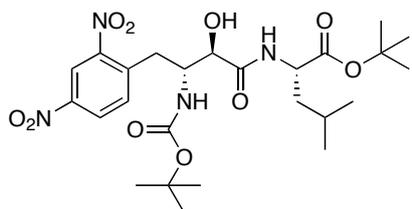
VII.6.1.26 (2*R*,3*R*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-4-(2,4-dinitrophenyl)-2-hydroxybutansäure (**197**)



Eine Lösung von 27.8 mg **196** (97.5 μ mol, 1.00 Äquiv.) in 512 μ L 1,4-Dioxan und 192 μ L Wasser wurde mit 16.4 mg NaHCO₃ (195 μ mol, 2.00 Äquiv.) und 25.5 mg Bocanhydrid (117 μ mol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Argon 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser versetzt. Zur Entfernung über-

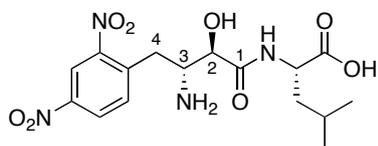
schüssigen Bocanhydrids wurde das Gemisch dreimal mit Zyklohexan extrahiert. Durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure wurde der pH-Wert der wässrigen Phase auf 2 eingestellt und anschließend dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Es wurden 30.0 mg eines orange farbigen Öls (77.9 μmol, 80%) als gewünschtes Produkt **197** erhalten. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H, H_{arom}), 8.41 (d, ³J = 8.8, 1H, H_{arom}), 7.74 (d, ³J = 8.8, 1H, H_{arom}), 4.33 (m, 1H, H-3), 4.24 (d, ³J = 1.0, 1H, H-2), 3.38 (m, 1H, H-4), 3.12 (m, 1H, H-4), 1.26 (s, 9H, ^tC₄H₉). HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₁₅H₁₈O₉N₃ 384.1049; gef. 184.1049.

VII.6.1.27 (2*R*,3*R*)-2-[Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(2,4-dinitrophenyl)]butanoyl-*L*-leucin *tert*-butylester (**198**)



Die β-Aminosäure **197** (17.1 mg, 44.4 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.12 mit 11.9 mg *L*-Leucin-*tert*-butylester-Hydrochlorid (53.3 μmol, 1.20 Äquiv.) zu 30.0 mg des gewünschten Produktes (quant. Umsatz) als weißer Feststoff umgesetzt. HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₂₅H₃₉O₁₀N₄ 555.2661, gef. 555.2657; [M + Na]⁺ ber. für: C₂₅H₃₈O₁₀N₄Na 577.2480, gef. 577.2476.

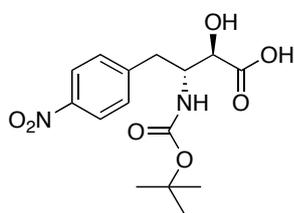
VII.6.1.28 (2*R*,3*R*)-[2-Hydroxy-3-amino-4-(2,4-dinitrophenyl)]butanoyl-*L*-leucin (**199**)



Das geschützte Dipeptid **198** (30.0 mg, 54.9 μmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.16 entschützt. Die lyophilisierte wässrige Phase enthält neben dem gewünschten Produktes auch Nebenprodukte des Kupplungsreagenzes aus dem vorangegangenen Schritt (Tris(pyrrolidinophosphin)oxid). Das Rohprodukt wurde über einen sauren Ionenaustauscher (Dowex 50 W X 2, Eluent: Wasser zu 7% NH₃) gegeben. Es wurden 23.0 mg der gewünschten Verbindung **199** als orange farbiger Feststoff erhalten (53.9 μmol, 98%): [α]_D²⁰ = +48.8 (*c* 0.08, H₂O). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 9.03 (s, 1H, H_{arom}), 8.54 (dd, ³J = 8.5, 2.2,

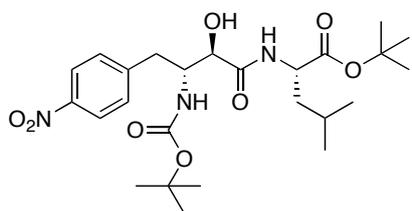
1H, H_{arom}), 7.84 (d, $^3J = 8.5$, 1H, H_{arom}), 4.62 (d, $^3J = 2.3$, 1H, H-2), 4.28 (m, 1H, H-2'), 3.54 (d, $^3J = 6.7$, 1H, H-3), 1.82 - 1.63 (m, 5H, H-4, H-3', H-4'), 0.96 (d, $^3J = 6.1$, 3H, H-5'), 0.94 (d, $^3J = 6.1$, 3H, H-5''). ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 176.7 (C_q), 172.0 (C_q), 149.5 (C_q), 147.7 (C_q), 137.9 (C_q), 135.6 (CH), 128.5 (CH), 121.6 (CH), 70.8 (CH), 53.7 (CH), 52.1 (CH), 40.4 (CH₂), 31.2 (CH₂), 24.9 (CH), 22.6 (CH₃), 21.2 (CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₁₆H₂₁O₈N₄ 397.1365, gef. 397.1363; [2M - H]⁻ ber. für: C₃₂H₄₃O₁₆N₈ 795.2803, gef. 795.2804.

VII.6.1.29 (2*R*,3*R*)-[2-Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(4-nitrophenyl)]butansäure (**200**)



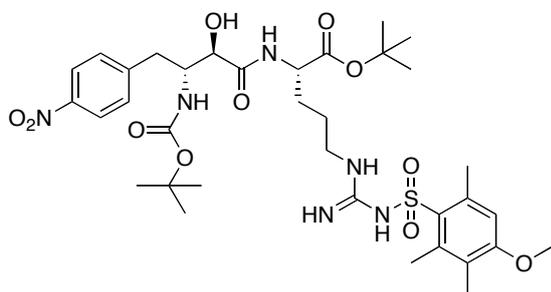
Die entschützte α -Hydroxy- β -aminosäure **9** (37.0 mg, 190 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde in 600 μ L konzentrierter Schwefelsäure gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 8.60 μ L konzentrierte HNO₃ (209 μ mol, 1.10 Äquiv.) zur Lösung gegeben und 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit Wasser verdünnt, durch Zugabe von 25%-iger wässriger Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von 9 eingestellt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und über einen sauren Ionenaustauscher gegeben (Dowex W X 2, Eluent: Wasser zu 7% NH₃). Es wurden 33.3 mg der mono-nitrierten Aminosäure (139 μ mol) als leicht rötlicher Feststoff erhalten. Dieser wurde in 730 μ L 1,4-Dioxan und 273 μ L Wasser gelöst und mit 23.3 mg NaHCO₃ (277 μ mol, 2.00 Äquiv.) sowie mit 36.3 mg Bocanhydrid (166 μ mol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Das Gemisch wurde 36 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt und analog VII.6.1.26 aufgearbeitet. Es wurden 37.2 mg eines hellbraunen Feststoffes (109 μ mol, 58% über zwei Stufen) als gewünschtes Produkt **200** erhalten: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (d, $^3J = 8.6$, 2H, H_{arom}), 7.47 (d, $^3J = 8.6$, 2H, H_{arom}), 4.26 - 4.16 (m, 2H, H-2, H-3), 3.00 - 2.80 (m, 2H, H-4), 1.31 (s, 9H, C₄H₉). ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ 175.5 (C_q), 157.6 (C_q), 148.2 (2C_q), 131.6 (2CH), 124.2 (2CH), 80.3 (C_q), 74.1 (CH), 55.7 (CH), 36.5 (CH₂), 28.6 (3CH₃). HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ ber. für: C₁₅H₂₁O₇N₂ 341.1343, gef. 341.1345.

VII.6.1.30 (2*R*,3*R*)-[2-Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(4-nitrophenyl)]butanoyl-*L*-leucin *tert*-butylester (**201**)



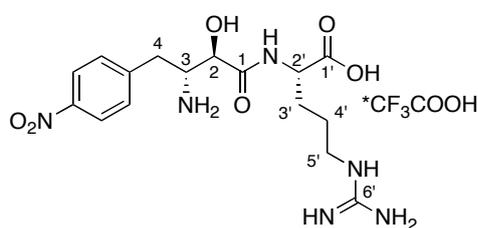
Die mono-nitrierte, geschützten α -Hydroxy- β -aminosäure **200** (18.7 mg, 55.0 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.12 mit 14.8 mg *L*-Leucin-*tert*-butylester-Hydrochlorid (131.9 μmol , 1.20 Äquiv.) zu 18.0 mg des geschützten Dipeptids **201** (35.3 μmol , 64%) als weißer Feststoff nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5) umgesetzt: $R_f = 0.75$ (DCM/MeOH 9:1). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{N}_3$ 510.2810, gef. 510.2805.

VII.6.1.31 (2*R*,3*R*)-[2-Hydroxy-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(4-nitrophenyl)]butanoyl-*L*-arginin(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenylsulfonyl)-*tert*-butylester (**202**)



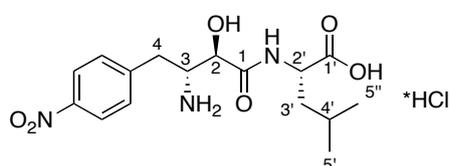
Die geschützte β -Aminosäure **200** (18.7 mg, 55.0 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.12 mit 29.2 mg *L*-Arginin(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenylsulfonyl)-*tert*-butylester (65.9 μmol , 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach mehrfacher Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 99:1 zu 97:3) wurden 84.9 mg (quant. Umsatz) eines weißen Feststoffes erhalten, der neben dem gewünschten Produkt **202** leicht mit Tris(pyrrolidinophosphin)oxid verunreinigt war: $R_f = 0.36$ (DCM/MeOH 9:1). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_{11}\text{N}_6\text{S}$ 765.3488, gef. 765.3487.

VII.6.1.32 (2*R*,3*R*)-[2-Hydroxy-3-amino-4-(4-nitrophenyl)]butanoyl-*L*-arginin-Trifluortatrat (**204**)



Das geschützte Dipeptid **202** (43.5 mg, 57.0 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.23 entschützt. Nach Gefriertrocknung wurden 25.0 mg eines weißen Feststoffes (49.0 μmol , 86%) als gewünschtes Produkt **204** erhalten: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.85$ (c 0.74, H_2O). ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 8.22 (d, $^3J = 8.7$, 2H, H_{arom}), 7.54 (d, $^3J = 8.7$, 2H, H_{arom}), 4.60 (d, $^3J = 2.7$, 1H, H-2), 4.20 - 4.12 (m, 2H, H-3, H-2'), 3.20 - 3.10 (m, 4H, H-4, H-5'), 1.91 (m, 1H, H-3'), 1.80 (m, 1H, H-3'), 1.69 - 1.58 (m, 2H, H-4'). ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 174.9 (C_{q}), 172.5 (C_{q}), 157.2 (C_{q}), 147.4 (C_{q}), 143.6 (C_{q}), 131.0 (2CH), 124.4 (2CH), 70.5 (CH), 54.6 (CH), 52.5 (CH), 46.8 (CH_2), 32.9 (CH_2), 28.3 (CH_2), 24.7 (CH_2). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_6$ 397.1830, gef. 397.1821.

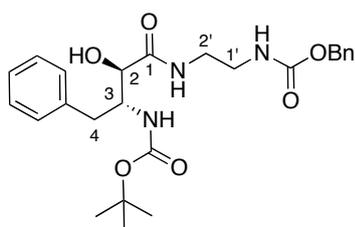
VII.6.1.33 (2*R*,3*R*)-[2-Hydroxy-3-amino-4-(4-nitrophenyl)]butanoyl-*L*-leucin-Hydrochlorid (**203**)



Das geschützte Dipeptid **201** (17.9 mg, 35.1 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.16 entschützt. Es wurden 12.0 mg eines weißen Feststoffes (30.8 μmol , 87%) als gewünschtes Produkt **203** erhalten: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.0$ (c 0.11, D_2O). ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.24 (d, $^3J = 8.5$, 2H, H_{arom}), 7.54 (d, $^3J = 8.5$, 2H, H_{arom}), 4.58 (d, $^3J = 2.2$, 1H, H-2), 4.25 (m, 1H, H-2'), 4.13 (m, 1H, H-3), 3.39 (s, *br.*, 1H, OH), 3.28 - 3.05 (m, 2H, H-4), 1.74 - 1.60 (m, 3H, H-3', H-4'), 0.94 (d, $^3J = 6.0$, 3H, H-5'), 0.91 (d, $^3J = 6.0$, 3H, H-5''). ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 176.4 (C_{q}), 172.4 (C_{q}), 147.4 (C_{q}), 143.6 (C_{q}), 130.9 (2CH), 124.4 (2CH), 70.5 (CH), 54.7 (CH), 51.9 (CH), 40.1 (CH_2), 33.0 (CH_2), 24.9 (CH), 22.5 (CH_3), 21.1 (CH_3). HRMS (ESI); m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_3$ 354.1656, gef. 354.1656.

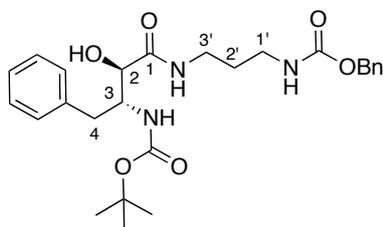
7. Versuche zur Synthese von Hybridverbindungen (Kapitel V2.3)

VII.7.1.1 Benzyl-2-((2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butylamidocarbonyl)-2-hydroxy-4-phenylbutanamido)ethylcarbammat (**207**)



Die Boc-geschützte α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** (741 mg, 2.51 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.6.1.12 mit 695 mg Benzyl-*N*-(2-aminoethyl)carbammat-Hydrochlorid (3.01 mmol, 1.20 Äquiv.) zu 1.18 g (2.51 mmol, quant.) des gewünschten Produktes **207** nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EE 1:1 zu 1:4 + 10% MeOH) als leicht gelblichen Feststoff umgesetzt: $R_f = 0.58$ (DCM/MeOH 9:1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 7.32 - 7.25 (m, 5H, H_{arom}), 7.22 - 7.13 (m, 5H, H_{arom}), 5.03 (d, $^2J = 12.4$, 1H, CH_2Ph), 4.97 (d, $^2J = 12.4$, 1H, CH_2Ph), 4.17 (m, 1H, H-3), 4.12 (m, 1H, H-2), 3.40 - 3.26 (m, 4H, H-1', H-2'), 2.76 - 2.65 (m, 2H, H-4), 1.30 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, MeOD) δ 175.1 (C_q), 159.1 (C_q), 157.8 (C_q), 138.2 (C_q), 137.7 (C_q), 130.5 (2CH), 129.4 (2CH), 129.1 (2CH), 128.9 (CH), 128.8 (2CH), 127.1 (CH), 80.1 (C_q), 75.3 (CH), 67.5 (CH_2), 56.2 (CH), 41.3 (CH_2), 40.1 (CH_2), 36.0 (CH_2), 28.7 (3 CH_3). HRMS (ESI): m/z ber. für: $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_3$ 472.2422, gef. 472.2436.

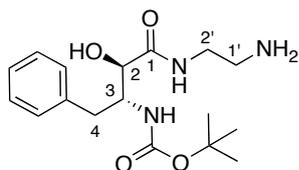
VII.7.1.2 Benzyl-2-((2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butylamidocarbonyl)-2-hydroxy-4-phenylbutanamido)propylcarbammat (**208**)



Die Boc-geschützte α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** (347 mg, 1.17 mmol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.6.1.12 mit 345 mg *N*-Z-1,3-Diaminopropan-Hydrochlorid umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Zyklohexan/EtOAc 1:2 zu 1:2 + 10% MeOH) wurden 450 mg eines gelblichen Feststoffes (926 μmol , 79%) als gewünschtes Produkt **208** erhalten: $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH 9:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ

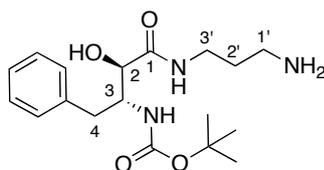
7.29 - 7.15 (m, 7H, H_{arom}), 7.12 - 7.10 (m, 3H, H_{arom}), 5.01 (s, 2H, $CH_2\text{Ph}$), 4.09 (s, *br.*, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.29 - 3.27 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.11 (t, $^3J = 6.3$, 2H), 2.73 (d, $^3J = 6.3$, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.26 (s, 9H, tC_4H_9). HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für: $C_{26}H_{36}O_6N_3$ 486.2599, gef. 486.2592.

VII.7.1.3 *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*)-4-(2-aminoethylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-ylcarbammat (**211**)



Zu einer Lösung von 1.14 g der *Z*-geschützten Verbindung **207** (2.43 mmol, 1.00 Äquiv.) in 120 mL MeOH/4.00 mL THF wurden 500 μ L AcOH und 905 mg Perlmann's Katalysator (20% Pd, 1.70 mmol, 0.10 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar im Autoklav bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, anschließend über Celite abgesaugt und der Filterkuchen wurde gründlich mit MeOH gewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne eingengt (Kodestillation mit Toluol) und lieferte 1.05 g einer leicht gelblichen, glasartigen Verbindung als gewünschtes Produkt **211** (quant. Umsatz): 1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.16 (t, $^3J = 5.5$, 1H, NH), 7.23 (t, $^3J = 7.4$, 2H, H_{arom}), 7.19 - 7.11 (m, 3H, H_{arom}), 6.62 (d, $^3J = 9.0$, 1H, NH_2), 4.06 - 3.93 (m, 2H, H-2, H-3), 3.28 (dd, $^2J = 11.7$, $^3J = 5.7$, 2H, H-1'/2'), 2.80 (t, $^3J = 6.2$, 2H, H-1'/2'), 2.67 - 2.57 (m, 2H, H-4), 1.27 (s, 9H, tC_4H_9). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 127.8 (C_q), 155.0 (C_q), 139.3 (C_q), 129.1 (2CH), 127.9 (2CH), 125.7 (CH), 77.6 (C_q), 73.8 (CH), 54.5 (CH), 39.2 (CH_2), 37.4 (CH_2), 34.4 (CH_2), 28.2 (3 CH_3). HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für: $C_{17}H_{28}O_4N_3$ 338.2074, gef. 338.2077.

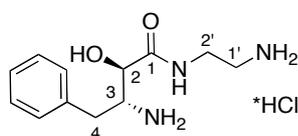
VII.7.1.4 *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*)-4-(3-aminopropylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-ylcarbammat (**212**)



Die *Z*-geschützte Verbindung **208** (414 mg, 878 μ mol, 1.00 Äquiv.) wurde gemäß VII.7.1.3 entschützt. Es wurden 380 mg eines leicht gelblichen Öls (quant. Umsatz) als gewünschtes Produkt **212** erhalten: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 - 7.20 (m, 2H, H_{arom}), 7.16 - 7.12 (m, 3H, H_{arom}), 6.60 (d, $^3J = 8.8$, 1H, NH_2), 4.08 - 4.00 (m, 1H, H-3),

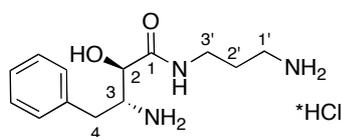
3.98 (d, $^3J = 3.5$, 1H, H-2), 3.24 - 3.07 (m, 2H, H-Linker), 2.78 - 2.70 (m, 2H, H-Linker), 2.69 - 2.60 (m, 1H, H-4), 2.56 - 2.46 (m, 1H, H-4), 1.70 (p, $^3J = 6.7$, 2H, H-Linker), 1.27 (s, 9H, $^1\text{C}_4\text{H}_9$). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 172.3 (C_q), 154.9 (C_q), 139.1 (C_q), 129.1 (2CH), 127.9 (2CH), 125.8 (CH), 77.6 (C_q), 73.8 (CH), 54.4 (CH), 36.5 (CH₂), 35.2 (CH₂), 34.2 (CH₂), 28.2 (3CH₃), 27.7 (CH₂). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₈H₃₀O₄N₃ 352.2231, gef. 352.2230.

VII.7.1.5 (2*R*,3*R*)-3-Amino-*N*-(2-aminoethyl)-2-hydroxy-4-phenylbutanamid-Hydrochlorid (**209**)



Durch eine Lösung von 90.0 mg **211** (267 μmol , 1.00 Äquiv.) in 6.00 mL eines Gemisches aus 1,4-Dioxan/Methanol/THF/Wasser 3:1:1:1 wurde unter Eisbadkühlung HCl-Gas geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Gefriertrocknung der wässrigen Phase wurden 44.7 mg eines leicht gelblichen Feststoffes erhalten, der über eine Chromafix400-C4 Kartusche (Eluent Wasser/MeOH 9:1) aufgereinigt wurde. Es wurden 40.8 mg des gewünschten Produktes **209** (149 μmol , 56%) als weißer Feststoff erhalten: $[\alpha]_D^{20} = +36.8$ (c 0.47, H₂O). ^1H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.50 - 7.33 (m, 5H, H_{arom}), 4.56 (s, *br.*, 1H, H-2), 4.13 (t, *br.*, $^3J = 7.5$, 1H, H-3), 3.64 (m, 1H, OH), 3.39 (m, 1H, H-Linker), 3.28 (m, 1H, H-Linker), 3.13 - 3.05 (m, 3H, 2H-Linker, H-4), 3.01 (dd, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.6$, 1H, H-4). ^{13}C NMR (126 MHz, D₂O) δ 173.8 (C_q), 135.3 (C_q), 130.0 (2CH), 129.3 (2CH), 128.1 (CH), 70.5 (CH), 54.8 (CH), 39.2 (CH₂), 36.9 (CH₂), 33.1 (CH₂). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₁₂H₂₀O₂N₃ 238.1550, gef. 238.1551.

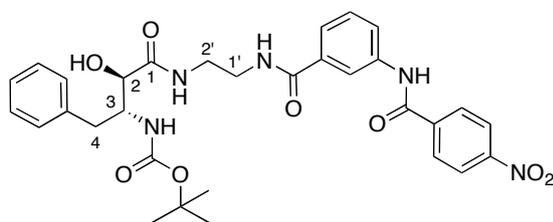
VII.7.1.6 (2*R*,3*R*)-3-Amino-*N*-(3-aminopropyl)-2-hydroxy-4-phenylbutanamid-Hydrochlorid (**210**)



Die Boc-geschützte Verbindung **212** (37.8 mg, 108 μmol , 1.00 Äquiv.) wurden analog VII.7.1.5 entschützt. Nach Aufreinigung über eine Chromafix400-C4

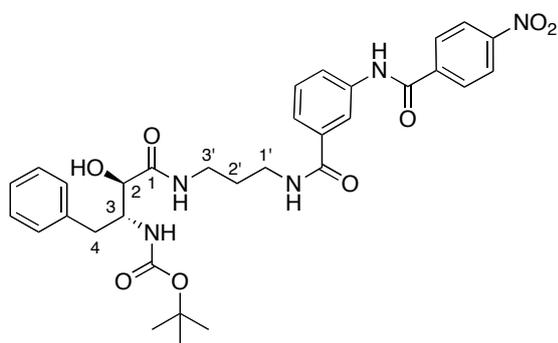
Kartusche wurden 15.2 mg des gewünschten Produktes **210** (52.8 μmol , 49%) als weißer Feststoff erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.0$ (c 0.06, H_2O). ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.49 - 7.36 (m, 5H, H_{arom}), 4.54 (d, $^3J = 2.8$, 1H, H-2), 4.11 (m, 1H, H-3), 3.20 (dt, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.2$, 1H, H-Linker), 3.14 (dt, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.0$, 1H, H-Linker), 3.09 - 2.97 (m, 4H, 2H-Linker, H-4), 1.91 - 1.83 (m, 2H, H-Linker). ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 173.1 (C_{q}), 135.3 (C_{q}), 129.9 (2CH), 129.4 (2CH), 128.1 (CH), 70.54 (CH), 54.82 (CH), 37.50 (CH_2), 36.38 (CH_2), 33.03 (CH_2), 26.88 (CH_2). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_3$ 252.1707, gef. 252.1707.

VII.7.1.7 *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*)-3-hydroxy-4-(2-(3-(4-nitrobenzamido)-benzamido)ethylamino)-4-oxo-1-phenylbutan-ylcarbammat (**214**)



Zu einer Lösung von 50.0 mg **211** (148 μmol , 1.00 Äquiv.) und 38.2 mg 3-(4-Nitrobenzylamido)benzoesäure **213** (133 μmol , 0.90 Äquiv.) in 3.50 mL DMF wurden 85.2 mg EDC (445 μmol , 3.00 Äquiv.) und 43.4 mg 4-DMAP (356 μmol , 2.40 Äquiv.) gegeben. Das Gemisch wurde unter Schutzgas bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 zu 1:1) lieferte 35.5 mg des gewünschten Produktes **214** (58.6 μmol , 40%) als leicht gelblichen Feststoff: $R_f = 0.57$ (DCM/MeOH 9:1). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.40 - 8.34 (m, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 3H), 7.98 (s, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.45 (t, $^3J = 8.0$, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 4H), 6.71 (d, $^3J = 9.0$, 1H, *NHBoc*), 5.22 (d, $^3J = 4.4$, 1H, H-2), 4.31 (m, 1H, H-3), 3.63 - 3.38 (m, 4H), 2.86 - 2.81 (m, 1H, H-4), 2.71 (m, 1H, H-4), 1.29 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{N}_5$ 606.2558, gef. 606.2558

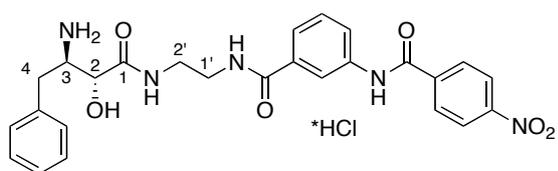
VII.7.1.8 *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-4-(3-(3-(4-nitrobenzamido)benzamido)propylamino)-4-oxo-1-phenylbutan-2-ylcarbammat (**215**)



Das Amin **212** (58.8 mg, 13.7 μmol , 1.00 Äquiv.)

wurde analog VII.7.1.7 mit 43.1 mg 3-(4-Nitrobenzylamido)benzoesäure **213** (151 μmol , 0.90 Äquiv.) umgesetzt. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel wurden 8.50 mg eines leicht gelblichen Feststoffes als **215** erhalten (13.7 μmol , 8.2%): $R_f = 0.55$ (DCM/MeOH 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H, NH), 8.32 (dd, $^3J = 9.1$, $^4J = 1.9$, 2H), 8.14 - 8.07 (m, 3H), 7.93 - 7.63 (m, 1H), 7.66 (s, *br.*, 1H), 7.49 (t, $^3J = 8.0$, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 4H), 6.88 - 6.82 (m, 1H, NHBoc), 5.20 (d, $^3J = 4.2$, 1H, H-2), 4.38 - 4.26 (m, 1H, H-3), 3.59 - 3.32 (m, 6H, H-Linker), 3.02 - 2.94 (m, 1H, OH), 1.96 - 1.87 (m, 1H, H-4), 1.78 - 1.72 (m, 1H, H-4), 1.26 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_5$ 620.2715, gef. 620.2714.

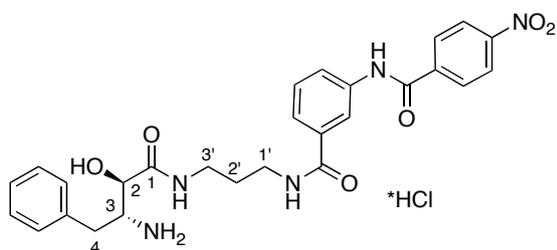
VII.7.1.9 *N*-(2-((2*R*,3*R*)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamido)ethyl)-3-(4-nitrobenzamido)benzamid-Hydrochlorid (**216**)



Durch eine Lösung von 35.5 mg **214** (58.6 μmol , 1.00 Äquiv.) in 3.60 mL 1,4-Dioxan/MeOH/Wasser 10:1:1 wurde unter Eisbadkühlung HCl-Gas geleitet. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 17 Stunden gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde lyophilisiert. Es wurden 27.6 mg eines leicht gelblichen Feststoffes als gewünschtes Produkt erhalten (50.9 μmol , 87%). Das Protonenspektrum zeigt 2 Sets von Signalen. Es liegt ein Isomerengemisch vor, möglicherweise handelt es sich hierbei um Doppelbindungsisomere durch den partiellen Doppelbindungscharakter der Amidbindung.

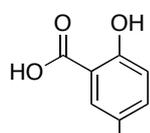
Durch die Aufnahme von NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen (27, 50 und 80 °C) konnte keine Koaleszenztemperatur festgestellt werden. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.12$ (c 3.45, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, D_2O , 2:1 Isomerengemisch) δ 8.38 (d, $^3J = 7.4$, 1H, NH), 8.04 - 7.93 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 1H, NH), 7.66 - 7.59 (m, 2H, NH, CH), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.08 - 6.93 (m, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 1H, NH_2), 4.54 - 4.47 (m, 1H, H-2), 4.30 - 4.01 (m, 1H, H-3), 3.35 - 3.29 (m, 2H, H-Linker), 3.12 - 3.05 (m, 2H, H-Linker), 2.99 - 2.92 (m, 1H, H-4), 2.89 - 2.83 (m, 1H, H-4). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_6$ 506.2034, gef. 506.2027.

VII.7.1.10 *N*-(3-((2*R*,3*R*)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamido)propyl)-3-(4-nitrobenzamido)benzamid-Hydrochlorid (**217**)



Die geschützte Verbindung **215** (10.0 mg, 16.1 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde analog VII.7.1.9 zu 4.40 mg **217** (7.91 μmol , 49%) als leicht gelblicher Feststoff umgesetzt: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.50$ (c 0.92, MeOH). ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 8.42 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 8.12 (d, $^3J = 8.6$, 1H), 8.04 (d, $^3J = 11.3$, 1H), 7.82 (d, $^3J = 7.5$, 2H), 7.69 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.48 (d, $^3J = 2.5$, 1H, NH), 4.51 (d, $^3J = 2.9$, 1H, H-2), 4.08 - 4.03 (m, 1H, H-3), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 3.17 - 2.90 (m, 4H), 1.87 - 1.75 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_5$ 520.2191, gef. 520.2183.

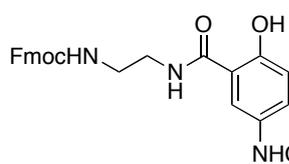
VII.7.1.11 5-(Benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxybenzoesäure (**223**)^[216]



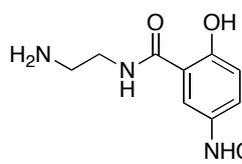
Eine Lösung von 2.00 g 5-Aminosalicylsäure (**222**) (13.1 mmol, 1.00 Äquiv.) und 3.91 g *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)succinimid (15.7 mmol, 1.20 Äquiv.) in 26.0 mL DCM wurde mit 2.00 mL Triethylamin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand (3.30 g) wurde in 50 mL siedendem EtOAc

gelöst, die Lösung unterkühlt und mit Pentan versetzt (ca. 8:1 Pe/EtOAc). Der ausgefallene, leicht beige Niederschlag wurde abgesaugt und gründlich mit Pentan gewaschen. Es wurden 2.15 g des gewünschten Produktes (7.48 mmol, 57%) erhalten: $R_f = 0.21$ (Zylohexan/EtOAc 1:2 + AcOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.0 (s, *br.*, COOH), 9.67 (s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, $^3J = 8.9$, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (d, $^3J = 8.9$, 1H), 5.13 (s, 2H, CH_2Ph).

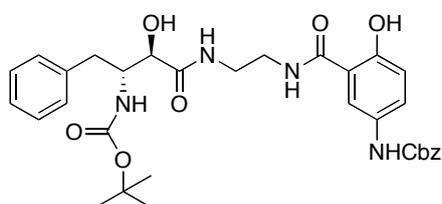
VII.7.1.12 Benzyl-3-(2-(benzyloxycarbonylamino)ethylcarbamoyl-4-hydroxyphenylcarbammat (225)



Die geschützte Aminosalicylsäure **223** (200 mg, 696 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde bei Raumtemperatur in 1.51 mL Thionylchlorid (20.9 mmol, 30.0 Äquiv.) gelöst und 1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand zweimal mit Toluol kodestilliert. Der braun-gelbe Rückstand wurde zusammen mit 222 mg Fmoc-Ethylendiamin-Hydrochlorid (696 μmol , 1.00 Äquiv.) in 4.00 mL DCM aufgenommen und bei 0 °C mit 690 μL DIPEA (4.18 mmol, 6.00 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Schutzgas gerührt, wobei es sich auf Raumtemperatur erwärmen durfte. Anschließend wurde Wasser zum Gemisch gegeben und es wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 97:3) lieferte 203 mg eines leicht bräunlichen Schaums als gewünschtes Produkt **225** (368 μmol , 53%): $R_f = 0.52$ (DCM/MeOH 9:1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 12.2 (s, 1H, NH), 7.72 (d, $^3J = 7.4$, 2H), 7.54 (d, $^3J = 7.4$, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 7H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (d, $^3J = 8.4$, 1H), 6.89 (d, $^3J = 8.8$, 1H), 6.63 (s, *br.*, 1H, OH), 5.30 (s, *br.*, 1H), 51.0 (s, 2H), 4.44 (d, $^3J = 6.7$, 2H), 4.18 (t, $^3J = 6.6$, 1H), 3.51 (s, *br.*, 2H), 3.42 (s, *br.*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4 (C_q), 158.0 (2C_q), 143.9 (2C_q), 141.4 (2C_q), 136.2 (2C_q), 129.1 (2C_q), 128.8 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (2CH), 127.2 (2CH), 125.1 (2CH), 120.1 (2CH), 118.9 (CH), 114.1 (CH), 67.2 (2CH_2), 47.4 (CH), 41.4 (CH_2), 40.6 (CH_2). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_3$ 552.2129, gef. 552.2124.

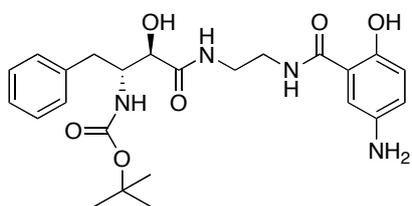
VII.7.1.13 Benzyl-3-(2-aminoethylcarbamoyl)-4-hydroxyphenylcarbammat (**226**)

Eine Lösung von 200 mg **225** (363 μmol , 1.00 Äquiv.) in 4.00 mL 20% Piperidin/DMF v/v wurde bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt, Ausgefallenes wurde abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde lyophilisiert und lieferte 176 mg des gewünschten Produktes **226**, leicht mit Piperidin verunreinigt, als gelbes zähflüssiges Öl (quant. Umsatz). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1H, NH), 7.98 (s, *br.*, 1H, NH), 7.77 (s, *br.*, 1H, CH), 7.44 - 7.26 (m, 6H), 6.76 (d, $^3J = 8.8$, 1H, CH), 5.16 (s, 2H, CH_2Ph), 3.51 (t, $^3J = 6.1$, 2H, CH_2), 2.91 (t, $^3J = 6.1$, 2H, CH_2). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_3$ 330.1448, gef. 330.1447.

VII.7.1.14 *tert*-Butyl(2*R*,3*R*)-4-(2-(5-amino-2-hydroxybenzamido)ethyl-(benzyloxycarbonylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutn-2-yl)-carbammat (**227**)

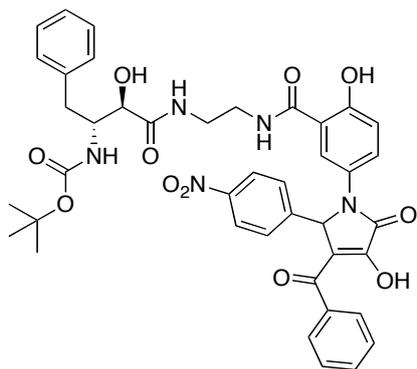
Zu einer Lösung von 178 mg **226** (539 μmol , 1.00 Äquiv.) und 159 mg der Boc-geschützten α -Hydroxy- β -aminosäure **185a** (54 μmol , 1.00 Äquiv.) in 4.00 mL DMF wurden bei 0 °C 337 mg PyBOP (647 μmol , 1.20 Äquiv.) und 277 μL DIPEA (1.62 mmol, 3.00 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei 0 °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser versetzt (es fällt ein weißer Niederschlag aus) und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5) lieferte 298 mg eines gelben zähflüssigen Öls als gewünschtes Produkt **227** (ca. 90%) verunreinigt mit Tris(pyrrolidinophosphin)oxid. ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_8$ 607.28, gef. 607.14; $[\text{M} - \text{H}]^-$ ber. für: $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_8$ 605.26, gef. 605.45. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

VII.7.1.15 *tert*-Butyl(2*R*,3*R*)-4-(2-(5-amino-2-hydroxybenzamido)ethylamino-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-carbamate (**228**)



Zu einer Lösung von 298 mg **227** (492 μmol , 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL MeOH wurden 2-3 Tropfen Eisessig und 183 mg Perlmann's Katalysator (20% Pd, 344 μmol , 0.10 Äquiv.) gegeben. Die Suspension wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei 5 bar im Autoklav bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch über Celite abgesaugt, der Rückstand gründlich mit MeOH gewaschen und das Filtrat eingengt. Nach Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5) wurden 12.0 mg der gewünschten Verbindung **228** (25.4 μmol , 5.2%) als weißer Feststoff erhalten: $R_f = 0.29$ (DCM/MeOH 9:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 6.83 (dd, $^3J = 8.5, 2.6$, 1H), 6.68 (d, $^3J = 8.6$, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.60 - 3.34 (m, 4H), 7.74 - 2.62 (m, 2H), 1.38 (s, 9H, $^t\text{C}_4\text{H}_9$). ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6$ 473.24, gef. 472.89.

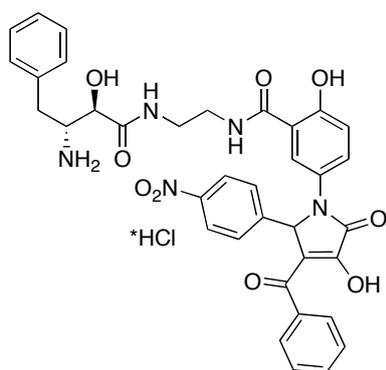
VII.7.1.16 *tert*-Butyl-(2*R*,3*R*)-4-(2-(5-(3-benzoyl-4-hydroxy-2-(4-nitro-phenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-2-hydroxybenz-amido)ethylamino)-3-hydroxy-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)-carbamate (**218**)



Eine Lösung von 12.0 mg **228** (25.4 μmol , 1.00 Äquiv.) in 500 μL 1,4-Dioxan wurde mit einigen Kügelchen Molekularsieb (4 Å) und 3.83 mg 4-Nitrobenzaldehyd **220** (25.4 μmol , 1.00 Äquiv.) versetzt. Es wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 5.59 mg (*Z*)-Ethyl-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbut-2-enoat **221** (25.4 μmol , 1.00 Äquiv.) und 3.80 μL DBU (25.4 μmol , 1.00 Äquiv.) wurde zur knallgelben Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht unter Schutzgas gerührt und anschließend zur Trockne eingengt. Säulenchromatographie des

und anschließend zur Trockne eingengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (DCM/MeOH 99:1 zu 9:1) lieferte 4.10 mg eines gelblichen Öls (5.26 μmol , 21%) als gewünschtes Produkt **218**: $R_f = 0.15$ (DCM/MeOH 9:1). ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_{10}$ 779.39, gef. 779.76; $[\text{M} - \text{H}]^-$ ber. für: $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_{10}$ 777.29, gef. 778.17.

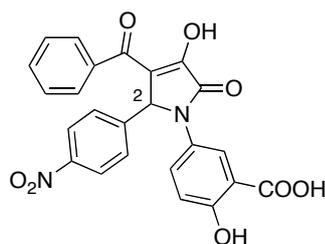
VII.7.1.17 *N*-(2-((2*R*,3*R*)-3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutanamido)-ethyl)-5-(3-benzoyl-4-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-2-hydroxybenzamid-Hydrochlorid (**231**)



HCl-Gas wurde durch eine Lösung von 4.10 mg **218** (5.26 μmol , 1.00 Äquiv.) in einem Gemisch aus 400 μL 1,4-Dioxan und 40 μL Wasser unter leichter Kühlung geleitet. Anschließend wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingengt, der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen (Suspension) und dreimal mit EtOAc extrahiert. Laut ESI/MS war das gewünschte Produkt in der organischen Phase enthalten. Diese wurde am Rotationsverdampfer eingengt, im Hochvakuum getrocknet und lieferte 1.00 mg (1.40 μmol , 27%) der gewünschten Verbindung **231** als gelbliches Öl. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{N}_5$ 680.2351, gef. 680.2343.

8. Versuche zum Aufbau von Pyrrolidinonen und Pyrrazolen (Kapitel V3)

VII.8.1.1 Trennung des racemischen Gemisches des Pyrrolidons **3**

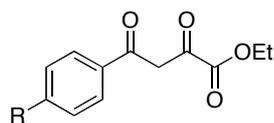


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.08 - 8.02 (m, 3H), 7.77 - 7.67 (m, 5H), 7.57 (t, $^3J = 7.4$, 1H), 7.45 (t, $^3J = 7.6$, 2H), 6.91 (d, $^3J = 8.9$, 1H), 6.45 (s, 1H, H-2). A-

analytische HPLC an chiraler Phase (Methode 3): $t_R = 17.0$ min, 25.5 min. 10.0 mg des racemischen Gemisches wurden mittels präparativer HPLC an chiraler Phase in die Enantiomere getrennt:

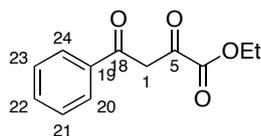
Fraktion 1: 3.84 mg; $[\alpha]_D^{20} = -71.6$ (c 0.38, MeOH bei 77% *ee*). HRMS (ESI): m/z $[M - H]^-$ ber. für: $C_{24}H_{15}O_8N_2$ 459.0823, gef. 459.0832. HPLC an chiraler Phase = $t_R(\text{major}) = 16.7$ min, $t_R(\text{minor}) = 27.0$ min. Fraktion 2: 4.20 mg; $[\alpha]_D^{20} = +95.5$ (c 0.42, MeOH bei > 98% *ee*). HRMS (ESI): m/z ber. für $[M - H]^-$ $C_{24}H_{15}O_8N_2$ 459.0823, gef. 459.0831. HPLC an chiraler Phase: $t_R(\text{minor}) = -$, $t_R(\text{major}) = 26.3$ min.

VII.8.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kondensation von Acetophenonderivaten mit Diethloxalat

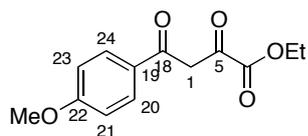


Natrium (1.10 Äquiv.) wurde im Argongegenstrom in Ethanol aufgelöst (1.00 M), auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit 1.00 Äquiv. des Acetophenonderivats und 1.00 Äquiv. Diethloxalat **230** versetzt. Dabei fiel ein Niederschlag aus. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Um eine vollständige Durchmischung zu gewährleisten empfiehlt sich die Verwendung eines KPG-Rührers. Die Suspension wurde mit Pentan verdünnt, der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Pentan und wenig kaltem EtOAc gewaschen. Der Filtrückstand wurde im Hochvakuum getrocknet und entweder ohne weitere Aufreinigung oder nach nachfolgend beschriebener Aufreinigung in die nächste Reaktion eingesetzt. Abhängig vom Substituenten *R* wurden die Produkte teilweise in ihrer Enolform erhalten.

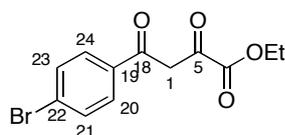
VII.8.1.3 Ethyl 2,4-dioxo-4-phenylbutanoat (**221**)^[232]



Ausbeute: 82% eines leicht gelblichen Feststoffes. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Enolform): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $^3J = 7.3$, 2H, H20/24), 7.61 (t, $^3J = 7.4$, 1H, H-22), 7.51 (t, $^3J = 7.6$, 2H, H-21/23), 7.08 (s, 1H, H-1), 4.40 (q, $^3J = 7.1$, 2H, CH_2CH_3), 1.41 (t, $^3J = 7.1$, 3H, CH_2CH_3).

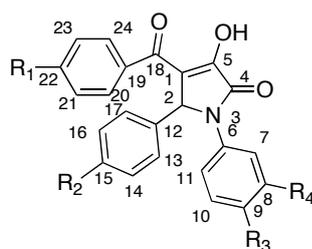
VII.8.1.4 Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-2,4-dioxobutanoat (**232**)^[232]

Ausbeute: 89% eines hellgelben Feststoffes nach Aufreinigung: Das Rohprodukt wurde in EtOAc suspendiert und für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde der Feststoff abgesaugt, mit EtOAc gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt liegt in der Enolform als 2.5:1 Gemisch vor. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (dd, $^3J = 8.8$, $^4J = 2.5$, 2H, H-20/24), 6.93 (d, $^3J = 8.7$, 2H, H-21/23), 6.31 (s, 1H, H-1), 4.12 (d, $^3J = 7.1$, 2H, CH_2CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.24 (t, $^3J = 7.1$, 3H, CH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 184.2 (C_q , C5), 170.4 (C_q , C18), 167.4 (C_q , C22), 160.7 (C_q , COOEt), 134.8 (C_q , Ph), 128.3 (2CH, Ph), 113.2 (2CH, Ph), 91.2 (CH, C1), 60.0 (OCH_2CH_3), 55.2 (OCH_3), 18.5 (OCH_2CH_3). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_5$ 251.0914, gef. 251.0916.

VII.8.1.5 Ethyl 4-(4-bromphenyl)-2,4-dioxobutanoat (**233**)^[233]

Ausbeute: quant. gelblicher Feststoff. Das Produkt liegt in der Enolform als ca. 2:1 Gemisch vor. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.73 - 7.68 (m, 2H, H-20/24), 7.57 (d, $^3J = 8.5$, 2H, H-21/23), 6.23 (s, 1H, H-1), 4.11 (q, $^3J = 7.1$, 2H, OCH_2CH_3), 1.23 (t, $^3J = 7.1$, 3H, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 183.3 (C_q , C5), 171.5 (C_q , C18), 167.0 (C_q , COOEt), 141.4 (C_q , C19), 131.0 (2CH, Ph), 128.7 (2CH, Ph), 128.3 (C_q , C22), 91.5 (CH, C1), 60.1 (OCH_2CH_3), 14.1 (OCH_2CH_3). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ ber. für: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Br}$ 296.9768, gef. 296.9757; ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4^{81}\text{Br}$ 298.9748, gef. 298.9737.

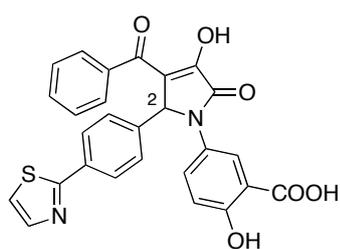
VII.8.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyrrolidinone



Eine Suspension von 50.0 mg der Methylenkomponente (1.00 Äquiv.) in 3.00 mL Eisessig wurde mit 1.00 Äquiv. des Benzaldehydderivates und 1.00 Äquiv.

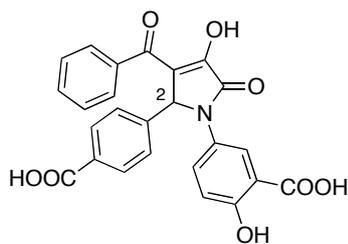
des Anilinderivates versetzt und über Nacht bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 20.0 mL Diethylether verdünnt, der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Teilweise handelte es sich bei diesem Niederschlag um das saubere, gewünschte Produkte (*Methode A*), teilweise um das Imin. Im letzteren Fall wurde das Filtrat zur Trockne eingengt, über Nacht im Hochvakuum getrocknet, der Rückstand in 4.00 ml 1,4-Dioxan suspendiert und für 45 Minuten bei 120 °C gerührt. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Dioxan gewaschen. Das gewünschte Produkt wurde im Hochvakuum getrocknet (*Methode B*). NMR-Spektren konnten teilweise nur bei erhöhter Temperatur aufgenommen werden. Die Produkte lagen häufig als Isomergemische (Keto-Enol-Tautomerie, Rotationsisomere) vor. Exemplarisch werden einige NMR-Spektren angegeben.

VII.8.1.7 5-(3-Benzoyl-4-hydroxy-5-oxo-2-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-2-hydroxybenzoesäure/AR 654/670 (234)



Methode A. Ausbeute: 25%. Schmp. > 270 °C. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO, 80 °C) δ 8.00 (d, $^3J = 2.6$, 1H), 7.83 (d, $^3J = 3.2$, 1H), 7.78 (d, $^3J = 8.2$, 2H), 7.73 (d, $^3J = 7.4$, 2H), 7.67 (d, $^3J = 3.2$, 2H), 7.55 (t, $^3J = 7.3$, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 6.89 (d, $^3J = 8.9$, 1H), 6.25 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (*Methode 2*): 24.0 min. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ ber. für: $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$ 497.0813, gef. 497.0796; $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$ 499.0958, gef. 499.0954.

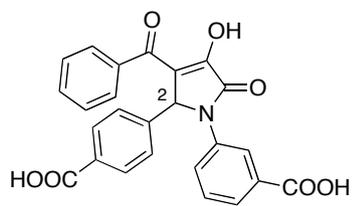
VII.8.1.8 5-(3-Benzoyl-2-(4-carboxyphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-2-hydroxybenzoesäure/AR 660 (235)



Methode B. Ausbeute: 6%. Schmp. > 250 °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.87 (m, 1H), 7.75 (d, $^3J = 8.3$, 2H), 7.71 (d, $^3J = 7.4$, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H),

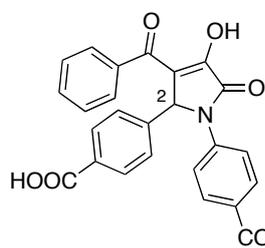
7.47 - 7.39 (m, 5H), 6.68 (d, $^3J = 8.9$, 1H), 6.19 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 16.0 min. HRMS (ESI): m/z $[M - H]^-$ ber. für: $C_{25}H_{16}O_8N$ 458.0881, gef. 458.0867.

VII.8.1.9 3-(3-Benzoyl-2-(4-carboxyphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 661 (236)



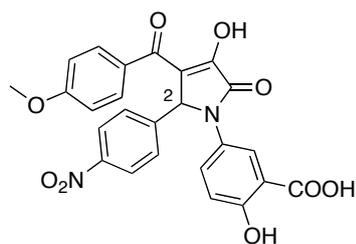
Methode B. Ausbeute: 11%. Schmp. > 250 °C. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 7.79 (d, $^3J = 8.1$, 1H), 7.75 (d, $^3J = 7.1$, 2H), 7.71 (d, $^3J = 8.3$, 2H), 7.57 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 7.42 (d, $^3J = 8.3$, 2H), 7.36 (t, $^3J = 7.9$, 1H), 7.32 (t, $^3J = 7.2$, 1H), 7.26 (t, $^3J = 7.3$, 2H), 6.06 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 15.7 min. HRMS (ESI): m/z $[M - H]^-$ ber. für: $C_{25}H_{16}O_7N$ 442.0932, gef. 442.0919.

VII.8.1.10 4,4'-(3-Benzoyl-4-hydroxy-5-oxo-1H-pyrrole-1,2(2H,5H)-diyl)dibenzoessäure/AR 662 (237)



Methode B. Ausbeute: 9%. Schmp. > 280 °C. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 4H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.71 (d, $^3J = 8.2$, 2H), 7.43 (d, $^3J = 8.3$, 2H), 7.32 (t, $^3J = 7.3$, 1H), 7.26 (t, $^3J = 7.6$, 2H), 6.09 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 15.7 min. HRMS: m/z $[M - H]^-$ ber. für: $C_{25}H_{16}O_7N$ 442.0923, gef. 442.0918.

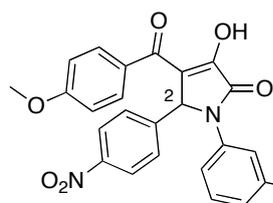
VII.8.1.11 2-Hydroxy-5-(3-hydroxy-4-(4-methoxybenzoyl)-5-(4-nitrophenyl)-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 664 (238)



Methode B. Ausbeute: 12%. Schmp. > 270 °C. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.11 (d, $^3J = 2.6$, 1H), 7.00 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 6.77 - 6.73

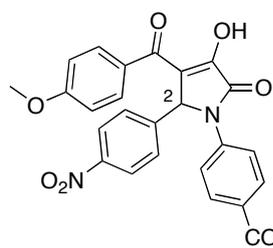
(m, 2H), 6.61 (dd, $^3J = 8.7, 2.7$, 1H), 6.08 (t, $^3J = 14.3$, 2H), 5.91 (d, $^3J = 8.8$, 1H), 5.35 (s, 1H, H-2), 3.02 (s, 3H, OCH₃). RP-HPLC (Methode 2): 21.3 min. HRMS (ESI): m/z [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₇O₉N₂ 489.0940, gef. 489.0921.

VII.8.1.12 3-(3-Hydroxy-4-(4-methoxybenzoyl)-5-(4-nitrophenyl)-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 665 (239)



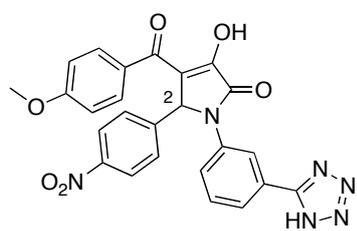
Methode B. Ausbeute: 56%. Schmp. = 215 °C unter Zersetzung. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.91 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.63 (d, $^3J = 8.1$, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.24 (d, $^3J = 7.9$, 1H), 6.81 (d, $^3J = 8.9$, 2H), 6.12 (s, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, OCH₃). RP-HPLC (Methode 2): 21.4 min. HRMS (ESI): m/z [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₇O₈N₂ 473.0990, gef. 473.0973.

VII.8.1.13 4-(3-Hydroxy-4-(4-methoxybenzoyl)-5-(4-nitrophenyl)-2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 666 (240)



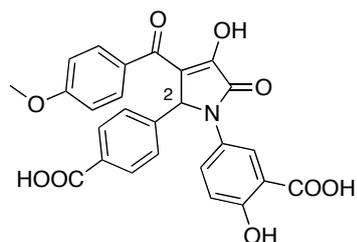
Methode A. Ausbeute: 33%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, $^3J = 8.4$, 2H), 8.02 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 7.89 - 7.80 (m, 4H), 7.62 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 6.83 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 6.23 (s, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 166.7 (C_q), 161.1 (C_q), 146.2 (C_q), 141.3 (C_q), 130.9 (2CH), 129.9 (2CH), 128.8 (2CH), 126.1 (C_q), 122.9 (2CH), 120.5 (2CH), 112.3 (2CH), 60.0 (CH, C2), 55.2 (OCH₃); sechs quartäre Kohlenstoffe sind nicht sichtbar. RP-HPLC (Methode 2): 21.2 min. HRMS (ESI): m/z [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₇O₈N₂ 473.0990, gef. 473.0973.

VII.8.1.14 1-(3-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-3-hydroxy-4-(4-methoxybenzoyl)-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on/ AR 667 (241)



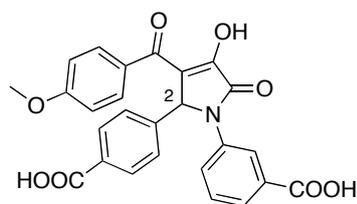
Methode A. Ausbeute: 9%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, ³J = 8.4, 2H), 7.85 (d, ³J = 8.7, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 6.89 (d, ³J = 8.5, 2H), 6.35 (s, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, OCH₃). RP-HPLC (*Methode 2*): 21.2 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₇O₆N₆ 497,1215, gef. 473.0923.

VII.8.1.15 5-(2-(4-Carboxyphenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxybenzoyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-2-hydroxybenzoesäure/AR 676 (242)



Methode B. Ausbeute: 26%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, ³J = 8.7, 2H), 7.79 (d, ³J = 2.5, 1H), 7.69 (d, ³J = 8.3, 2H), 7.33 (d, ³J = 8.3, 2H), 7.25 (dd, ³J = 8.6, 2.7, 1H), 6.81 (d, ³J = 8.8, 2H), 6.49 (d, ³J = 8.7, 1H), 5.88 (s, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, OCH₃). RP-HPLC (*Methode 2*): 16.3 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₆H₁₈O₉N 488.0987, gef. 488.0970.

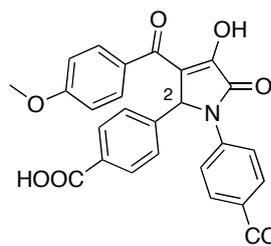
VII.8.1.16 3-(2-(4-Carboxyphenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxybenzoyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 677 (243)



Methode B. Ausbeute: 25%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, ³J = 5.3, 2H), 7.70 - 7.06 (m, 3H), 7.56 (d, ³J = 5.1, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (dd, ³J = 7.8, 4.6, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 6.03 (d, ⁴J = 2.9, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 183.7 (C_q), 170.8 (C_q), 168.2

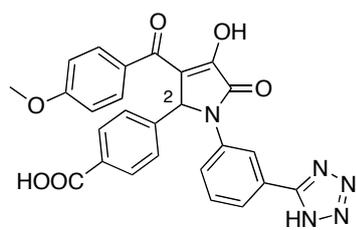
(C_q), 164.7 (C_q), 160.5 (C_q), 146.0 (C_q), 137.4 (C_q), 133.8 (C_q), 130.7 (2CH, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 127.9 (CH), 127.2 (2CH, Ph), 125.1 (CH), 123.5 (CH), 122.6 (CH), 112.0 (2CH, Ph), 111.5 (C_q), 60.8 (CH, C2), 55.1 (OCH₃). RP-HPLC (Methode 2): 15.9 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₆H₁₈O₈N 472.1038, gef. 472.1022.

VII.8.1.17 4,4'-(4-Hydroxy-3-(4-methoxybenzoyl)-5-oxo-1*H*-pyrrole-1,2(2*H*,5*H*)-diyl)dibenzoessäure/AR 678 (244)



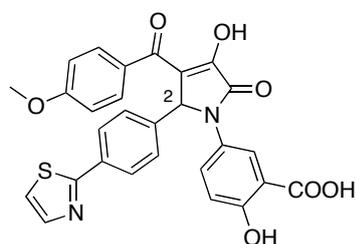
COOH Methode B. Ausbeute: 30%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO, Isomerengemisch) δ 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 5H), 7.67 (dd, ³*J* = 8.4, ⁴*J* = 1.6, 2H), 7.33 (dd, ³*J* = 8.2, 4.1, 2H), 6.85 (d, ³*J* = 8.9, 1H), 6.81 (d, ³*J* = 8.9, 1H), 6.07 (m, 1H, H-2), 3.78 - 3.77 (m, 3H, OCH₃). RP-HPLC (Methode 2): 15.9 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₆H₁₈O₈N 472.1038, gef. 472.1022.

VII.8.1.18 4-(1-(3-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-4-hydroxy-3-(4-methoxybenzoyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl)benzoessäure/AR 679 (245)



Methode B. Ausbeute: 25%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.42 (t, ³*J* = 8.0, 4H), 6.8 - 6.81 (m, 2H), 6.09 (m, 1H, H-2), 3.78 (s, 3H, OCH₃). RP-HPLC (Methode 2): 15.7 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₆H₁₈O₆N₅ 496.1263, gef. 496.1246.

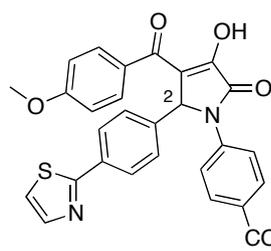
VII.8.1.19 2-Hydroxy-5-(3-hydroxy-4-(4-methoxybenzoyl)-2-oxo-5-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 680 (246)



Methode B. Ausbeute: 18%. Schmp. = 261 °C unter Zersetzung.

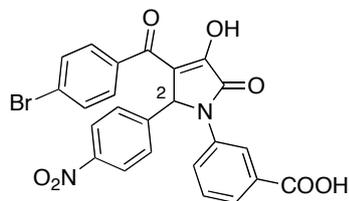
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, $^3J = 8.6$, 2H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.35 (d, $^3J = 8.3$, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.83 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 6.50 (d, $^3J = 8.7$, 1H), 5.90 (s, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, OCH_3). RP-HPLC (Methode 2): 21.1. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ ber. für: $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ 527.0918, gef. 527.0897.

VII.8.1.20 4-(3-Hydroxy-4-(4-methoxybenzoyl)-2-oxo-5-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 681 (247)



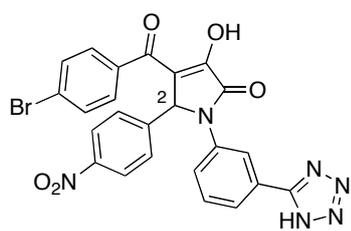
Methode B. Ausbeute: 32%. Schmp. > 270 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.92 - 7.76 (m, 7H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.44 (d, $^3J = 8.1$, 2H), 6.81 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 6.08 (s, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, OCH_3). RP-HPLC (Methode 2): 20.3 min. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ ber. für: $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$ 511.0969, gef. 511.0951.

VII.8.1.21 3-(3-(4-Brombenzoyl)-4-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 682 (248)



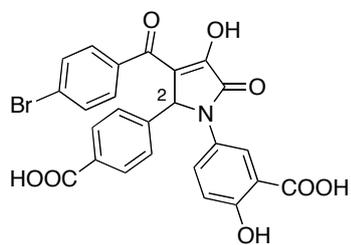
Methode B. Ausbeute: 64%. Schmp. > 270 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.33 (t, $^3J = 7.9$, 1H), 6.15 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 24.7 min. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ ber. für: $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{N}_2\text{Br}$ 520.9990, gef. 520.9970; ber. für: $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{N}_2^{81}\text{Br}$ 522.9970, gef. 522.9945.

VII.8.1.22 1-(3-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-4-(4-brombenzoyl)-3-hydroxy-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on/AR 683 (249)



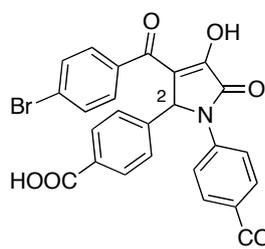
Methode B. Ausbeute: 58%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.02 (d, ³J = 8.8, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 4H), 7.63 (d, ³J = 8.6, 2H), 7.48 (d, ³J = 8.4, 2H), 7.42 (t, ³J = 7.9, 1H), 6.20 (s, 1H, H-2). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 183.3 (C_q), 170.0 (C_q), 165.5 (C_q), 157.5 (C_q), 149.8 (C_q), 146.2 (C_q), 140.0 (C_q), 137.8 (C_q), 130.7 (C_q), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (2CH), 128.4 (C_q), 123.0 (CH), 122.9 (2CH), 122.8 (CH), 122.1 (C_q), 119.8 (CH), 111.1 (C_q), 60.1 (CH, C2). RP-HPLC (*Methode 2*): 24.5 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₄H₁₄O₅N₆Br 545.0215, gef. 545.0196; ber. für: C₂₄H₁₄O₇N₂⁸¹Br 547.0194, gef. 547.0173.

VII.8.1.23 5-(3-(4-Brombenzoyl)-2-(4-carboxyphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-2-hydroxybenzoesäure/AR 684 (250)



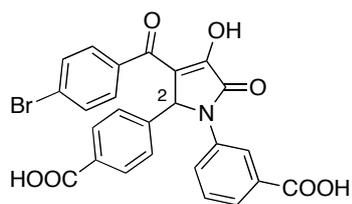
Methode B. Ausbeute: 42%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ= 7.81 (d, ⁴J = 2.7, 1H), 7.70 (t, ³J = 8.5, 3H), 7.47 (d, ³J = 8.4, 2H), 7.35 (d, ³J = 8.2, 2H), 7.28 (dd, ³J = 8.3, ⁴J = 2.4, 1H), 6.52 (d, ³J = 8.7, 1H), 5.90 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (*Methode 2*): 19.3 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₅O₈NBr 535.9987, gef. 535.9969; ber. für: C₂₄H₁₄O₇N₂⁸¹Br 537.9966, gef. 537.9947.

VII.8.1.24 4,4'-(3-(4-Brombenzoyl)-4-hydroxy-5-oxo-1*H*-pyrrol-1,2(2*H*,5*H*)-diyl)dibenzoesäure/AR 685 (251)



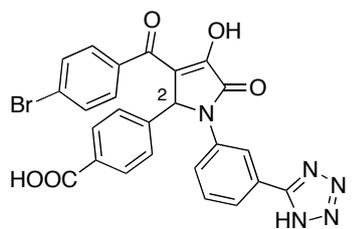
Method B. Ausbeute: 38%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 5H), 7.57 (d, ³*J* = 7.7, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, ³*J* = 8.2, 2H), 7.29 (t, ³*J* = 7.9, 1H), 6.04 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 18.7 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₅O₇NBr 520.0037, gef. 520.0019; ber. für: C₂₄H₁₅O₇N⁸¹Br 522.0017, gef. 522.0007.

VII.8.1.25 3-(3-(4-Brombenzoyl)-2-(4-carboxyphenyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 686 (252)



Method B. Ausbeute: 27%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, Isomerengemisch) δ 7.85 - 7.79 (m, 3H), 7.76 (d, ³*J* = 8.7, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 3H), 7.60 (d, ³*J* = 8.5, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.04 (m, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 18.9 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₅O₇NBr 520.0037, gef. 520.0019; ber. für: C₂₅H₁₅O₇N⁸¹Br 522.0017, gef. 522.9999.

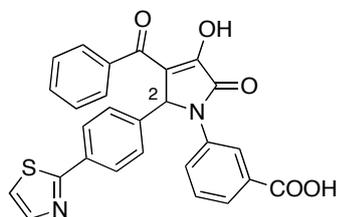
VII.8.1.26 4-(1-(3-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-3-(4-brombenzoyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl)benzoesäure/AR 687 (253)



Method B. Ausbeute: 23%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.71 (dd, ³*J* = 8.3, ²*J* = 2.9, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 5H), 7.24 (t, ³*J* = 7.9, 1H), 6.05 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 18.5 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₅O₅N₅Br 544.0262, gef. 544.0244; ber. für:

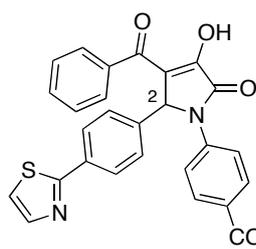
$C_{25}H_{15}O_5N_5^{81}Br$ 546.0242, gef. 546.0224.

3-(3-Benzoyl-4-hydroxy-5-oxo-2-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 696 (**254**)



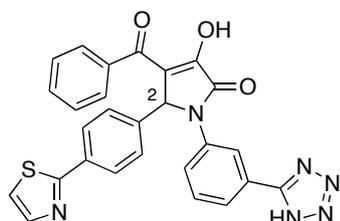
Methode A. Ausbeute: 21%. Schmp. = 268 °C unter Zersetzung. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 5H), 7.65 (d, $^3J = 7.7$, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 6.41 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 20.5 min. HRMS (ESI): m/z $[M - H]^-$ ber. für: $C_{27}H_{17}O_5N_2S$ 481.0864, gef. 481.0846.

VII.8.1.27 4-(3-Benzoyl-4-hydroxy-5-oxo-2-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 697 (**255**)



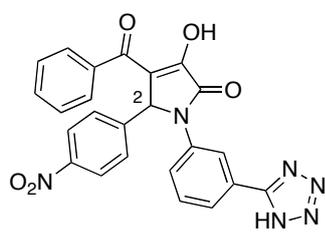
Methode B. Ausbeute: 7%. Schmp. > 270 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (d, $^3J = 2.4$, 4H), 7.74 (t, $^3J = 8.0$, 4H), 7.68 (d, $^3J = 3.5$, 1H), 7.47 (d, $^3J = 8.3$, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 4H), 6.13 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 20.4 min. HRMS (ESI): m/z $[M - H]^-$ ber. für: $C_{27}H_{17}O_5N_2S$ 481.0864, gef. 481.0861.

VII.8.1.28 1-(3-(1H-Tetrazol-5-yl)phenyl)-4-benzoyl-3-hydroxy-5-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-1H-pyrrol-2(5H)-on/AR 698 (**256**)



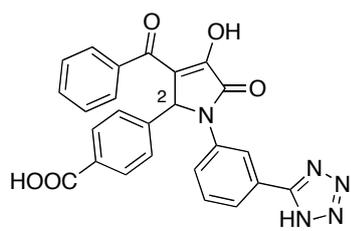
Methode B. Ausbeute: 16%. Schmp. > 270 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 8H), 7.55 - 7.38 (m, 4H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.24 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 20.3 min. HRMS (ESI): m/z $[M - H]^-$ ber. für: $C_{27}H_{17}O_3N_6S$ 505.1088, gef. 505.1093.

VII.8.1.29 1-(3-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-4-benzoyl-3-hydroxy-5-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on/AR 699 (257)



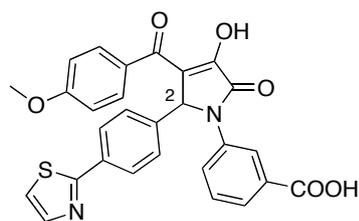
Methode B. Ausbeute: 5%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.02 (d, ³J = 8.7, 2H), 7.82 - 7.63 (m, 6H), 7.45 (t, ³J = 7.9, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.27 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 21.1 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₄H₁₅O₅N₆ 467.1109, gef. 467.1094.

VII.8.1.30 4-(1-(3-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-3-benzoyl-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl)benzoesäure/AR 700 (258)



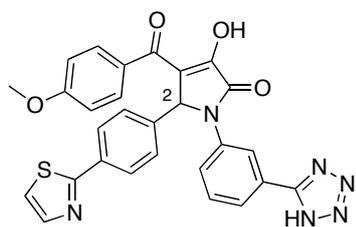
Methode B. Ausbeute: 19%. Schmp. > 270 °C. RP-HPLC (Methode 2): 15.5 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₅H₁₆O₅N₅ 466.1157, gef. 466.1153.

VII.8.1.31 3-(3-Hydroxy-4-(4-methoxybenzoyl)-2-oxo-5-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 701 (259)



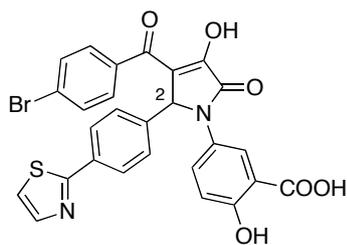
Methode B. Ausbeute: 45%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, ³J = 8.7, 2H), 7.82 (d, ³J = 3.2, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (d, ³J = 8.3, 2H), 7.20 (t, ³J = 7.8, 1H), 6.82 (d, ³J = 8.8, 2H), 6.04 (s, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, OCH₃). RP-HPLC (Methode 2): 20.5 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₈H₁₉O₆N₂S 511.0969, gef. 511.0951.

VII.8.1.32 1-(3-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-3-hydroxy-4-(4-methoxybenzoyl)-5-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on/AR 702 (260)



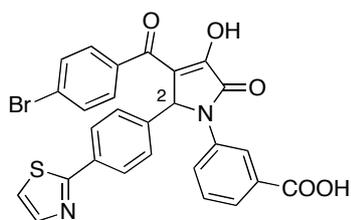
Methode B. Ausbeute: 29%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, ³J = 8.6, 2H), 7.81 (d, ⁴J = 2.8, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.40 - 7.43 (m, 3H), 7.28 (t, ³J = 7.8, 1H), 6.84 (d, ³J = 8.5, 2H), 6.10 (s, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H). RP-HPLC (Methode 2): 20.4 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₈H₁₉O₄N₆S 535.1194, gef. 535.1174.

VII.8.1.33 5-(3-(4-Brombenzoyl)-4-hydroxy-5-oxo-2-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-2-hydroxybenzoesäure/AR 703 (261)



Methode A. Ausbeute: 34%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (d, ⁴J = 2.7, 1H), 7.85 (d, ³J = 3.2, 1H), 7.77 (d, ³J = 8.1, 2H), 7.72 (d, ³J = 3.2, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 5H), 7.47 (d, ³J = 8.2, 2H), 6.82 (d, ³J = 8.9, 1H), 6.24 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 24.5 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₇H₁₆O₆N₂BrS 574.9918, gef. 574.9899; ber. für: C₂₇H₁₆O₆N₂⁸¹BrS 576.9898, gef. 576.9874.

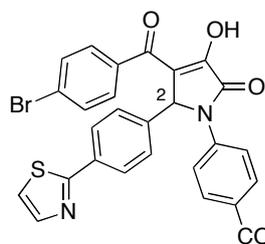
VII.8.1.34 3-(3-(4-Brombenzoyl)-4-hydroxy-5-oxo-2-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 704 (262)



Methode A. Ausbeute: 19%. Schmp. = 263 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 4H), 7.73 - 7.61 (m, 6H), 7.52 (d, ³J = 8.2, 2H), 7.43 (t, ³J = 8.0, 1H), 6.35 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 24.0 min. HRMS (ESI): *m/z*

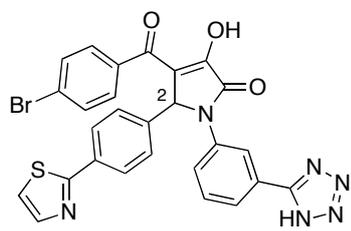
[M - H]⁻ ber. für: C₂₇H₁₆O₅N₂BrS 558.9969, gef. 558.9951; ber. für: C₂₇H₁₆O₅N₂⁸¹BrS 560.9948, gef. 560.9924.

VII.8.1.35 4-(3-(4-Brombenzoyl)-4-hydroxy-5-oxo-2-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 705 (263)



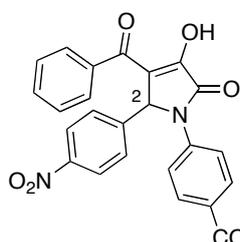
COOH *Methode B*. Ausbeute: 33%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 - 7.62 (m, 10H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 6.05 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 23.7 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₇H₁₆O₅N₂BrS 558.9969, gef. 558.9971; ber. für: C₂₇H₁₆O₅N₂⁸¹BrS 560.9948, gef. 560.9946.

VII.8.1.36 1-(3-(1H-Tetrazol-5-yl)phenyl)-4-(4-brombenzoyl)-3-hydroxy-5-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)-1H-pyrrol-2(5H)-on/AR 706 (264)



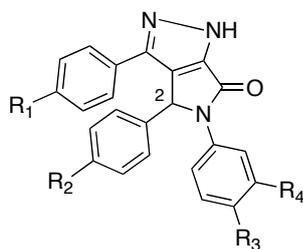
Methode B. Ausbeute: 32%. Schmp. > 270 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 7.82 (d, ³*J* = 3.2, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 5H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 4H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 6.14 (s, 1H, H-2). RP-HPLC (Methode 2): 23.7 min. HRMS (ESI): *m/z* [M - H]⁻ ber. für: C₂₇H₁₆O₃N₆BrS 583.0193, gef. 583.0193; ber. für: C₂₇H₁₆O₃N₆⁸¹BrS 585.0173, gef. 585.0153.

VII.8.1.37 4-(3-Benzoyl-4-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzoesäure/AR 763 (265)



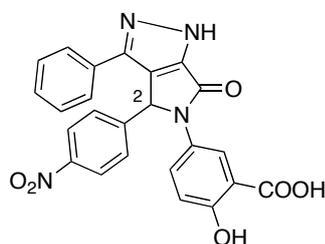
COOH *Methode B*. Ausbeute 20%. Schmp. > 250 °C. RP-HPLC (Methode 2): 21.0 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H, COOH), 8.02 (d, $^3J = 8.0$, 2H), 7.86 - 7.72 (m, 6H), 7.62 (d, $^3J = 8.0$, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 3H), 6.16 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 184.4 (C_q), 170.4 (C_q), 166.7 (C_q), 164.5 (C_q), 150.2 (C_q), 146.1 (C_q), 141.4 (C_q), 141.0 (C_q), 129.9 (2CH_{arom}), 129.4 (CH_{arom}), 128.6 (4CH_{arom}), 126.8 (2CH_{arom}), 126.1 (C_q), 122.7 (2CH_{arom}), 120.4 (2CH_{arom}), 111.1 (C_q), 59.8 (CH, C2). HRMS (ESI): m/z [M - H]⁻ ber. für: C₂₄H₁₅ON₅Br 443.0885, gef. 443.0879.

VII.8.1.38 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyrazole



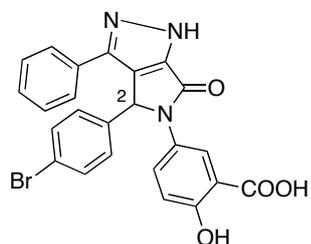
Eine Suspension von 1.00 Äquiv. des Pyrrolidinons in Eisessig (ca. 0.06 M) wurde mit 6.00 Äquiv. Hydrazin-Monohydrat versetzt und zwei Stunden bei 85 °C gerührt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurde Wasser zugegeben und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Zur vollständigen Entfernung der Essigsäure wurde der Rückstand dreimal mit Toluol kodestilliert. Es wurden hellgelbe bis orangefarbige Feststoffe als Produkte erhalten.

VII.8.1.39 2-Hydroxy-5-(4-(4-nitrophenyl)-6-oxo-3-phenylpyrrolo[3,4-*c*]-pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzoesäure/AR 649 (**266**)



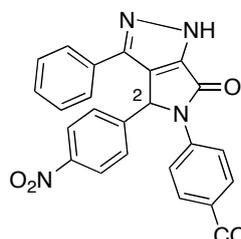
Ausbeute: 72%. Schmp. = 223 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.94 (d, $^4J = 2.7$, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.57 (d, $^3J = 7.5$, 2H), 7.38 (t, $^3J = 7.4$, 2H), 7.31 (t, $^3J = 7.2$, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, $^3J = 8.9$, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.2 (C_q), 158.7 (C_q), 147.3 (C_q), 144.3 (C_q), 131.6 (CH), 129.2 (2CH), 129.0 (2CH), 128.6 (CH), 125.9 (2CH), 125.7 (CH), 123.9 (2CH), 117.4 (CH), 113.0 (C_q), 59.2 (CH, C2); fünf quartäre Kohlenstoffe sind nicht sichtbar. HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₂₄H₁₇O₆N₄ 457.1143, gef. 457.1136.

VII.8.1.40 5-(4-(4-Bromphenyl)-6-oxo-3-phenylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5-(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)-2-hydroxybenzoesäure/AR 668 (**267**)



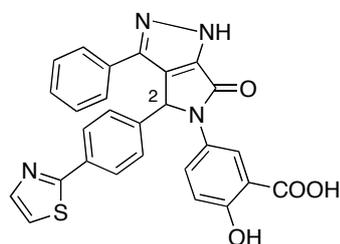
Ausbeute: 75%. Schmp. = 180 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, $^4J = 2.7$, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.89 (d, $^3J = 8.7$, 1H), 6.40 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 172.9 (C_q), 161.7 (C_q), 136.9 (C_q), 134.3 (CH), 133.1 (2CH), 131.2 (2CH), 130.0 (2CH), 129.9 (CH), 129.4 (C_q), 129.2 (C_q), 128.8 (CH), 127.3 (2CH), 123.8 (C_q), 118.7 (CH), 114.08 (C_q), 63.16 (CH, C2); vier quartäre Kohlenstoffe sind nicht sichtbar. HRMS (ESI): m/z [M - H]⁻ ber. für: C₂₄H₁₅O₄N₃Br 488.0251, gef. 488.0235, ber. für: C₂₄H₁₅O₄N₃⁸¹Br 490.0231, gef. 490.0210.

VII.8.1.41 4-(4-(4-Nitrophenyl)-6-oxo-3-phenylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5-(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzoesäure/AR 669 (268)



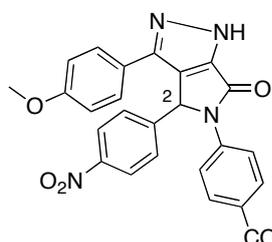
COOH Ausbeute: 77%. Schmp. = 217 °C. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 7.79 (d, $^3J = 7.7$, 1H), 7.72 (d, $^3J = 8.1$, 1H), 7.57 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 7.50 (d, $^3J = 7.2$, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 4H), 6.81 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.9 (C_q), 167.9 (C_q), 166.6 (C_q), 147.3 (C_q), 144.2 (C_q), 141.3 (C_q), 130.0 (2CH_{arom}), 129.7 (C_q), 129.1 (2CH_{arom}), 128.9 (2CH_{arom}), 128.7 (C_q), 126.9 (CH_{arom}), 125.9 (2CH_{arom}), 123.8 (2CH_{arom}), 122.9 (C_q), 121.9 (2CH_{arom}), 96.6 (C_q), 58.4 (CH, C2). HRMS (ESI): m/z [M - H]⁻ ber. für: C₂₄H₁₅O₅N 439.1048, gef. 439.1032.

VII.8.1.42 2-Hydroxy-5-(6-oxo-3-phenyl-4-(4-(thiazol-2-yl)phenyl)pyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzoesäure/AR 672 (269)



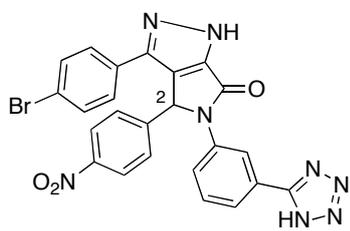
Ausbeute: 78%. Schmp. = 192 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, $^3J = 2.6$, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.54 (d, $^3J = 3.3$, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 6.81 (t, $3J = 9.1$, 1H), 6.44 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (151 MHz, MeOD) δ 169.3 (C_q), 161.6 (C_q), 144.4 (C_q), 139.9 (C_q), 134.9 (C_q), 133.1 (2CH), 130.2 (2CH), 130.1 (CH), 130.0 (2CH), 129.87, 129.0 (CH), 128.9 (C_q), 128.1 (2CH), 127.3 (2CH), 126.6 (C_q), 124.2 (C_q), 123.6 (C_q), 121.1 (2CH), 118.1 (CH), 117.9 (C_q), 63.59 (CH, C2). HRMS (ESI): [M + H]⁺ ber. für: C₂₇H₁₉O₄N₄S 495.1122, gef. 495.1113.

VII.8.1.43 4-(3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-6-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzoesäure/AR 673 (270)



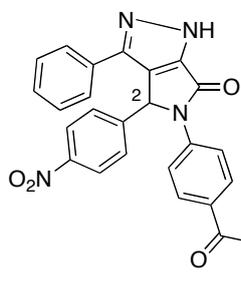
COOH Ausbeute: 77%. Schmp. = 205 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, $^3J = 8.4$, 2H), 7.92 (d, $^3J = 8.4$, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.41 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 6.91 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 6.78 (s, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 161.88 (C_q), 149.38 (C_q), 145.38 (C_q), 141.18 (C_q), 133.88 (C_q), 131.2 (2CH), 130.3 (2CH), 128.9 (2CH), 124.9 (2CH), 124.2 (2CH), 115.5 (2CH), 61.6 (CH, C2), 55.8 (OCH_3); sechs quartäre Kohlenstoff sind nicht sichtbar. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_4$ 471.1299, gef. 471.1292.

VII.8.1.44 5-(3-(1*H*-Tetrazol-5-yl)phenyl)-3-(4-bromophenyl)-4-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(1*H*)-on/ AR 769 (271)



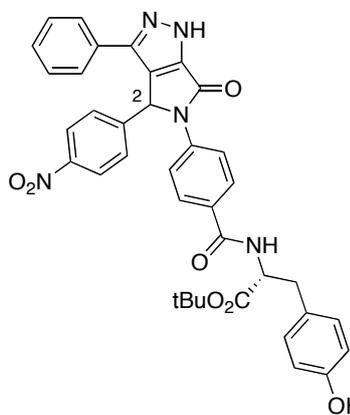
Ausbeute: 71%. Schmp. = 248 °C unter Zersetzung. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.82 - 7.50 (m, 9H), 7.19 (s, 1H, H-2). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 6.83 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ 149.5 (C_q), 139.2 (C_q), 133.3 (CH), 131.0 (2CH), 130.4 (2CH), 129.1 (2CH), 128.2 (C_q), 127.4 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (2CH), 123.8 (CH), 114.5 (C_q , C1), 61.7 (CH, C2). 7 quartäre Kohlenstoffe sind nicht sichtbar. HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_8^{79}\text{Br}$ 543.0523, gef. 543.0516; ber. für: $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_8^{81}\text{Br}$ 545.0528, gef. 545.0416.

VII.8.1.45 *N*-(2-(Dimethylamino)ethyl)-4-(4-(4-nitrophenyl)-6-oxo-3-phenylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzamid/ AR 768 (**272**)



Zu einer Lösung von 20.0 mg **268** (45.4 μmol , 1.00 Äquiv.) in 1.00 mL DMF wurden 28.4 mg PyBOP (54.5 μmol , 1.20 Äquiv.), 23.3 μL DIPEA (136 μmol , 3.00 Äquiv.) und 5.95 μL *N,N*-Dimethylethylendiamin (54.5 μmol , 1.20 Äquiv.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde per Flash-Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 zu 7:3) aufgereinigt und lieferte 4.50 mg des gewünschten Produktes **272** als weißen Feststoff (8.81 μmol , 19%). Schmp. = 220 °C unter Zersetzung. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.07 (d, $^3J = 8.9$, 2H), 7.79 (d, $^3J = 8.5$, 2H), 7.69 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 7.59 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.50 (dd, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.2$, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 6.85 (s, 1H, H-2), 3.48 (t, $^3J = 6.8$, 2H), 2.54 (t, $^3J = 6.8$, 2H), 2.29 (s, 6H, 2 CH_3). HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_6$ 511.2088, gef. 511.2082.

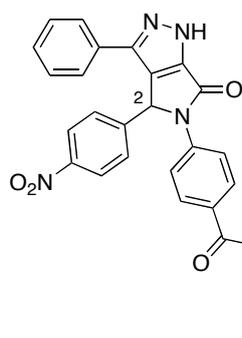
VII.8.1.46 (2*R*)-*tert*-Butyl 3-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-(4-(4-nitrophenyl)-6-oxo-3-phenylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzamido)propanoat/ AR 771



Eine Lösung von 50.0 mg **268** (114 μmol , 1.00 Äquiv.) und 29.6 mg *L*-Tyrosin-*tert*-butylester (125 μmol , 1.10 Äquiv.) in 1.00 mL DMF wurde mit 70.9 mg

PyBOP (136 μmol , 1.20 Äquiv.) und 58.2 μL DIPEA (341 μmol , 3.00 Äquiv.) bei Raumtemperatur versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt, anschließend mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Flash-Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (100:1, 100:2, 100:3 DCM/MeOH) lieferte 27.0 mg des gewünschten Produktes als weißen Feststoff (40.9 μmol , 36%). $R_f = 0.39$ (DCM/MeOH 9:1). Schmp. = 198 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.3 (s, 1H, NH), 9.17 (d, $^4J = 2.0$, 1H, OH), 8.54 (dd, $^3J = 7.7$, $^4J = 4.2$, 1H, NH), 8.05 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 4H), 7.68 (dd, $^3J = 8.7$, $^4J = 3.2$, 2H), 7.58 (d, $^3J = 7.5$, 2H), 7.42 (t, $^3J = 7.6$, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.15 (d, $^4J = 2.2$, 1H, H-2), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.64 (d, $^3J = 8.4$, 2H), 4.41 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 1.33 (s, 9H). ^{13}C (NMR, DMSO) δ 170.9 (C_q), 165.6 (C_q), 160.9 (C_q), 155.8 (C_q), 147.3 (C_q), 140.0 (C_q), 136.9 (C_q), 134.7 (C_q), 130.2 (2CH), 129.9 (2CH), 129.9 (2CH), 129.0 (CH), 128.8 (C_q), 128.0 (2CH), 127.7 (C_q), 125.9 (2CH), 123.8 (2CH), 122.0 (2CH), 121.8 (C_q), 114.9 (2CH), 80.4 (C_q), 59.2 (CH, C2), 55.3 (CH), 36.2 (CH₂), 28.4 (3CH₃); zwei quartäre Kohlenstoffe sind nicht sichtbar. HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₃₇H₃₄O₇N₅ 660.2453, gef. 660.2451.

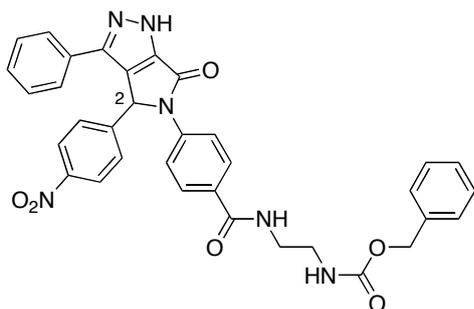
VII.8.1.47 *N*-(4-methoxybenzyl)-4-(4-(4-nitrophenyl)-6-oxo-3-phenyl-pyrrolo-[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzamid/ AR 772



Eine Lösung von 50.0 mg **268** (114 μmol , 1.00 Äquiv.) in 1.00 mL DMF wurde mit 19.6 μL 4-Methoxybenzylamin (136 μmol , 1.20 Äquiv.) versetzt und analog VII.8.1.46 zu 39.2 mg des gewünschten Produktes (70.1 μmol , 62%) als weißer Feststoff umgesetzt. $R_f = 0.39$ (DCM/MeOH 9:1). Schmp. > 250 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.83 (d, $^3J = 8.6$, 2H), 7.73 (dd, $^3J = 8.7$, 2H), 7.69 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 7.59 (d, $^3J = 8.0$, 2H), 7.40 (t, $^3J = 7.6$, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (d, $^3J = 8.3$, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.2 (C_q), 158.2 (C_q), 147.3 (C_q), 144.3 (C_q), 144.3 (C_q), 139.8 (C_q), 134.4 (C_q), 131.6 (C_q), 130.6 (C_q),

129.1 (2CH), 129.0 (2CH), 128.7 (CH), 128.5 (2CH), 127.9 (2CH), 125.9 (2CH), 123.8 (2CH), 122.0 (2CH), 113.7 (2CH), 109.1 (C_q), 58.5 (CH, C2), 55.0 (CH₃), 41.2 (CH₂); zwei quartäre Kohlenstoffe sind nicht sichtbar. HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₃₂H₂₆O₅N₅ 560.1929, gef. 560.1925.

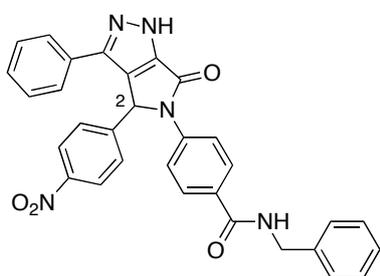
VII.8.1.48 Benzyl-2-(4-(4-(4-nitrophenyl)-6-oxo-3-phenylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzamido)ethylcarbamate/ AR 773



Eine Lösung von 50.0 mg **268** (114 μmol, 1.00 Äquiv.)

in 1.00 mL DMF wurde mit 28.8 mg N-Carbobenzyloxy-1,2-diaminoethan-Hydrochlorid (125 μmol, 1.10 Äquiv.) und 77.7 μL DIPEA (454 μmol, 4.00 Äquiv.) versetzt und analog VII.8.1.46 zu 12.3 mg des gewünschten Produktes (20.0 μmol, 18%) als weißer Feststoff umgesetzt. R_f = 0.39 (DCM/MeOH 9:1). Schmp. = 155 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 14.28 (s, 1H, NH), 8.40 (dd, ³J = 7.4, ⁴J = 3.4, 1H, NH), 8.05 (d, ³J = 8.8, 2H), 7.79 (d, ³J = 8.8, 2H), 7.73 (d, ³J = 8.7, 2H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 7.59 (d, ³J = 7.1, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 6H), 7.16 (s, 1H, H-2), 5.00 (s, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.14 (dd, ²J = 13.0, ³J = 6.0, 2H). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₃₄H₂₉O₆N₆ 617.2143, gef. 617.2142.

VII.8.1.49 *N*-Benzyl-4-(4-(4-nitrophenyl)-6-oxo-3-phenylpyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzamid/ AR 774

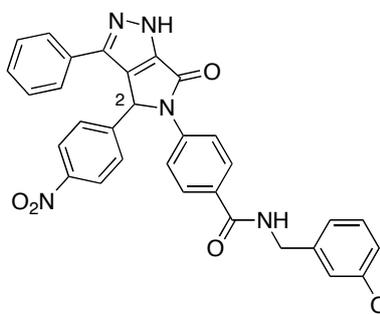


Eine Lösung von 50.0 mg **268** (114 μmol, 1.00 Äquiv.) in 1.00

mL DMF wurde mit 10.7 μL Benzylamin (136 μmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und analog VII.8.1.46 zu 24.8 mg des gewünschten Produktes (46.8 μmol, 41%) als weißer Feststoff umgesetzt. R_f = 0.39 (DCM/MeOH 9:1). Schmp. > 250 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.3

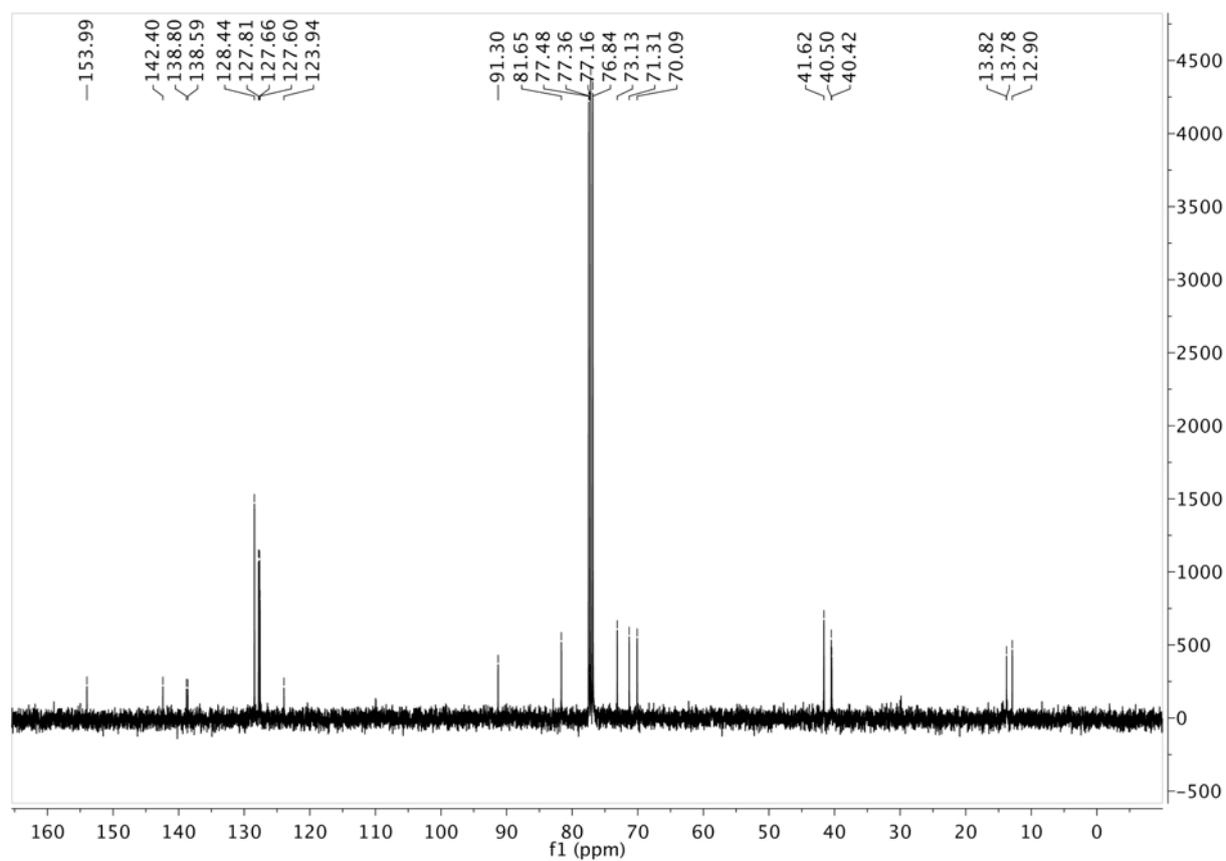
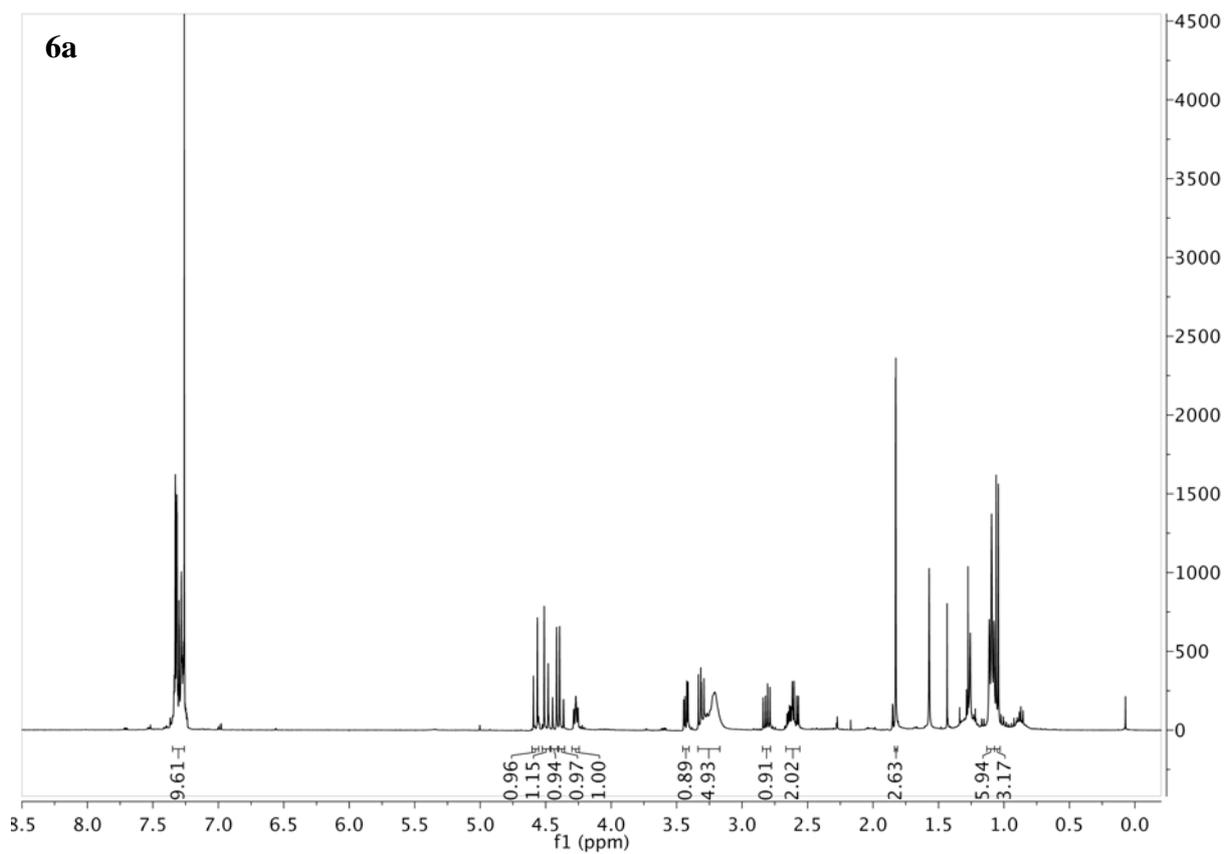
(s, 1H, *NH*), 8.94 (t, $^3J = 6.1$, 1H, *NH*), 8.06 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.85 (d, $^3J = 8.7$, 2H), 7.75 (d, $^3J = 8.5$, 2H), 7.69 (d, $^3J = 8.2$, 2H), 7.58 (d, $^3J = 7.5$, 2H), 7.41 (t, $^3J = 7.3$, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 6H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H, H-2), 4.44 (d, $^3J = 6.0$, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.4 (C_q), 161.2 (C_q), 149.6 (C_q), 147.3 (C_q), 144.4 (C_q), 139.9 (C_q), 139.6 (C_q), 136.8 (C_q), 130.5 (C_q), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (2CH), 128.0 (2CH), 127.8 (2CH), 127.3 (C_q), 127.2 (2CH), 126.6 (2CH), 125.7 (2CH), 125.0 (C_q), 123.7 (2CH), 121.9 (2CH), 58.2 (CH, C2), 42.4 (CH₂). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₃₁H₂₄O₄N₅ 530.1823, gef. 530.1820.

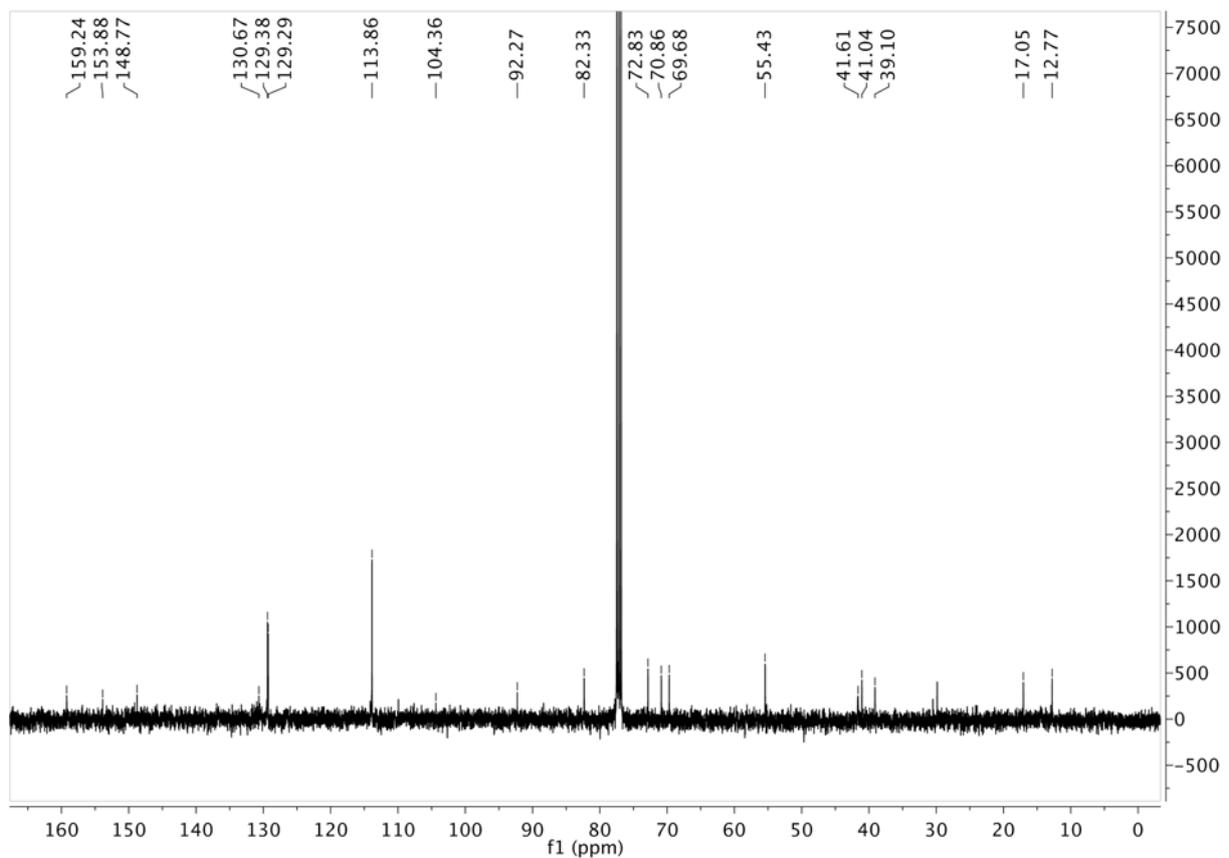
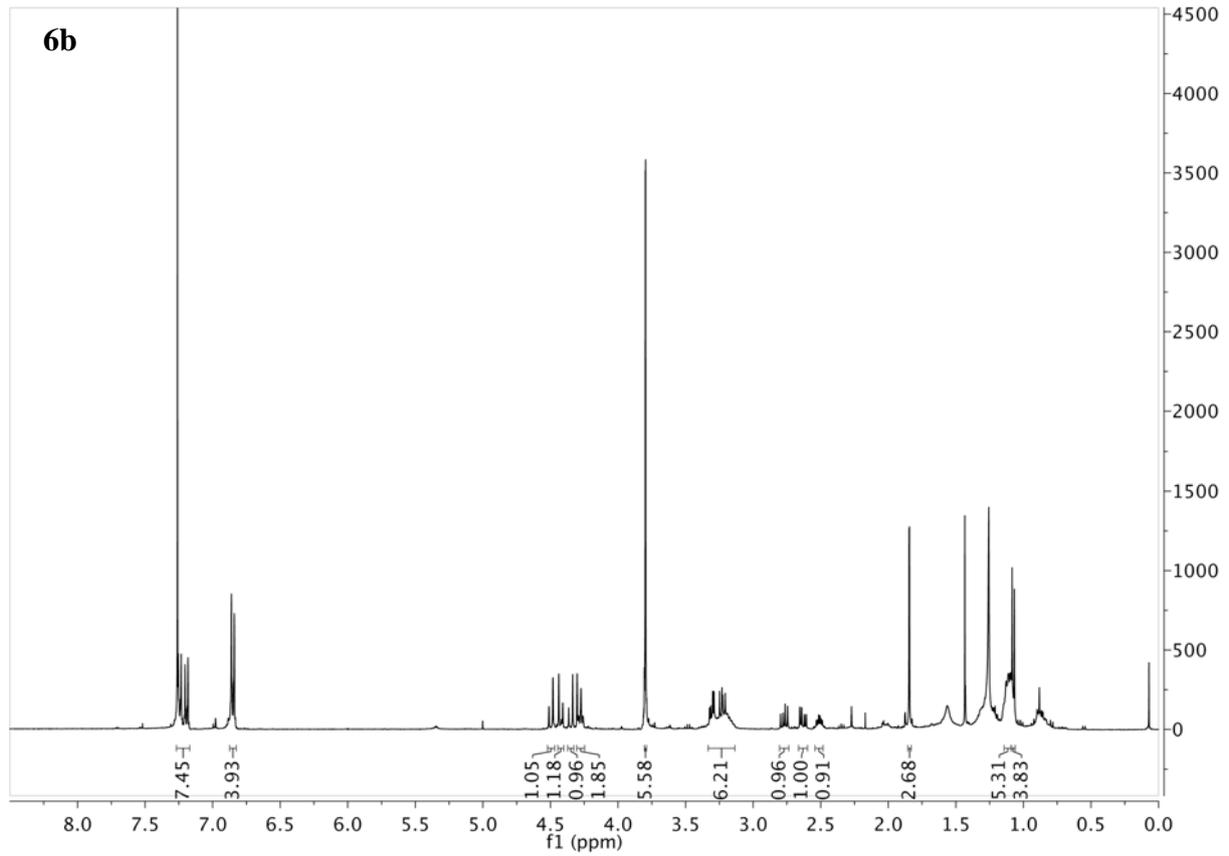
VII.8.1.50 *N*-(3-Hydroxybenzyl)-4-(4-(4-nitrophenyl)-6-oxo-3-phenyl-pyrrolo-[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-yl)benzamid/ AR 775 (277)

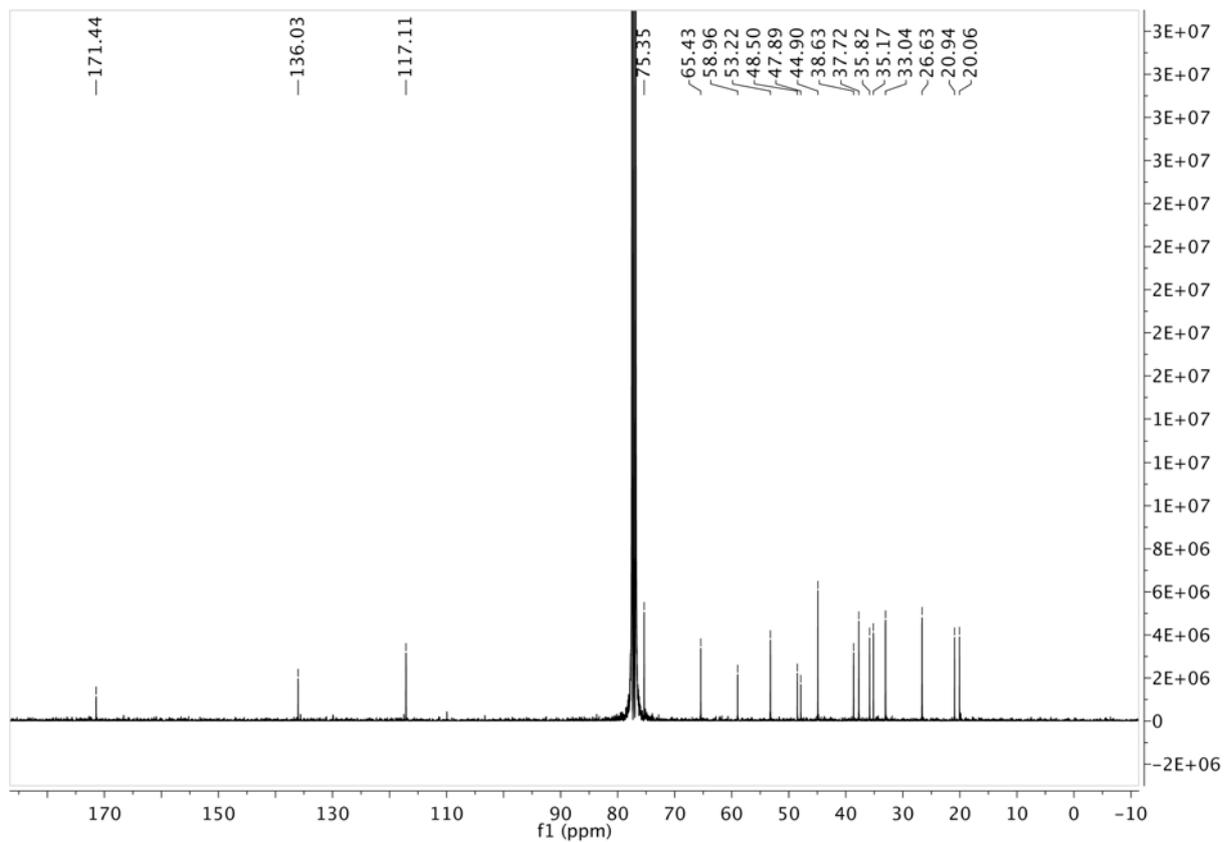
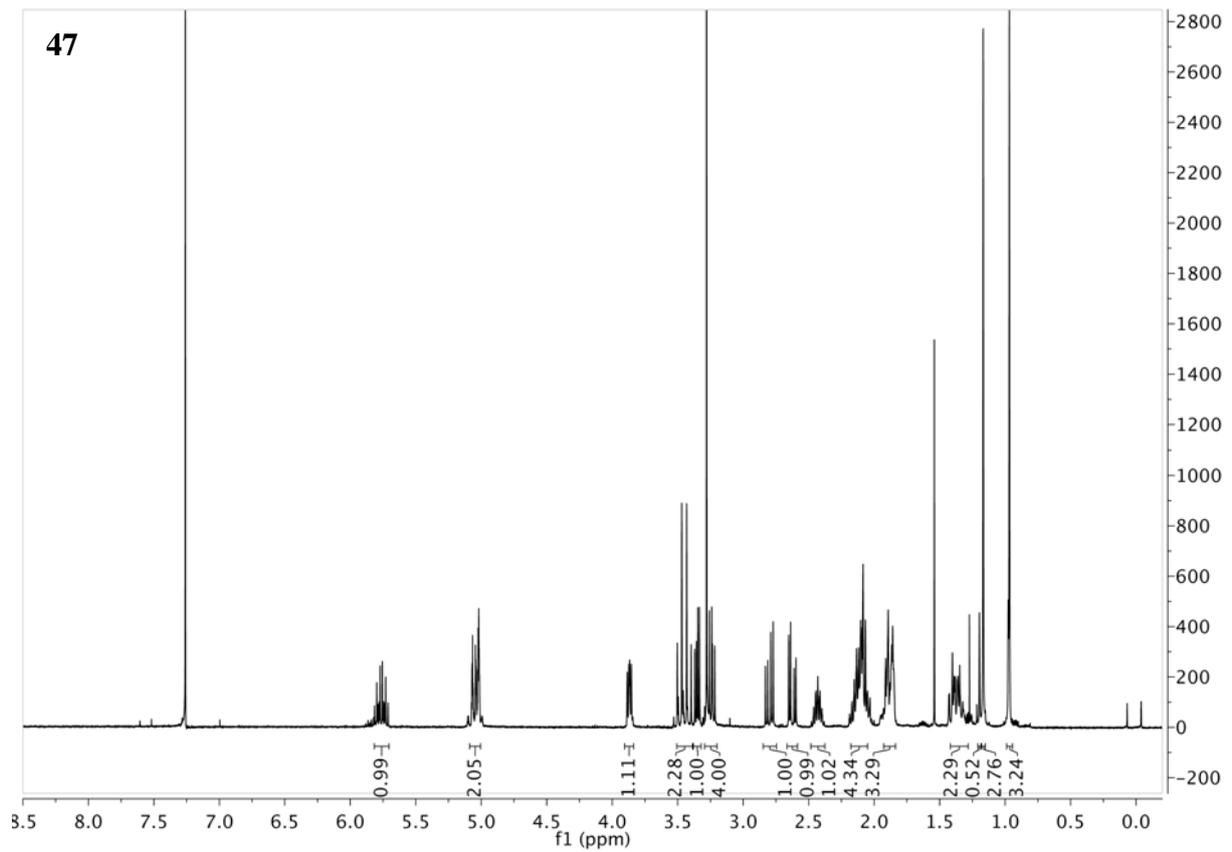


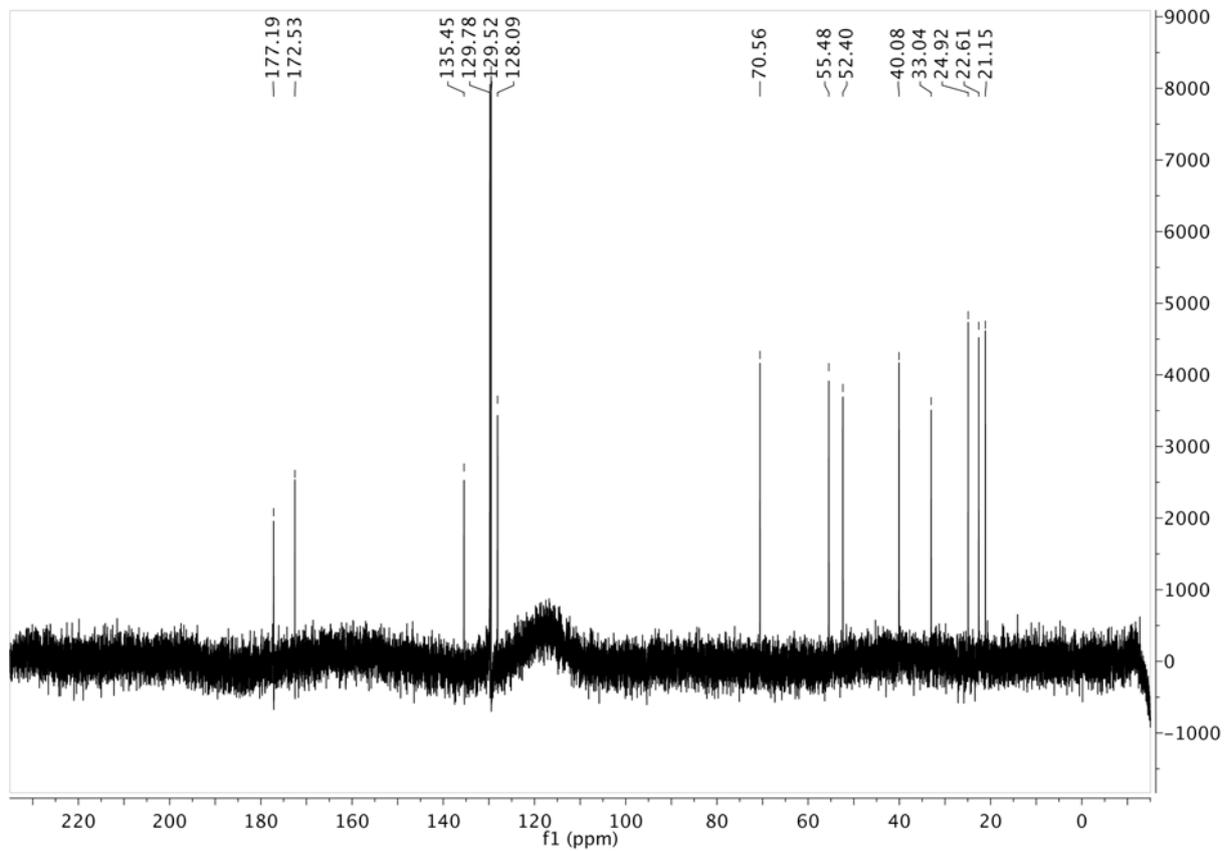
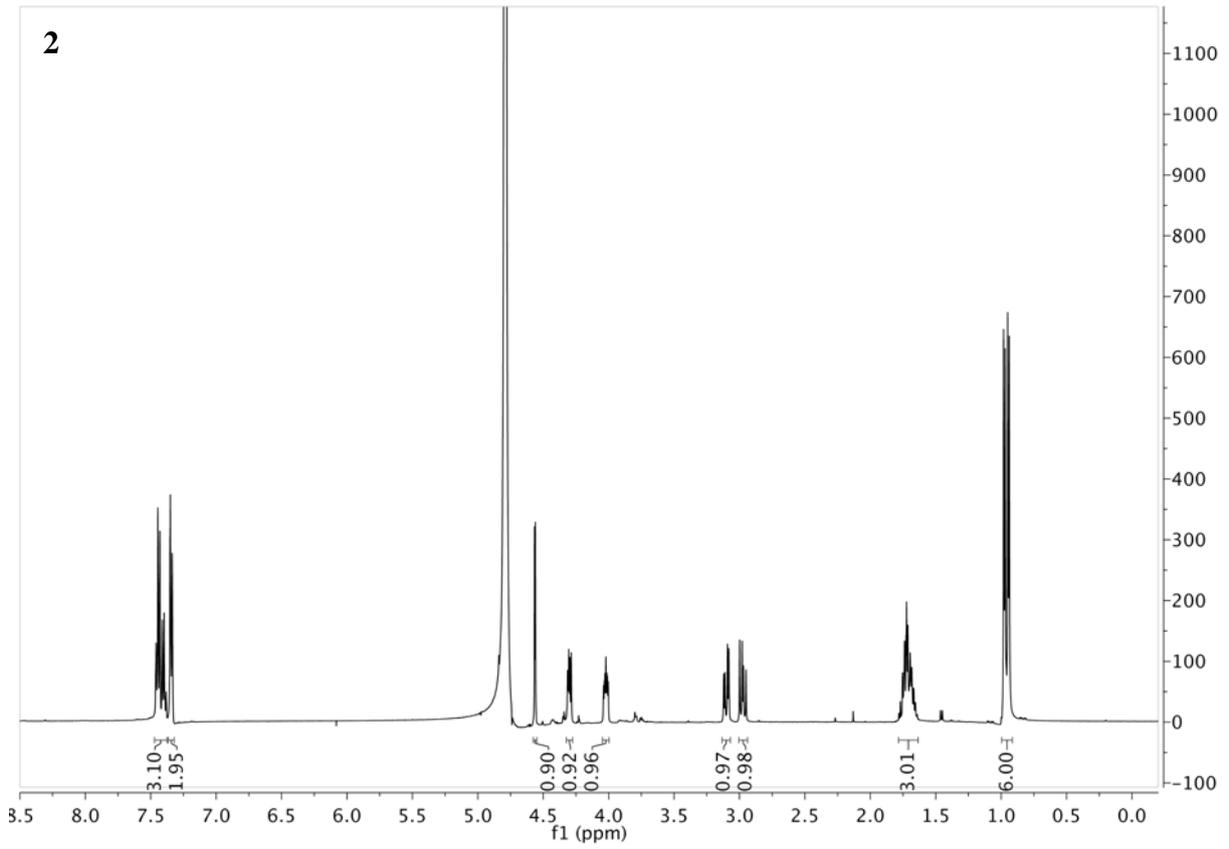
Eine Lösung von 50.0 mg **268** (114 μmol , 1.00 Äquiv.) in 1.00 mL DMF wurde mit 17.1 mg 3-Hydroxybenzylamin (125 μmol , 1.10 Äquiv.) verzetzt und analog VII.8.1.46 zu 12.2 mg des gewünschten Produktes (22.4 μmol , 20%) als weißer Feststoff umgesetzt. $R_f = 0.38$ (DCM/MeOH 9:1). Schmp. > 250 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 8.90 (t, $^3J = 5.9$, 1H, *NH*), 8.06 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.85 (d, $^3J = 8.6$, 2H), 7.75 (d, $^3J = 8.8$, 2H), 7.69 (d, $^3J = 9.8$, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H, H-2), 6.69 (d, $^3J = 7.4$, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.36 (d, $^3J = 6.0$, 2H). HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für: C₃₁H₂₄O₅N₅ 546.1772, gef. 546.1772.

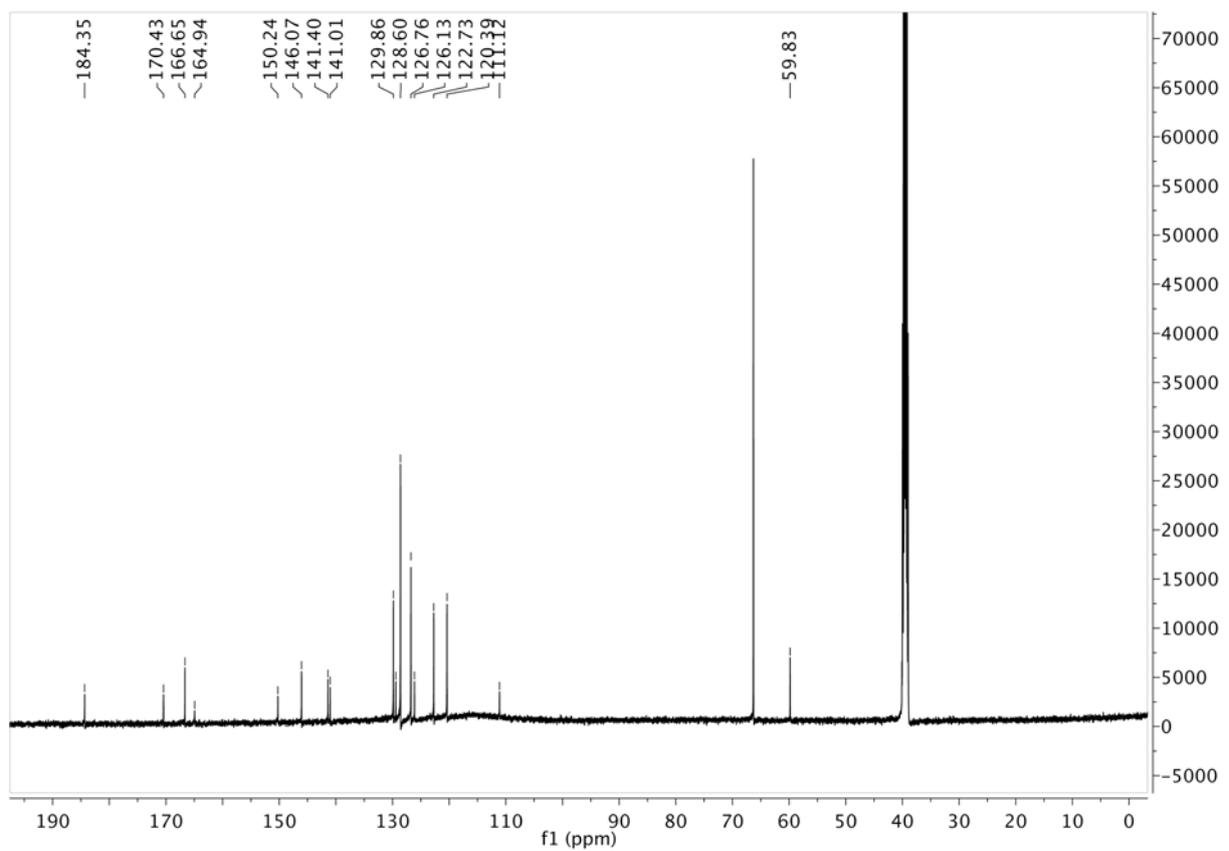
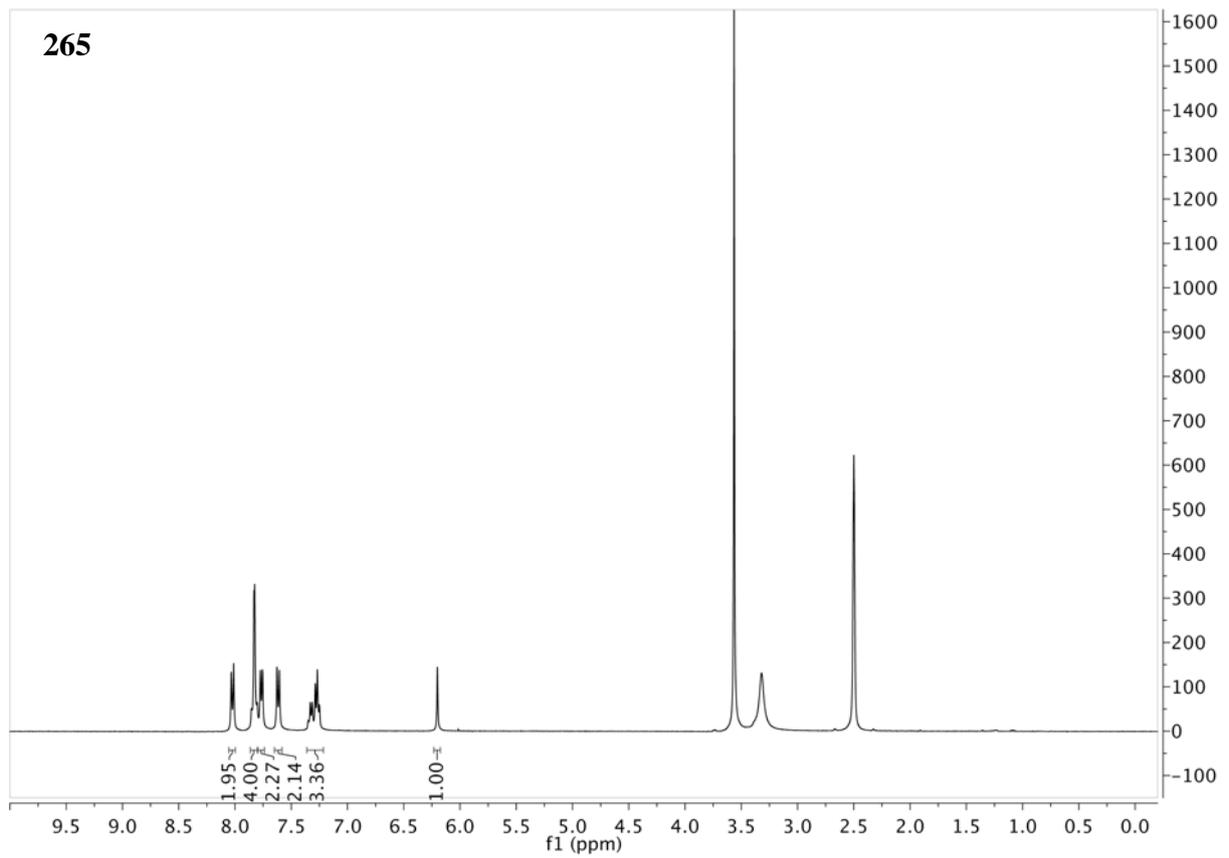
VIII Spektrenanhang

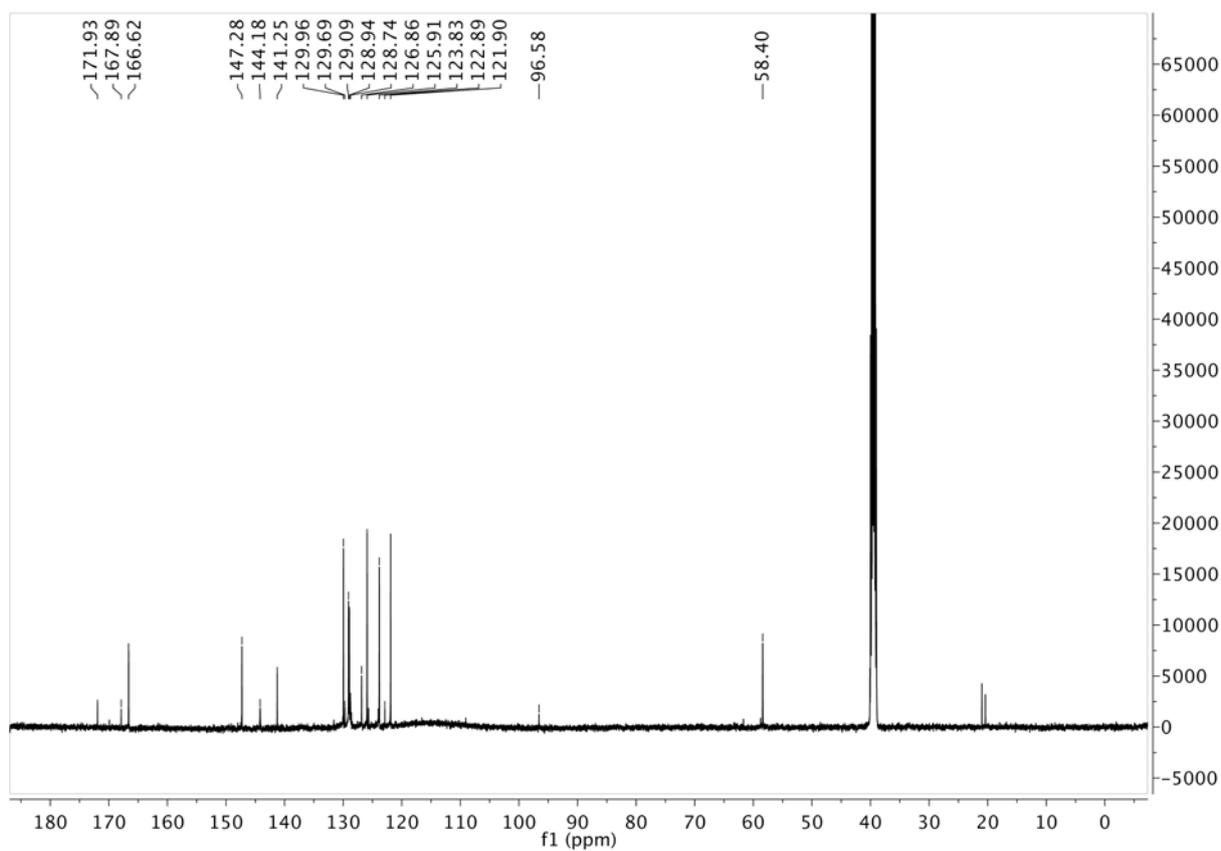
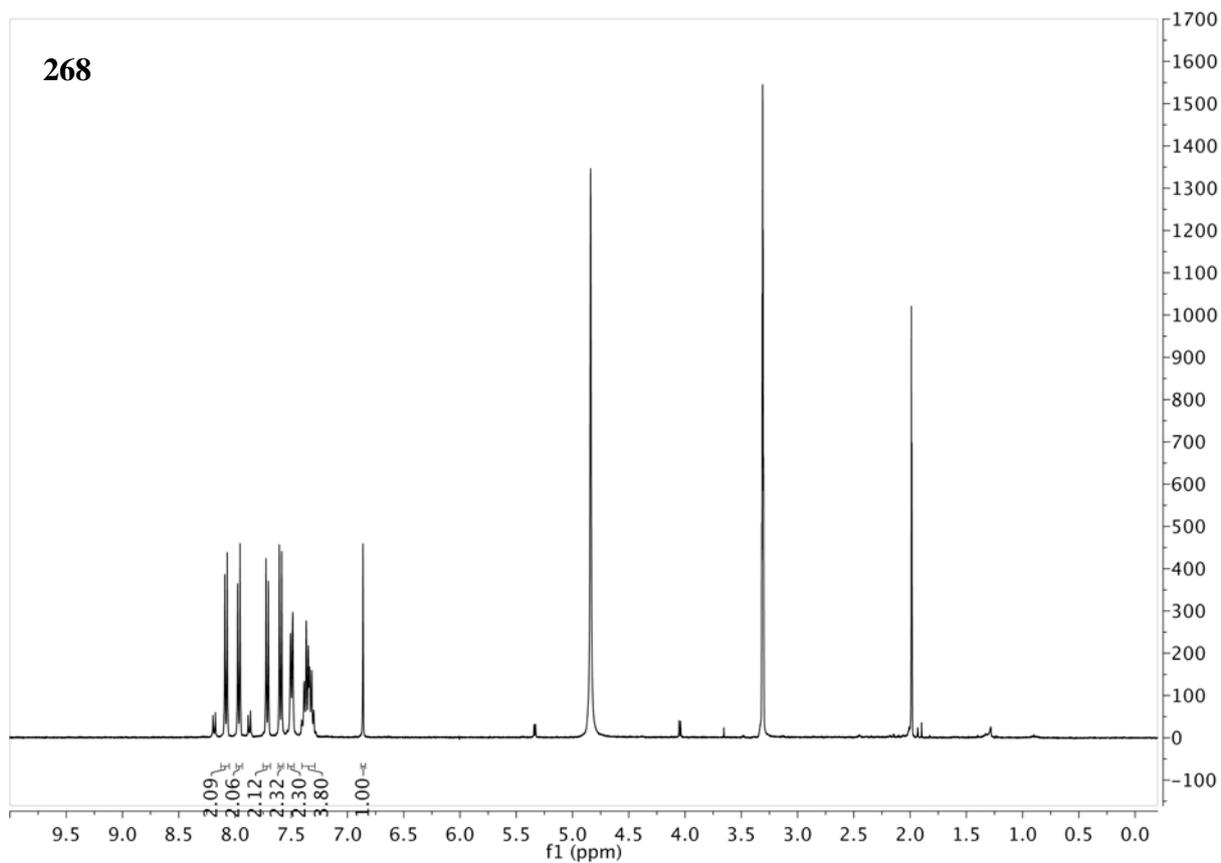












IX Literaturverzeichnis

-
- [1] J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-250.
- [2] R. Tannert, L.-G. Milroy, B. Ellinger, T.-S. Hu, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3063-77.
- [3] A. Hassner, *Advances in Asymmetric Synthesis, Vol. 3*, Jai Press Inc., Starmord, Connecticut, **1998**.
- [4] I. Oijma, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, third edition ed., John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, **2010**.
- [5] K. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126.
- [6] F. Woehler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253-6.
- [7] J. D. Winkler, M. B. Rouse, M. F. Greaney, S. J. Harrison, Y. T. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726-8.
- [8] K. Tanino, K. Onuki, K. Asano, M. Miyashita, T. Nakamura, Y. Takahashi, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1498-500.
- [9] A. Nickel, T. Maruyama, H. Tang, P. D. Murphy, B. Greene, N. Yusuff, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300-1.
- [10] J. D. Keasling, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 64-76.
- [11] M. C. Y. Chang, R. A. Eachus, W. Trieu, D.-K. Ro, J. D. Keasling, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 274-7.
- [12] J. M. Carothers, J. A. Goler, J. D. Keasling, *Curr. Opin. Biotech.* **2009**, *20*, 498-503.
- [13] M. G. Thomas, K. A. Bixby, B. Shen, in *Anticancer Agents from Natural Products* (Eds.: G. Cragg, D. Klingston, D. Newman), Taylor & Francis.
- [14] A. Ballio, M. Brufani, C. Casinovi, S. Cerrini, W. Fedeli, Pellicci.R, B. Santurba, A. Vaciago, *Experientia* **1968**, *24*, 631-2.
- [15] A. Ballio, M. Mauri, C. EB, P. Deleo, A. Tonolo, B. Erlanger, *Nature* **1964**, *203*, 297-8.

-
- [16] A. J. Humphrey, M. H. Beale, in *Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet* (Eds.: A. Crozier, M. Clifford, H. Ashihara), Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, **2007**.
- [17] T. K. Yeung, C. Germond, X. Chen, Z. Wang, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *263*, 398-404.
- [18] T. Maimone, P. Baran, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396.
- [19] R. Bonnert, P. Jenkins, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1989**, 413-8.
- [20] Y. Horiguchi, T. Furukawa, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8277-9.
- [21] H. Neh, A. Kuhling, S. Blechert, *Hel. Chim. Acta* **1989**, *72*, 101-9.
- [22] J. Winkler, C. Lee, L. Rubo, C. Mueller, P. Squattrito, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4491-3.
- [23] P. Bremond, G. Audran, H. Monti, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6033-6.
- [24] J. Petrignet, A. Boudhar, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3285-9.
- [25] H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811-20.
- [26] I. Fleming, *Nature* **1967**, *216*, 151-2.
- [27] K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Motoshima, B. A. Fox, I. L. Trong, D. C. Teller, T. Okada, R. E. Stenkamp, *Science* **2000**, *289*, 739.
- [28] J. Chappell, *Annual Review of Plant Biology* **1995**, *46*, 521-47.
- [29] N. Kato, C. Zhang, T. Matsui, H. Iwabuchi, A. Mori, A. Ballio, T. Sassa, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1998**, 2473-4.
- [30] T. Toyomasu, M. Tsukahara, H. Kenmoku, M. Anada, H. Nitta, J. Ohkanda, W. Mitsuhashi, T. Sassa, N. Kato, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3044-7.
- [31] C. Ottmann, S. Marco, N. Jaspert, C. Marcon, N. Schauer, M. Weyand, C. Vandermeeren, G. Duby, M. Boutry, A. Wittinghofer, J.-L. Rigaud, C. Oecking, *Mol. Cell* **2007**, *25*, 427-40.

-
- [32] M. Würtele, C. Jelich-Ottmann, A. Wittinghofer, *EMBO J.* **2003**, *22*, 987-94.
- [33] E. Marre, *Annu. Rev. Plant. Physiol.* **1979**, *30*, 273-88.
- [34] E. A. C. MacRobbie, W. D. Smyth, *New Phytologist* **2010**, *186*, 636-47.
- [35] A. Ballio, A. Bottalico, M. Framondino, A. Graniti, G. Randazzo, *Phytopath. medit.* **1971**, *10*, 26-32.
- [36] A. Evidente, A. Andolfi, M. Fiore, A. Boari, M. Vurro, *Phytochem.* **2006**, *67*, 19-26.
- [37] J. R. Perkins, I. Diboun, B. H. Dessailly, J. G. Lees, C. Orengo, *Structure* **2010**, *18*, 1233-43.
- [38] I. Nooren, J. Thornton, *EMBO J.* **2003**, *22*, 3486-92.
- [39] J. A. Wells, C. L. McClendon, *Nature* **2007**, *450*, 1001-9.
- [40] L. T. Vassilev, B. T. Vu, B. Graves, D. Carvajal, F. Podlaski, Z. Filipovic, N. Kong, U. Kammlott, C. Lukacs, C. Klein, N. Fotouhi, E. A. Liu, *Science* **2004**, *303*, 844-8.
- [41] P. Block, N. Weskamp, A. Wolf, G. Klebe, *Proteins* **2007**, *68*, 17-186.
- [42] F. Y. Lee, R. Borzilleri, C. R. Fairchild, S. H. Kim, B. H. Long, C. Reventos-Suarez, G. D. Vite, W. C. Rose, R. A. Kramer, *Cli. Cancer Res.* **2001**, *7*, 1429-37.
- [43] J. H. Nettles, H. Li, B. Cornett, J. M. Krahn, J. P. Snyder, K. H. Downing, *Science* **2004**, *305*, 866-9.
- [44] S. N. Sehgal, H. Baker, C. Vézina, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 727-32.
- [45] M. Dreyfuss, E. Harri, H. Hofmann, H. Kobel, W. Pache, H. Tschertter, *Eur. J. Appl. Microbiol.* **1976**, *3*, 125-33.
- [46] T. Kino, H. Hatanaka, S. Miyata, N. Inamura, M. Nishiyama, T. Yajima, T. Goto, M. Okuhara, M. Kohsaka, H. Aoiki, T. Ochiai, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1256-65.
- [47] D. K. Morrison, *Trends Cell Biol* **2009**, *19*, 16-23.
- [48] H. Hermeking, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 931-43.
- [49] H. Kai, S. Shinohara, T. Kameyama, *Vol. EP2143713A1* (Ed.: S. C. Ltd.), Japan, **2008**, p. 338.

-
- [50] R. Rose, S. Erdmann, S. Bovens, A. Wolf, M. Rose, S. Hennig, H. Waldmann, C. Ottmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4129-32.
- [51] G. Muromtsev, V. Voblikova, N. Kobrina, V. Koreneva, L. Krasnopolskaya, V. Sadvoskaya, *J. Plant. Growth Regul.* **1994**, *13*, 39-49.
- [52] I. J. de Vries-van Leeuwen, C. Kortekaas-Thijssen, J. A. N. Mandouckou, S. Kas, A. Evidente, A. H. de Boer, *Cancer Lett.* **2010**, *293*, 198-206.
- [53] A. Burian, Z. Hejnowicz, *Plant Biol.* **2011**, *13*, 201-8.
- [54] Z. Zhou, J. Tang, F. Wang, Z. Dong, J. Liu, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1423-26.
- [55] Z. Su, S. Yin, Z. Zhou, Y. Wu, J. Ding, J. Yue, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1410-13.
- [56] B. Andriamihaja, M. T. Martin, P. Rasoanaivo, F. Frappier, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 217-8.
- [57] I. Komala, T. Ito, F. Nagashima, Y. Yagi, M. Kawahata, *Phytochem.* **2010**, *71*, 1387-94.
- [58] P. C. Leung, W. A. Taylor, J. H. Wang, C. L. Tipton, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 2742-7.
- [59] P. C. Leung, W. A. Taylor, J. H. Wang, C. L. Tipton, *Plant Physiol.* **1985**, *77*, 303-8.
- [60] H. Fujiwara, K. Matsunaga, H. Kumagai, M. Ishizuka, Y. Ohizumi, *Pharm. Pharmacol. Commun.* **2000**, *6*, 427-32.
- [61] T. Kasukabe, J. Okabe-Kado, N. Kato, T. Sassa, Y. Honma, *Brest Cancer Res.* **2005**, *7*, 1097-110.
- [62] K. Asahi, Y. Honma, K. Hazeki, T. Sassa, Y. Kubohara, A. Sakurai, N. Takahashi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *238*, 758-63.
- [63] Y. Honma, Y. Ishii, T. Sassa, K. Asahi, *Leukemia Res.* **2003**, *27*, 1019-25.
- [64] Y. Ono, A. Minami, M. Noike, Y. Higuchi, T. Toyomasu, T. Sassa, N. Kato, T. Dairi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2548-55.
- [65] G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830-46.
- [66] G. Molander, C. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4059-71.

-
- [67] G. Mehta, N. Krishnamurthy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1319-21.
- [68] M. Harmata, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6235-80.
- [69] A. J. Blake, A. J. Highton, T. N. Majid, N. S. Simpkins, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1787-9.
- [70] D. Song, R. McDonald, F. G. West, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4075-8.
- [71] N. Kato, H. Kataoka, S. Ohbuchi, S. Tanaka, H. Takeshita, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 354-6.
- [72] M. Rowley, M. Tsukamoto, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735-7.
- [73] R. Boeckman, J. Bershas, J. Clardy, B. Solheim, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3630-3.
- [74] R. Boeckman, A. Arvanitis, M. Voss, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2737-9.
- [75] L. Paquette, J. Colapret, D. Andrews, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 201-5.
- [76] L. Paquette, T. Wang, N. Vo, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1676-83.
- [77] L. Paquette, L. Sun, D. Friedrich, P. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8438-50.
- [78] C. Philippo, N. Vo, L. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2762-4.
- [79] S. Schreiber, T. Sammakia, W. Crowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3128-30.
- [80] T. F. Jamison, S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5505-6.
- [81] N. Kato, H. Okamoto, H. Takeshita, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3921-32.
- [82] D. Williams, P. Coleman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 39-42.
- [83] D. R. Williams, L. A. Robinson, C. R. Nevill, J. P. Reddy, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 915-8.
- [84] K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha, *Molecules* **2005**, *10*, 1084-100.
- [85] G. Mehta, V. Singh, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881-930.
- [86] L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3007.
- [87] A. Srikrishna, G. Nagaraju, *Ind. J. Chem. B* **2011**, *50*, 73-6.
- [88] G. Dake, E. Fenster, B. Patrick, *J. Org. Chem.* **2008**.

-
- [89] G. Molander, J. McKie, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186-92.
- [90] S. Kusuda, Y. Watanabe, Y. Ueno, T. Toru, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3145-52.
- [91] D. Cram, F. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-35.
- [92] M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-204.
- [93] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191-224.
- [94] A. Berkessel, D. Menche, C. Sklorz, M. Schröder, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1062-5.
- [95] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum, Heidelberg, Berlin, **2003**.
- [96] D. J. Procter, R. A. Flowers, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis using Samarium Diodide, A Practical Guide*, Vol. RSC, Cambridge, **2010**.
- [97] H. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-72.
- [98] J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.* **1997**, *1*, 5.
- [99] J. Inanaga, M. Ishikawa, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 1485-6.
- [100] P. Girard, J. Namy, H. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-8.
- [101] G. Molander, J. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132-9.
- [102] M. Hojo, H. Aihara, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3533-4.
- [103] F. Machrouhi, B. Hamann, J. Namy, H. Kagan, *Synlett* **1996**, 633-4.
- [104] T. Hutton, K. Muir, D. Procter, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811-4.
- [105] K. C. Nicolaou, A. Li, D. J. Edmonds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7086-90.
- [106] T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 121-61.
- [107] G. Molander, K. George, L. Monovich, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9533-40.
- [108] R. Nomura, T. Matsuno, T. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11666-7.
- [109] H. Brown, P. Ramachandran, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1-19.

-
- [110] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-8.
- [111] Y. Won, U. Joung, H. Kwon, B. Lee, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *677*, 133-9.
- [112] C. Johnson, J. Adams, M. Braun, C. Senanayake, P. Wovkulich, M. Uskokovic, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917-8.
- [113] P. Bovonsombat, G. Angam, N. Mc Edward, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6787-90.
- [114] C. Janessen, L. Simons, E. Godefroi, *Synthesis* **1982**, 389-91.
- [115] K. Sharpless, R. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154-5.
- [116] M. Umbreit, K. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526-8.
- [117] R. Miller, W. Li, G. Humphrey, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3429-32.
- [118] S. M. Silvestre, J. A. R. Salvador, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2439-45.
- [119] A. Pearson, Y. Chen, G. Han, S. Hsu, T. Ray, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1985**, 267-73.
- [120] T. K. M. Shing, Y.-Y. Yeung, P. L. Su, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-51.
- [121] J. Muzart, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 113-40.
- [122] E. Corey, C. Helal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1987-2012.
- [123] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nature Protocols* **2007**, *2*, 2451-8.
- [124] G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1527-30.
- [125] E. Merckx, J. Lepoivre, G. Lemiere, F. Alderweireldt, *Org. Mag. Res.* **1983**, *21*, 380-7.
- [126] I. Louzao, J. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Commun.* **2006**, 1422-4.
- [127] Q. Wang, C. Chen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1223-6.
- [128] J. Boeckman, P. Naegely, S. Arthur, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 752-4.
- [129] D. Goldsmith, J. Thottathil, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2447-50.

-
- [130] S. D. Bull, S. G. Davies, A. C. Garner, D. Kruchinin, M.-S. Key, P. M. Roberts, E. D. Savory, A. D. Smith, J. E. Thomson, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2945-64.
- [131] D. Williams, R. Mullins, N. Miller, *Chem. Commun.* **2003**, 2220-1.
- [132] M. Wu, C. Wu, P. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2547-8.
- [133] M. Wu, J. Yeh, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1073-82.
- [134] E. Jacobsen, I. Marko, W. Mungall, G. Schroder, K. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-70.
- [135] K. Sharpless, W. Amberg, Y. Bennani, G. Crispino, J. Hartung, K. Jeong, H. Kwong, K. Morikawa, Z. Wang, D. Xu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-71.
- [136] B. Lohary, T. Kalantar, B. Kim, C. Park, T. Shibata, J. Wai, K. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2041-4.
- [137] P. Kocienski, *Protecting Groups Third Edition*, Georg Thieme Verlag, **2005**.
- [138] A. Maiti, J. Gerken, M. Masjedizadeh, Y. Mimieux, R. Little, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8574-82.
- [139] M. M. Hansen, C. F. Bertsch, A. R. Harkness, B. E. Huff, D. R. Hutchison, V. V. Khau, M. E. LeTourneau, M. J. Martinelli, J. W. Misner, B. C. Peterson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 775-85.
- [140] B. M. Trost, Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1613-6.
- [141] W. White, P. Anzeveno, F. Johnson, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2379-87.
- [142] T. Hintermann, D. Seebach, *Hel. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093-126.
- [143] D. A. Evans, J. Bartroli, T. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-9.
- [144] W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Hel. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1397-401.
- [145] W. Oppolzer, A. Kingma, G. Poli, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 479-88.
- [146] M. Capet, F. David, L. Bertin, J. Hardy, *Synthetic Commun.* **1995**, *25*, 3323-27.
- [147] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-44.
- [148] B. G. Jellerichs, J. R. Kong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7758-9.

-
- [149] A. Smith, B. Brandt, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1685-8.
- [150] P. Blakemore, W. Cole, P. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-8.
- [151] H. Huang, J. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383-5.
- [152] W. Wadsworth, W. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-8.
- [153] E. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1345-53.
- [154] E. Corey, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026-8.
- [155] E. Corey, B. E. Roberts, B. R. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193-6.
- [156] M. M. Abelman, R. L. Funk, J. D. Munger Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4030-2.
- [157] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-8.
- [158] E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 71-88.
- [159] A. Suzuki, *P. Jpn. Acad. B-Phys.* **2004**, *80*, 359-71.
- [160] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-6.
- [161] H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 543-5.
- [162] A. Krasovskiy, B. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 159-62.
- [163] F. Li, S. L. Castle, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4033-6.
- [164] G. Molander, T. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393-6.
- [165] R. Bedford, C. Cazin, S. Hazelwood, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4120-2.
- [166] M. Netherton, G. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910-2.
- [167] A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243-51.
- [168] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-70.
- [169] S. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-23.
- [170] A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-70.
- [171] D. J. O'Leary, H. E. Blackwell, R. A. Washenfelder, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7427-30.

-
- [172] I. Erden, N. Ocal, J. Song, C. Gleason, C. Gartner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10676-82.
- [173] J. Osborn, F. Jardine, J. Young, Wilkinson, G., *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-32.
- [174] J. Harrod, A. Chalk, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1776-9.
- [175] K. Burgess, M. Ohlmeyer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179-91.
- [176] G. Molander, M. Rivero, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107-9.
- [177] G. Molander, C. Yun, M. Ribagorda, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534-9.
- [178] G. Molander, *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49-56.
- [179] G. Molander, L. Felix, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3950-6.
- [180] H. Chen, M. Z. Deng, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1649-51.
- [181] Y. Q. Mu, R. A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5669-72.
- [182] G. A. Molander, J. Ham, D. G. Seapy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 768-75.
- [183] A. Dahlen, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020-4.
- [184] T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, 501-2.
- [185] M. Sono, Y. Sugimoto, H. Tatara, N. Ise, S. Takaoka, M. Tori, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11096-104.
- [186] K. Prantz, J. Mulzer, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3741-66.
- [187] C. Grob, P. Schiess, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 1-15.
- [188] C. Grob, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 535-46.
- [189] P. Wharton, G. Hiegel, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3254-7.
- [190] R. A. Holton, R. M. Kennedy, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4455-8.
- [191] P. A. Wender, C. J. Manly, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8579-81.
- [192] G. Molander, J. Etter, L. Haring, P. Thorel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036-45.
- [193] D. Williams, K. Blann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3286-91.
- [194] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-4.

-
- [195] A. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Hel. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425-9.
- [196] D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. Wick, A. Eschenmoser, *Hel. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030-42.
- [197] J. McMurry, M. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-9.
- [198] A. Fürstner, B. Bogdanović, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2582-609.
- [199] C. Diniz, L. Xavier, M. Santoro, *Curr. Enzyme Inhib.* **2009**, *5*, 163-70.
- [200] T. Aoyagi, T. Takeuchi, A. Matsuzaki, K. Kawamura, S. Kondo, *J. Antibiot.* **1969**, *22*, 283.
- [201] R. Nishizawa, T. Saino, T. Takita, H. Suda, T. Aoyagi, H. Umezawa, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 510-5.
- [202] D. H. Rich, B. J. Moon, S. Harbeson, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 417-22.
- [203] H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 259-62.
- [204] J. H. Lee, J. H. Kim, B. W. Lee, W. D. Seo, M. S. Yang, K. H. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1211-18.
- [205] S. Ko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2689-91.
- [206] B. Maryanoff, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- [207] K. Ando, K. Narumiya, H. Takada, T. Teruya, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1460-3.
- [208] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essensfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-6.
- [209] T. D. W. Claridge, S. G. Davies, J. A. Lee, R. L. Nicholson, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. D. Smith, S. M. Toms, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5437-40.
- [210] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-651.
- [211] C. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-52.
- [212] H. Umezawa, T. Aoyagi, T. Takita, R. Nishizawa, *Vol. P 26 32 396.6*, Japan, **1977**, pp. 1-40.

-
- [213] N. Lakshminarayana, Y. Rajendra Prasad, L. Gharat, A. Thomas, P. Ravikumar, S. Narayanan, C. Srinivasan, B. Gopalan, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3147-57.
- [214] E. Kim, J. Kochi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1692-702.
- [215] J. Duffy, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3006-9.
- [216] R. Pellicciari, A. Garzon-Aburbeh, B. Natalini, M. Marinozzi, C. Clerici, G. Gentili, A. Morelli, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4201-7.
- [217] J. R. Merchant, M. A. Hakim, K. S. Pillay, J. R. Patell, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1239-42.
- [218] R. Dayam, L. Q. Al-Mawsawi, N. Neamati, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6155-9.
- [219] U. Rothweiler, A. Czarna, M. Krajewski, J. Ciombor, C. Kalinski, V. Khazak, G. Ross, N. Skobeleva, L. Weber, T. A. Holak, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1118-28.
- [220] O. Doebner, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1902**, *35*, 1136-47.
- [221] G. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236-46.
- [222] G. Karig, A. Fuchs, A. Büsing, T. Brandstetter, S. Scherer, J. W. Bats, A. Eschenmoser, G. Quinkert, *Hel. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1049-78.
- [223] K. Harding, B. Clement, L. Moreno, J. Peter-Katalinic, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 940-8.
- [224] L. Owen, *J. Chem. Soc.* **1949**, 3098-105.
- [225] J. L. Marco, B. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1997-8.
- [226] A. A. Scholte, J. C. Vederas, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 730-42.
- [227] J. Kim, J. Bruning, K. E. Park, D. J. Lee, B. Singaram, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4358-61.
- [228] H. Stetter, H. T. Leinen, *Chemische Berichte* **1983**, *116*, 254-63.
- [229] S. Pachali, C. Hofmann, G. Rapp, R. Schobert, A. Baro, W. Frey, S. Laschat, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2828-35.
- [230] M. Ikunaka, J. Matsumoto, Y. Nishimoto, *Tetrahedron-Asymmetry* **2002**, *13*, 1201-8.
- [231] C. Cook, X. Guinchard, F. Liron, E. Roulland, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 744-7.

-
- [232] R. Braga, L. Hecquet, C. Blonski, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2965-72.
- [233] M. Shkoor, O. Fatunsin, A. Riahi, M. Lubbe, S. Reim, M. Sher, A. Villinger, C. Fischer, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3732-42.

Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyklo[3.3.1]nonan
ACN	Acetonitril
AcOH	Essigsäure
AHPBA	3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutansäure
Äquiv.	Äquivalente
Arg	Arginin
AS	Aminosäure
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
<i>br.</i>	breit
BT	Benzothiazol
Bu	Butyl
c	Konzentration
C	Celsius
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz/Z	Benzyloxycarbonyl-
COSY	<i>correlation spectroscopy</i> / korrelierte Spektroskopie
	Dublett
d	day(s)/ Tag(e)
DCC	Dizylohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan

DDC	<i>N,N'</i> -Dizylohexylcarbodiimid
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer/</i> verzerrungsfreie Verstärkung durch Polarisationstransfer
DIC	1,3-Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMB	Dimethoxybenzyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
<i>et al.</i>	<i>et alii/</i> und andere
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
FAB	<i>fast atom bombardment/</i> Beschuss mit schnellen Atomen
FG	Fluchtgruppe
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
FMO-Theorie	<i>Frontier Molecular Orbital</i> Theorie
g	Gramm
ges.	gesättigt

GTP	Guanosintriphosphat
h	<i>hour</i> / Stunde(n)
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i> / heteronukleare Multiquantenkohärenzspektroskopie
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i> /Hochdruckflüssigchromatographie
HR-MS	<i>high-resolution mass spectrometry</i> / hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i> / heteronukleare Einquantenkohärenzspektroskopie
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
k	Geschwindigkeitskonstante
L	Liter
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
Leu	Leucin
LS	Lewis-Säure
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> / niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
	Multipllett
m	medium/ mittel
M	molar

m/z	Masse/Ladung
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MOM	Methoxymethyl
MS	Molekularsieb
MS	Massenspektrometrie
nm	Nanometer
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> / magnetische Kernresonanz
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i> / Kern-Overhauser-Effekt
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
PMA2	<i>plant plasma membrane H⁺-ATPase</i>
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PTSH	1-Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-thiol
pTyr	Phosphotyrosin
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium- Hexafluorophosphat
q	Quartett
RT	Raumtemperatur
s	Singulettstrong/ stark/ Sekunde

Schmp.	Schmelzpunkt
SEM	Trimethylsilylethoxymethyl
SG	Schutzgruppe
SOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> / höchstes besetztes Molekülorbital
Su	Succinimid
<i>t</i>	tertiär
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSI	Trimethylsilyljodid
TOCSY	<i>Total Correlated Spectroscopy</i>
Trt	Trityl-
UV	ultraviolett
Vis	<i>visible</i> / sichtbar
vs	<i>very strong</i> / sehr stark
δ	chemische Verschiebung
Δ	thermische Energie/Wärme

Herrn Prof. Dr. H. Waldmann danke ich für die interessante und herausfordernde Themenstellung sowie für die vorzüglichen Arbeitsbedingungen. Ich bedanke mich besonders für die mir gewährten Freiheiten und für das in mich gesetzte Vertrauen, wodurch mir ein selbständiges Arbeiten ermöglicht wurde. Gleichzeitig bedanke ich mich für die stete und unkomplizierte Bereitschaft zur Diskussion, besonders in der Endphase meiner Promotion und für die finanzielle Unterstützung.

Herrn Dr. C. Hedberg danke ich für die gute Zusammenarbeit. Vor allem möchte ich mich für seine uneingeschränkte Unterstützung in fachlichen Belangen und das Vertrauen, dass er in meine Arbeit gesetzt hat, bedanken. Gleichzeitig bedanke ich mich für die Möglichkeit eigenständig zu arbeiten, Strategien und Lösungen zu entwickeln und diese zu diskutieren. Ich danke Ihm für die Anerkennung meiner Arbeit und dafür, dass ich immer als „gleichberechtigter“ Diskussionspartner angesehen wurde.

Bei Herrn Prof. Dr. D. Rauh bedanke ich mich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Dem Fond der Chemischen Industrie und der Max-Planck-Gesellschaft danke ich ihre finanzielle Unterstützung während meiner Promotion.

Bei Frau Prof. K. Rück-Braun möchte ich mich an dieser Stelle nochmals herzlich für den Schubs in Richtung Dortmund bedanken, ohne den ich heute um einige Erfahrungen und Erkenntnisse ärmer wäre.

Bei Herrn Dr. C. Ottmann und Dr. R. Rose vom CGC Dortmund bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit im Epibestatin/Pyrrolidon-Projekt. Besonders möchte ich mich für die Geduld zur Durchführung unzähliger Oberflächenresonanz-Messungen bedanken und hoffe, dass wir einen erfolgreichen Abschluss des Projektes bewerkstelligen.

Dem gesamten Arbeitskreis Waldmann danke ich für eine kollegiale Arbeitsatmosphäre. Meinen derzeitigen und ehemaligen Labor- und Bürokollegen, insbesondere T. Zimmermann, M. Schwalfenberg, G. Zimmermann, R. Meiß, S. Thavam, P. Schröder und L. Eberhardt danke ich für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit. Rückblickend betrachtet verging meine Zeit am MPI wie im Flug und hatte unvergessliche (positive!) Momente. Leider ist es mir an dieser Stelle nicht möglich, mich bei all denen persönlich zu bedanken, die u.a. bei unzähligen Weinverkostungen dazu beigetragen haben. Besonders erwähnen möchte ich K.

Warburg, H. Schuster, B. Ellinger, K. Wittstein und M. Gerauer, mit denen ich auch außerhalb des Instituts einiges Unternommen habe und die immer ein offenes Ohr für mich hatten. Gleiches gilt insbesondere für diejenigen, die mir abseits der Forschung ans Herz gewachsen sind und durch die ich erst richtig in Dortmund angekommen bin - ich werde Euch vermissen. Ihr habt es tatsächlich geschafft, dass mir der Abschied von dieser Stadt gar nicht mehr so leicht fällt wie ursprünglich angenommen. Ich hoffe, dass wir uns nicht aus den Augen verlieren und freue mich auf ein Wiedersehen.

Ein großer Dank gilt natürlich auch meinen Freunden aus Berlin und Alex, der mich eine lange Zeit auf meinem Weg begleitet hat.

Ganz herzlich und ausdrücklich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, deren Unterstützung ich mir auf meinem Weg - vom 03.09.1979 bis heute - immer sicher sein konnte und die mir diese Ausbildung erst ermöglichten. Der größte Dank gebührt meiner Mutter, Frau Christel Richter, die mir immer zu neuer Kraft und zu neuem Mut verholfen hat, um schwierige oder ausweglos erscheinende Situationen meistern zu können. Ich danke Ihr, dass sie sich, egal zu welcher Zeit, mit meinen Sorgen und Problemen geduldig befasste und für Ihr Verständnis.

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Dortmund, den 18. Juli 2011

Anja Richter

Name: Anja Richter
Geburtsdatum: 03. September 1979
Geburtsort: Berlin

Ausbildung

08/2007 - zurzeit Dissertation am
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund
betreut durch Prof. Dr. H. Waldmann

10/2002 - 05/2007 Studium der Chemie (Diplom)
„Synthese photoschaltbarer Peptide“
Technische Universität Berlin
betreut durch Prof. Dr. K. Rück-Braun

01/2003 - 08/2006 Teilzeittätigkeit bei der *Schering AG, Berlin*

09/1999 - 07/2002 IHK Ausbildung zur Chemielaborantin
Schering AG, Berlin

06/1992 - 06/1999 *Lusie-Henriette-Gymnasium, Berlin-Tempelhof*

Stipendien

01/2008 - 12/2009 Kekulé-Stipendium des Verbands der Chemischen Industrie

08/2007 - 12/2008 Promotionsstipendium der Max-Planck-Gesellschaft