

Synthese von Naturstoff-Analoga und ihre biologische Evaluierung als Phosphataseinhibitoren

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
von der Fakultät für Chemie
der Universität Dortmund
angenommene

Dissertation

von
Diplom-Chemiker
Michael Scheck
aus Sinzheim / Baden

- 1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht**

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.05

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. H. Waldmann am Institut für Organische Chemie der Universität Dortmund sowie am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in der Zeit von Mai 2000 bis September 2004 angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	2
2.1 Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen	3
2.1.1 PP1	3
2.1.2 PP2A	4
2.2 Klassische Protein-Tyrosin-Phosphatasen	6
2.2.1 Katalysemechanismus der Protein-Tyrosin-Phosphatasen	6
2.2.2 PTP1B	7
2.2.3 <i>MtPTPA</i>	8
2.2.4 CD45	9
2.3 Dual spezifische Phosphatasen	9
2.3.1 Cdc25	9
2.3.2 VHR	11
2.4 Acetylcholinesterase und 11 β -HSD Typ1 und Typ2	13
2.5 Nichtpeptidische Phosphatase-Inhibitoren	14
2.5.1 Inhibitoren von PP1	14
2.5.2 Inhibitoren von PP2A	15
2.5.3 Inhibitoren von PTP1B	15
2.5.4 Inhibitoren von <i>MtPTPA</i>	16
2.5.5 Inhibitoren von CD45	16
2.5.6 Inhibitoren von Cdc25-Phosphatasen	17
2.5.7 Inhibitoren von VHR	18
3. Ziel der Arbeit	21

4. Spezieller Teil	23
4.1 Synthese einer Bibliothek von Dekalinen	23
4.1.1 Vorbemerkungen	23
4.1.2 Vorbereitende Arbeiten: Darstellung der Bausteine in Lösung	25
4.1.2.1 Darstellung von Grundgerüst 52	25
4.1.2.2 Darstellung von Grundgerüst 53	27
4.1.2.3 Darstellung von Grundgerüst 54	27
4.1.2.4 Darstellung von Grundgerüst 55	28
4.1.2.5 Darstellung von Grundgerüst 56	29
4.1.2.6 Darstellung von Grundgerüst 57	30
4.1.2.7 Darstellung von Grundgerüst 58	31
4.1.3 Darstellung der nicht kommerziell erhältlichen Aldehyde für die Bibliotheksynthese	32
4.1.4 Festphasenunterstützte Synthese der Dekalinderivate	35
4.1.4.1 Herstellung von THP-funktionalisiertem Merrifield-Harz	36
4.1.4.2 Optimierung der festphasenunterstützten Dekalinsynthese und kombinatorische Synthese der Dekalinderivate	37
4.1.5 Biologische Evaluierung der Dekalinderivate	63
4.1.5.1 <i>In vitro</i> Inhibitions-Assay	63
4.1.5.2 <i>In vitro</i> Inhibition und Strukturwirkungsbeziehung	66
4.1.5.3 Zusammenfassung	83
4.2 Synthese von Stevastelinanaloga	85
4.2.1 Vorbemerkungen und Retrosynthetische Analyse	85
4.2.2 Darstellung der Bausteine in Lösung	86
4.2.2.1 Synthese der natürlichen Stearinsäure 423	86
4.2.2.2 Synthese der weiteren Säurebausteine	88
4.2.3 Darstellung offenkettiger Stevastelinderivate an fester Phase	89

4.2.4	Darstellung cyclischer Stevastelinderivate	92
4.2.4.1	Synthesestrategie zur Darstellung cyclischer Stevastelinanaloga via Makrolactonisierung	92
4.2.4.2	Synthesestrategie zur Darstellung cyclischer Stevastelinanaloga via Makrolactamisierung	94
4.2.5	Biologische Assays	102
4.2.5.1	<i>In vitro</i> Assays	102
4.2.5.2	<i>In vivo</i> Assay	106
4.2.5.3	Zusammenfassung	109
4.3	Synthese des C ₁₅ -C ₂₃ -Fragments der Leptomycine	110
4.3.1	Vorbemerkungen und Retrosynthetische Analyse	110
4.3.2	Synthese von Methyl-(2 <i>S</i>)-3-[(<i>tert</i> -butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (497)	111
4.3.2.1	Synthese von Methyl-(2 <i>S</i>)-3-[(<i>tert</i> -butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (497) ausgehend von (<i>R</i>)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (498)	111
4.3.2.2	Synthese von Methyl-(2 <i>S</i>)-3-[(<i>tert</i> -butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (497) unter Verwendung von <i>Pseudomonas fluorescens</i> Lipase	112
4.3.3	Synthese von von (2 <i>R</i>)-1-[(<i>tert</i> -butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-3-pentanon (496)	113
4.3.4	Synthese von (2 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-4-pentenal (495)	114
4.3.5	Zentrale Aldol-Reaktion, Schützung der Keto- und der Hydroxy-Funktion	115
4.3.6	Synthese der Bausteine für die biochemischen Assays	116
4.3.7	Biochemische Assays	116
5.	Zusammenfassung und Ausblick	118
6.	Experimenteller Teil	130
6.1	Meßgeräte und Hilfsmittel	130

6.2	Versuche zu Kapitel 4.1	133
6.2.1	Versuche zu Kapitel 4.1.2	133
6.2.2	Versuche zu Kapitel 4.1.3	156
6.2.3	Versuche zu Kapitel 4.1.4	166
6.2.4	Kombinatorische Festphasensynthese	221
6.2.4.1	Gezielte Synthese einzelner Verbindungen	221
6.2.4.2	Kombinatorische <i>split-mix</i> -Synthese mit Hilfe des Irori- Systems	249
6.2.5	Biochemische Assays	288
6.2.5.1	Allgemeines	288
6.2.5.2	Ergebnisse der <i>in vitro</i> Inhibitions-Assays bei verschiedenen Phosphatasen	290
6.2.5.3	Ergebnisse der <i>in vitro</i> Inhibitions-Assays bei 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 und Acetylcholinesterase	307
6.3	Versuche zu Kapitel 4.2	312
6.3.1	Versuche zu Kapitel 4.2.2	312
6.3.2	Versuche zu Kapitel 4.2.3	328
6.3.3	Versuche zu Kapitel 4.2.4	339
6.3.4	Versuche zu Kapitel 4.2.5	362
6.4	Versuche zu Kapitel 4.3	366
6.4.1	Versuche zu Kapitel 4.3.2	366
6.4.2	Versuche zu Kapitel 4.3.3	370
6.4.3	Versuche zu Kapitel 4.3.4	372
6.4.4	Versuche zu Kapitel 4.3.5	375
6.4.5	Versuche zu Kapitel 4.3.6	377
7.	Literaturverzeichnis	380

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äq	Äquivalent
ATP	5'-Adenosintri-phosphat
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -Butyldicarboxylat
BOPCl	<i>N,N</i> -Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorodiamidylchlorid
Cdc	Cell-division-cycle
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DHP	Dihydropyran
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin, Hünig-Base
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSP	Dual Spezifische Phosphatase
DTE	1,4-Dithioerythrit
DTT	1,4-Dithiothreitol
EDC	<i>N</i> -1-(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid-hydrochlorid
EDTA	Ethylendiamin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraessigsäure
EI	electron impact (Elektroneneinfang)
ERK	extrazellulär regulierte Kinase
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
FAB	Fast Atom Bombardment
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
GC-MS	Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor
gem.	gemessen
gef.	gefunden
ges.	gesättigt

h	Stunde(n)
HBTU	<i>N</i> -[(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)dimethylaminomethylen]- <i>N</i> -methylmethanaminium-hexafluorophosphat- <i>N</i> -oxid
HOAt	Hydroxyazabenzotriazol
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazino]-ethansulfonsäure
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
HRMS	Hochaufgelöstes Massenspektrometrum
Hz	Hertz
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
M	molar
MAPK	mitogen aktivierte Protein-Kinase
Me	Methyl
min	Minuten
ml	Milliliter
μl	Mikroliter
MOM	Methoxymethoxy
MOPS	3-(4-Morpholino)-propansulfonsäure
MS	Massenspektrum
<i>Mt</i> PTPA	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Protein-Tyrosin-Phosphatase A
MTT	(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5diphenyl-tetrazoliumbromid)
NaOMe	Natriummethanolat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
PBS	phosphate buffered saline
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
pNPP	<i>para</i> -Nitrophenylphosphat
PP1	Phospho-Protein-Phosphatase 1
PP2A	Protein-Phosphatase 2A
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonsäure
pRb	Protein Retinoblastoma

PTP	Protein-Tyrosin-Phosphatase
PTP1B	Protein-Tyrosin-Phosphatase 1B
PyAOP	7-Aza-benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
R _f	Retentionsfaktor
R _t	Raumtemperatur
S _{mp}	Schmelzpunkt
S _{dp}	Siedepunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan
tsFT210	temperature sensitive FT210
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
UV	Ultraviolett

1. Einleitung

Mittlerweile zählen Krebs, Diabetes und Fettsucht in den entwickelten Ländern zu den Haupttodesursachen.^[1] Auf den ersten Blick haben diese Krankheiten nicht viel gemeinsam, jedoch sind sie alle mit Störungen der zellulären Regulationsprozesse, sowie der Signalverarbeitung verbunden. In den letzten Jahrzehnten ist es gelungen, diese Vorgänge in ihren Grundzügen aufzuklären. Es existieren molekularbiologische Schalter, die eine enzymatische Aktivität ein- oder ausschalten können. Einer der wichtigsten und zugleich einfachsten Mechanismen hierfür ist die kovalente Modifikation von Serin-, Threonin- oder Tyrosinseitenketten von Proteinen durch Phosphorylierung. Die „schaltenden“ Enzyme sind dabei Kinasen, die die Phosphorylierung von Proteinen katalysieren, sowie Phosphatasen, die für die Dephosphorylierung zuständig sind.

Bisher fehlt jedoch oft das detaillierte Verständnis der entsprechenden Mechanismen, was nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Anwendung von großem Interesse ist.

Die Aufklärung der Rolle der einzelnen Kinasen und Phosphatasen wird dadurch erschwert, dass nicht immer selektive Inhibitoren für ein Enzym zur Verfügung stehen. Dies liegt oft daran, dass verschiedene Enzyme strukturverwandt sind und somit durch einen Inhibitor gemeinsam beeinflusst werden können.^[2]

Der Bedarf an neuen Verbindungen zur gezielten Inhibition einzelner Phosphatasen wächst ständig und erfordert effiziente Methoden zur Synthese einer großen Anzahl unterschiedlicher Substanzen. Als Schlüsseltechnologie zur Synthese von Substanzbibliotheken hat sich die kombinatorische Festphasensynthese entwickelt.^[3] Auf der Suche nach neuen Leitstrukturen garantiert eine große Anzahl an synthetisierten Verbindungen aber noch keinen Erfolg. Die richtige Auswahl der Grundstruktur ist entscheidend. Viele Naturstoffe sind durch Evolution optimierte Enzym-Inhibitoren und bilden daher einen idealen Startpunkt für die Suche nach neuen Inhibitoren.^[4]

In der vorliegenden Arbeit werden aus diesem Grunde biologisch aktive Naturstoffe als Vorlage zum Design für neue Substanzbibliotheken benutzt. Durch die anschließende biologische Evaluierung wird das Konzept der naturstoffgetriebenen Bibliothekssynthese überprüft.

2. Allgemeiner Teil

Die meisten intrazellulären Signalübermittlungen laufen über Kaskaden von phosphorylierenden Enzymen, den Kinasen. Die Rolle der Phosphorylierung für die Regulierung von Proteinfunktionen wurde bereits 1959 durch Fischer und Krebs entdeckt.^[5] Kinasen übertragen den γ -Phosphat-Rest von 5'-Adenosintriphosphat (ATP, **4**) auf die entsprechende OH-Gruppe des Zielproteins [Thr (**1**), Ser (**2**), Tyr (**3**)] unter Ausbildung von 5'-Adenosindiphosphat (ADP, **5**). Hierdurch wird das entsprechende Signal eingeschaltet (Abbildung 1).

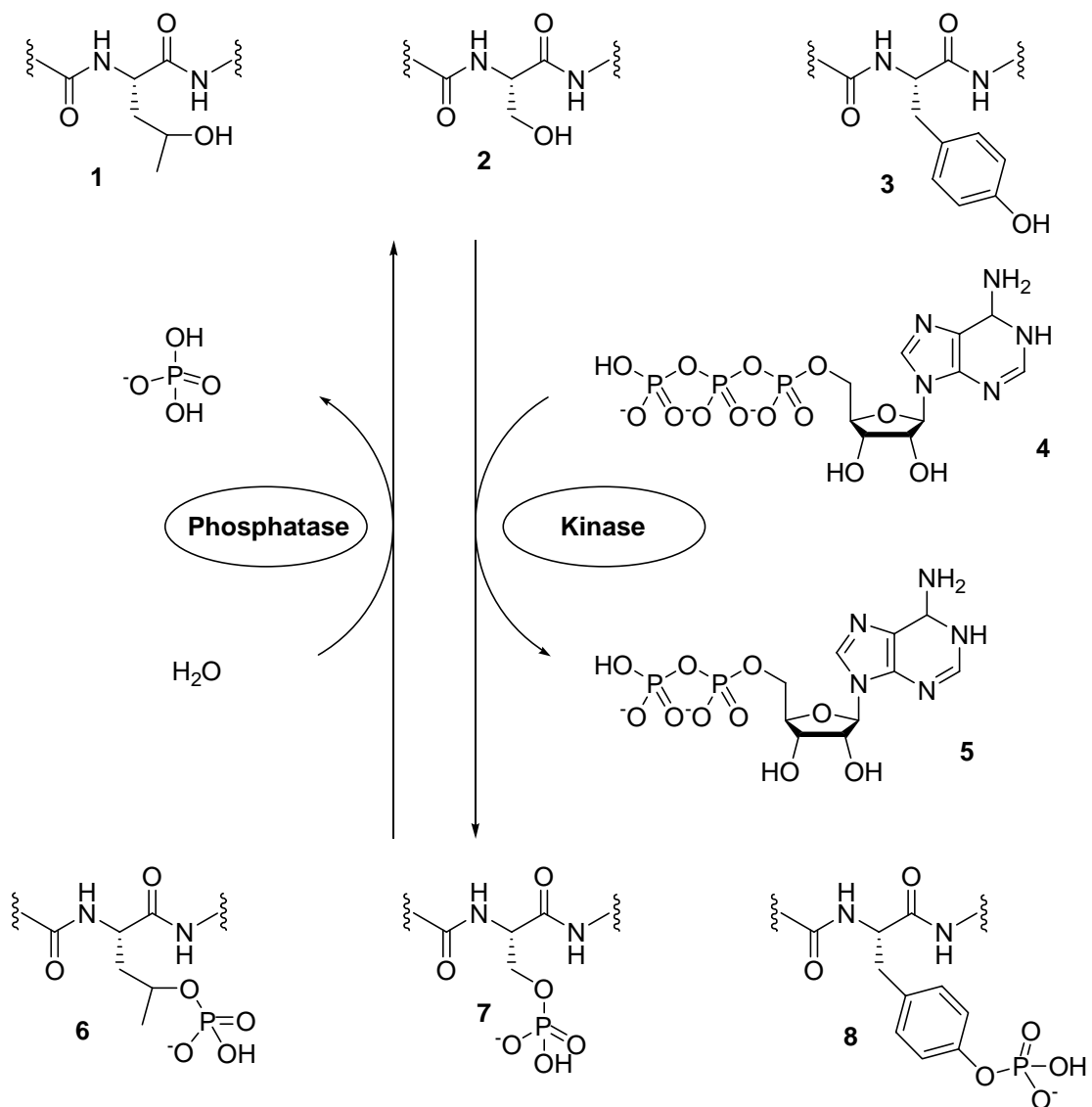


Abbildung 1: Proteine werden durch Kinasen phosphoryliert und von Phosphatasen dephosphoryliert.

2. Allgemeiner Teil

Die Phosphatasen sind die Gegenspieler der Kinasen und hydrolysieren den Phosphorsäuremonoester des Zielproteins (**6 bis 8**) um das Signal wieder auszuschalten (Abbildung 1). Sie werden nach ihren Substraten, in drei verschiedene Klassen eingeteilt:

- 1.) Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen: Sie hydrolysieren Phosphorylgruppen an Serin/Threonin-Resten.
- 2.) „Klassische“ Protein-Tyrosin-Phosphatasen-(PTPs): Sie hydrolysieren Phosphorylgruppen an Tyrosin-Resten.
- 3.) Dual Spezifische Phosphatasen (DSPs): Sie hydrolysieren Phosphorylgruppen sowohl an Serin/Threonin-Resten, als auch an Tyrosin-Resten und werden oft ebenso wie die „klassischen“ Protein-Tyrosin-Phosphatasen als PTPs bezeichnet.^[6]

2.1 Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen

2.1.1 PP1

Eines der wichtigsten Enzyme der so genannten Phosphoprotein-Phosphatase (PPP) Familie ist PP1. Für den vorgeschlagenen katalytischen Mechanismus^[7] (Abbildung 2) sind zwei Metallionen (Fe^{2+} und Mn^{2+}) im katalytischen Zentrum essentiell.

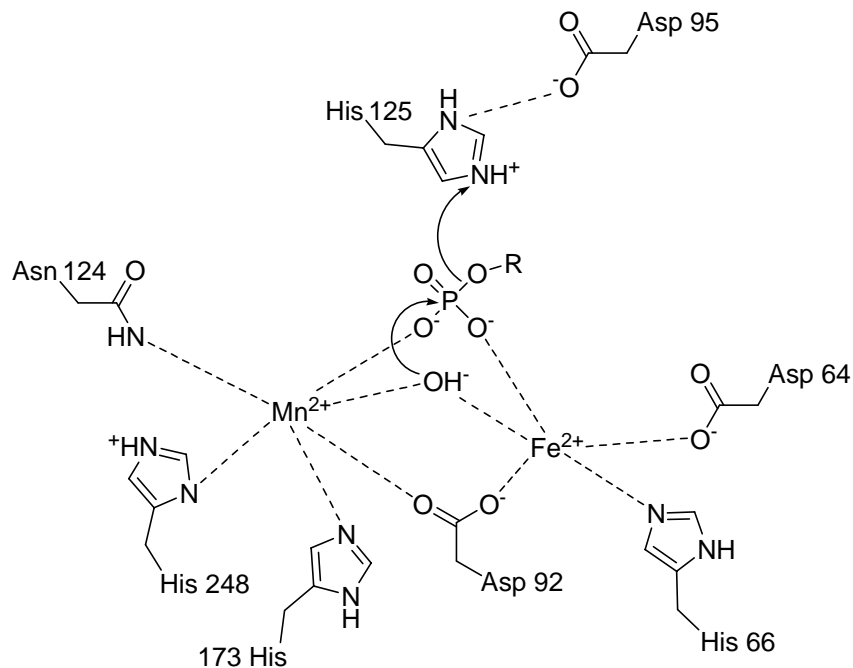


Abbildung 2: Vorgeschlagener Katalysemechanismus der PP1.

2. Allgemeiner Teil

Zunächst wird ein Phosphatmonoester gebunden, anschließend greift ein überbrückendes, vermutlich deprotoniertes Wassermolekül den Phosphatmonoester direkt an, was letzten Endes zur Spaltung des Esters führt. Der nukleophile Angriff wird hierbei von einem protonierten Histidin-Rest 125, der durch ein benachbartes Aspartat 95 stabilisiert wird, durch Protonierung des austretenden Alkoholats erleichtert. Interessanterweise tolerieren diese katalytischen Untereinheiten *in vitro* eine Vielzahl unterschiedlicher Substrate, inklusive Tyrosinphosphaten.

Im Zellzyklus wird der G₁/S-Kontrollpunkt in erster Linie durch die Cdk (Cyclin-dependent kinase)/Cyclin-Komplexe reguliert. Diese Komplexe phosphorylieren das Tumor-Supressor-Protein Retinoblastoma (pRb) und inaktivieren es damit. Diese Phosphorylierung verhindert, dass pRb mit dem S-Phasen Transkriptionsfaktor E2F interagiert, der wiederum die Transkription von Proteinen kontrolliert, die für die DNA-Transkription nötig sind. Erst die Phosphorylierung von pRb ermöglicht den Eintritt der Zelle in die S-Phase. Der Übergang in die S-Phase, und damit die weitere Zellentwicklung, kann jedoch durch PP1 verhindert werden, indem es pRb dephosphoryliert (Abbildung 3).^[8]

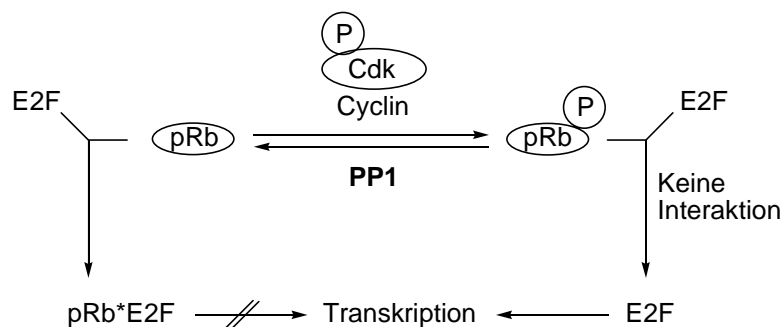


Abbildung 3: Einfluss von PP1 auf den Zellzyklus.

2.1.2 PP2A

Bei PP2A handelt es sich um ein äußerst vielschichtiges Enzym, da es an fast allen Signalkaskaden direkt oder indirekt beteiligt ist. Daher soll hier nur kurz auf die wichtigsten Interaktionen der PP2A eingegangen werden. Für die völlig unterschiedlichen Wirkungen des Enzyms werden unterschiedliche Holoenzyme verantwortlich gemacht.^[9]

PP2A spielt beispielsweise im Mitogen Activated Protein (MAP)-Kinase-Weg eine entscheidende Rolle (Abbildung 4). Hierbei wird zuerst Ras durch ein extrazelluläres Signal aktiviert. Daraufhin wird eine MAP-Kinase-Kinase-Kinase (z. B. Raf-1) an der Membran

2. Allgemeiner Teil

rekrutiert, phosphoryliert und somit in den aktiven Zustand überführt. Raf wiederum phosphoryliert eine MAP-Kinase-Kinase (z.B. MEK), die wiederum eine MAP-Kinase (z. B. ERK) phosphoryliert. Letzendlich werden Transkriptionsfaktoren im Zellkern aktiviert und folglich m-RNA für die Synthese von Proteinen transkribiert. ^[10, 11] Interessanterweise muss das Raf nach Anbindung an Ras am Ser-259 dephosphoryliert werden, um eine Aktivierung zu ermöglichen. Das für den positiven Effekt erforderliche Enzym ist PP2A. Dagegen hat PP2A im weiteren Verlauf der Kaskade einen negativen Effekt. *In vitro* dephosphoryliert und deaktiviert sie sowohl MEK als auch ERK. ^[12-14]

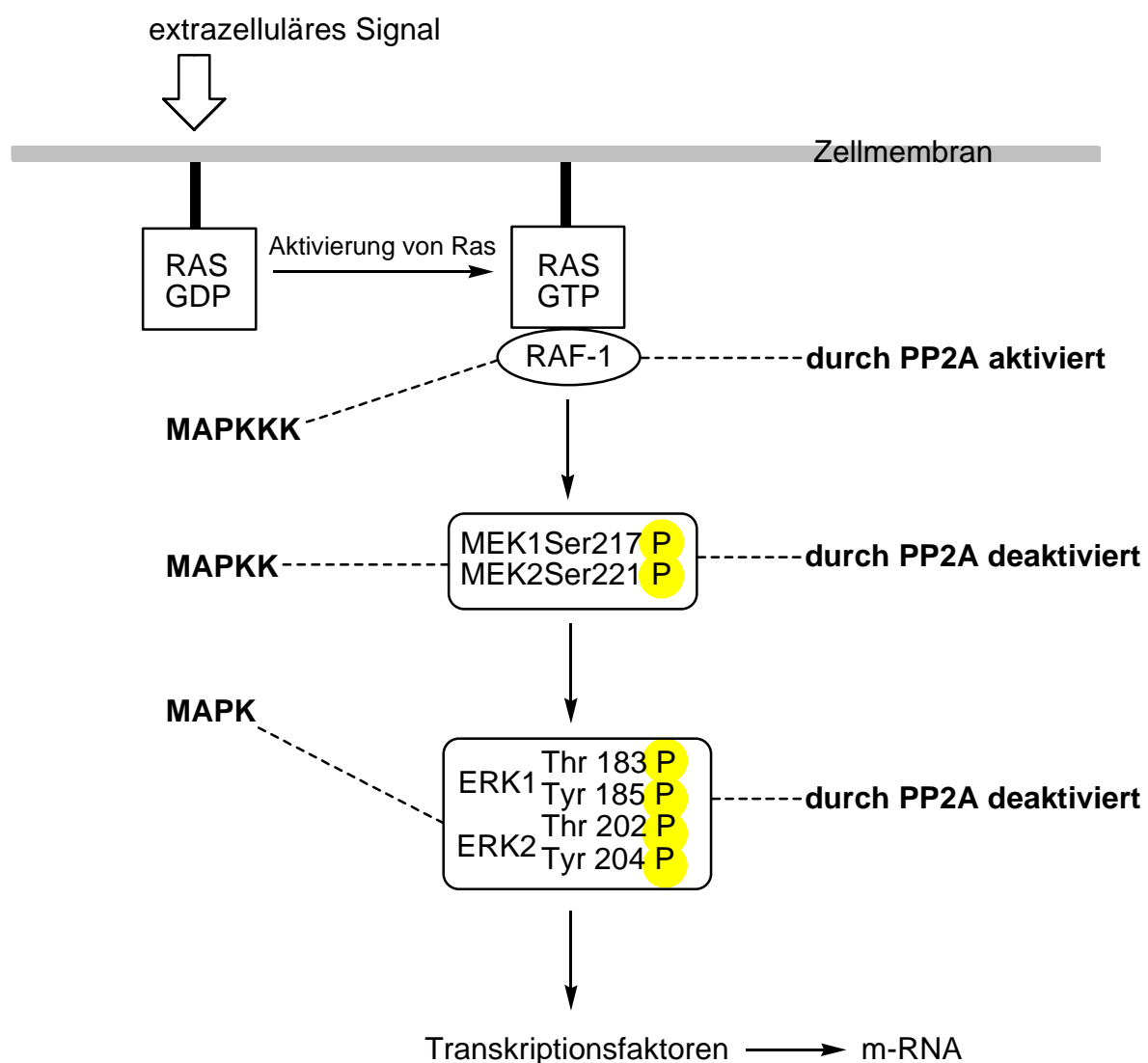


Abbildung 4: PP2A im MAP-Kinase-Weg

Des Weiteren hat PP2A einen entscheidenden Einfluss auf den Zellzyklus, so zum Beispiel auf die Cyclin Dependent Kinases (CDKs). Dies wirkt sich darin aus, dass das Retinoblastoma-

Protein (pRB) in einem phosphorylierten Zustand gehalten wird. Das dephosphorylierte pRB inhibiert den G₁-S-Übergang durch die Deaktivierung von Transkriptionsfaktoren. Als Konsequenz führt also die Inhibition der PP2A zum Verharren der Zellen in der G₁-Phase. PP1 wirkt hier interessanterweise als PP2A-Antagonist, indem sie pRB direkt dephosphoryliert.^[15, 16] Im späteren Verlauf des Zellzyklus übt PP2A im Gegensatz zu den positiven Effekten in der frühen Phase des Zellzyklus negative Effekte aus, so beispielsweise beim G₂-M Übergang.^[17]

2.2 Klassische Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs)

Obwohl viele PTPs aus mehr als 400 Aminosäuren aufgebaut sind, umfasst die katalytische Domäne im Regelfall einen Bereich von 250 Aminosäuren. Das katalytische Zentrum zeigt als einziges Strukturelement aller bekannten PTPs, vom Bakterium bis zum Menschen, eine hoch konservierte Sequenz.^[18] Das einmalige Merkmal, das alle PTPs definiert, ist die Sequenz (H/V)C(X)₅R(S/T) im aktiven Zentrum.

Traditionell werden die PTPs in rezeptorähnliche und intrazelluläre Phosphatasen eingeteilt. Rezeptorähnliche PTPs, wie beispielsweise CD45, besitzen im allgemeinen eine extrazelluläre Domäne, eine transmembrane Region und eine bzw. zwei zytoplasmatische PTP Domänen.^[19] Die Gesamtstruktur ähnelt sehr stark der Struktur von Transmembranrezeptoren, ihre Funktion ist jedoch nur sehr unvollständig verstanden. Intrazelluläre Phosphatasen, zu denen auch PTP1B gehört,^[20] enthalten eine einzige katalytische Domäne, sowie eine Reihe weiterer Strukturelemente, welche wahrscheinlich regulierende Funktionen besitzen. Das Protein-Tyrosin-Phosphatase-Motiv findet man in zwei weiteren Phosphatasen: den VH1-ähnlichen dual spezifischen Phosphatasen (DSPs) und den niedermolekularen Phosphatasen.^[21] Beide Klassen sind ebenso in der Lage Phosphotyrosine zu hydrolysieren, zeigen jedoch eine geringe Identität der Aminosäuresequenz gegenüber den klassischen PTPs. Einzig und allein die konservierte relative Anordnung des Cysteins und des Arginins ist bei allen drei Klassen im aktiven Zentrum mit der bereits erwähnten Sequenz identisch.

2.2.1 Katalysemechanismus der Protein-Tyrosin-Phosphatasen

Zunächst erfolgt ein nukleophiler Angriff des hochkonservierten Cysteins **9** auf das elektrophile Phosphoratom unter Bildung eines Phosphorylcystein-Intermediats (**10**, Abbildung 5). Der Asparaginsäurerest **11** katalysiert unter Abgabe des Protons den nukleophilen Angriff

und gleichzeitig stabilisiert der Argininrest **12** das geladene Phosphat durch elektrostatische Wechselwirkung. Im zweiten Schritt fungiert das Wassermolekül als Nukleophil, das nunmehr von dem zuvor gebildeten Carboxylanion **13** deprotoniert wird.

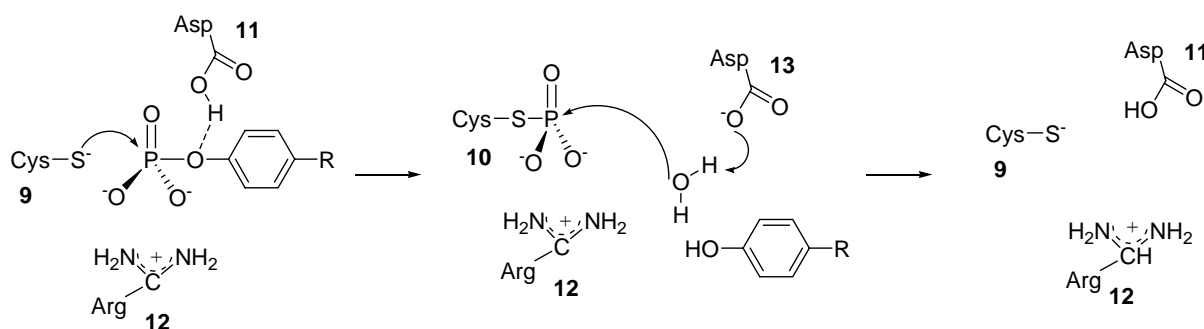


Abbildung 5: Katalysemechanismus der Protein-Tyrosin-Phosphatasen.

2.2.2 PTP1B

PTP1B besteht aus insgesamt 435 Aminosäuren, von denen die AS³⁰ - AS²⁷⁸ die katalytische Domäne bilden.^[22] Das aktive Zentrum besitzt das allgemeine strukturelle Motiv der PTPs mit dem Nukleophil Cys 215. Die Grundstruktur des aktiven Zentrums ist durch einen rigiden Loop aus 8 Aminosäuren (His-Cys-Ser-Ala-Gly-Ile-Arg) aufgebaut.^[23, 24] Im Vergleich zu den dual spezifischen Phosphatasen (Kapitel 2.3) ist die katalytische Tasche der PTP1B mit 8-9 Å tiefer. Dies ist einer der Gründe für die unterschiedliche Substratspezifität,^[25] z.B. ist die Ausdehnung von Serin/Threonin-Resten nicht groß genug, um das Cystein 215 als notwendiges Nukleophil zu erreichen.

Die biologische Funktion von PTP1B wurde bereits intensiv erforscht, da die Phosphatase aufgrund ihrer Beteiligung an der Insulin-Signal-Kaskade im direkten Zusammenhang mit Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM, Insulin-Resistenz) und Fettleibigkeit steht.^[26, 27] Auslöser der metabolischen Insulin-Signal-Kaskade (Abbildung 6) ist die Autophosphorylierung des Tyrosinrestes der Insulin-Rezeptor-Kinase (IRK), die den Insulinrezeptor (IR) aktiviert.^[28] Dadurch wird das Insulin-Rezeptor-Substrat Protein (IRS) und schließlich die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) aktiviert, was zur Bindung der p85-Untereinheit, sowie der Aktivierung der katalytischen p110-Untereinheit führt. PI3K induziert nun im Folgenden weitere Kinasen, wie z. B. die Phosphatidylinositol abhängige Kinase 1 (PDK1) und die Protein-Kinase C (PKC). Dadurch kommt es zur Freisetzung des Glucose-Transporters 4 (Glut4) und zur Aufnahme von Glucose in den Muskel.^[29, 30]

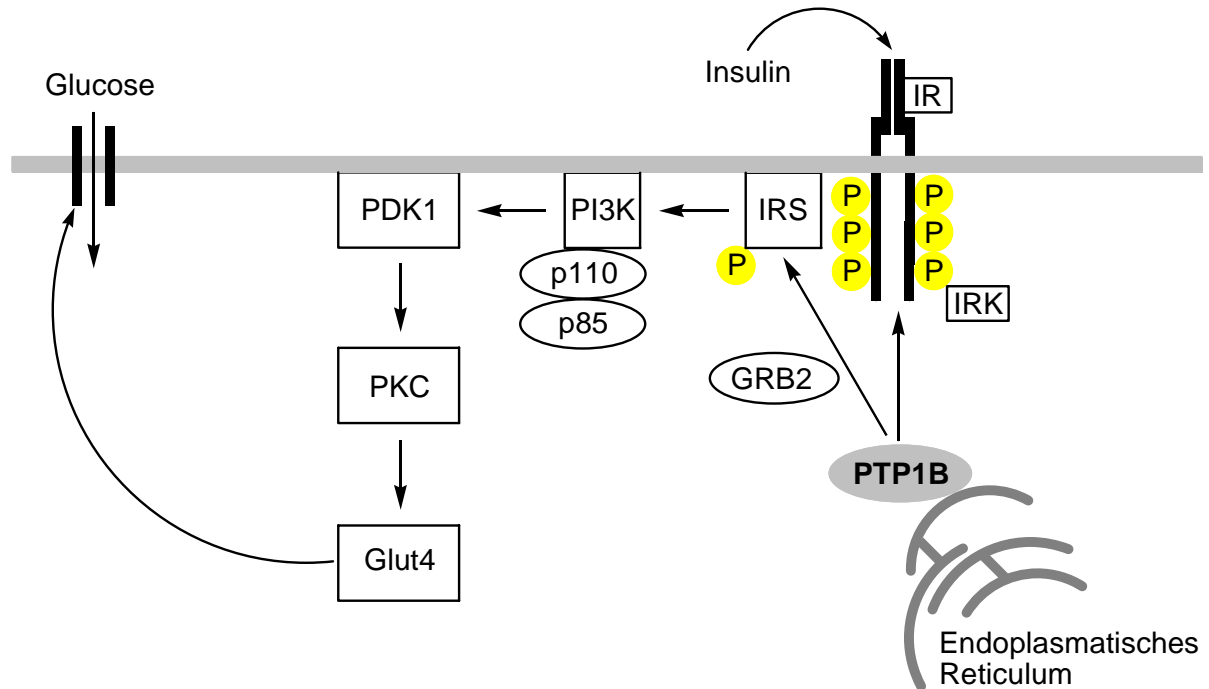


Abbildung 6: Prinzip der Insulin-Signal-Kaskade.

Die Aktivierung des Insulin-Rezeptors kann auch durch das c-Cbl assoziierte Protein (CAP) und die MAPK erfolgen. Dieser Prozess wird über die endoplasmatisch gebundene oder im Zytosol vorliegende PTP1B durch Dephosphorylierung der Insulinrezeptoren an der Membran negativ reguliert. Weitere Mechanismen, wie die Komplexbildung mit Wachstumsfaktor gebundenem Protein 2 (GRB2), kann die IRK-Aktivität herabsetzen und somit den Prozess ebenfalls deaktivieren. Eine ganze Reihe weiterer Protein-Phosphatasen sind bei der Modulation der Insulin-Signal-Kaskade involviert, allerdings deuten neuere Untersuchungen darauf hin, dass PTP1B der Hauptregulator der Insulinrezeptoraktivität ist.^[31]

2.2.3 MPTPA

Bis vor kurzem nahm man an, dass Protein-Tyrosin-Phosphatasen nur in Eukaryonten vorkommen, jedoch wurden mittlerweile PTPs in verschiedenen Bakterienstämmen entdeckt.^[32] Von besonderem Interesse sind hierbei Phosphatasen aus pathogenen Mikroorganismen, wie z.B. Tuberkulose-Bakterien, da weltweit jährlich ca. drei Millionen Menschen an dieser gefährlichen Infektionserkrankung sterben. Laut einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) steigt die Zahl der Antibiotika-resistenten Formen der Tbc-

Erkrankungen in Osteuropa und Zentralasien dramatisch an,^[33] so dass hier dringender Bedarf an Inhibitoren dieser Phosphatase besteht.

Es wird angenommen, dass die PTPs im *Mycobacterium tuberculosis* eine wichtige Rolle bei der Störung der Phospho-Tyrosin-vermittelten Signalleitung des körpereigenen Abwehrsystems des Wirts spielen.^[23] MPTPA wurde erstmals aus *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv isoliert, besitzt eine Masse von 17.5 kDa und gehört damit zu den niedermolekularen Phosphatasen. Die höchste Konzentration des Proteins konnte im Cytosol nachgewiesen werden. Die biologischen Mechanismen und Funktionen dieser PTPA sind noch weitgehend unbekannt. Untersuchungen deuten darauf hin, dass MPTPA insbesondere bei der intrazellulären Infektion von Makrophagen exprimiert wird.^[34]

Wie alle Tyrosin-Phosphatasen zeigt auch MPTPA, mit Cystein an Position 11, die hochkonservierte Sequenz im katalytischen Zentrum. Durch Modifikation der Aminosäure Cys 11 (Substitution gegen Ser), verliert das Enzym seine Aktivität. Natriumorthovanadat bewirkt ebenfalls einen Abfall der enzymatischen Aktivität des Proteins.^[34]

2.2.4 CD45

CD45, eine Transmembran-Protein-Tyrosin-Phosphatase, wird in allen Zellen des hämopoetischen Systems exprimiert und ist eines der am häufigsten vertretenen Glycoproteine an der Oberfläche von Lymphzellen.^[35] Es handelt sich hierbei um einen positiven Regulator der Signaltransduktion in T und B Zellen. Bei Mäusen mit fehlerhafter Expression des Proteins CD45 konnte man eine Beeinträchtigung der T-Zell-Differenzierung und T-Zell-Aktivierung, aber auch eine anormale B-Zell-Aktivierung beobachten.^[36] In T-Lymphozyten mit CD45-Defizienz liegt die Protein-Tyrosin-Kinase p56^{lck} hyperphosphoryliert vor und die TCR-vermittelten Signalvorgänge sind verändert. Durch spezifische Hemmung der Phosphataseaktivität könnte man daher einen neuen Zugang zu Behandlungsmöglichkeiten verschiedener Autoimmunerkrankungen schaffen.^[37]

2.3 Dual spezifische Phosphatasen

2.3.1 Cdc25

Die Protein-Phosphatasen der Cell-division-cycle (Cdc25) Familie haben essenzielle Funktionen bei der Regulation des Zellzyklus, da sie die Cyclin-abhängigen Kinasen (Cdks)

2. Allgemeiner Teil

beeinflussen, die im Wesentlichen für das Voranschreiten des Zyklus zuständig sind (Abbildung 7).^[38]

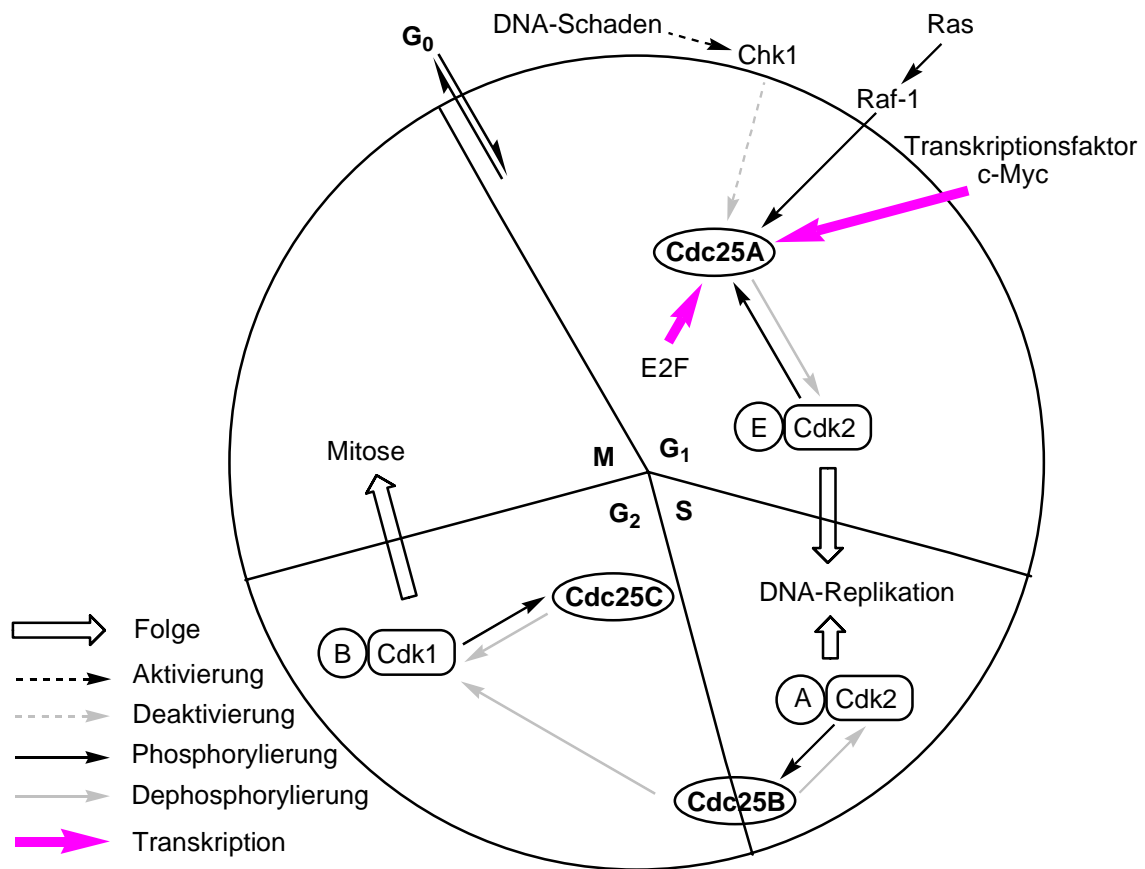


Abbildung 7: Einfluss von Cdc-Phosphatasen auf den Zellzyklus.

Die katalytische Einheit der Cdks ist allerdings erst im Komplex mit weiteren regulatorischen Untereinheiten, den so genannten Cyclinen, aktiv.^[39] Beispielsweise aktiviert die Phosphatase Cdc25a den Cdk2-Cyclin-Komplex durch Dephosphorylierung je eines Phospho-Threonin- und Phospho-Tyrosinrestes und reguliert somit den Übergang von der G₁-Phase in die S-Phase des Zellzyklus (Abbildung 7).^[40]

Aufgrund ihrer zentralen Stellung im Zellzyklus stehen Cdc25-Phosphatasen unter Verdacht, bei der Entstehung von Krebs beteiligt zu sein. Das oncogene (krebsauslösende) Potential der Phosphatasen konnte durch Transfektion von Zellen mit Plasmiden, die die Gene von Cdc25A, Cdc25B oder Cdc25C enthielten, gezeigt werden.^[41] Die Kombination von Cdc25A oder Cdc25B mit einer oncogenen H-Ras G12V-Mutante führte direkt zur Entartung der transfizierten Zellen, die in Nacktmäusen in einem hohen Prozentsatz Tumore bildeten.^[42] Dagegen wurde mit Cdc25C und der H-Ras Mutante keine Bildung von Krebszellen

beobachtet. Das gleiche Ergebnis wurde mit Zellen erhalten, die eine inaktive Form des pRb-Proteins enthielten. Dabei führten Cdc25A oder Cdc25B schon allein, nicht aber Cdc25C, zur Transformation der Zellen und Bildung von Tumoren in Nacktmäusen. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Überexprimierung von Cdc25A oder Cdc25B in Zellen die Entstehung von Krebs unterstützt. Tatsächlich wurde bei zahlreichen Untersuchungen an verschiedenen menschlichen Krebsarten eine verstärkte Expressierung von Cdc25A und/oder Cdc25B gefunden, so beispielsweise bei mehr als 50 % von Kopf- und Nackenkarzinomen.^[42] Im Gegensatz dazu wurde die verstärkte Expressierung von Cdc25C in Krebszellen selten beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Magenkrebs,^[43] Dickdarmkrebs,^[44] Lungenkrebs,^[45] Eierstockkrebs,^[46] Brustkrebs^[41] und Lymphdrüsenkrebs^[47] berichtet.

2.3.2 VHR

Vaccinia virus H1-Related (VHR) ist mit 21 kDa eine der kleinsten bekannten Phosphatasen überhaupt. Sie ist eng verwandt mit der dual spezifischen Phosphatase VH1, die im *Vaccinia* Virus exprimiert wurde. VH1 spielt bei der viralen Transkription und Infektion eine wesentliche Rolle.^[48] VHR ist in der Lage sowohl Phospho-Tyrosine, als auch Phospho-Serine/Threonine zu hydrolysieren. Bis heute ist allerdings nur sehr wenig über den katalytischen Mechanismus bekannt.

Die als Monomer vorliegende Protein-Phosphatase VHR umfasst insgesamt 185 Aminosäuren, wobei Cystein 124 im aktiven Zentrum sowohl für die Tyrosin- als auch für die Serin/Threonin-Aktivität notwendig ist.^[49] Als gesichert gilt, dass der Hydrolysemechanismus über ein Thiol-Phosphat-Intermediat verläuft (vgl. Kapitel 2.2.1). Bemerkenswert ist, dass die Phosphatase-Aktivität rekombinanter VHR, bei Phospho-Tyrosin-Substraten um ein vielfaches höher ist als bei Serin/Threonin-Substraten. Kinetische Studien zeigen auch, dass die Hydrolyse von Phospho-Threoninen gegenüber den Serinen schneller abläuft.^[50]

Bei der intrazellulären Signalübertragung, die vom Ras-Protein oder anderen Mitgliedern der Ras-Superfamilie ausgeht, sind zytoplasmatische Proteinkinasen von entscheidender Bedeutung. Sie werden bei Säugetieren aufgrund ihrer Regulierbarkeit durch extrazelluläre, häufig mitogen (zellteilungsfördernd) wirkende Liganden als mitogen aktivierte Proteinkinasen (MAPK) oder extrazellulär regulierte Kinasen (ERK) bezeichnet.^[51]

2. Allgemeiner Teil

Die Signalkaskade beginnt mit der Registrierung eines extrazellulären Signals durch die Rezeptor-Tyrosinkinasen. Das Signal wird an das Ras-Protein weitergegeben, woraufhin Ras-GTP Proteinkinasen aktiviert, die zur Gruppe der sogenannten MAPKKK (MAPK-Kinasen-Kinasen) gehören. Diese Kinasen sind Serin/Threonin spezifische Proteinkinasen. Ein Vertreter dieser Gruppe, zum Beispiel die Raf-1-Kinase, phosphoryliert die nachgeschaltete MAPK-Kinase an zwei Serin-Resten, die durch drei andere Aminosäuren getrennt sind (Abbildung 8). Diese MAPKKs stellen eine besondere Klasse von Proteinkinasen dar, da sie eine zweifache Spezifität bezüglich der Natur der Akzeptoraminosäuren in der Phosphorylierungsstelle des Proteinsubstrats besitzen. Sie aktivieren die nachgeschalteten MAP-Kinasen über Phosphorylierung an einem Tyrosin- und einem Threonin-Rest. Diese Kinasen, auch als dual spezifische Proteinkinasen bezeichnet, unterscheiden sich damit deutlich von den anderen Proteinkinasen.

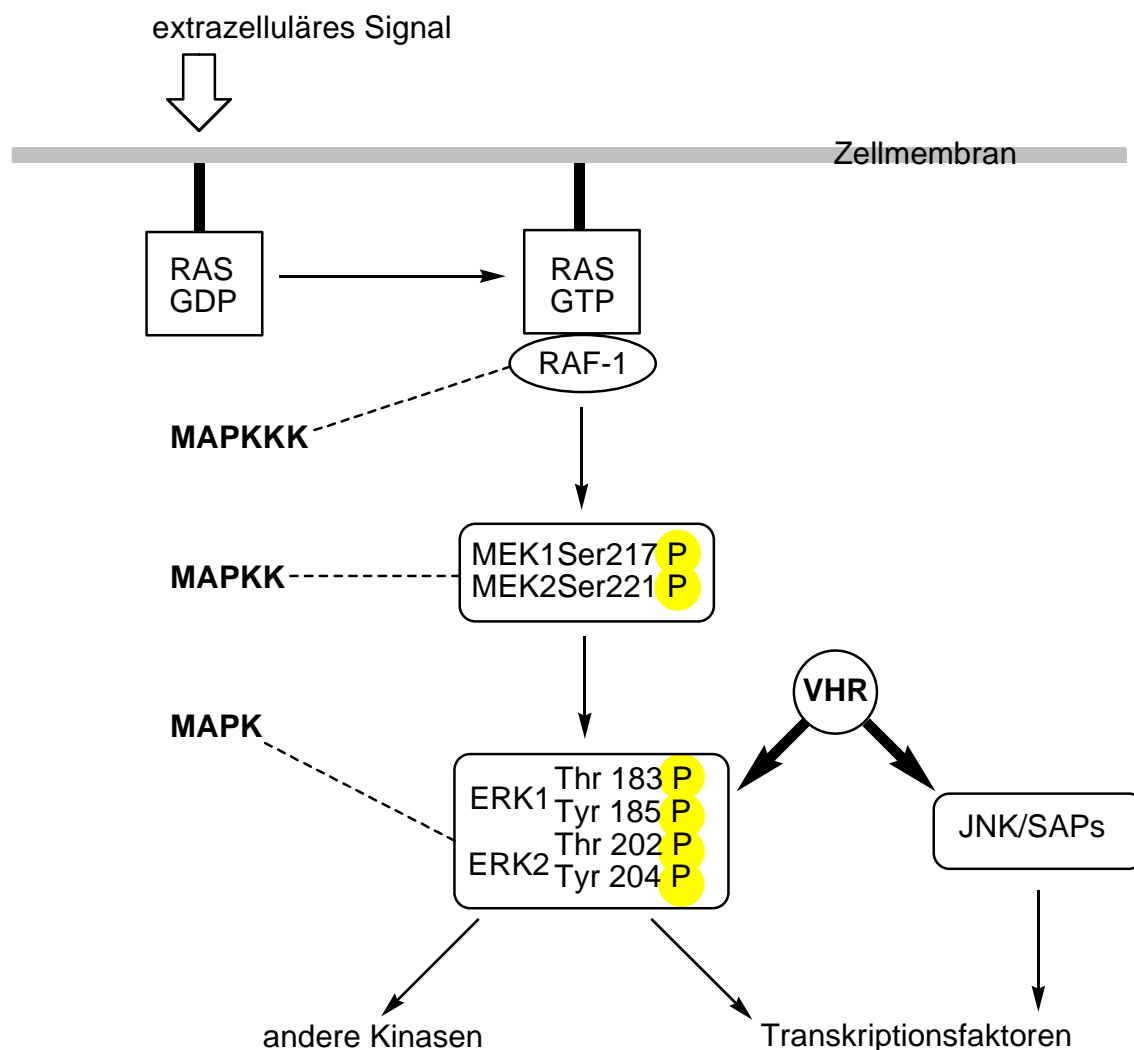


Abbildung 8: VHR im MAP-Kinase-Weg.

Die MAPK/ERK-Proteine stehen am unteren Ende der Signalübertragung der MAPK-Wege. Ihnen wird eine bedeutende Funktion für die Diversifizierung in den Signaltransduktionswegen zugeschrieben. Von diesen Proteinen gibt es verschiedene Subtypen mit unterschiedlicher Substratspezifität, wobei diese Substrate äußerst vielfältig sind und häufig Transkriptionsfaktoren umfassen, durch deren Phosphorylierung es zur Aktivierung der Genexpression kommen kann.

Anfangs ging man davon aus, dass VHR nur die beiden zur Klasse der MAPKs gehörenden extrazellulär regulierten Kinasen ERK1 und ERK2 dephosphoryliert und damit inaktiviert.^[52] Erweiterte Untersuchungen belegten jedoch, dass darüber hinaus auch der JNK-Signalweg durch Dephosphorylierung der beiden Kinasen JNK1 und JNK2 heruntergeregelt wird (Abbildung 8).^[53, 54] Somit greift VHR an verschiedenen Positionen in den Signaltransduktionsweg der mitogen aktivierten Kinasen ein.

2.4 Acetylcholinesterase sowie 11 β -HSD Typ1 und Typ2

Acetylcholinesterase zeigt in der zentralen Domäne eine gewisse Ähnlichkeit mit Cdc25A und 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 1 und Typ 2 (11 β -HSD1 und 11 β -HSD2). Daher sollte eine Klasse von Inhibitoren, die Cdc25A blockiert, prinzipiell auch in der Lage sein, andere Enzyme dieser Gruppe zu inhibieren.^[55]

Acetylcholinesterase hydrolysiert den Neurotransmitter Acetylcholin und beendet damit die Impuls-Übertragung der cholinergen Synapsen.^[56] Eine erhöhte Aktivität der Acetylcholinesterase führt zu einem niedrigeren Acetylcholin-Spiegel, was z.B. an Alzheimer-Patienten beobachtet wird. Daher wurde bereits intensiv an Acetylcholinesterase-Inhibitoren als möglichen therapeutischen Angriffspunkt gearbeitet und einige werden bereits in verschiedenen klinischen Phasen getestet.^[57]

Die beiden Isoformen von 11 β -HSD regulieren das Gleichgewicht zwischen dem biologisch aktiven 11 β -Hydroxyglucocorticoid (Cortisol) und dem inaktiven 11-Ketosteroid (Cortison).^[58] Die Enzyme besitzen ein katalytisch aktives Tyrosin, das in ein YXXXX-Motiv eingebettet ist. Zusätzlich haben beide eine Glycin-reiche N-terminale Kosubstrat-Bindungstasche. 11 β -HSD1 ist essentiell für die lokale Aktivierung der Glucocorticoid Rezeptoren, da es die Reduktion von Cortison zu Cortisol katalysiert. 11 β -HSD1 ist damit ein vielversprechender therapeutischer Angriffspunkt, um der Glucocorticoid-Aktivität entgegenzuwirken.^[59] Die Inhibition könnte so z.B. zur Bekämpfung von Fettleibigkeit,^[60, 61] dem metabolischen Syndrom,^[62, 63] Diabetes Typ 2^[64, 65] und der kognitiven Disfunktion^[66]

beitragen. Die 11 β -HSD2-Isoform katalysiert ausschließlich die Oxidation von Cortisol und Inhibition von 11 β -HSD2 verursacht die Zurückhaltung und verstärkte Zurückgewinnung von Natrium-Ionen aus dem Urin. Dieses führt zu Bluthochdruck.^[67] Daher werden Isoenzym-spezifische Inhibitoren für 11 β -HSD1 gesucht.

2.5 Nichtpeptidische Phosphatase-Inhibitoren

Die bisher erwähnten Phosphatasen stellen aufgrund der zahlreichen genannten Eigenschaften attraktive Ziele für die Entwicklung von Inhibitoren dar. Sowohl das weitere Studium der Funktion der entsprechenden Phosphatase, als auch für die Entwicklung von Therapeutika sind Inhibitoren unverzichtbar. Hier werden im Folgenden einige Inhibitoren der genannten Phosphatasen vorgestellt. Auf rein peptidische Inhibitoren soll aufgrund ihrer schlechten Zellmembrandurchgängigkeit und ihrer hohen Protease-Empfindlichkeit nicht näher eingegangen werden.

2.5.1 Inhibitoren von PP1

Tautomycetin (**14**) ist einer der wenigen bekannten Inhibitoren für PP1. Es ist außerdem ein hoch selektiver Inhibitor.^[68] Der antibiotisch wirksame Naturstoff wurde unter anderem dazu genutzt, die Dephosphorylierung von pRb durch PP1 nachzuweisen. Cantharidinsäure (**15**) ist ein nanomolekularer Inhibitor der PP1 ($IC_{50} = 174$ nM, Abbildung 9). Daneben inhibiert **15** aber auch PP2A ($IC_{50} = 53$ nM) ist aber aufgrund seiner ausgesprochenen Toxizität für eine therapeutische Anwendung nur von begrenztem Nutzen.^[69, 70]

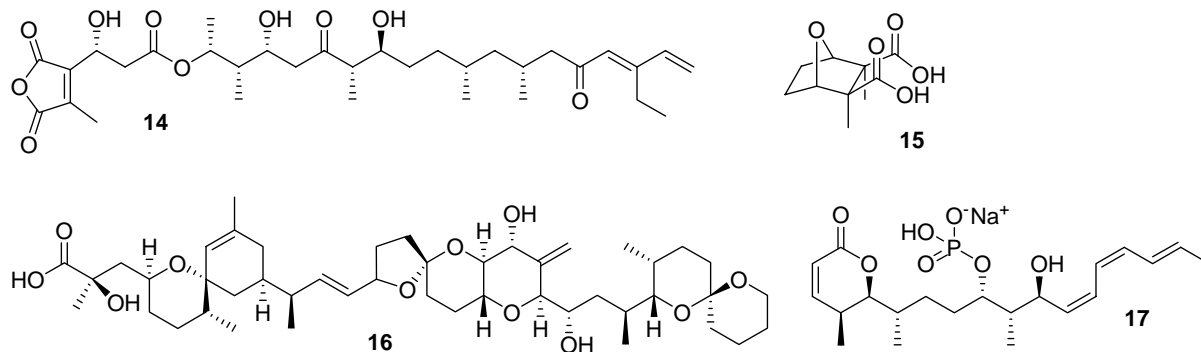


Abbildung 9: Inhibitoren für PP1 und PP2A.

2.5.2 Inhibitoren von PP2A

Der bisher am häufigsten für biologische Studien verwendete Inhibitor von PP2A ist die Okadasäure (**16**, Abbildung 9). Der Naturstoff fällt vor allem durch seine charakteristischen Spiroketal-Strukturelemente auf. Dieser inhibiert PP2A mit einem IC_{50} -Wert von 0.6 nM. PP1 wird ca. 100-fach schwächer inhibiert als PP2A, während PP2B und PP2C nur schwach inhibiert werden.^[71-75]

Das α,β -ungesättigte δ -Lacton Cytostatin (**17**) inhibiert PP2A mit einem IC_{50} -Wert von 33 nM. Von Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung ist bekannt, dass sowohl die Doppelbindung im Lacton-Ring, die Hydroxy-Funktion in der Seitenkette als auch ein vollständig entschütztes Phosphat essentiell sind. Dagegen spielt die terminale Trien-Einheit nur eine untergeordnete Rolle.^[76]

2.5.3 Inhibitoren von PTP1B

Erst vor kurzem wurde ein neuer Inhibitor für PTP1B entdeckt: 3-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoyl)-2-ethyl-benzofuran-6-sulfonsäure-[4-(thiazol-2-ylsulfamyl)-phenyl]-amid (**18**, Abbildung 10), mit einem IC_{50} -Wert von 8 μ M. Bei **18** handelt es sich um einen selektiven, reversiblen und nicht-kompetitiven allosterischen Inhibitor für PTP1B. Die inhibitorische Wirkung beruht nicht auf der Bindung an das katalytische Zentrum, sondern an die Bindung in eine davon entfernte Tasche, wodurch der für die Aktivität wichtige WPD-loop geschlossen wird.^[77]

Ein Inhibitor, der kompetitiv und reversibel an das katalytische Zentrum bindet, ist ebenfalls beschrieben. Zwar ist das Oxazolidindion **19** sehr aktiv, zeigt aber nur mäßige Selektivität [$IC_{50} = 76$ nM gegen PTP1B, $IC_{50} = 274$ nM gegen T-Zell PTPase (TCPTP)].^[78]

Ertiprotafib (**20**) erwies sich mit einem IC_{50} -Wert von 0.38 μ M als potenter Inhibitor für PTP1B und wurde deshalb auch eingehend untersucht. In der klinischen Phase II wurden die Tests jedoch wegen zu geringer Wirksamkeit und dosisabhängiger Nebenwirkungen gestoppt.^[79]

Durch einen strukturbasierten Ansatz konnten Lau *et al.* eine Bibliothek von Inhibitoren für PTP1B synthetisieren.^[80] Sie erhielten einige Inhibitoren, von denen hier nur der potenteste Vertreter, das Benzotriazol **21** (Abbildung 10) genannt werden soll. Der IC_{50} -Wert für PTP1B liegt bei 5 nM, während er bei TCPTP für diese Substanz siebenmal höher liegt.

Dieses Ergebnis stellt angesichts der Strukturähnlichkeit des aktiven Zentrums der beiden Phosphatasen einen guten Wert dar.

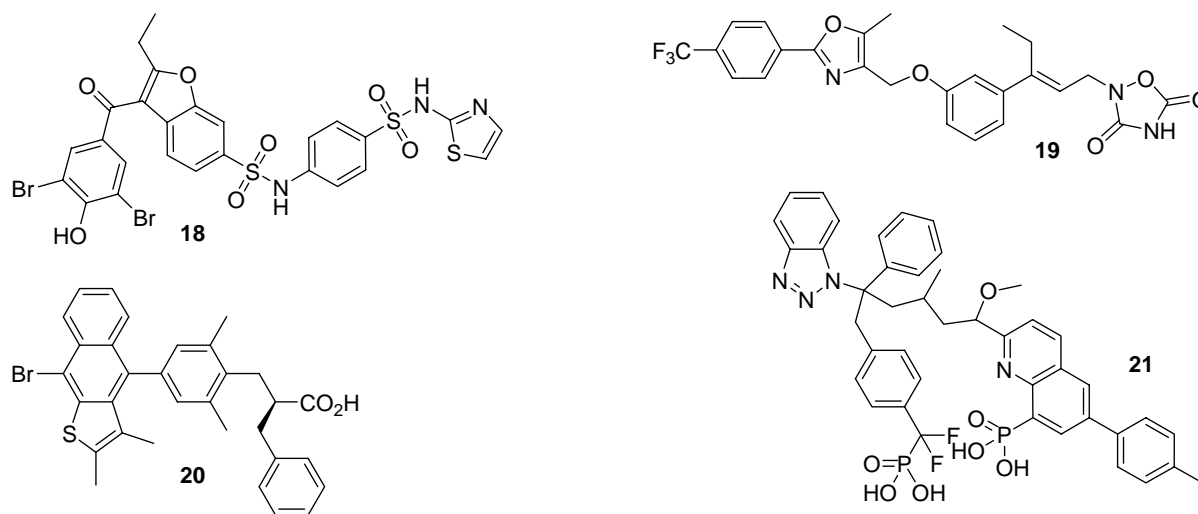


Abbildung 10: Inhibitoren für PTP1B.

2.5.4 Inhibitoren von *Mt*PTPA

Bis auf das toxische Natriumorthovanadat, das zudem noch weitere PTPs inhibiert, sind bisher keinerlei Inhibitoren für diese Phosphatase bekannt.^[34] Jedoch werden aufgrund der großen Anzahl an Tuberkulose-Erkrankungen und den zunehmenden Antibiotika-resistenten Formen der Tbc-Erkrankungen dringend Inhibitoren benötigt.

2.5.5 Inhibitoren von CD45

4-Isoavenaciolid (**22**) inhibiert eine Reihe von Phosphatasen, wie PTP1B, CD45, LAR (Leukocyte antigen-related PTP),^[81] und VHR^[82] aber nicht die beiden Ser/Thr-Phosphatasen PP1 und PP2A.^[83]

2-[(4-Methylthiopyridin-2-yl)methylsulfinyl]-5-isopropoxybenzimidazol (**23**, Abbildung 11) ist ein potenter und selektiver Inhibitor für CD 45. **23** stoppt auch die Histamin-Freisetzung, was an Bauchfell-Mastzellen von Ratten getestet wurde. Das Ergebnis ist ein Hinweis auf eine entzündungshemmende Wirkung. Eine mögliche Anwendung von PTPase-Inhibitoren als Therapeutika bei Allergien ist denkbar.^[84]

2-[[4-(methylthio)pyridin-2-yl]methylsulfinyl]-5-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol (**24**) ist mit einem IC₅₀-Wert von 0.28 μM nicht nur ein potenter, sondern zugleich ein selektiver

Inhibitor von CD45. Bei allen anderen getesteten Phosphatasen ergaben sich IC_{50} -Werte von $> 50 \mu\text{M}$, lediglich LAR wird mit $18.2 \mu\text{M}$ inhibiert.^[85]

Das aus dem marinen Pilz *Corollospora pulchella* extrahierte Pulchellalactam (**25**, Abbildung 11) wurde als nanomolarer Inhibitor von CD45 evaluiert. Allerdings liegen bisher keine Daten für die Inhibition anderer Phosphatasen vor, so dass nicht sicher gestellt ist, dass es sich auch um einen selektiven Inhibitor handelt.^[86]

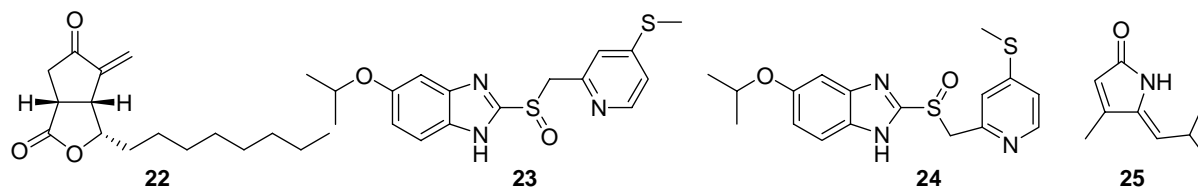


Abbildung 11: Inhibitoren für CD 45

2.5.6 Inhibitoren von Cdc25-Phosphatasen

Der erste selektive Inhibitor von Cdc25A war der Naturstoff Dysidiolid (**26**), der aus dem marinen Schwamm *Dysidea etheria* de Laubenfels gewonnen wurde (Abbildung 12).^[87] Der Naturstoff inhibiert Cdc25A mit einem IC_{50} -Wert von $9.4 \mu\text{M}$, während die Phosphatasen Calcineurin, CD45 und LAR selbst bei $50 \mu\text{M}$ nicht inhibiert werden.^[88] Außerdem führte Dysidiolid bei verschiedenen Krebszelllinien zum Wachstumstopp (Arretierung in der G_1 -Phase) oder zur Apoptose.^[87, 88] Die Synthese einer kleinen Bibliothek von Analoga von Dysidiolid zeigt welche Strukturelemente Einfluss auf die Aktivität haben. Das Analoga **27** ohne die 2-Methylhexen-Kette hatte keinerlei Aktivität. Die Länge der olefinischen Seitenkette scheint wichtig für die Inhibition der Phosphatasen zu sein, weil diese vermutlich in einer lipophilen Tasche bindet. Außerdem zeigte sich, dass die Stereochemie an C-1 und C-5 nur eine untergeordnete Rolle spielt und der Abstand zwischen der γ -Hydroxybutenolid-Einheit und Dekalingrundgerüst offenbar ebenfalls keinen großen Einfluss auf die Aktivität hat. Insgesamt läßt sich folgern, dass die Inhibitoren hauptsächlich lipophile Wechselwirkungen mit den Phosphatasen eingehen und die γ -Hydroxybutenolid-Einheit lediglich ein Phosphat-Mimetikum darzustellen scheint.^[89]

2,3-bis(2-Hydroxyethylthio)naphthalen-1,4-dion (**28**) ist der potenteste bekannte Inhibitor für Cdc25-Phosphatasen. Es ist in der Lage Cdc25A mit einem IC_{50} -Wert von 32 nM , Cdc25B mit einem IC_{50} -Wert von 96 nM und Cdc25C mit einem IC_{50} -Wert von 40 nM zu inhibieren.

28 inhibiert das Wachstum verschiedener menschlicher Tumor-Zelllinien indem es den G2/M-Übergangszustand im Zellzyklus blockiert (vgl. Abbildung 7).^[90]

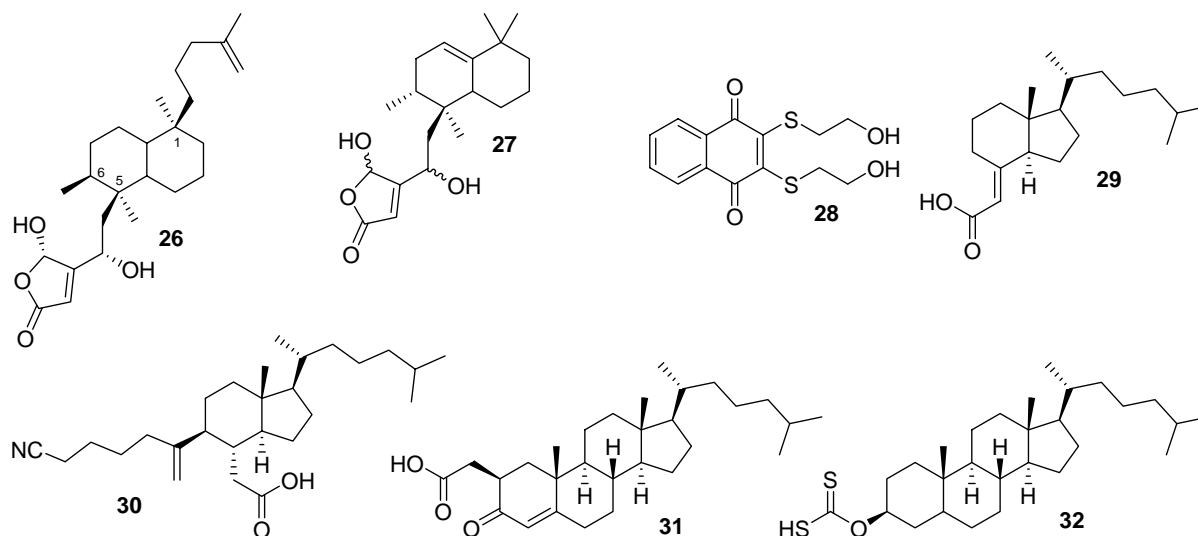


Abbildung 12: Inhibitoren für Cdc25-Phosphatasen.

Des weiteren wurden durch Abbaureaktionen und verschiedene Syntheseschritte, ausgehend von Vitamin D₃ und Steroiden, eine Reihe von potenten Inhibitoren für Cdc25A gefunden (Abbildung 12, **29-32**).^[91-95] Alle diese Inhibitoren haben strukturell ein lipophiles Grundgerüst mit einer sauren Gruppe in einer Seitenkette gemeinsam. Vermutlich wirken diese sauren Gruppen als Phosphat-Mimetika und binden im aktiven Zentrum der Phosphatase. Unterstützt wird diese Hypothese durch die sehr geringe oder fehlende Aktivität verschiedener Ester-Analoga der Verbindungen **29**, **31** und **32**. Die lipophilen Grundgerüste selbst scheinen dagegen in einer hydrophoben Tasche in der Nähe des aktiven Zentrums zu binden.^[92-95]

2.5.7 Inhibitoren von VHR

(S)-4-Hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-palmitoylfuran-2(5H)-on (**33**) wurde aus *Streptomyces* sp. 88-682 isoliert und zeigt Aktivität sowohl gegen VHR (IC₅₀ = 2.0 µM), als auch gegen CD45 (IC₅₀ = 54 µM). **33** ist in der Lage den Zellzyklus am G₁-S-Kontrollpunkt zu stoppen.^[96]

Sulfircin (**34**), ein Naturstoff aus einem marinen Schwamm der Gattung *Ircinia*, inhibiert VHR mit einem IC₅₀-Wert von 4.7 µM, jedoch wurde auch eine Inhibition der Phosphatasen

2. Allgemeiner Teil

PTP1B (29.8 μM) und Cdc25A (7.8 μM) festgestellt.^[97] Durch die Synthese einer Reihe analoger Verbindungen wurde die Bedeutung des Grundgerüsts bekannt: Analogon **35**, bei dem unter anderem die Sulfatgruppe gegen eine Malonatgruppe ersetzt wurde, zeigt vergleichbare IC_{50} -Werte wie Sulfircin (**34**). Ein Austausch des Grundgerüsts gegen ein Benzimidazol (**36**), Benzothiazol- (**37**) oder ein Naphtylringssystem (**38**) führte zu einem vollständigen Aktivitätsverlust (Abbildung 13).^[97]

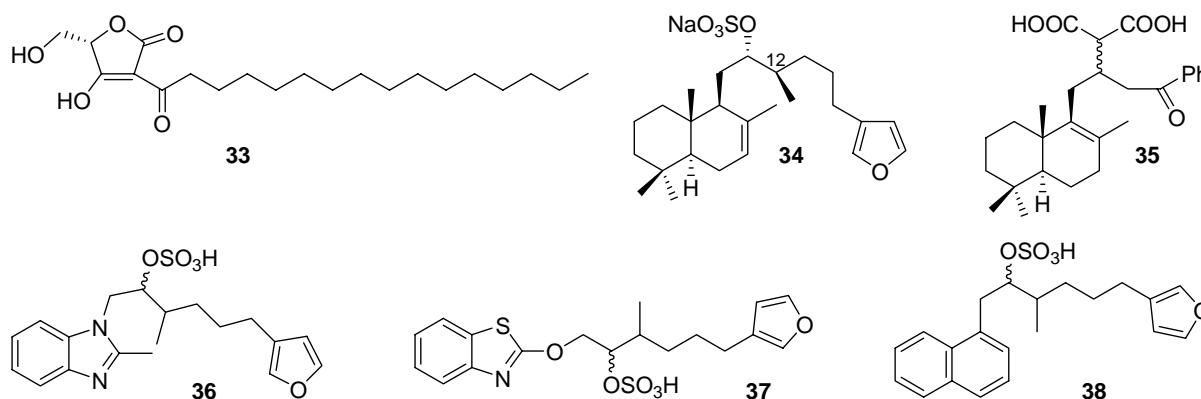


Abbildung 13: Inhibitoren für VHR.

Auch die der Naturstofffamilie der Stevasteline angehörenden Makrocyclen erwiesen sich teilweise als potente und selektive Inhibitoren der DSP VHR.^[98] Natürliche Stevasteline, die aus dem mikrobiologischen Metaboliten *Penicillium* sp. NK374186 isoliert wurden, sind aus den Aminosäuren Valin, Serin und Threonin sowie aus einer 3,5-Dihydroxy-2,4-dimethylstearinsäure-Einheit aufgebaut (Abbildung 14).^[99, 100] Um den Struktur-Wirkungsmechanismus der Stevasteline aufzuklären, wurden zusätzlich zu den isolierten Substanzen weitere Derivate synthetisiert.

Die Stevasteline A (**40**), B (**39**), A3 (**43**), B3 (**44**), C3 (**45**), D3 (**46**) und E3 (**47**) konnten durch Fermentation von *Penicillium* sp. NK374186 gewonnen werden.^[101, 102] Stevastelin P (**41**) und H (**42**) wurden durch Phosphorylierung bzw. Acylierung von Stevastelin B (**39**) dargestellt. Die Analoga **48** und **49** wurden in einer kurzen Synthesesequenz generiert.^[102]

2. Allgemeiner Teil

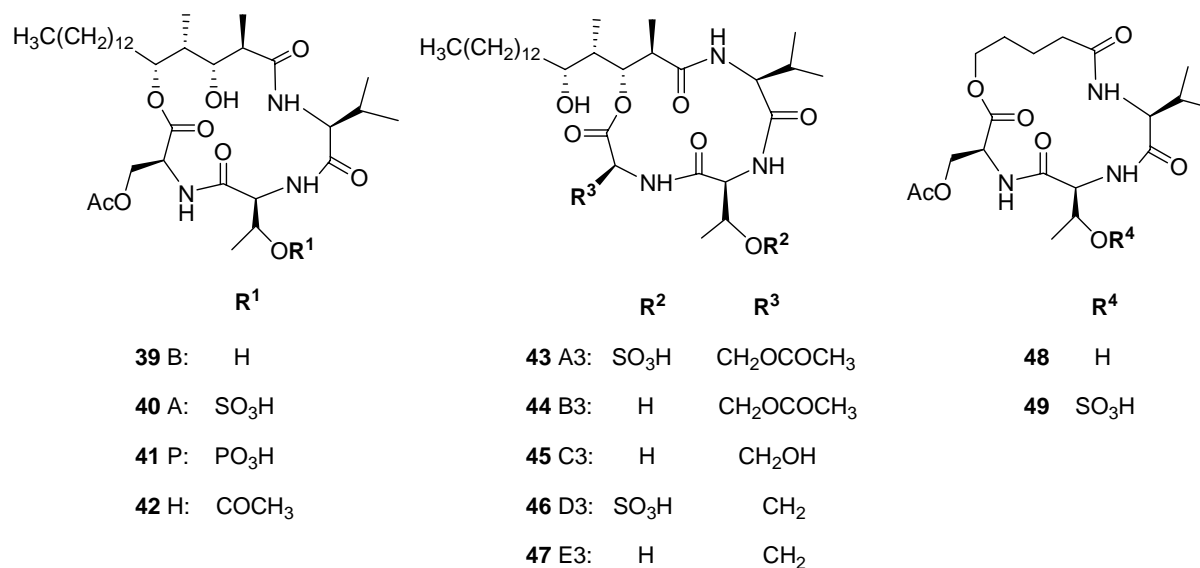


Abbildung 14: Strukturen der Stevasteline.

Gegenüber den Ser/Thr-Phosphatasen PP1 und PP2A zeigte keines der Stevasteline eine Inhibition. Ein Vertreter dieser Familie (**41**) konnte als schwacher Inhibitor der PTP CD45 identifiziert werden ($\text{IC}_{50} = 160 \mu\text{M}$). Gegenüber VHR zeichneten sich vor allem Derivate mit Sulfatgruppen bzw. Phosphatsubstituenten als potente Inhibitoren aus. Bei den synthetisierten Derivaten **48** und **49** konnte trotz der Phosphatgruppe am Threoninrest keinerlei Aktivität beobachten werden, da offensichtlich die hydrophobe Alkylkette eine essentielle Rolle für die Inhibition des Proteins spielt (Tabelle 1). Bei Zelltests wurde außerdem festgestellt, dass die Phosphorylierung des Threoninrestes die Membranpermeabilität beeinträchtigt und damit ein Verlust der Aktivität *in vivo* einhergeht.^[101, 102]

Stevastelin	A	A3	D3	P	B	B3	C3	E3	H		
Nr.	40	43	46	41	39	44	45	47	42	48	49
IC ₅₀ -Wert in μM	2.7	3.6	1.7	4.0	19.8	13.7	16.0	13.6	24.0	>1000	>1000
Inhibitor- Gruppe	Typ A: Starke Inhibitoren				Typ B: Schwache Inhibitoren					Inaktiv	

Tabelle 1 : Aktivität der Stevasteline gegen VHR.

Synthetische Analoga dieser Naturstoffe könnten zu noch potenteren und selektiveren Inhibitoren führen und helfen die Struktur-Wirkungs-Beziehung besser zu verstehen.

3. Ziel der Arbeit

Im vorangegangenen Kapitel wurde die enorme Bedeutung der Protein-Phosphatasen bei der Signalverarbeitung und Signalweiterleitung im menschlichen Organismus diskutiert. Inspiriert durch die in jüngster Zeit von Chemikern und Biologen erzielten Fortschritte bei der Erforschung molekularer Mechanismen der zellulären Signaltransduktion sollen Inhibitoren einzelner Phosphatasen synthetisiert werden. Solche Moleküle sind potentielle Wirkstoffe und gleichzeitig wertvolle Werkzeuge für das Studium dieser biologischen Vorgänge, da sie es erlauben, die Signale an bestimmten Stellen zu unterbrechen und die Konsequenzen des Ausfalls eines einzelnen Enzyms zu beobachten. Zur Beobachtung der biologischen Vorgänge sollten die synthetisierten Verbindungen im Rahmen von verschiedenen biochemischen Assays evaluiert werden.

Eine Vielzahl biologisch relevanter Naturstoffe besitzen als mögliche Startpunkte für eine kombinatorische Synthese ein Dekalingerüst als zentralen Baustein.^[103] Beispiele hierfür sind Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**, Abbildung 15). Von Sulfircin ist bekannt, dass sowohl das Dekalingerüst, als auch eine hydrophile Seitenkette essentiell für die Aktivität gegen Phosphatasen sind. Aufgrund dieser Kenntnisse und der herausragenden Eigenschaften von Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**) soll eine Bibliothek von Analoga, die davon abgeleitet sind, synthetisiert werden. Um eine statistische Aussage über die prozentuale Trefferrate machen zu können sollte eine entsprechende Anzahl Inhibitoren unter Nutzung der Vorteile der Festphasensynthese generiert werden.

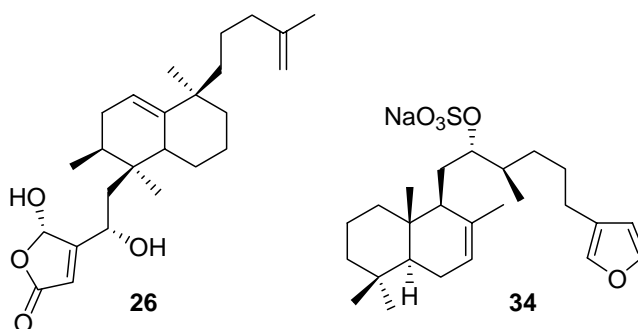


Abbildung 15: Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**).

Auch in der Naturstofffamilie der Stevasteline finden sich potente Inhibitoren der dual spezifischen Phosphatase VHR [z.B. Stevastelin C3 (**45**, Abbildung 16)].^[101, 102] Bisher war nicht geklärt, ob auch acyclische Analoga mit einer einfacheren Struktur Aktivität zeigen.

3. Ziel der Arbeit

Durch den modularen Aufbau aus drei Aminosäuren und der lipophilen Fettsäure bietet die Familie der Stevasteline beste Voraussetzungen für eine solche Untersuchung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten deshalb durch Variation verschiedener Strukturparameter Stevastelinanaloge als potentielle Phosphataseinhibitoren dargestellt werden, um den Einfluss einzelner Struktur Aspekte auf die Aktivität zu untersuchen.

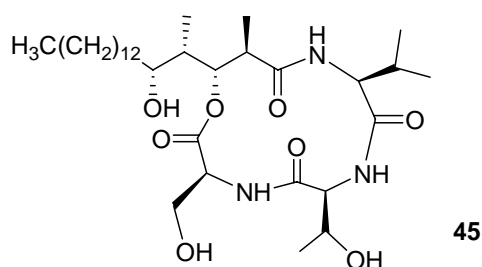


Abbildung 16: Stevastelin C3 (**45**).

Leptomycin B (**50**) - ein fungizides Antibiotikum, das aus *Streptomyces spec.* isoliert wurde^[104] - besitzt ebenso wie der PP2A-Inhibitor Cytostatin (**17**) einen α,β -ungesättigten δ -Lactonring. Ziel der Untersuchung war es daher die Hydroxytetramethylenon-Einheit des Leptomycins (**51**) zu synthetisieren und zu prüfen, ob diese einen Einfluss auf eine der Protein-Serin/Threonin-Phosphatasen PP2A oder PP1 besitzt (Abbildung 17).

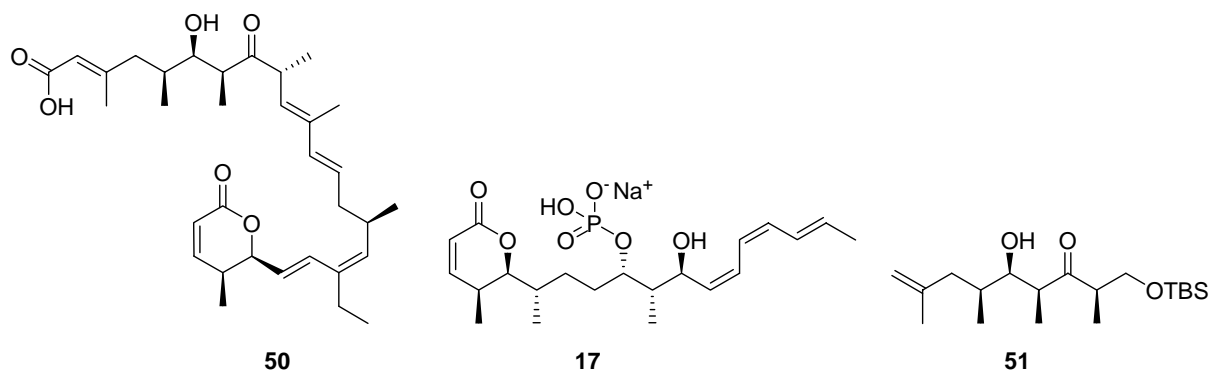


Abbildung 17: Leptomycin B (**50**), Cytostatin (**17**) und die Hydroxytetramethylenon-Einheit des Leptomycins (**51**).

4. Spezieller Teil

4.1 Synthese einer Dekalinbibliothek

4.1.1 Vorbemerkungen

Der Naturstoff Dysidiolid (**26**) vermag Cdc25A zu inhibieren, während Analoga ohne die lipophile Seitenkette keinerlei Aktivität zeigten. Die Stereochemie an C-1 und C-5 spielt ebenso wie der Abstand zwischen der γ -Hydroxybutenolid-Einheit und dem Dekalingerüst nur eine untergeordnete Rolle. Von Sulfircin (**34**, Abbildung 18) ist aufgrund der Synthese einer kleinen Bibliothek bekannt, dass sowohl das Dekalingerüst, als auch eine hydrophile Seitenkette essentiell für die Aktivität gegen Phosphatasen sind. Aufgrund dieser Kenntnisse und der herausragenden Eigenschaften dieser Naturstoffe, soll eine Bibliothek von Analoga, abgeleitet von diesen privilegierten Grundgerüsten, synthetisiert werden.

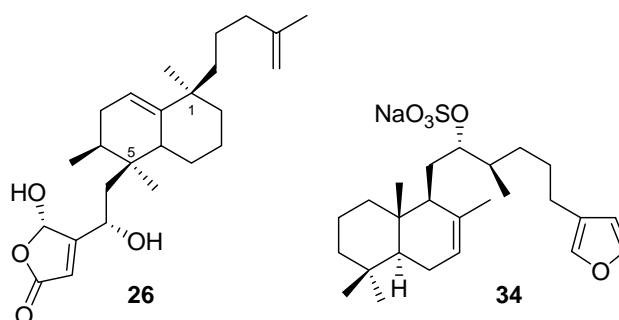


Abbildung 18: Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**).

Einer der wichtigsten Schritte bei der Planung beinhaltet eine große Variationsbreite der Derivate zu ermöglichen, und damit primär die Festlegung der einzelnen Bausteine. Um eine gesicherte Aussage über die prozentuale Trefferrate machen zu können müssen einige hundert potentielle Inhibitoren generiert werden. Kombinatorische Synthesen sind sowohl in Lösung, als auch an fester Phase durchführbar. Bei Synthesen in Lösung bereiten jedoch aufwändige und schwierig zu automatisierende Reinigungsprozeduren Probleme. Hingegen ist bei der Festphasensynthese die aufzubauende Verbindung über einen so genannten *Linker* mit einem polymeren Trägermaterial verbunden, womit die Zwischenprodukte einfach durch Filtration gereinigt werden können. Das fertige Produkt kann nach erfolgter Abspaltung vom *Linker* in

Lösung gereinigt und analysiert werden. Aufgrund der Vorteile der festphasengestützten Synthese soll hier die Synthese an fester Phase erfolgen.

Zur schnellen Synthese einer Bibliothek, die mehreren hundert Einzelsubstanzen umfassen soll, ist es vorteilhaft, die so genannte *split and pool*-Technik einzusetzen. Hier wird die so genannte Teebeutel-Methode genutzt.^[105] Dabei ist das Harz, auf dem die Synthese abläuft, in flüssigkeits-durchlässigen Polypropylen-Beuteln verpackt. Die Bausteine können dadurch mit dem Molekül am Harz reagieren, indem die Beutel (im folgenden Mikroreaktoren genannt) jeweils in Lösungen der aktivierten Monomere getaucht werden, wohingegen sämtliche gemeinsamen Schritte, wie beispielsweise das Waschen zwischen den Reaktionen, simultan in einem Gefäß durchgeführt werden können. Am Ende der Synthese enthält jeder Mikroreaktor ein einziges Produkt.^[105]

Bei der Anwendung der Teebeutel-Methode ist es von entscheidender Bedeutung ein Codierungssystem zu haben, mit Hilfe dessen eine Aussage getroffen werden kann, welches Produkt synthetisiert wurde. Alle Ansätze einer chemischen Codierung beeinflussen die Chemie der zu codierenden Bibliothek mehr oder weniger stark und erfordern zusätzliche synthetische und analytische Anstrengungen. Um diese Probleme zu umgehen wurde die Radiofrequenzcodierung genutzt. Die Synthese der Bibliothek erfolgt hierbei in Mikroreaktoren. Diese enthalten jeweils einen gekapselten Mikrochip, mit einem individuellen Code, der jederzeit mit einem speziellen Lesegerät im Radiowellenbereich ablesbar ist. Diese berührungslos auslesbaren Mikrochips übernehmen die Rolle der *tags*.^[106]

Zur Anknüpfung an die feste Phase werden die Alkoholfunktionalitäten an den Dekalingerundgerüsten genutzt. Der *Linker* bestimmt wesentlich die Eigenschaften unter denen das Produkt abgelöst wird, und damit die Reaktionsbedingungen, die während der Synthese zulässig sind. Für die Synthese der Dekaline an fester Phase wird dihydropyranfunktionalisiertes Merrifield-Harz gewählt, da hiermit auch mit sekundären Alkoholen ein hoher Beladungsgrad (> 1mmol/g) erzielt werden kann. Zusätzlich sind die angeknüpften Bausteine auch unter stark basischen und nukleophilen Bedingungen stabil gegen Abspaltung. Bei diesem *Linker*, der von Thompson und Ellman eingeführt wurde,^[107] wird der Alkohol unter PPTS-Katalyse angebunden und mit TFA abgespalten.

Um den Einfluss der unterschiedlichen Substitution am Grundgerüst in Erfahrung zu bringen, werden als zentrale Dekalineinheit verschiedene Grundgerüste ausgewählt. Die Grundgerüste sollen Methylgruppen an verschiedenen Positionen tragen (**52**, **54**, **55**, Abbildung 19), da die bekannten Inhibitoren ebenfalls unterschiedlich methylsubstituiert sind. Der Einfluss der Doppelbindung im Dekalingerundgerüst ist bei Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**) noch nicht

geklärt, weshalb auch der Einsatz von Grundgerüsten ohne Doppelbindung (**53**, **58**) sinnvoll scheint. Ein weiteres interessantes Strukturmotiv stellen sowohl Benzyl- als auch Allyl-Seitenketten dar (**56**, **57**), da letztere durch hydrophobe Wechselwirkungen mit den Phosphatasen interagieren können.^[108] Diese Grundgerüste können anschließend durch unterschiedliche Gruppen weiter substituiert werden. Um die Position der eingeführten Substituenten zu variieren soll das Dekalin **58** mit der Carbonylfunktion in 1-Position zum Einsatz kommen (Abbildung 19).

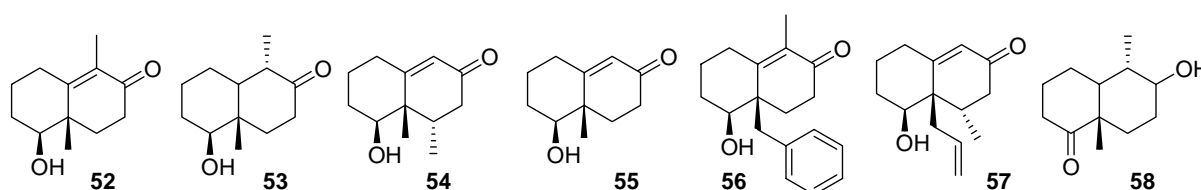


Abbildung 19: Grundgerüste für die Dekalinbibliothek.

Als weitere noch einzuführende Seitenketten der Grundgerüste werden Furan-haltige Gruppen verwendet, da bekannt ist, dass sie die Wechselwirkung mit der aktiven Tasche unterstützen.^[105] Als Analoga der Furane eignen sich auch Thiophene und Pyrrole. Vergleicht man verschiedene Phosphataseinhibitoren, so stellt man fest, dass immer wieder auch aromatische Struktureinheiten in den aktiven Verbindung vorkommen, die durch hydrophobe Wechselwirkungen mit den Phosphatasen interagieren.^[108] Aufgrund dieser Beobachtung sollen aromatische Seitenketten mit dem Dekalinderivat verknüpft werden. Auch aliphatische Ketten stellen ein interessantes Strukturmotiv dar, da sie der hydrophoben Seitenkette im Dysidiolid entsprechen. Zur Einführung der Reste eignet sich die Aldol-Addition, da hierfür eine breite Auswahl an Aldehyden mit den genannten Strukturmotiven bereitsteht. Die eingeführten Reste sollen anschließend weiter modifiziert werden, um Aussagen über die Struktur-Wirkungs-Beziehung treffen zu können.

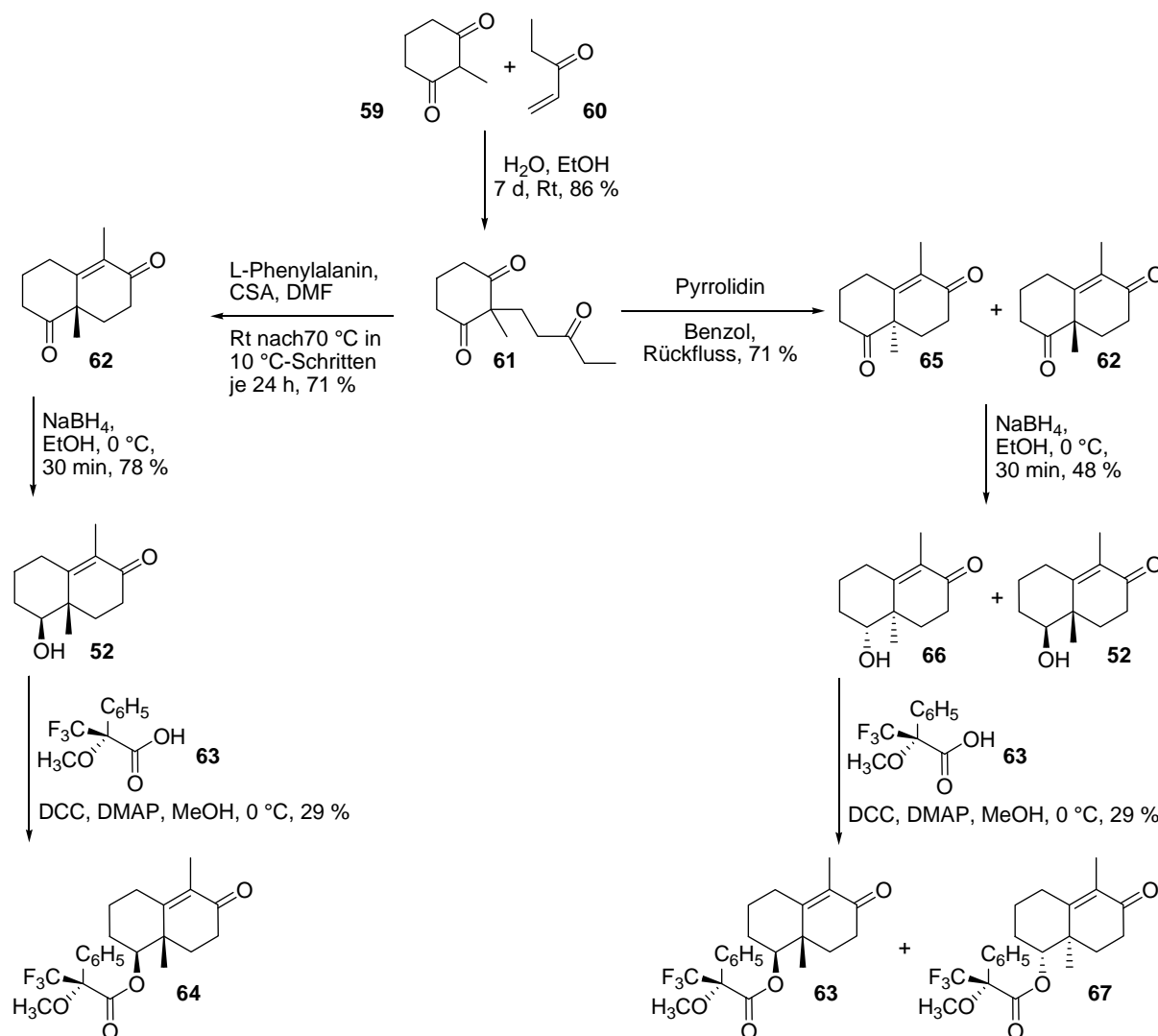
4.1.2 Vorbereitende Arbeiten: Darstellung der Bausteine in Lösung

4.1.2.1 Darstellung von Grundgerüst 52

Zur Synthese des Alkohols **52** wurde eine Robinson-Anellierung ausgehend von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**59**) und Ethylvinylketon (**60**) in 61 % Ausbeute über drei Stufen mit

4. Spezieller Teil

einem Enantiomerenüberschuss von 98 % durchgeführt. Bei der Michael-Reaktion war zu beachten, dass sie ohne Zusatz von Base durchzuführen war, da ansonsten die nachfolgende - unter diesen Bedingungen nicht enantioselektiv verlaufende Aldolreaktion - bereits teilweise stattfand. Dadurch führt die schneller verlaufende, basenkatalysierte Michael-Reaktion in diesem Fall zu einer um 8 % niedrigeren Ausbeute an **62**. Der Zusatz von Ethanol zur Reaktionslösung war nötig, um die Löslichkeit des Diketons in Wasser zu erhöhen.



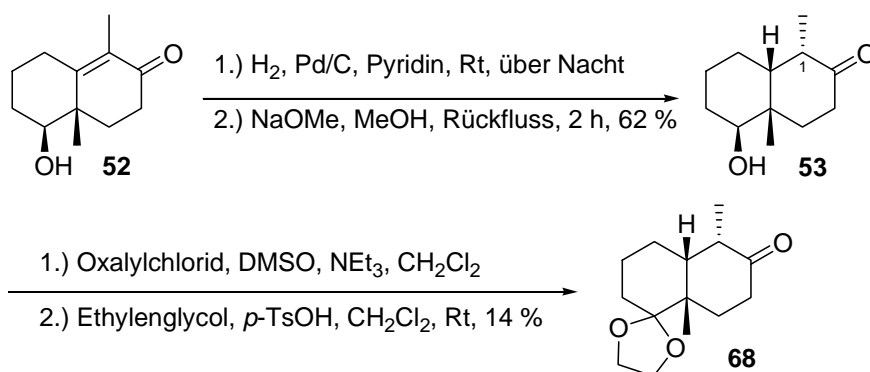
Schema 1: Synthese des Grundgerüst **52** und Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

Die anschließende Aldolreaktion wurde mit L-Phenylalanin als chiraletem Hilfsreagenz durchgeführt (Schema 1).^[109] Aus den Arbeiten von Hajos, Eder, Sauer und Wiechert ist für dieses System bekannt, dass das L-Phenylalanin dem L-Prolin deutlich überlegen ist.^[110, 111] Anschließend wurde die Ketogruppe an C-5 des Wieland-Miescher-Ketons regio- und

stereoselektiv mit NaBH_4 reduziert (Schema 1).^[112] Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde die Hydroxy-Funktion mit (*R*)-Moshersäure (**63**) verestert,^[113] und als Referenz die racemische Verbindung synthetisiert. Dazu wurde das Triketon **61** aus der Michael-Reaktion in Benzol mit Pyrrolidin umgesetzt und anschließend ebenfalls mit NaBH_4 reduziert, sowie mit (*R*)-Moshersäure (**63**) verestert. Durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie von **64** und dem Gemisch aus **64** und **67** und der anschließenden Integration über die Methoxygruppe wurde dann der Enantiomerenüberschuss zu 98 % bestimmt.

4.1.2.2 Darstellung von Grundgerüst **53**

Das Dekalin **53** konnte aus dem Dekalin **52** durch Hydrierung der Doppelbindung mit Wasserstoff und Pd/C hergestellt werden. Dabei bildet sich das cis-Produkt als schwer zu trennendes Gemisch der C-1-Epimere.^[114] Durch die anschließende Epimerisierung mit Natriummethanolat wurde ausschließlich das thermodynamisch stabilere Epimer **53** erhalten (Schema 2). Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurde eine analytische Probe von **53** mittels Swern-Oxidation zum Dion oxidiert und die Ketofunktion anschließend geschützt. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten^[115] überein.

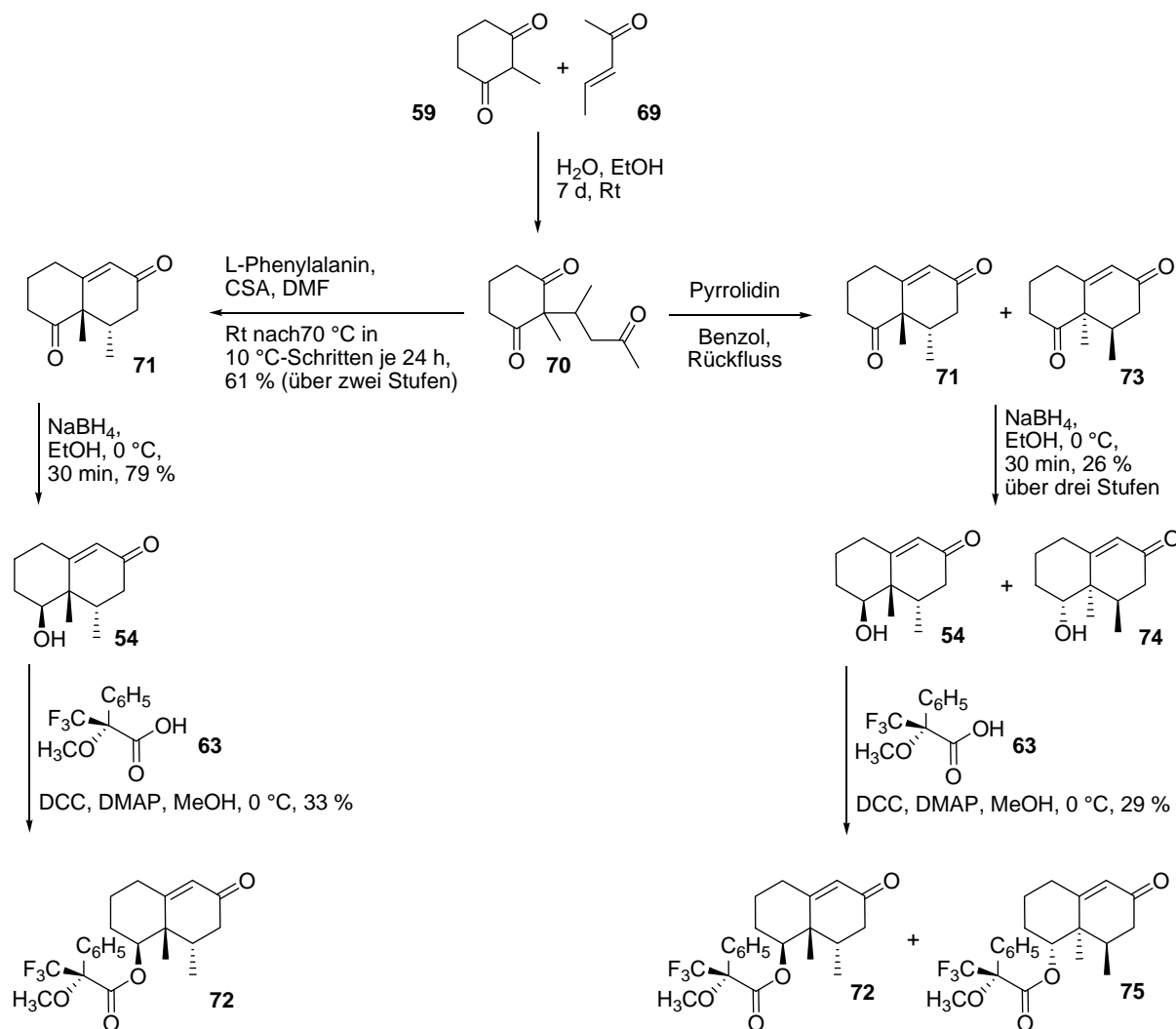


Schema 2: Synthese des Grundgerüst **53**.

4.1.2.3 Darstellung von Grundgerüst **54**

Die Synthese des Alkohols **54** wurde analog zur Synthese von Alkohol **52** durchgeführt. Dabei konnte ausgehend von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**59**) und Pent-3-en-2-on (**69**) **54** in 61 % Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 96 % erhalten.

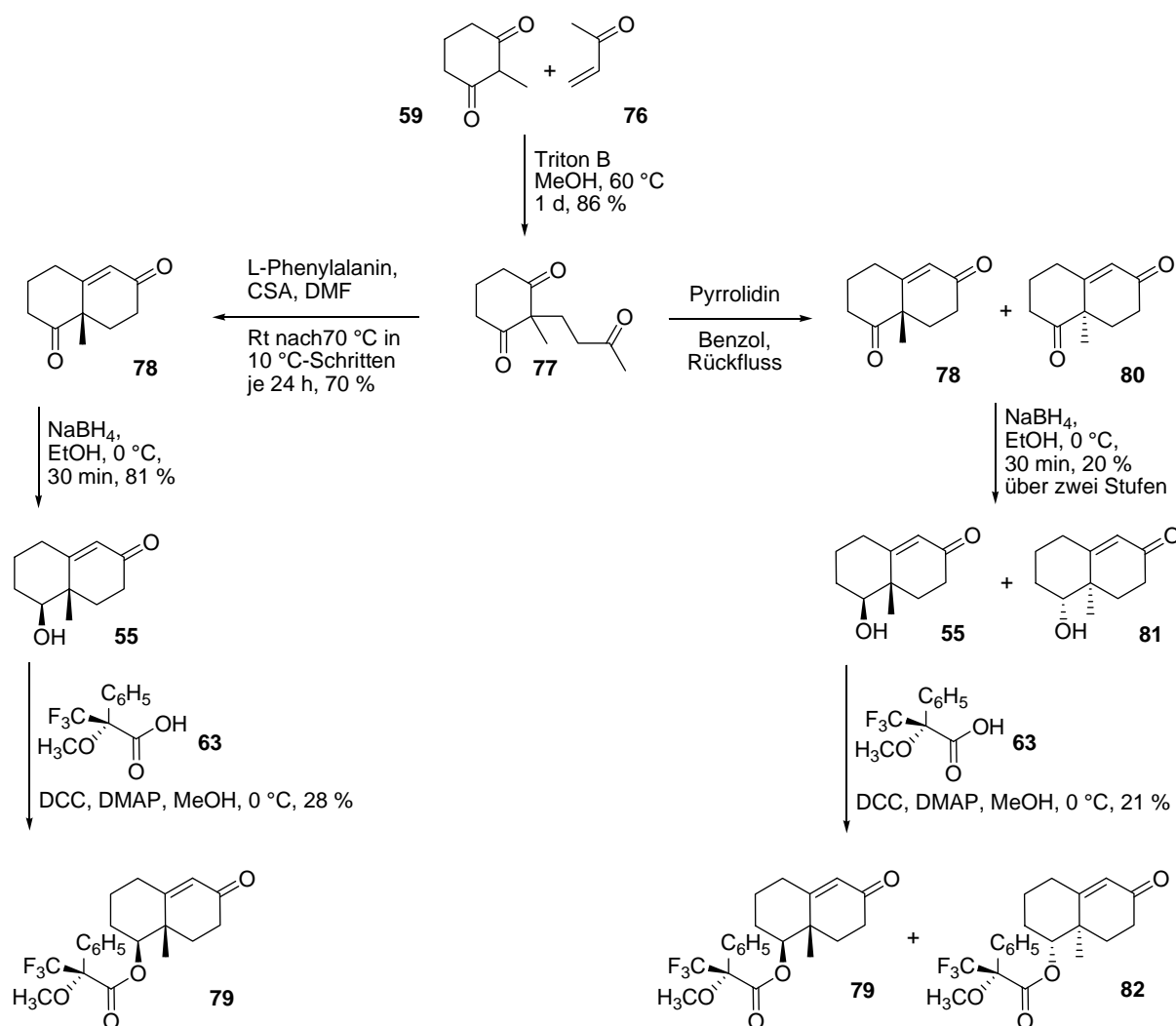
4. Spezieller Teil



Schema 3: Synthese des Grundgerüst **54**.

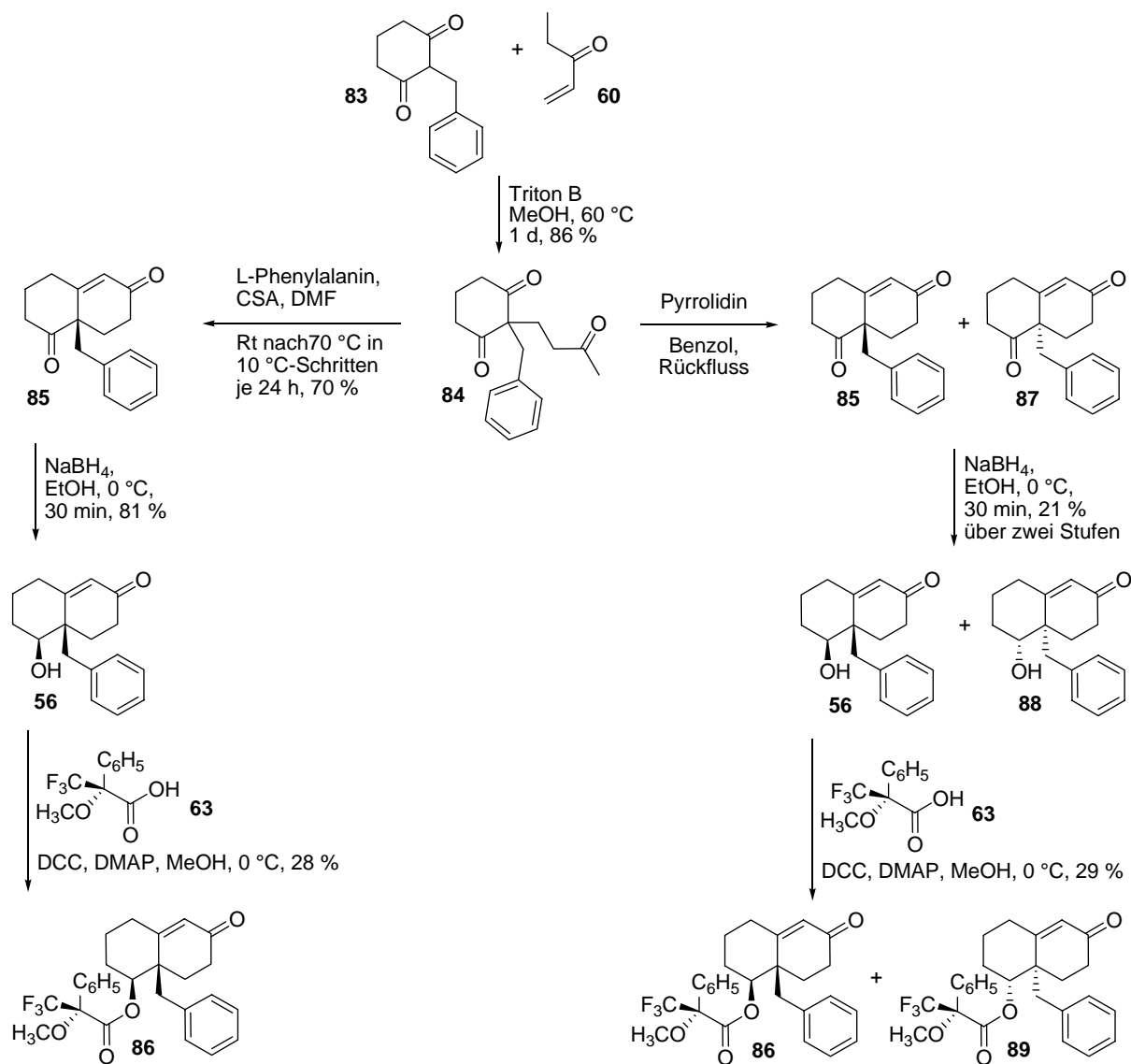
4.1.2.4 Darstellung von Grundgerüst **55**

Zur Synthese des Alkohols **55** wurde zuerst eine Michael-Reaktion ausgehend von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**59**) und But-3-en-2-on (**76**) mit Triton B als Base durchgeführt. Durch den Zusatz von Triton B fand die nachfolgende, unter diesen Bedingungen nicht enantio-selektiv verlaufende Aldolreaktion bereits teilweise statt, das entstehende Dion (**71**) konnte allerdings säulenchromatographisch vom Triketon (**77**) abgetrennt werden. Die Ausbeute an **77** war mit 86 % unter diesen basischen Bedingungen 15 % besser, als unter neutralen Bedingungen (Schema 4). Die anschließende Aldolreaktion gelang mit L-Phenylalanin als chiraalem Hilfsreagenz mit einer Ausbeute von 70 % und einem Enantiomerenüberschuss von 95 %. Reduktion und Bestimmung des Enantiomerenüberschuss wurden analog zu der bei Alkohol **52** beschriebenen Prozedur ausgeführt.

Schema 4: Synthese des Grundgerüst **55**.

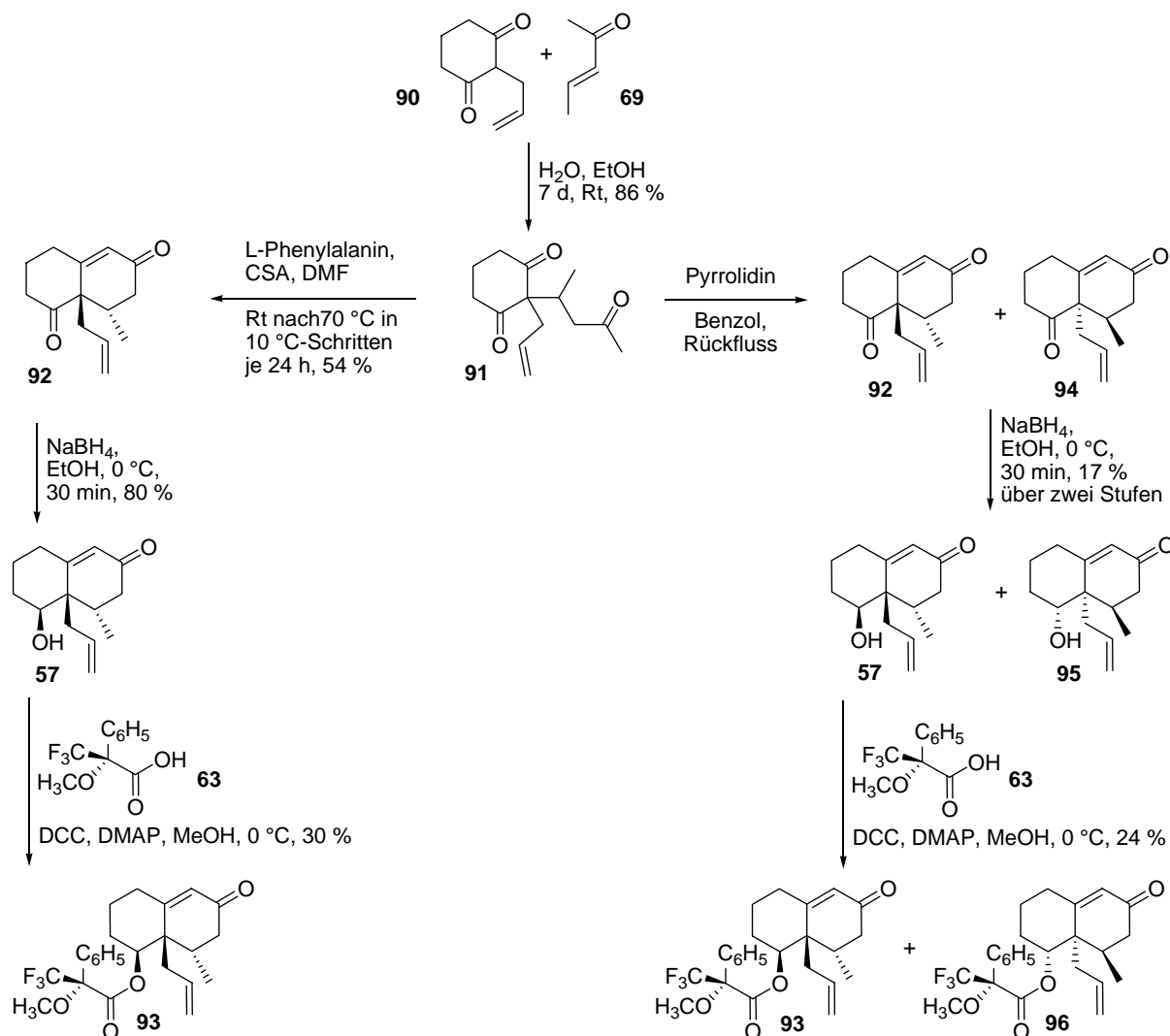
4.1.2.5 Darstellung von Grundgerüst **56**

Die Synthese des Alkohols **56** wurde analog zur Synthese von Alkohol **55** durchgeführt. Dabei konnte ausgehend vom literaturbekannten 2-Benzyl-1,3-cyclohexandion (**83**)^[116] und Pent-1-en-3-on (**60**) **56** in 60 % Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 98 % erhalten. Die schneller verlaufende, basenkatalysierte Michael-Reaktion führt in diesem Fall mit 80 % zu einer um 12 % höheren Ausbeute an **84**.

Schema 5: Synthese des Grundgerüst **56**.

4.1.2.6 Darstellung von Grundgerüst **57**

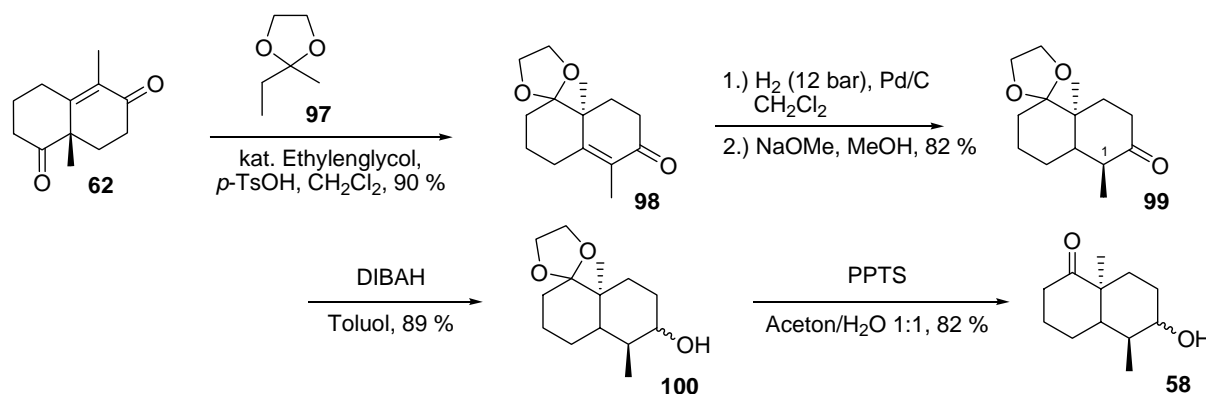
Die Synthese des Alkohols **57** wurde analog zur Synthese von Alkohol **52** durchgeführt. Dabei konnte **57** ausgehend vom literaturbekannten 2-Allyl-1,3-cyclohexandion (**90**)^[117] und Pent-3-en-2-on (**69**) in 54 % Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 95 % erhalten werden. Die neutrale Michael-Reaktion führt in diesem Fall mit 86 % zu einer um 14 % höheren Ausbeute an **91**.

Schema 6: Synthese des Grundgerüst **57**.

4.1.2.7 Darstellung von Grundgerüst **58**

Zur Synthese des Alkohols **58** aus **304** wurde zuerst die Ketogruppe an C-5 regioselektiv durch Umketalisierung mit 2-Ethyl-2-methyl-1,3-dioxolan als Ketal geschützt (Schema 7). Bei dieser milden Methode wurde nur die nucleophilere Ketofunktion angegriffen, während bei der Ketalisierung mit Ethylenglycol auch die zweifach ketalisierte Verbindung gebildet wurde.^[118] Es erwies sich als günstig diese Reaktion in einer 1:1 Mischung aus 2-Ethyl-2-methyl-1,3-dioxolan und Dichlormethan mit katalytischen Mengen *p*-TsOH und Ethylenglycol durchzuführen.^[119] Die Umsetzung in 2-Ethyl-2-methyl-1,3-dioxolan/Ethylenglycol (1.5:1) führte sowohl mit Camphersulfonsäure, *p*-TsOH als auch mit dem sauren Ionentauscher Amberlyst 15 zu deutlich schlechteren Umsätzen. Die nachfolgende

Hydrierung der Doppelbindung mit Wasserstoff und Pd/C erwies sich als unerwartet schwierig. Erst bei 12 bar Wasserstoffdruck, 65 °C und nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen konnte kein Ausgangsmaterial mehr detektiert werden. Bei der Hydrierung bildet sich das cis-Produkt als schwer zu trennendes Gemisch der C-1-Epimere. Durch die anschließende Epimerisierung mit Natriummethanolat wurde jedoch das thermodynamisch stabilere Epimer **342** erhalten (Schema 7).



Schema 7: Synthese des Grundgerüst **58**.

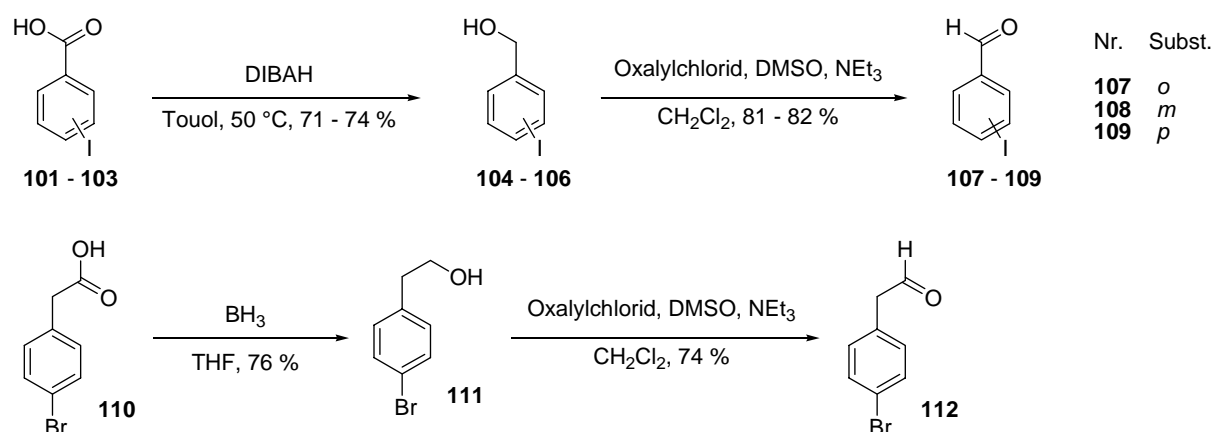
Die Reduktion zum Alkohol **343** gelang mit Diisobutylaluminiumhydrid in 89 % Ausbeute, während mit Natriumborhydrid auch durch einen Zusatz an Cer(III)chlorid und mit Lithiumborhydrid noch Spuren an Ausgangsmaterial detektiert werden konnten. Die Reduktion mit DIBALH lieferte ein 1:1-Gemisch der beiden diastereomeren Alkohole.^[109] Die quantitative säulenchromatographische Trennung gelang nicht, weswegen das Gemisch weiter umgesetzt wurde. Die Entschützung der Ketofunktion mit Pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) (PPTS) in einer 1:1 Mischung von Aceton und Wasser erfolgte mit 82 % Ausbeute und lieferte damit den Alkohol **58** über 4 Stufen ausgehend von **304** mit 54 % Ausbeute als Diastereomerengemisch (Schema 7).

4.1.3 Darstellung der nicht kommerziell erhältlichen Aldehyde für die Bibliothek-synthese

Für die Reaktionen zur Variation der Seitenketten der Dekaline an fester Phase wurden einige weitere, nicht kommerziell erhältliche, Bausteine benötigt. Zuerst wurden *o*-, *m*- und *p*-Iod-substituierte Benzaldehyde dargestellt. Hierzu werden zuerst die entsprechenden Säuren (**101** - **103**) zu den Alkoholen (**104** - **106**) reduziert und anschließend mittels Swern-Oxidation zu

4. Spezieller Teil

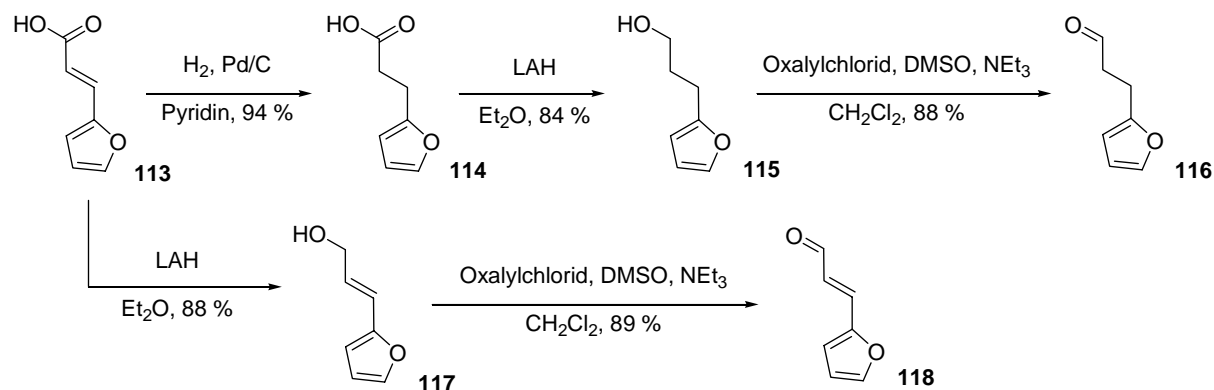
den Aldehyden (**107 - 109**) oxidiert. Bei der Reduktion erwies sich Diisobutylaluminiumhydrid als das am besten geeignete Reagenz. Mit Lithiumaluminiumhydrid und Boran in THF wurden niedrigere Ausbeuten erzielt. Die direkte Reduktion der Säuren zu den Aldehyden gelingt nicht. Ein alternativer Syntheseweg verlief über die Veresterung der Säuren und anschließende Reduktion zu den Aldehyden, wobei hier wesentlich niedrigere Ausbeuten erzielt wurden. *p*-Brombenzaldehyd (**355**) wurde durch Reduktion der Säure (**110**) mit Boran und anschließende Swern-Oxidation in 56 % über zwei Stufen dargestellt.



Schema 8: Darstellung der Brom- und Iod-funktionalisierten Benzaldehyde.

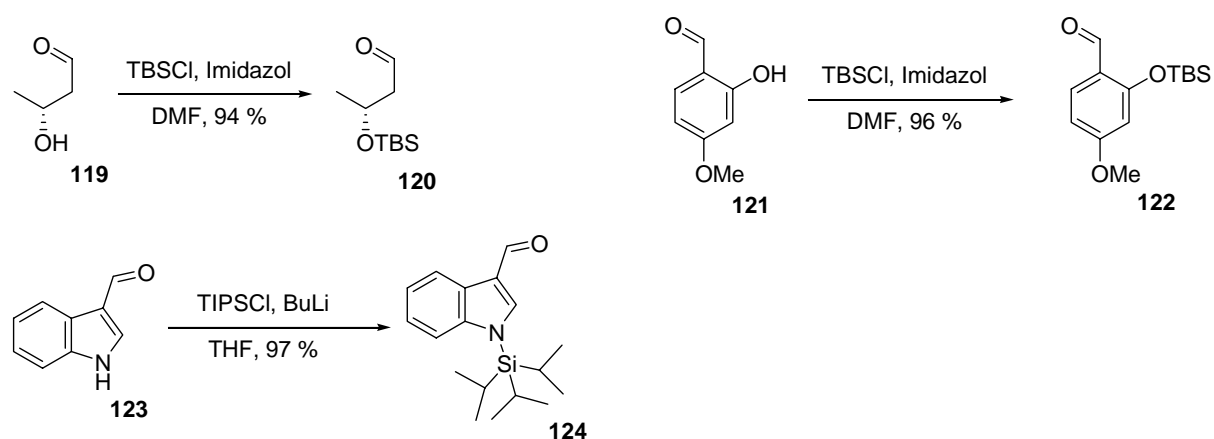
Die beiden Furanderivate **116** und **118** ließen sich aus (*E*)-3-(Furan-2-yl)acrylsäure (**113**) herstellen. Um **116** zu synthetisieren wurde zuerst die Doppelbindung der Acrylsäure **113** mit Wasserstoff und Pd/C als Katalysator hydriert. Die Säure wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **115** reduziert und anschließend zum Aldehyd **116** oxidiert. Diese Reaktionssequenz lieferte das Furanderivat **116** in 69 % Ausbeute über drei Stufen. Mittels der alternativen Sequenz über Hydrierung, Veresterung der Säure **114** und Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd **116** erhält man diesen in 54 % über drei Stufen. Durch Reduktion der Säure **113** zum Alkohol **117** und anschließende Swern-Oxidation wird der ungesättigte Aldehyd **118** in 78 % über zwei Stufen erhalten. Die Doppelbindung wird dabei - im Gegensatz zu der Doppelbindung in verschiedenen Zimtsäuren^[120] - durch das Lithiumaluminiumhydrid nicht reduziert.

4. Spezieller Teil



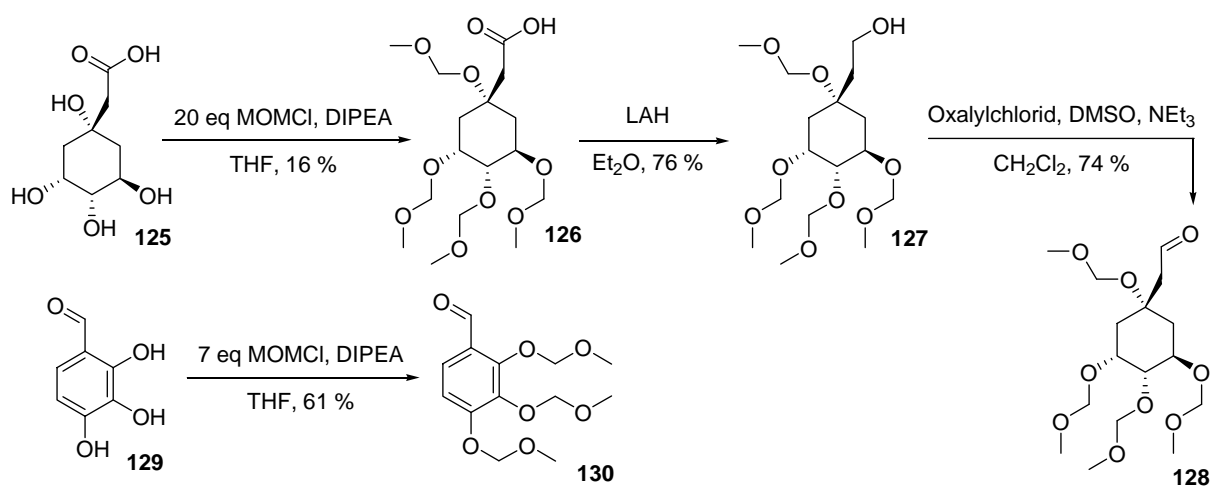
Schema 9: Darstellung der Furanderivate **116** und **118**.

Um Hydroxyfunktionen in die Seitenketten der Dekalinderivate einzuführen mussten diese in den entsprechenden Aldehyden aufgrund der anschließenden Aldolreaktion geschützt werden. Hierzu wurde die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBDMS) verwendet, da diese mit allen Bedingungen der geplanten Reaktionssequenz kompatibel war und sich leicht mit Fluorid-Ionen wieder entfernen ließ. Die freie Hydroxyfunktion des (*R*)-3-Hydroxybutanal (**119**) wurde daher mit TBDMS-Cl und Imidazol als Base in 94 % Ausbeute geschützt. 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**121**) wurde analog in den TBDMS-geschützten Aldehyd **122** überführt. Auch der Indolcarbaldehyd **123** wurde mit einer Silylschutzgruppe versehen. Die N-Si-Bindung ist allerdings hydrolyseempfindlicher als die O-Si-Bindung, weshalb hier die stabilere Triisopropylsilyl-Schutzgruppe (TIPS) verwendet wurde (Schema 10).



Schema 10: Aldehyde mit silylgeschützten Hydroxy- und Aminfunktionalitäten.

D(-)-Chinasäure (**125**) und 2,3,4-Trihydroxybenzaldehyd (**129**) lassen sich mit der sterisch anspruchsvollen TBDMS-Gruppe nicht schützen. Hier wurde stattdessen die Methoxymethyl-Schutzgruppe (MOM) verwendet. Chlormethylmethylether wurde nach [121] selbst dargestellt und frisch destilliert eingesetzt. Die Schützung von 2,3,4-Trihydroxybenzaldehyd (**129**) verlief glatt, während D(-)-Chinasäure (**125**) nur mit 16 % Ausbeute in die vierfach-MOM-geschützte Säure (**126**) überführt werden konnte. Dies lag möglicherweise an der schlechten Zugänglichkeit der freien Hydroxyfunktionen, denn es wurde außerdem 44 % dreifach-MOM-geschütztes Derivat erhalten. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und die anschließende Swern-Oxidation zum Aldehyd **128** verliefen mit 56 % über zwei Stufen (Schema 11).



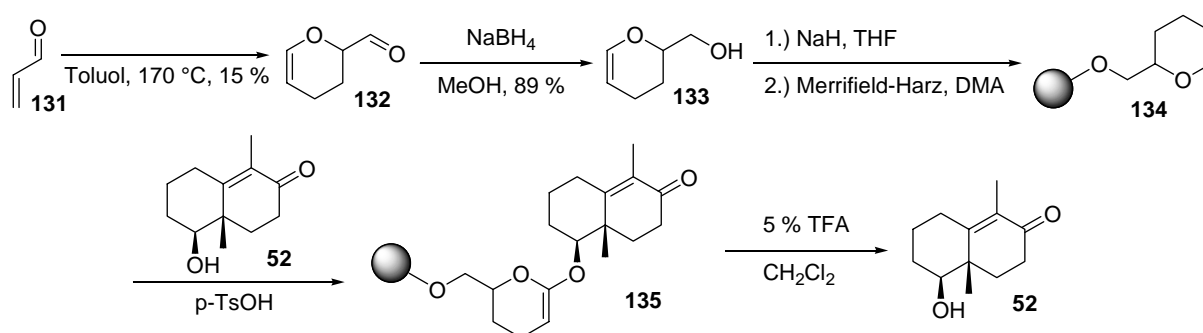
Schema 11: Aldehyde mit MOM-geschützten Hydroxy-Funktionen.

4.1.4 Festphasenunterstützte Synthese der Dekalinderivate

Nachdem die notwendigen Bausteine zur Herstellung der Dekaline synthetisiert waren, sollte die kombinatorische Synthese der Derivate vorgenommen werden. Das volle Potential der kombinatorischen Chemie konnte durch Reaktionen an fester Phase am besten ausgeschöpft werden, da sich mit dieser Technik Substanzbibliotheken in einfacher Art und Weise herstellen lassen. Daher sollte auch in diesem Fall die Synthese der Dekaline an der festen Phase vorgenommen werden. Zur Durchführung der Bibliotheksynthese mussten die Reaktionsbedingungen möglichst genau auf die Anforderungen der verwendeten Bausteine abgestimmt werden. Die notwendige Reaktionsoptimierung zahlte sich allerdings schnell aus.

4.1.4.1 Herstellung von THP-funktionalisiertem Merrifield-Harz

Der Ellman-*Linker* besteht aus dem 2,3-Dihydro-4*H*-pyran-2-carbinol **133**, welches nach Williamson als Ether an ein Merrifield-Harz (Chlormethyl-modifiziertes Polystyrol) gebunden werden kann. Die Anknüpfung der Hydroxy-funktionalisierten Bausteine (**52-58**) an den Enoether **134** gelingt dann in Gegenwart von Säure, indem ein THP-Acetal gebildet wird. Da der Alkohol **133** sehr teuer ist, wurde er in zwei Stufen aus Acrolein **131** hergestellt. Es wurde das Dimere von Acrolein **132** in einer Diels-Alder-Reaktion durch Erhitzen des Monomeren in Gegenwart von Toluol in einem Autoklaven erhalten. Die Abtrennung von großen Mengen an polymerem Nebenprodukt gelang durch einfache Destillation. Mit Hilfe von Natriumborhydrid erfolgte dann die Reduktion zum Carbinol **133** in 89 % Ausbeute (Schema 12). Anschließend wurde der Alkohol **133** mit Natriumhydrid in THF deprotoniert und das so erzeugte Alkoholat mit dem Merrifield-Harz umgesetzt. Das mit dem *Linker* modifizierte Polymer **134** konnte nun in Gegenwart von *p*-TsOH mit dem Alkohol **52** unter Bildung des THP-Acetals **135** gekuppelt werden. Nach diesem Schritt wurde die Beladung des Polymers mit dem Dekalin **52** durch Abspaltung vom Harz mit 5 % TFA in Dichlormethan gravimetrisch bestimmt: Unter Annahme einer quantitativen Abspaltung betrug die Belegung 1.1 mmol/g, was einer Ausbeute von 65 % über drei Stufen entspricht. Das abgespaltene Produkt (**52**) erwies sich anhand des ¹H-NMR-Spektrums und des Drehwerts als mit dem eingesetzten Alkohol **52** identisch.



Schema 12: Herstellung von THP-funktionalisiertem Merrifield-Harz.

4.1.4.2 Optimierung der festphasenunterstützten Dekalinsynthese und kombinatorische Synthese der Dekalinderivate

Die festphasengebundenen Dekaline stellen das Startmaterial für eine Reihe von verschiedenen Reaktionen, wie Aldol-Addition, reduktive Aminierung der Carbonylfunktion, Wittig-Reaktion, Alkylierung und, wenn über die Aldol-Addition Arylbromide oder -iodide eingeführt wurden, Sonogashira-Reaktion und Aminierung der Bromide und Iodide. Diese Reaktionen bildeten die Basis um eine große Diversität in der zu synthetisierenden Bibliothek nicht nur über die verschiedenen Grundgerüste und Bausteine, sondern auch über verschiedene Reaktionen einzuführen.

Sämtliche Reaktionsoptimierungen erfolgten anfangs mit dem Alkohol **52** (Schema 12). Zuerst wurden sowohl die Beladung des polymeren Trägers, als auch die Abspaltung der Produkte näher untersucht, da ohne verlässliche Daten hierüber keine genauen Aussagen über alle anderen Reaktionen an der festen Phase getroffen werden konnten. Um einen optimalen Beladungsgrad zu erzielen, wurden die Anzahl der Alkoholäquivalente, die Dauer der Beladung, das Lösungsmittel und die Temperatur variiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass nach 3 h noch nicht der mit der gegebenen Anzahl Äquivalente mögliche maximale Beladungsgrad erreicht wird. Bei Beladung über 2 d konnte keine Verbesserung gegenüber der Beladung über Nacht festgestellt werden, weshalb bei dieser Reaktionsdauer beladen wurde. Bei der Variation des Lösungsmittels (Dichlormethan, THF, Toluol) konnte Dichlormethan als geeignetes Solvens etabliert werden. In diesem Lösungsmittel konnte keine Verbesserung der Beladung durch Erhitzen unter Rückfluss, oder Kühlen auf 0 °C erreicht werden, bei 0°C war der Beladungsgrad sogar etwas geringer. Die eingesetzte Anzahl der Alkoholäquivalente hat einen großen Einfluss auf den Beladungsgrad. Mit 3.5 Äq konnte ein Beladungsgrad von 0.97 mmol/g erreicht werden, der sich auf 1.10 mmol/g steigern lies, wenn 5.0 Äq eingesetzt wurden. Mit 10.0 Äq konnte zwar ein nochmals verbesserter Beladungsgrad von 1.19 mmol/g erreicht werden, da der Alkohol aber zuvor über mehrere Stufen synthetisiert werden muss, erschien der Einsatz von 5.0 Äq als sinnvoll (Abbildung 20). Eine zweifache Beladung mit jeweils 2.5 Äq Alkohol ergab einen Beladungsgrad von 1.14 mmol/g, was gemessen am höheren Aufwand keine wesentliche Verbesserung gegenüber der einmaligen Beladung mit 5.0 Äq darstellt.

Um weitere Erkenntnisse zur Abspaltung von der festen Phase zu erhalten wurde der prozentuale Anteil an Trifluoressigsäure in Dichlormethan variiert. Hierbei konnte festgestellt

4. Spezieller Teil

werden, dass bereits mit 5 %iger Trifluoressigsäure-Lösung vollständige Abspaltung erreicht wurde. Eine Verwendung von 10 %iger oder 50 %iger Trifluoressigsäure-Lösung ergab im Rahmen der Genauigkeit der Messung das gleiche Ergebnis (Abbildung 20). Um sicher zu stellen, dass die Reaktionsprodukte immer vollständig abgespalten wurden, wurde im Folgenden 10 %ige Trifluoressigsäure-Lösung eingesetzt. Die Abspaltung ist dabei bereits nach 10 min quantitativ.

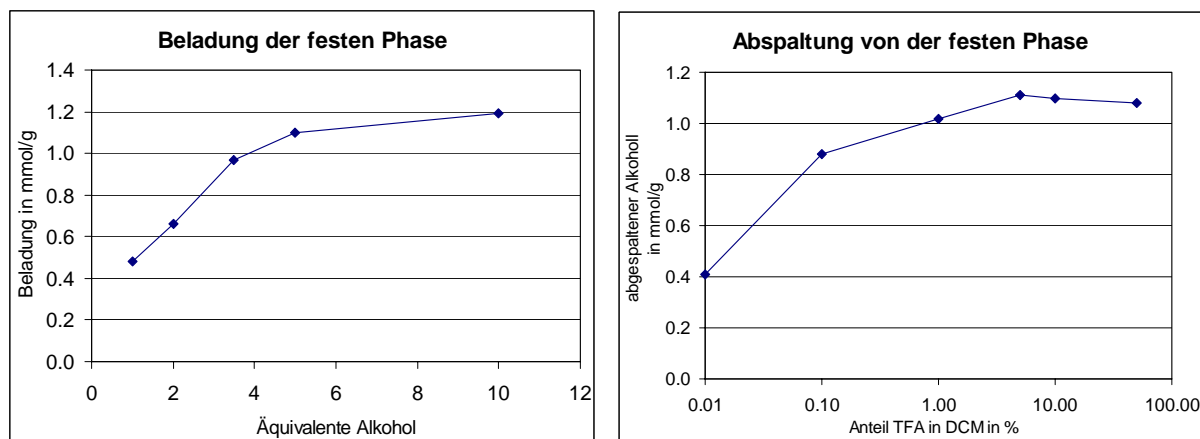


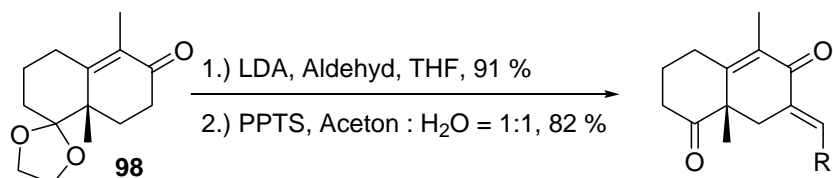
Abbildung 20: Bestimmung der optimalen Bedingungen zur Beladung und Abspaltung der festen Phase.

Die ersten synthetisierten Dekalinderivate wurden komplett in Lösung dargestellt. Die Synthesen in Lösung dienten zum einen als Modellreaktionen für die spätere Synthese an der festen Phase. Erst nach erfolgreicher Durchführung in Lösung wurden die Reaktionen auf die feste Phase übertragen. Zum anderen wurde die Lösungssynthese aber auch zum gezielten Aufbau einzelner Dekalinderivate genutzt. Geplant war dabei an verschiedenen Positionen unterschiedliche Seitenketten einzuführen.

Als zentrale Reaktion zur Einführung der Seitenketten an der C-3-Position wurde die Aldolkondensation gewählt, da hierfür eine große Anzahl an Aldehyden kommerziell erhältlich oder einfach herzustellen waren. Zur Aldol-Addition wird Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base verwendet, da hiermit nachweislich - durch Quenchen des Enolats mit D_2O - vollständige Enolisierung festgestellt wurde und das von der festen Phase abgespaltene Produkt kein Ausgangsmaterial enthielt. Die Optimierung der Reaktion in Lösung ging von Dekalin **98** und 4-Iodbenzaldehyd (**107**) aus. Hiermit gelang die Aldolkondensation mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base regioselektiv in 91 % Ausbeute. Mit 3-Iodbenzaldehyd (**108**)

4. Spezieller Teil

und Furan-2-carbaldehyd (**136**) konnte die Aldolkondensation ebenfalls in hohen Ausbeuten durchgeführt werden, während mit 2,4,6-Trimethoxybenzaldehyd (**137**) nach Abspaltung der Acetalschutzgruppe nur eine Ausbeute von 61 % erreicht wurde, was wahrscheinlich auf die sterische Hinderung der Aldehydfunktion durch die beiden benachbarten Methoxy-Substituenten zurückzuführen ist (Schema 13).



Nr.	138	139	140	141
R =				
Ausbeute	91 %	90 %	77 %	61 %

Schema 13: Aldolreaktionen zur Einführung von Seitenketten in Dekalin **98**.

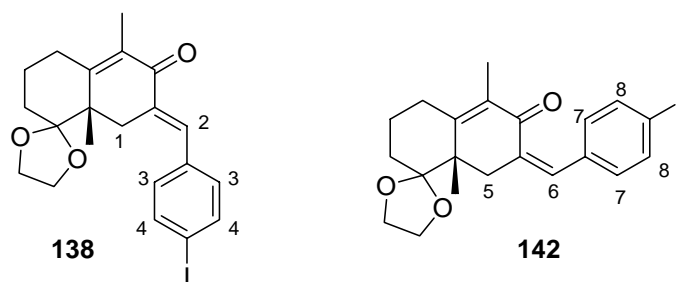


Abbildung 21: Die beiden möglichen Produkte der Aldol-Kondensation.

Die Konfiguration der neu entstandenen Doppelbindung wurde mittels NOE-NMR-Spektroskopie bestimmt:

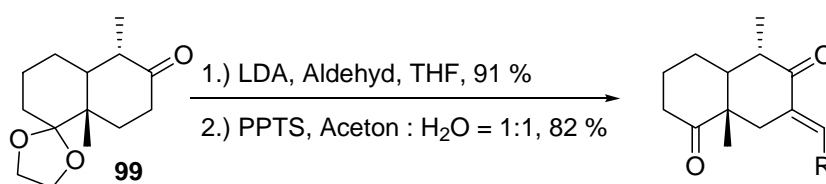
- 1.) Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz des Protons an 2 ($\delta = 7.41$): Resonanz ausschließlich bei $\delta = 7.01$, was den Protonen an 3 entspricht (Abbildung 21).
- 2.) Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz der Protonen an 3 ($\delta = 7.01$): Resonanz bei $\delta = 2.76$ (Proton an 1), 7.41 (Proton an 2) und 7.60 (Proton an 4).

4. Spezieller Teil

3.) Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz des Protons an 6 ($\delta = 6.36$): Resonanz bei $\delta = 2.21$ (Protonen an 5) und 7.11 (Protonen an 7).

Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums und Vergleich der Integrationswerte der Protonen an 2 und 6, bzw. an 3 und 7 führt zu einem *E/Z*-Verhältnis $\geq 16:1$.

Dekalin **99** wurde ebenfalls via Aldolkondensation funktionalisiert. Hierbei wurde mit 4-Iodbenzaldehyd (**107**) und LDA als Base regioselektiv das Dekalin **143** in 91 % Ausbeute erhalten (Schema 14).



Nr.	143	144	145	146
R =				
Ausbeute	91 %	68 %	71 %*	60 %

* über drei Stufen

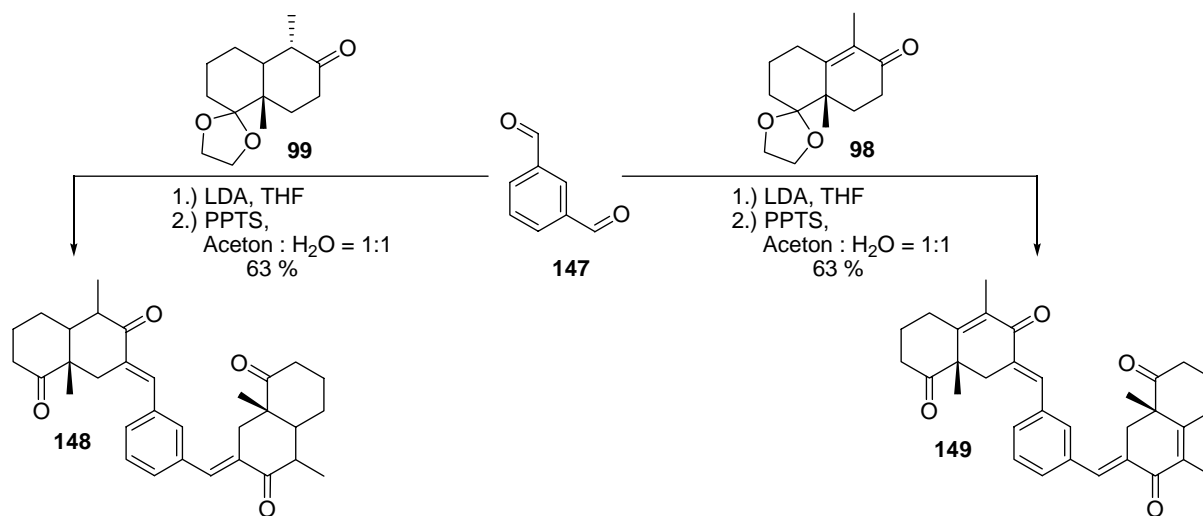
Schema 14: Aldolreaktionen zur Einführung von Seitenketten in Dekalin **99**.

Auch in diesem Fall liegt das durch NOE-NMR-Spektroskopie bestimmte *E/Z*-Verhältnis bei mindestens 14:1. Die Reaktionssequenz aus Aldolkondensation mit dem dreifach-MOM-geschützten Aldehyd **130** und Abspaltung der Schutzgruppen ergab **144** in 68 % Ausbeute. Kupplung von TBDMS-geschütztem (*R*)-3-Hydroxybutanal (**120**) und Abspaltung der Schutzgruppen liefert Derivat **145** in 71 % Ausbeute. Mit 2,4,6-Trimethoxybenzaldehyd (**142**) wurde auch bei diesem Dekalin nur eine Ausbeute von 60 % erreicht, was wahrscheinlich auf sterische Hinderung zurückzuführen ist (Schema 14).

Durch die zweifache Aldolkondensation von **99** oder **98** an *iso*-Phthalaldehyd (**147**) erhält man nach anschließender Entschützung der Acetale die aromatisch verbrückten Doppel-

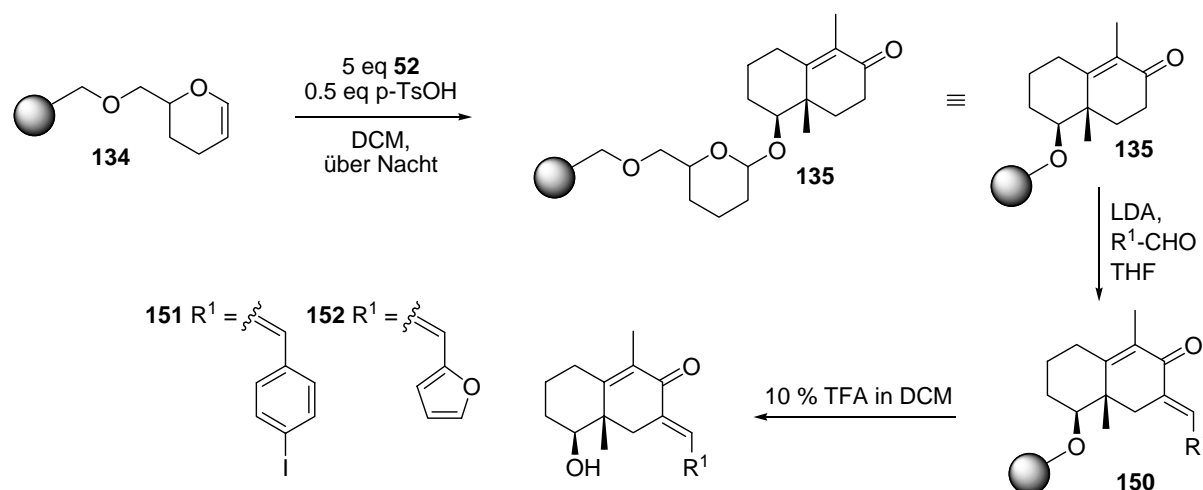
4. Spezieller Teil

Dekaline **148** und **149** in jeweils 63 % Ausbeute bezogen auf den eingesetzten *iso*-Phthalaldehyd (**147**, Schema 15).



Schema 15: Synthese der aromatisch verbrückten Dekaline **148** und **149**.

Die Optimierung der Aldolkondensation an der festen Phase (Schema 16) geht von Dekalin **52** aus.



Schema 16: Optimierung von Beladung, Aldol-Kondensation und Abspaltung.

Bevor die Base zum gequollenen Harz zugegeben wird ist es wichtig, vorhandene Wasserspuren durch dreimaliges Waschen mit THF und anschließendem Trocknen im Hochvakuum zu eliminieren, da diese die Base quenchen und somit die Ausbeute verringern.

4. Spezieller Teil

Durch die Verwendung von 9 Äq LDA und 12 Äq Aldehyd konnte nach Abspaltung kein Ausgangsmaterial mehr detektiert werden, bei Verwendung von 4.5 Äq LDA sowie 6 Äq Aldehyd war dies noch in geringem Umfang der Fall (Tabelle 2). Zur Bibliotheksynthese wurden die in Abbildung 22 gezeigten Aldehyde verwendet.

Nr.	Prod.	eq LDA	eq Aldehyd	T	LM	Ausbeute*	E:Z =
1	151	2	3	Rt	THF	21 %	-
2	151	2	3	40 °C	THF	17 %	-
3	151	4.5	6	Rt	THF	63 %	-
4	151	4.5	12	Rt	THF	61 %	-
5	151	9	12	Rt	THF	75 %	≥16:1
6	151	9	12	40 °C	THF	64 %	-
7	151	20	50	Rt	THF	62 %	-
8	151	9	12	Rt	DCM	34 %	-
9	151	9	12	Rt	Et ₂ O	42 %	-
10	152	9	12	Rt	THF	72 %	-

*Ausbeute nach Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 2: Optimierung der Aldol-Addition.

4. Spezieller Teil

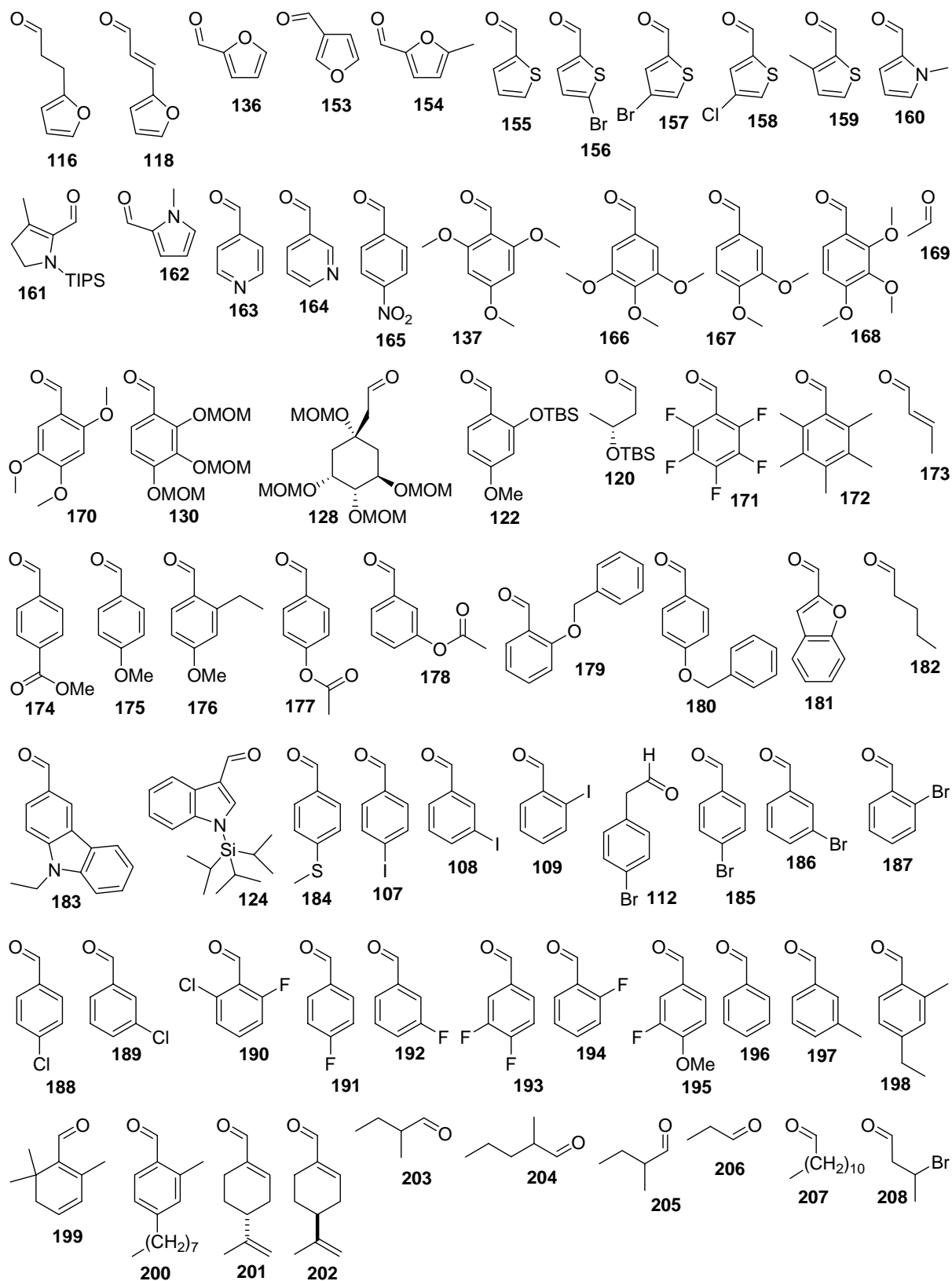
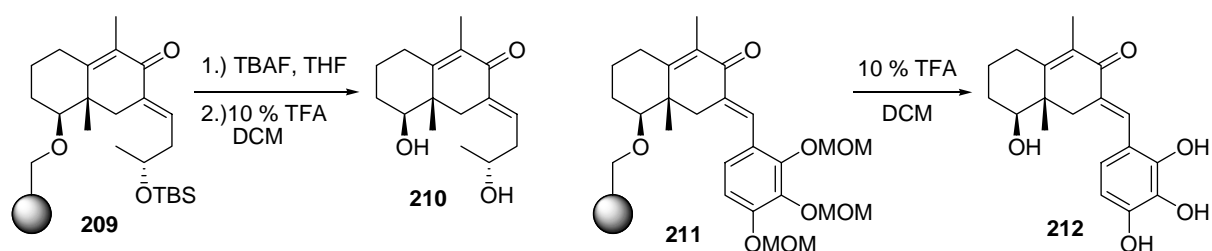


Abbildung 22: Aldehyde, die mit festphasengebundenen Dekalinen umgesetzt wurden.

4. Spezieller Teil

Durch Aldolkondensation wurden teilweise Aldehyde eingeführt, die noch eine geschützte Hydroxyfunktion in ihrer Seitenkette hatten. Dabei kamen sowohl die MOM-Schutzgruppe, als auch die TBDMS-, bzw. TIPS-Schutzgruppe zum Einsatz. Die Silylschutzgruppen wurden noch an der festen Phase abgespalten (Schema 17), was gegenüber der späteren Abspaltung in Lösung die Aufarbeitung erleichtert. Die Entschützung gelang dabei mit 5 Äq Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat (TBAF) in THF über Nacht ohne Probleme. Sowohl die Verwendung von nur 2 Äq TBAF, als auch eine kürzere Reaktionszeit von 3 h führten nicht zur quantitativen Abspaltung der Silylschutzgruppen.

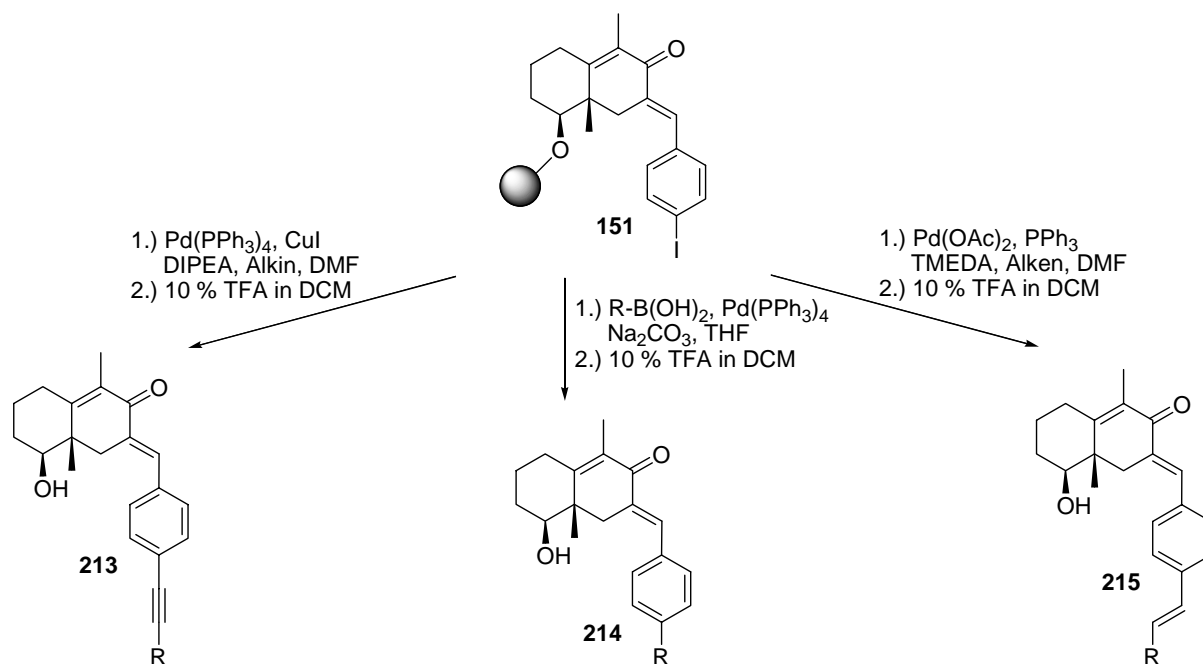


Schema 17: Schutzgruppenabspaltungen.

Von der MOM-Schutzgruppe ist bekannt, dass sie bei einer Konzentration von 3 % TFA in Dichlormethan noch nicht abgespalten wird.^[122] Bei der Abspaltung des Alkohols von der festen Phase mit 10 % TFA in Dichlormethan wurde die Schutzgruppe gleichzeitig quantitativ abgespalten, so dass sich hier eine separate Entschützung erübrigt.

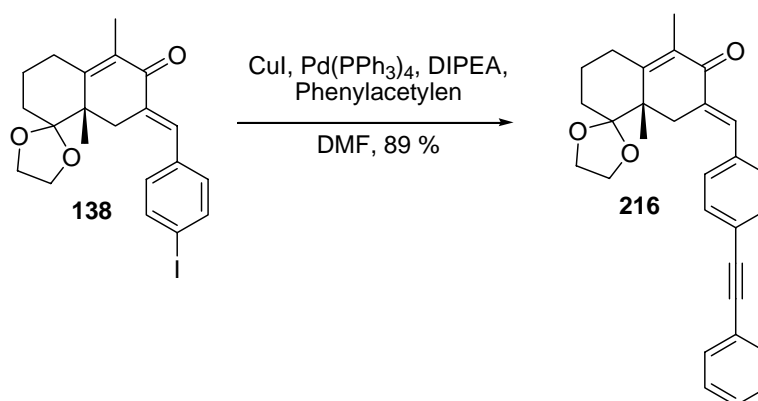
Die durch die Aldolkondensation eingeführten Arylbromide und -iodide (**151**) können durch eine Reihe von palladium-katalysierten Reaktionen, wie z.B. Sonogashira-, Heck- und Suzuki-Reaktion weiter umgesetzt werden (Schema 18).

4. Spezieller Teil



Schema 18: Pd-katalysierte Funktionalisierungen.

Als erste Funktionalisierung wurde Iodid **138** durch eine Sonogashira-Reaktion weiter derivatisiert. Hierbei erfolgt mit einer Kombination von Pd(PPh₃)₄ und einem Kupfer(I)-Salz die Kupplung von terminalen Alkinen mit den entsprechenden Arylhalogeniden.^[123] Der Mechanismus verläuft über die oxidative Addition des Halogenids, Transmetallierung des *in situ* erzeugten Kupferorganyls, Isomerisierung und reduktive Eliminierung zum Endprodukt.^[124] Hier wurde Phenylacetylen als Alkinquelle verwendet, wodurch sich das Alkin **216** bildet (Schema 19).



Schema 19: Sonogashira-Reaktion mit Phenylacetylen.

4. Spezieller Teil

Aufgrund der vielversprechenden Resultate wurde die Sonogashira-Reaktion auch auf die feste Phase übertragen. Als beste Reaktionsbedingung zur Herstellung der Alkine **213** erwies sich die Verwendung von 1.0 Äq CuI, 0.5 Äq Pd(PPh₃)₄, 20 Äq Diisopropylethylamin, 15 Äq des entsprechenden terminalen Alkins, DMF als Lösungsmittel und eine Reaktionstemperatur von 90 °C (Tabelle 3). 0.5 Äq Pd(PPh₃)₄ wurden wahrscheinlich benötigt, da noch vorhandene Sauerstoff- oder Wasserspuren den Katalysator deaktivierten. Der große Überschuss an Base und Alkin war notwendig, um die Reaktion vollständig ablaufen zu lassen: Bei Verwendung geringerer Mengen konnten Spuren vom Ausgangsstoff detektiert werden. Für die Synthese der Bibliothek wurden die in Abbildung 23 gezeigten terminalen Alkine verwendet.

Nr.	eq CuI	eq Pd(PPh ₃) ₄	eq DIPEA	eq Alkin	LM	T	Ausbeute*
1	0.1	0.1	1.0	1.5	DMF	70 °C	0 %
2	0.5	0.25	2.0	3.0	DMF	70 °C	7 %
3	0.5	0.25	2.0	3.0	DCM	Rückfluss	0 %
4	0.5	0.25	2.0	3.0	THF	Rückfluss	0 %
5	0.5	0.25	2.0	3.0	DMF	90 °C	16 %
6	0.5	0.25	2.0	3.0	DMF	110 °C	5 %
7	0.5	0.5	2.0	3.0	DMF	90 °C	44 %
8	0.5	0.5	5.0	3.0	DMF	90 °C	50 %
9	0.5	0.5	5.0	10.0	DMF	90 °C	54 %
10	1.0	0.5	20	15	DMF	90 °C	61 %

*Ausbeute nach Aldoladdition, Sonogashira-Reaktion und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 3: Optimierung der Sonogashira-Reaktion.

4. Spezieller Teil

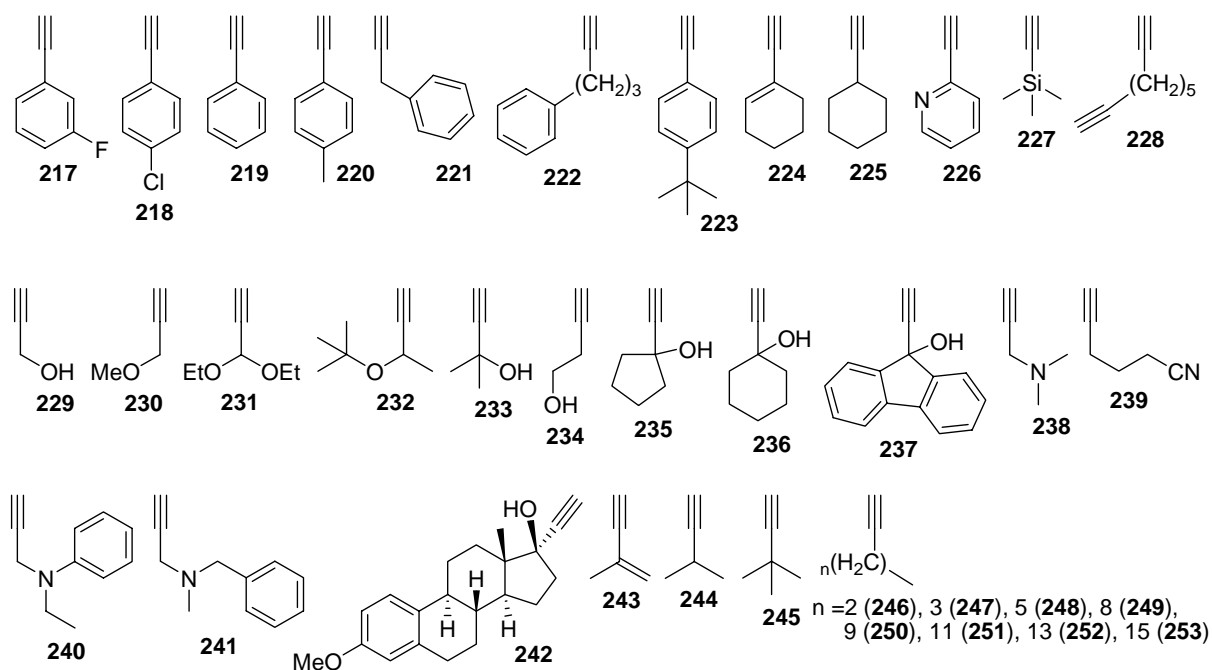
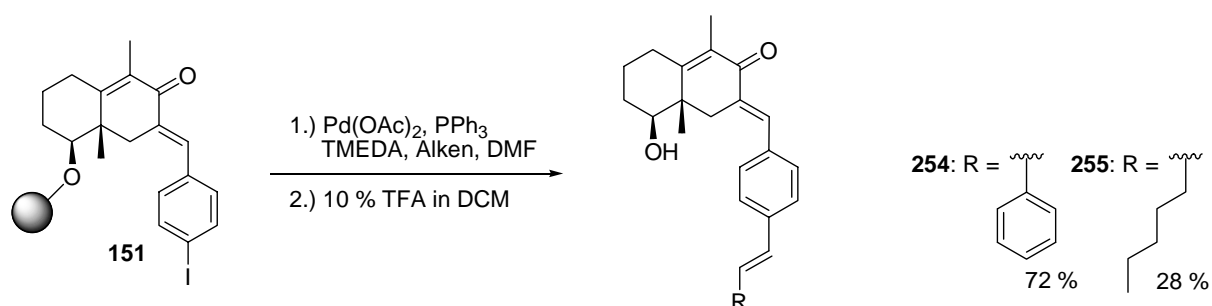


Abbildung 23: Alkine für die Sonogashira-Reaktion an fester Phase.

Nach den erfolgreichen Sonogashira-Kupplungen sollte eine Reihe von Heck-Reaktionen durchgeführt werden.^[125] Diese wurden direkt an der festen Phase getestet und optimiert (Schema 20). Hierbei wird zuerst das $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ durch das Triphenylphosphin zu $\text{Pd}(0)$ reduziert. Das Iodid addiert oxidativ an das Pd, das Olefin wird komplexiert und die anschließende Insertion des Arylsubstituenten führt zur Ausbildung einer neuen σ -Bindung. Nach der β -Hydrid-Eliminierung folgt die Abspaltung des Produktes. Das in der Reaktion vorhandene TMEDA entfernt in einer reduktiven Eliminierung HI vom Pd, wodurch der Katalysator wieder regeneriert wird.



Schema 20: Heck-Reaktion an der festen Phase.

4. Spezieller Teil

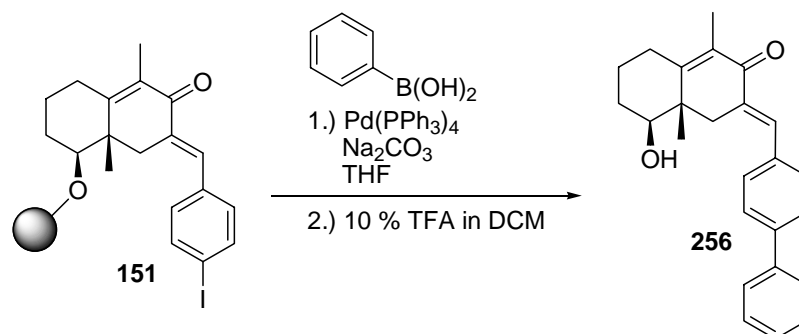
Mit dem aktivierten Alken Styrol wurde das gewünschte trans-konfigurierte Produkt **254** in guter Ausbeute (72 %) erhalten, während mit einem nichtaktivierten Alken wie 1-Hexen die Ausbeute an **255** trotz Optimierung der Reaktionsbedingungen auf 28 % fiel (Tabelle 4), was wahrscheinlich auf die geringe Reaktivität des Olefins zurückzuführen ist. Für die Bibliothekssynthese wurden nur die beiden bereits getesteten Alkene eingesetzt.

Nr.	eq PdOAc	eq Olefin	Olefin	eq Base, Base	LM	T	Ausbeute*
1	0.1	2.5	1-Hexen	1.5, Et ₃ N	DMF	70 °C	17 %
2	0.2	5	1-Hexen	1.5, Et ₃ N	DMF	70 °C	22 %
3	0.5	5	1-Hexen	1.5, Et ₃ N	DMF	70 °C	22 %
4	0.2	5	1-Hexen	1.5, Et ₃ N	DMF	90 °C	16 %
5	0.2	5	1-Hexen	1.5, Et ₃ N	DMF	50 °C	9 %
6	0.2	5	1-Hexen	1.5, Et ₃ N	THF	Rückfluss	0 %
7	0.2	5	1-Hexen	3.0, Et ₃ N	DMF	70 °C	20 %
8	0.2	5	1-Hexen	1.5, TMEDA	DMF	70 °C	28 %
9	0.2	5	Styrol	1.5, TMEDA	DMF	70 °C	72 %

*Ausbeute nach Aldoladdition, Heck-Reaktion und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 4: Optimierung der Heck-Reaktion.

Eine dritte große Gruppe an Pd-katalysierten Reaktionen stellt die Suzuki-Kupplung dar.^[126] Dabei werden Boronsäuren mit den Arylbromiden und -iodiden am Dekalin verknüpft. Bei der Stille-Reaktion wird zuerst durch eine oxidative Addition des Iodids an Pd(PPh₃)₄ ein Organo-Palladium-Halogenid-Komplex erzeugt. Diesem Schritt folgt eine Transmetallierung, der entstehende Diorganopalladium-Komplex durchläuft eine reduktive Eliminierung, was zu einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und der Regeneration des Katalysators führt. Die Suzuki-Kupplung beinhaltet die Verwendung einer Base, die bei der Bildung des Boronates verbraucht wird. Bor reagiert hier als Lewis-Säure: Ein tetravalentes Bor-Atom entsteht, wodurch die anionische Natur der organischen Gruppe verstärkt wird. Im Fall von Iodid **151** als Ausgangsstoff bildet sich durch die Verwendung von Phenylboronsäure das Biphenyl **256** (Schema 21).



Schema 21: Suzuki-Kupplung an der festen Phase.

Hierbei wurden unter Standardbedingungen bereits gute Ausbeuten erzielt. Obwohl der Zusatz von CsF und CuI jüngst zur Optimierung empfohlen wurde,^[127] konnte keine Verbesserung der Ausbeute beobachtet werden (Tabelle 5). Das könnte daran liegen, dass das CsF in einem organischen Lösungsmittel nicht gut löslich ist und damit an Festphasenreaktionen nicht teilhaben kann. Bei der Bibliothekssynthese wurde Phenylboronsäure für die Suzuki-Reaktionen verwendet.

Nr.	eq Pd(PPh ₃) ₄	eq Boronsäure	eq Na ₂ CO ₃	LM	T	Ausbeute ^a
1	0.1	2.0	2.0	THF	60 °C	0 %
2	0.2	2.0	2.0	THF	60 °C	22 %
3	0.5	2.0	2.0	THF	60 °C	65 %
4	1.0	2.0	2.0	THF	60 °C	67 %
5	0.5	5.0	5.0	THF	60 °C	66 %
6	0.5	2.0	2.0	DMF	70 °C	44 %
7 ^b	0.5	2.0	2.0	THF	60 °C	64 %
8 ^b	0.5	2.0	2.0	DMF	70 °C	41 %

^a Ausbeute nach Aldoladdition, Suzuki-Reaktion und Abspaltung von der festen Phase

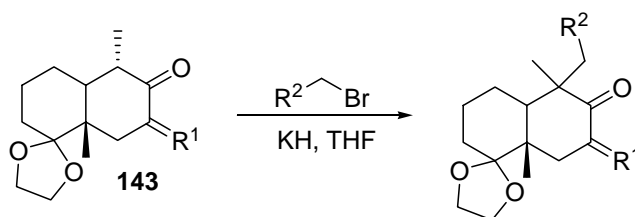
^b Zusatz von je 0.5 Äq CsF und CuI

Tabelle 5: Optimierung der Suzuki-Reaktion.

Die Einführung unterschiedlicher Seitenketten in der C1-Position erlaubt die Alkylierung der Grundgerüste **53** und **58**, deren Doppelbindung reduziert wurde. Bei den anderen Dekalinen müsste eine reduktive Alkylierung mit Hilfe von Lithium in Ammoniak durchgeführt werden, was im Hinblick auf eine kombinatorische Synthese unvorteilhaft ist.^[128]

4. Spezieller Teil

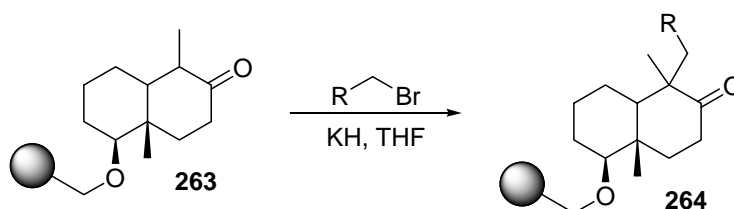
Zur Alkylierung wurde zuerst in Lösung der Baustein **143** mit dem primären Alkylbromid 1,3-Dibrom-5-(brommethyl)benzol (**257**) zu Dekalin **258** umgesetzt. Die Alkylierung gelang dabei mit Kaliumhydrid als Base selektiv an der C-1-Position (Schema 22).^[129] Die Reaktion gelang auch mit 1-(2-Bromethyl)benzol (**259**) und 1-(Brommethyl)-3,5-dimethoxybenzol (**260**).



Nr.	258	261	262
R ¹ =		H, H	
R ² =			
Ausbeute	91 %	89 %	89 %

Schema 22: Alkylierung der C-1-Position.

Aufgrund der positiven Ergebnisse wurde die Reaktion auf die feste Phase übertragen (Schema 23).



Schema 23: Alkylierung der C-1-Position an der festen Phase.

4. Spezieller Teil

Als geeignetste Bedingungen konnte hierfür die Verwendung von 8 Äq des primären Bromids und 5 Äq Kaliumhydrid als Base in THF bei 50 °C etabliert werden. Selbst die Verwendung der doppelten Menge an Base und Bromid konnte die Ausbeute von 71 % nicht verbessern (Tabelle 6).

Nr.	eq KH	eq 1-Brombutan	LM	T	Ausbeute*
1	1.5	2.0	THF	50 °C	42 %
2	3.0	4.0	THF	50 °C	67 %
3	3.0	4.0	THF	Rt	47 %
4	3.0	4.0	THF	Rückfluss	68 %
5	5.0	8.0	THF	50 °C	71 %
6	10.0	20.0	THF	50 °C	71 %
7	5.0	8.0	DMSO	50 °C	56 %
8	5.0	8.0	DMF	50 °C	64 %

*Ausbeute nach Alkylierung und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 6: Optimierung der Alkylierung der C-1-Position.

Die kombinatorische Synthese konnte mit den in Abbildung 24 gezeigten Bromiden durchgeführt werden.

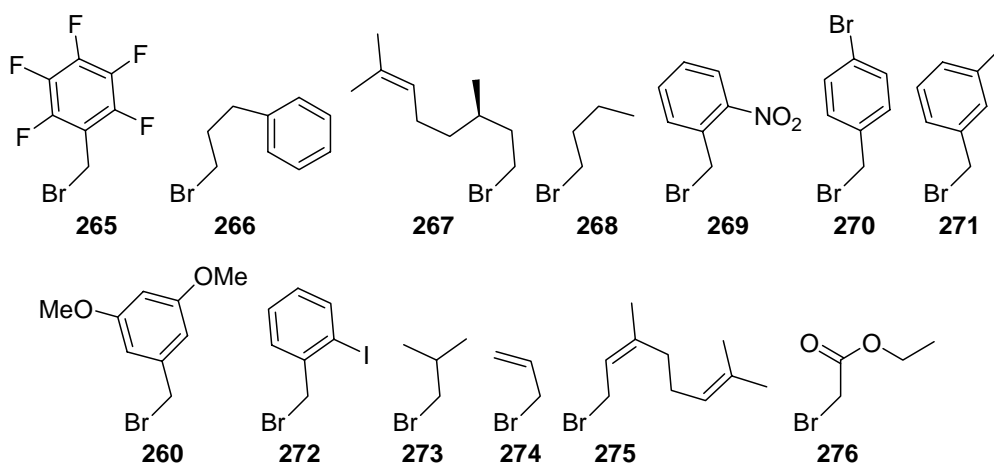
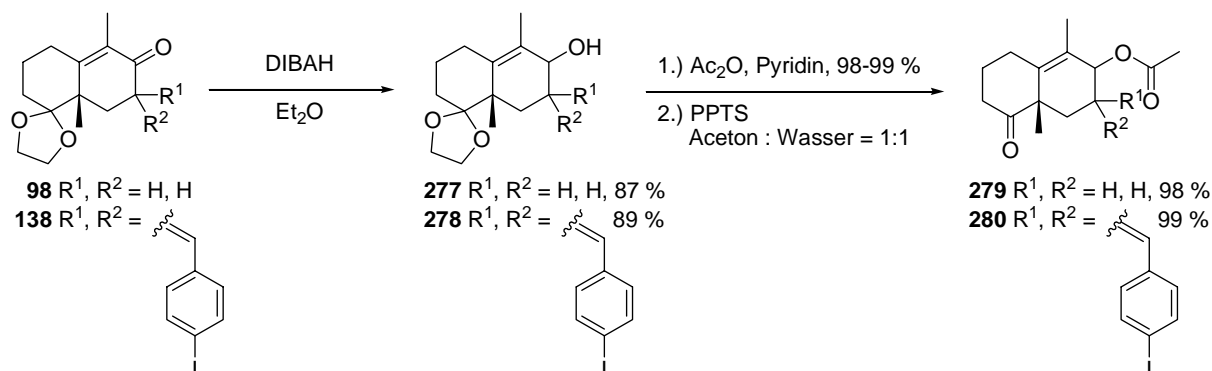


Abbildung 24: Bromide für die Alkylierung in C-1-Position.

Eine weitere Funktionalisierung des Dekalingerüstes erfolgt über die Reduktion der Carbonylfunktion. Diese gelang in Lösung mit DIBAH in guten Ausbeuten. In Lösung konnte

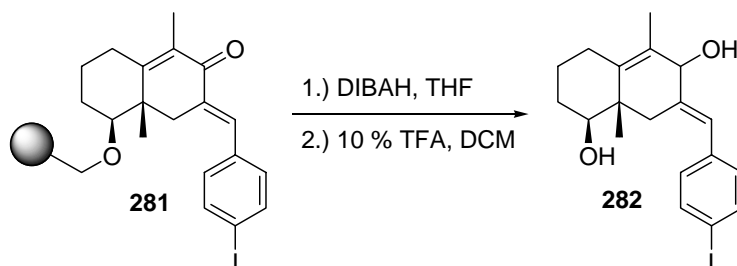
4. Spezieller Teil

außerdem die neu entstandene Hydroxy-Funktion nahezu quantitativ acetyliert werden (Schema 24).



Schema 24: Darstellung der Ketone **279** und **280**.

An fester Phase gestaltete sich die Reduktion der Carbonylfunktion außerordentlich schwierig, mit NaBH₄, LiBH₄ und LAH gelang die Reduktion nicht, mit DIBAH wurde trotz Reaktionsoptimierung der Alkohol (**282**) nur in einer Ausbeute von 12 % erhalten (Schema 25 und Tabelle 7). Aufgrund der niedrigen Reaktionsausbeuten eignet sich diese Reaktion nicht für die weitere Diversifikation an der festen Phase und wurde daher auch nicht weiter verfolgt.



Schema 25: Reduktion an der festen Phase.

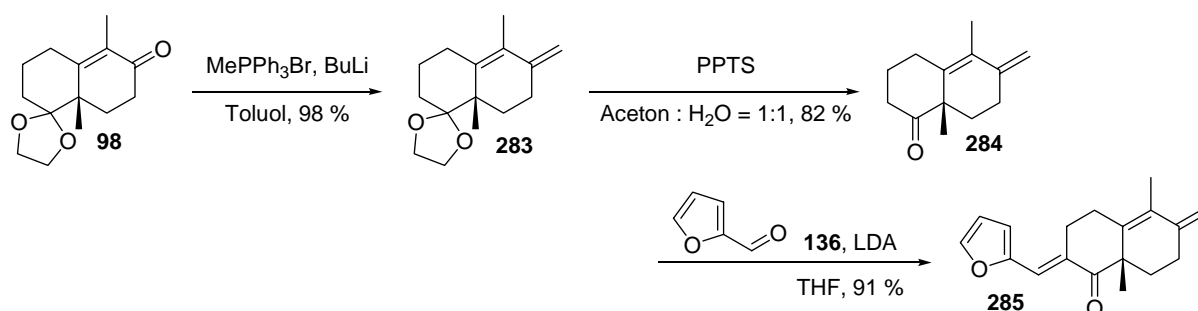
4. Spezieller Teil

Nr.	eq Reduktionsmittel	Reduktionsmittel	LM	T	Ausbeute*
1	5.0	NaBH ₄	THF	Rt	0 %
2	5.0	LiBH ₄	THF	Rt	0 %
3	5.0	LAH	THF	Rt	0 %
4	5.0	DIBAH	THF	Rt	12 %
5	2.0	DIBAH	THF	Rt	4 %
6	20.0	DIBAH	THF	Rt	12 %
7	5.0	DIBAH	DCM	Rt	0 %
8	5.0	DIBAH	Toluol	Rt	7 %
9	5.0	DIBAH	Toluol	50 °C	8 %
10	5.0	DIBAH	THF	50 °C	12 %

*Ausbeute nach Aldoladdition, Reduktion und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 7: Optimierung der Reduktion an fester Phase.

Um sicher zu stellen, dass es sich bei den potentiellen Inhibitoren nicht um reine Michael-Akzeptoren handelt, welche die Phosphatasen kovalent modifizieren, sollte die Carbonylfunktion mittels Wittig-Reaktion variiert werden.^[130] Die Reaktion wurde zuerst in Lösung durchgeführt, über eine Reaktionssequenz von drei Stufen - Wittig-Reaktion, Entschützung des Acetals und Aldolkondensation mit 2-Furaldehyd (**136**) - konnte das Furan **285** in 73 % Ausbeute erhalten werden. Somit ist auch eine Funktionalisierung des zweiten Rings möglich (Schema 26).



Schema 26: Wittig-Reaktionen.

Aufgrund der nicht besonders hohen Reaktivität der α,β -ungesättigten Carbonylfunktion der Dekaline, waren an der festen Phase drastische Bedingungen (10 Äq des entsprechenden Triphenylphosphoniumbromids, 8 Äq Butyllithium, 100 °C über Nacht) nötig, um eine Umsetzung in hohen Ausbeuten durchführen zu können (Tabelle 8).

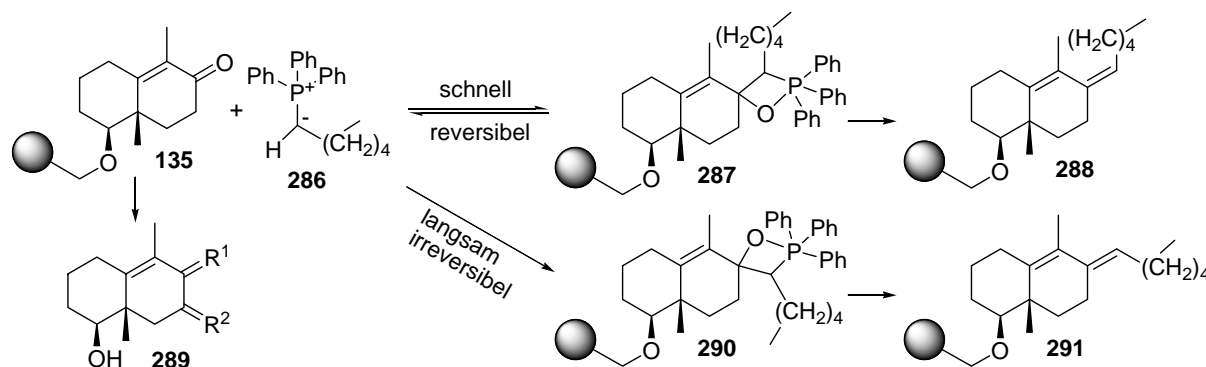
4. Spezieller Teil

Nr.	eq CH ₃ PPh ₃ Br	eq Base	Base	Reaktionszeit	LM	T	Ausbeute*
1	2.0	2.0	BuLi	über Nacht	Toluol	70 °C	27 %
2	5.0	2.0	BuLi	über Nacht	Toluol	70 °C	53 %
3	5.0	4.0	BuLi	über Nacht	Toluol	70 °C	65 %
4	5.0	4.0	BuLi	über Nacht	Toluol	100 °C	72 %
5	10.0	8.0	BuLi	über Nacht	Toluol	100 °C	78 %
6	10.0	8.0	NaH	über Nacht	Toluol	100 °C	62 %
7	10.0	8.0	NaOMe	über Nacht	Toluol	100 °C	27 %
8	10.0	8.0	NEt ₃	über Nacht	Toluol	100 °C	43 %
9	10.0	8.0	BuLi	3 h	Toluol	100 °C	51 %

*Ausbeute nach Aldoladdition, Wittig-Reaktion und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 8: Optimierung der Wittig-Olefinierung.

Bei der Wittig-Reaktion bildeten sich hier die *E*- und *Z*-Olefine in unterschiedlichen Verhältnissen, was durch die Stabilität der Ylide (**286**) erklärt werden kann. Im Fall der Alkyl-ylide (Schema 27) waren die Ylide nichtstabilisiert. Dadurch entsteht aus der sich schnell bildenden Zwischenstufe **287** bevorzugt das *Z*-Olefin **288**. Waren die Ylide aber zumindest semistabil, so konnten sich aus der Zwischenstufe **287** wieder die Edukte (**135** und **286**) und über die langsamer entstehende Zwischenstufe **290** die *E*-Olefine (**291**) bilden. Die Zwischenstufe **290** war energetisch begünstigt, da hierbei die CH₂-Gruppen der Hexylkette nicht mit der C-1-Methylkette des Dekalins wechselwirken. Die niedrige Selektivität ließ sich wahrscheinlich auf die nur geringen Energieunterschiede zwischen **287** und **290** zurückführen.



Schema 27: *Z*- und *E*-Olefine durch Wittig-Reaktion.

4. Spezieller Teil

Stabilisierte Ylide (wie z.B. Ethoxycarbonylmethyl-triphenylphosphoniumbromid bei **298**, Tabelle 9) konnten nicht umgesetzt werden, was vermutlich mit ihrer verminderten Reaktivität zusammenhängt. Wie Verbindungen **293** und **294** (Tabelle 9) zeigen stellt die Wittig-Reaktion auch im Anschluss an eine vorhergehende Aldol-Addition kein Problem dar.


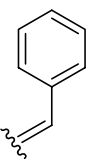
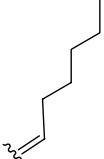
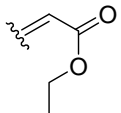
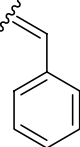
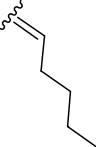
Nr.	292	293	294	295	296	297	298
R ¹	=CH ₂	=CH ₂	=CH ₂				
R ²	H, H			H, H	H, H	H, H	H, H
Ausbeute	78 %	39 %	37 %	46 %	28 %	76 %	0 %
E:Z =				1:2.1	1.4:1	1:1.9	-

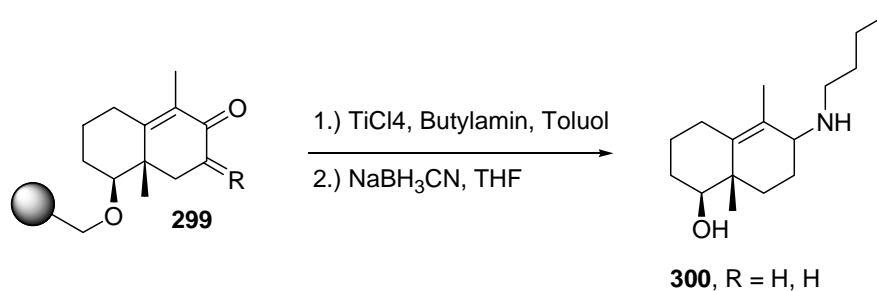
Tabelle 9: Produkte der Wittig-Olefinierung.

Wie sich nach den ersten Enzym-Assays zeigte, waren die Produkte der Wittig-Olefinierung nur schlecht wasserlöslich: unter den Bedingungen der Assays bildete sich eine trübe Lösung. Daher wurde die Derivatisierung durch Wittig-Olefinierung nur auf einige wenige Produkte beschränkt.

Eine Möglichkeit gut wasserlösliche Substanzen aus einem Keton zu erhalten bietet die reduktive Aminierung.^[131] Hierzu wurde durch eine Titan(IV)-vermittelte Aminierung (bei T₁ = 90 °C, LM1 = Toluol) und anschließende Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid (bei T₂ = Rt, LM2 = THF) das Amin eingeführt (Schema 28).

Die Reaktion wurde direkt an der festen Phase optimiert. Als beste Bedingungen erwiesen sich 1.6 Äq TiCl₄, 3.8 Äq Amin, bei 90 °C und Toluol als Lösungsmittel. Die Reduktion gelang am besten mit 1.5 Äq NaBH₃CN in THF bei Rt (Tabelle 10).

4. Spezieller Teil



Schema 28: Reduktive Aminierung an der festen Phase.

Nr.	eq TiCl_4	eq Butylamin	eq Reduktionsmittel	LM1, LM2	T_1^a	Ausbeute ^b
1	0.4	2.0	1.5 Äq NaBH_3CN	Toluol, THF	70 °C	12 %
2	1.3	2.0	1.5 Äq NaBH_3CN	Toluol, THF	70 °C	63 %
3	1.6	3.8	1.5 Äq NaBH_3CN	Toluol, THF	70 °C	74 %
4	2.0	5.0	1.5 Äq NaBH_3CN	Toluol, THF	70 °C	74 %
5	1.6	3.8	1.5 Äq NaBH_4	Toluol, THF	70 °C	69 %
6	1.6	3.8	1.5 Äq NaBH_3CN	Toluol, THF	90 °C	89 %
7	1.6	3.8	1.5 Äq NaBH_3CN	Toluol, THF	Rückfluss	Zersetzung
8	1.6	3.8	1.5 Äq NaBH_3CN	Benzol, THF	90 °C	61 %
9	1.6	3.8	1.5 Äq NaBH_3CN	Toluol, DCE	90 °C	69 %

^a $T_2 = \text{Rt}$ für alle Ansätze, ^bAusbeute nach reductiver Aminierung und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 10: Optimierung der reductiven Aminierung.

Zur reductiven Aminierung wurden bei der kombinatorischen Synthese der Dekaline die in Abbildung 25 aufgeführten Amine verwendet.

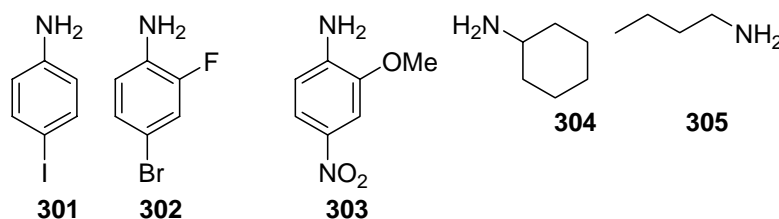
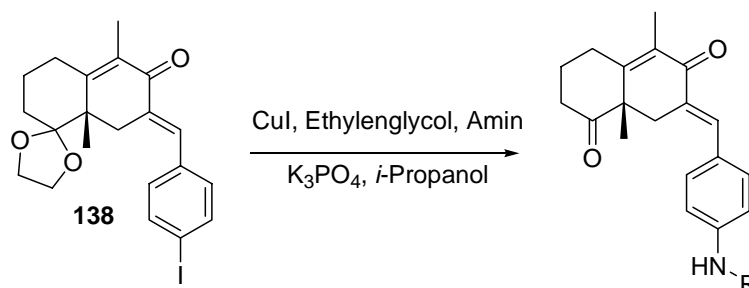


Abbildung 25: Amine für die reductiven Aminierungen an der festen Phase.

4. Spezieller Teil

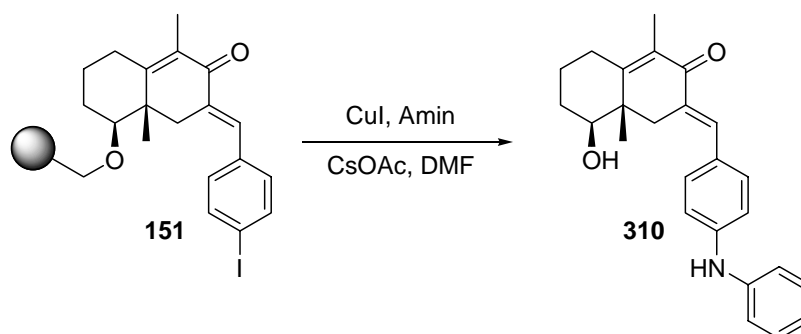
Mittels Aminierung von Aryliodiden ließen sich ebenfalls Amine generieren.^[132] Zuerst wurde die Buchwald-Aminierung^[133] in Lösung getestet. Hierdurch konnten die Amine **306** - **309** in Ausbeuten von 60 - 75 % dargestellt werden (Schema 29).



Nr.	306	307	308	309
R ¹ =				
Ausbeute	75 %	71 %	60 %	64 %

Schema 29: Aminierung des Aryliodids **139**.

Die oben gezeigten Bedingungen ließen sich jedoch nicht an die feste Phase übertragen. Das lag vermutlich daran, dass das Harz in Isopropanol nicht gut quoll. Daher wurde die Festphasenreaktion sowohl in DMSO, als auch in DMF getestet (Tabelle 11). Hierbei wurden in DMF die besten Resultate erzielt.



Schema 30: Aminierung von Aryliodid **151** an der festen Phase.

4. Spezieller Teil

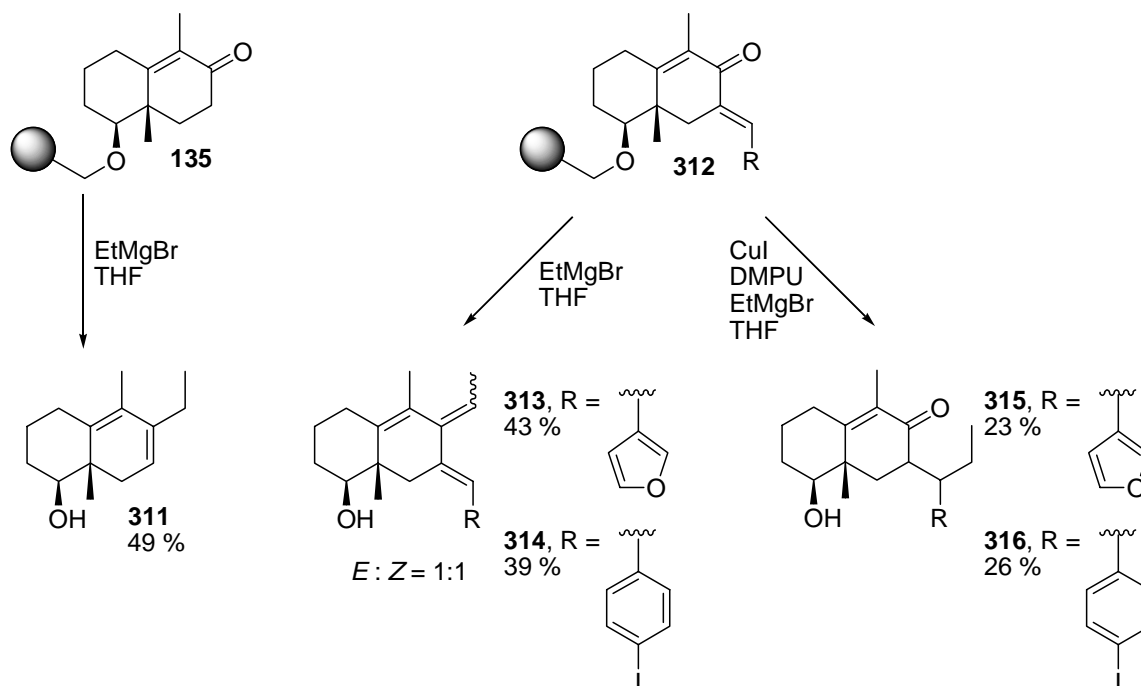
Mit K_3PO_4 konnte kein Produkt erhalten werden, lediglich mit $CsOAc$ ^[132] konnte das gewünschte Produkt **310** eine Ausbeute von maximal 8 % erhalten werden (Schema 30). Dies könnte auf die schlechte Löslichkeit der Salze zurückzuführen sein.

Nr.	eq CuI	eq CsOAc	eq Phenylamin	LM	T	Ausbeute*
1	1.0	1.5	2.0	DMF	70 °C	0 %
2	1.5	2.0	3.0	DMF	70 °C	2 %
3	2.0	3.6	3.0	DMF	70 °C	4 %
4	4.0	7.0	10.0	DMF	70 °C	4 %
5	4.0	7.0	10.0	DMSO	70 °C	0 %
6	2.0	3.6	3.0	DMF	50 °C	Spuren
7	2.0	3.6	3.0	DMF	90 °C	8 %
8	2.0	3.6	3.0	DMF	120 °C	0 %

*Ausbeute nach Aldoladdition, Aminierung des Aryliodids und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 11: Optimierung der Aminierung von Aryliodiden.

Eine weitere Derivatisierung kann durch Grignard-Reaktionen und konjugate Cuprat-Additionen erfolgen (Schema 31).



Schema 31: Grignard-Reaktionen und konjugate Cuprat-Additionen.

4. Spezieller Teil

Mittels Grignard-Reaktion von Dekalinen wie **135** wurde das Eliminierungsprodukt **311** erhalten. Werden hingegen Produkte der Aldoladdition (**312**) eingesetzt, so wurden nach anschließender Eliminierung Dekaline **313** und **314** generiert. Hier bildete sich bei Ausbeuten zwischen 39 und 43 % über 3 Stufen das *E*- und *Z*-Olefin im Verhältnis 1:1. Als optimale Bedingungen für die festphasengestützte Synthese wurde die Verwendung von 5.5 Äq EtMgBr bei Rt in THF als Lösungsmittel etabliert (Tabelle 12).

Nr.	eq EtMgBr	LM	T	Ausbeute*
1	1.5	THF	Rt	16 %
2	3.0	THF	Rt	35 %
3	5.5	THF	Rt	43 %
4	12.0	THF	Rt	40 %
5	5.5	THF	50 °C	40 %
6	5.5	Et ₂ O	Rt	14 %

*Ausbeute nach Aldoladdition, Grignard-Reaktion und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 12: Optimierung der Grignard-Reaktion.

Die konjugierte Cuprat-Addition mit den Produkten der Aldoladdition (**312**) ergibt Dekaline wie **315** und **316** in Ausbeuten von 23 bzw. 26 % über 3 Stufen (Schema 31). Hierbei erwies sich die Verwendung von 4.5 Äq EtMgBr, 0.35 Äq CuBr und 14 Äq DMPU in THF bei anfangs -20 °C und später 0 °C als beste Bedingungen (Tabelle 13).

Nr.	eq EtMgBr	eq CuI	eq DMPU	LM	T	Ausbeute*
1	1.5	0.25	2	THF	-20 °C → 0 °C	6 %
2	2.5	0.25	5	THF	-20 °C → 0 °C	12 %
3	4.5	0.35	7	THF	-20 °C → 0 °C	22 %
4	4.5	0.35	14	THF	-20 °C → 0 °C	26 %
5	10	0.7	30	THF	-20 °C → 0 °C	20 %
6	4.5	0.35	14	Et ₂ O	-20 °C → 0 °C	15 %
7	4.5	0.35	14	THF	-20 °C → Rt	20 %
8	4.5	0.35	14	THF	-20 °C	Spuren

*Ausbeute nach Aldoladdition, konjugater Addition und Abspaltung von der festen Phase

Tabelle 13: Optimierung der konjugaten Cuprat-Addition.

Beide Reaktionstypen, sowohl Grignard-Reaktionen als auch konjugierte 1,4-Additionen erwiesen sich als gut durchführbar und wurden bei der kombinatorischen Festphasensynthese angewandt.

Um die Synthese der Substanzbibliothek an fester Phase effizient durchführen zu können wurde die so genannte Teebeutel-Methode genutzt.^[105] Dabei ist das Harz, auf dem die Synthese abläuft, in flüssigkeits-durchlässigen Polypropylen-Beuteln verpackt. Die Bausteine können mit dem Molekül am Harz reagieren, indem die Beutel jeweils in Lösungen der Monomere getaucht werden, wohingegen sämtliche gemeinsamen Schritte, wie beispielsweise das Waschen zwischen den Reaktionen, simultan in einem Gefäß durchgeführt werden können. Am Ende der Synthese enthält jeder Mikroreaktor ein einziges Produkt.^[105]

Zur Codierung wurde die Radiofrequenztechnik genutzt. Die Mikroreaktoren enthalten dabei jeweils einen gekapselten Mikrochip mit einem individuellen 40-Bit-Code. Über ein spezielles Lese- und Sortiergerät lässt sich zum einen der Code der gekapselten Mikrochips auslesen, zum anderen können damit auch die Mikroreaktoren sortiert werden.

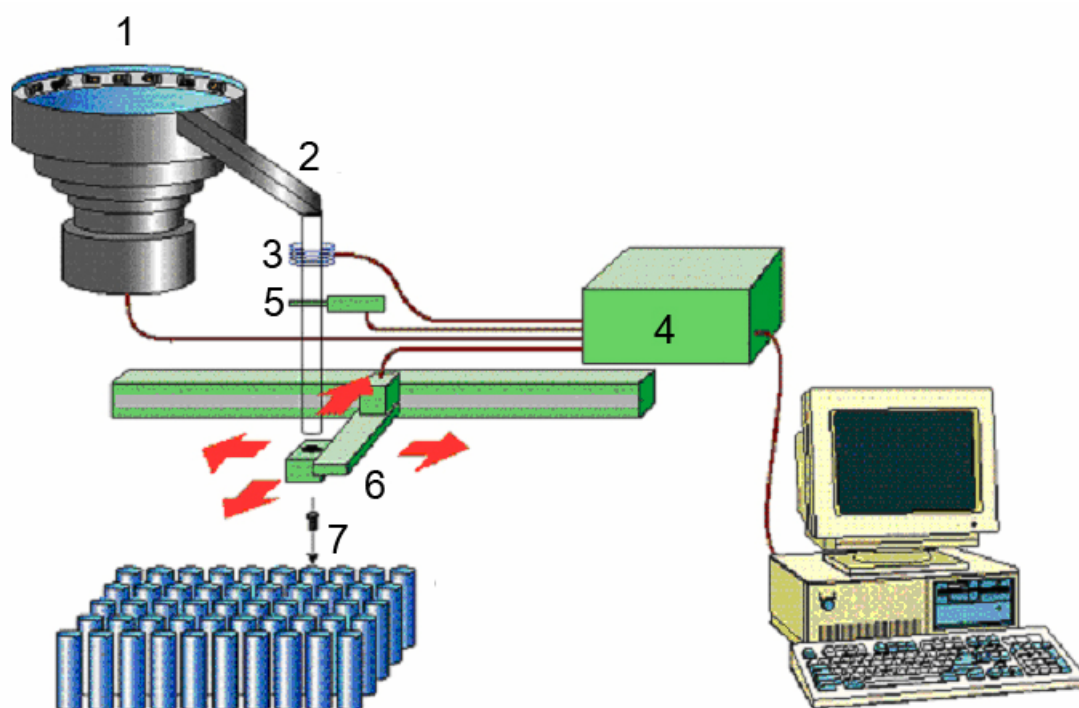


Abbildung 26: Prinzip der automatisierten Sortierung beim IRORI® AutoSort-10K®.

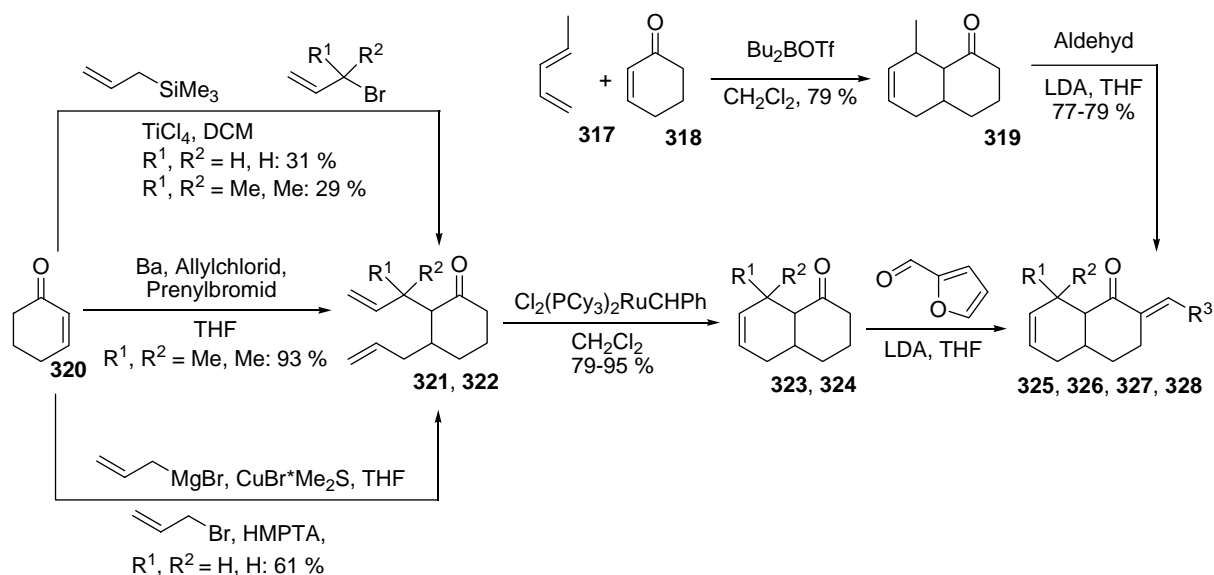
Hierzu werden die Mikroreaktoren in einer schneckenhausartigen Schüssel über Vibrationen hintereinander angeordnet (1, Abbildung 26) und einzeln in einen Schacht fallen gelassen (2), wo der Mikrochip ausgelesen wird (3). Eine Kontrolleinheit (4) vergleicht den Code auf dem Mikrochip mit dem im Computer gespeicherten. Anschließend wird eine Schleuse (5) geöffnet und der Mikroreaktor einem Roboterarm (6) übergeben, der zum entsprechenden Gefäß fährt und den Mikroreaktor in dieses fallen lässt (7).

Die Bibliotheksynthese wird durch die Verwendung dieses Systems wesentlich vereinfacht. So waren bei der Synthese einer Bibliothek von 210 Verbindungen (7 Grundgerüste x 30 Aldehyde) nur 37 Reaktionen durchzuführen, wohingegen zur Synthese von 210 Verbindungen an der festen Phase mindestens 217 Reaktionen nötig wären (7x Beladung, 210 x Aldolreaktion). Sämtliche Waschschrte nach der Synthese konnten außerdem mit allen Mikroreaktoren zusammen in einem Gefäß durchgeführt werden.

Insgesamt wurden aus den 7 verschiedenen Grundgerüsten und den Bausteinen, die bei den vorgestellten Reaktionen verwendet wurden, 483 Dekaline synthetisiert.

Im Folgenden wurden einige weitere Dekaline in Lösung synthetisiert. Dekaline mit einem analogen Strukturmotiv wie **285** lassen sich über verschiedene Wege herstellen. Zum einen ist dies durch eine Sequenz aus Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Pentadien (**317**) und Cyclohexenon (**318**), sowie anschließender Aldol-Addition möglich. Zum anderen gelingt dies mittels Hosomi-Sakurai-Reaktion,^[134] Alkylierung des Enolats mit Allylbromid bzw. Dimethylallylbromid, Ringschlussmetathese^[135] und Aldol-Reaktion. Alternativ zur Sequenz aus Hosomi-Sakurai-Reaktion und Alkylierung des entstehenden Enolats ist auch die 1,4-Addition von Allyl-Bariumchlorid an Cyclohexenon (**320**) und Alkylierung des entstehenden Enolats mit Prenylbromid möglich.^[136] Diese Sequenz führt zwar mit 93 % zu guten Ausbeuten, ist aber allein aufgrund der Herstellung des Barium-Pulvers wesentlich aufwändiger. Die analoge kupfer-katalysierte 1,4-Addition^[137] eines Grignard-Reagenz und Abfangen des Enolats mit Allylbromid ergibt das Produkt in 61 % Ausbeute und ist aufgrund der einfachen Prozedur die geeignetste der getesteten Methoden (Schema 32).

4. Spezieller Teil



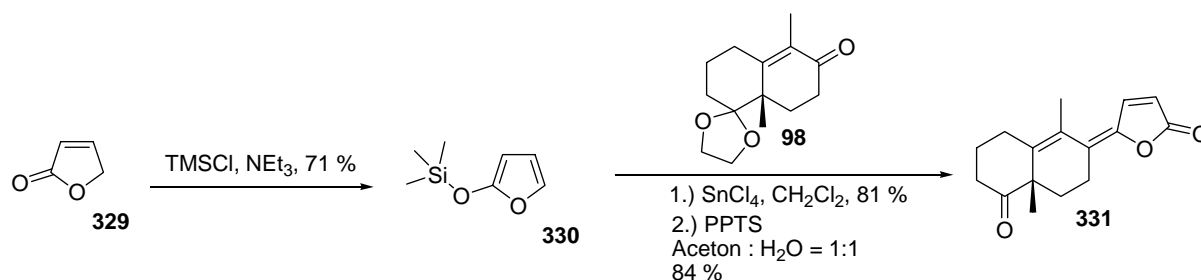
Schema 32: Darstellung der Dekaline **325**, **326**, **327** und **328**.

Durch die verschiedenen Synthesewege wurde eine kleine Bibliothek an unterschiedlich Methyl-substituierten Dekalinen synthetisiert (Tabelle 14). Die so synthetisierte Bibliothek ermöglicht es nach den biologischen Assays eine Aussage über den Einfluss der Hydroxyfunktion in den analogen an fester Phase synthetisierten Substanzen zu treffen.

$R^3 =$				
$R^1, R^2 =$	Me, H	Me, H	H, H	Me, Me
Produkt	325	326	327	328
Ausgangsstoff	319	319	323	324
Ausbeute	79 %	77 %	80 %	79 %

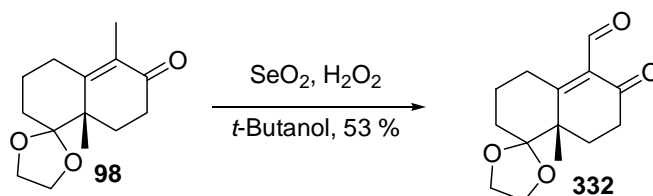
Tabelle 14: Synthese der Dekalinderivate nach Schema 32.

Die direkte Anknüpfung eines Furanons an das Dekalin gelingt mit (Furan-2-yloxy)trimethylsilan (**330**). Hierzu wird Furanon **329** mit TMSCl und Triethylamin zunächst in TMS-geschütztes Furan-2-ol (**330**) überführt und anschließend mit dem Dekalin **98** umgesetzt. Die Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe ergibt das Dekalin **331** (Schema 33).



Schema 33: Einführung eines Furanonrestes ohne C zwischen Dekalin und Furanon.

Die selektive Oxidation der C1-Methylgruppe in den entsprechenden Aldehyd ermöglicht den Zugang zu einer weiteren Klasse von Dekalinen. Hierzu wurde das geschützte Wieland-Miescher Keton **98** mit Selendioxid und Wasserstoffperoxid in *tert*-Butanol umgesetzt, wodurch der Aldehyd **332** in 53 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 34).

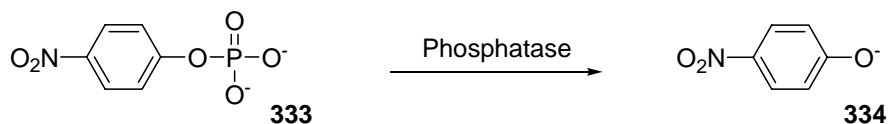


Schema 34: SeO₂-vermittelte Oxidation von **341**.

4.1.5 Biologische Evaluierung der Dekalinderivate

4.1.5.1 *In vitro* Inhibitions-Assay

Mittels *in vitro* Inhibitions-Assays wurde die synthetisierte Substanzbibliothek auf Cdc25A, MPTPA, PP1, PP2A, VHR und PTP1B Inhibition getestet. Hierzu wurde allgemein das nichtnatürliche Substrat *para*-Nitrophenylphosphat (**333**) verwendet. Durch enzymatische Hydrolyse des Phosphorsäureesters *para*-Nitrophenylphosphat (*p*-NPP, **333**) entsteht das gelbe *para*-Nitrophenolat (**334**), welches bei 405 nm ein Absorptionsmaximum besitzt und daher im UV-Vis-Spektrometer detektiert werden kann (Schema 35). Die Absorption des *para*-Nitrophenolats (**334**) ist dabei direkt proportional zur Konzentration und somit ein Maß für die enzymatische Aktivität.

Schema 35: Enzymatische Hydrolyse von *p*-NPP (**333**).

Zuerst erfolgte das Screening der Derivate gegen die verschiedenen Phosphatasen mit einer Konzentration von 100 μ M. Im zweiten Schritt wurden die IC₅₀-Werte der Verbindungen ermittelt, die zuvor als aktiv (Abfall der Absorption um mindestens 80% gegenüber der Referenzprobe ohne Inhibitor) identifiziert werden konnten.

Um eine hohe Messgenauigkeit der IC₅₀-Werte zu erhalten, wurde ein Verfahren benutzt bei dem zunächst der zeitliche Verlauf der Reaktion über einen Zeitraum von 80 Minuten verfolgt werden konnte. Alle 60 Sekunden wurde dabei ein Datenpunkt erfasst. Eine typische daraus resultierende Kurve ist in Abbildung 27 dargestellt. Jede der Kurven stellt den Verlauf der Hydrolyse des Substrats durch das Enzym bei einer bestimmten Inhibitorkonzentration dar.

Da vielfach zu Beginn der Messung (in den ersten 1000 s) starke Schwankungen der Messpunkte auftraten, wurde erst nach Stabilisierung der Kurven die Steigung ermittelt. Die Steigungen sind direkt proportional zur Zunahme der freien Konzentration an *para*-Nitrophenolat (**334**) mit der Zeit ($d[\text{Nitrophenolat}]/dt$) und wurden daher in einem weiteren Diagramm gegen die Inhibitorkonzentration aufgetragen, woraus dann direkt der IC₅₀-Wert der Verbindung ermittelt werden konnte (Abbildung 28). Die für diese Methode zur Bestimmung und Auswertung benutzten Programme wurden freundlicherweise von Priv. Doz. Dr. Heino Prinz zur Verfügung gestellt.

4. Spezieller Teil

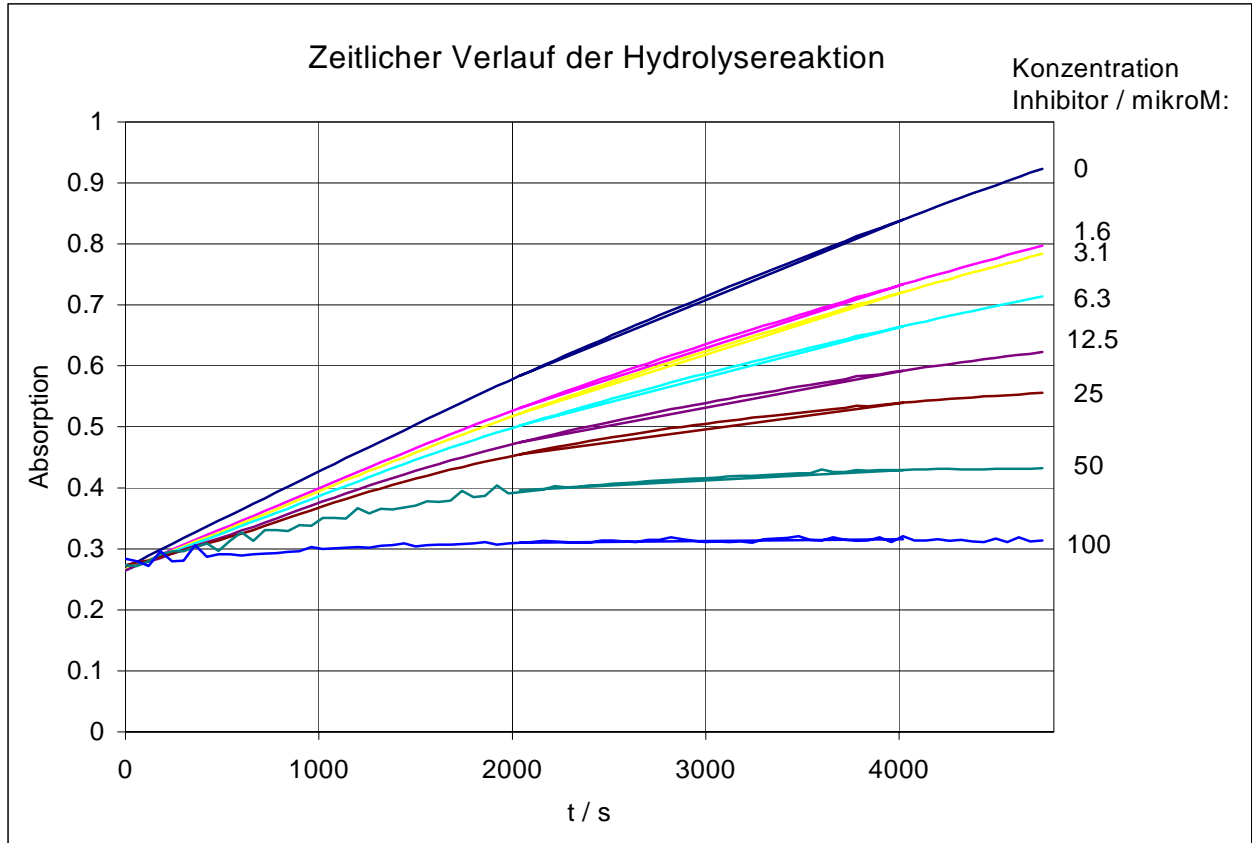


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf der Hydrolyse-reaktion.

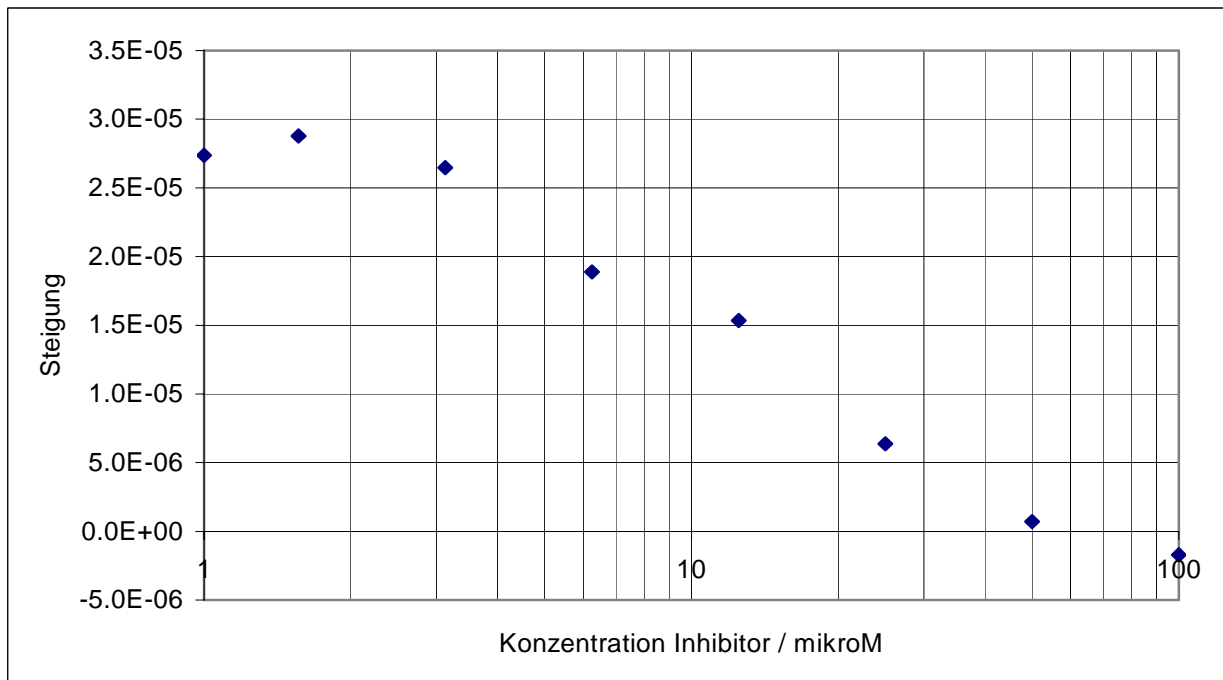


Abbildung 28: Steigungen aus Abbildung 27 gegen die Inhibitor-konzentration.

Um sichere und genaue Werte zu erhalten werden Dreifachmessungen vorgenommen. Diese werden im Allgemeinen aus Zeit- und Kostengründen gleichzeitig parallel auf einer Mikrotiterplatte durchgeführt und daraus der Mittelwert der Messungen bestimmt. Die Abweichung der einzelnen Messwerte ist hierbei in der Regel gering. Weitaus reproduzierbarere Werte und Abweichungen ergeben sich, wenn die Messungen auf verschiedenen Platten zu verschiedenen Zeiten aufgenommen werden. Prinzipiell sind die Abweichungen der einzelnen Messungen hier etwas höher, andererseits werden so Fehler, die beispielsweise durch das Pipettieren entstehen, erst sichtbar. In der Regel wurde in der vorliegenden Arbeit die zweite Variante gewählt, wodurch auch die zum Teil höheren Abweichungen der Einzelwerte begründet sind.

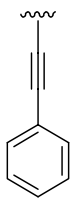
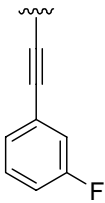
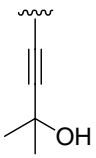
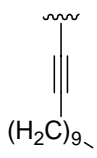
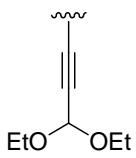
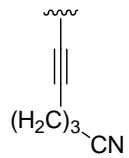
4.1.5.2 *In vitro* Inhibition und Strukturwirkungsbeziehung

Sämtliche Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assay sind in Kapitel 6.2.6.2 und 6.2.6.3 gelistet.

Die 483 Dekaline wurden zunächst als potentielle Inhibitoren der Protein-Serin/Threonin-Phosphatase PP1 getestet. Dabei zeigte sich, dass für eine gute Inhibition nur das Grundgerüst **52** in Frage kommt. Lediglich ein einziger, mit 43 μM recht schwacher, Inhibitor (**341**) besitzt eine andere Grundstruktur. Alle 6 Inhibitoren mit einem IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu\text{M}$ besitzen außerdem eine 4-Ethynylbenzyliden-Gruppe (Abbildung 29). Diese scheint essentiell für eine starke Inhibition zu sein, jedoch sind nicht alle Dekaline mit dieser Funktionalität notwendigerweise gute Inhibitoren der PP1. So können beispielsweise Dekaline mit einem zusätzlichen Cyclohexyl-Rest oder einer Alkylkette mit weniger als 7 oder mehr als 11 CH_2 -Einheiten an der 4-Ethynylbenzyliden-Gruppe PP1 nicht inhibieren (**342**, **343**). Die 4-Ethynylbenzyliden-Gruppe an einem der anderen Grundgerüste (z.B. **344**) führt ebenfalls nicht zu PP1-Inhibitoren.

Verbindung **335** erweist sich zudem als selektiver Inhibitor für PP1, lediglich VHR wird schwach inhibiert. Ein zusätzlicher Fluor-Substituent in meta-Position führt zwar nur zu einem geringen Aktivitätsverlust, jedoch zu einer starken Verminderung der Selektivität, denn **336** inhibiert Cdc25A weit stärker als PP1. Eine Decylkette am Alkin (**338**) führt ebenfalls zu einem potenten PP1-Inhibitor, der allerdings unselektiv ist und ebenfalls VHR, PTP1B und Cdc25A inhibiert (Tabelle 15). Eine Zusammenfassung der Struktur-Wirkungsbeziehung für PP1 zeigt Abbildung 30.

4. Spezieller Teil

Nr.	335	336	337	338	339	340
R =						
IC ₅₀ / μM	5.2±1.1	9.7±4.0	10.3±3.1	6.5±3.8	10.0±3.0	8.3±2.1

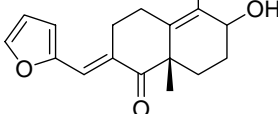
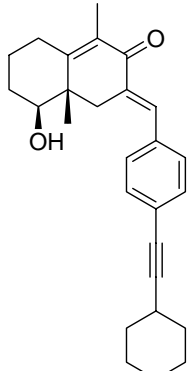
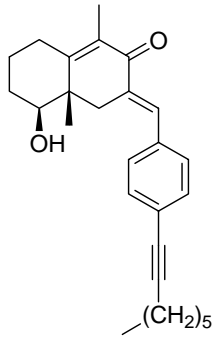
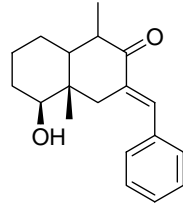
Nr.	341	342	343	344
Struktur				
IC ₅₀ / μM	43.0±20.1	>100	>100	>100

Abbildung 29: Inhibitoren der PP1.

Nr.	VHR	PTP1B	Cdc25A	PP1	PP2A	MPTPA
	IC ₅₀ in μM	IC ₅₀ in μM	IC ₅₀ in μM	IC ₅₀ in μM	IC ₅₀ in μM	IC ₅₀ in μM
335	41.7 ± 1.6	>100	>100	5.2 ± 1.1	>100	>100
336	43.8 ± 3.5	>100	1.2 ± 0.5	9.7 ± 4.0	>100	>100
338	23.9±3.4	32.6±5.9	16.9±6.5	6.5±3.8	>100	>100

Tabelle 15: Selektivitätsprofil einiger PP1-Inhibitoren.

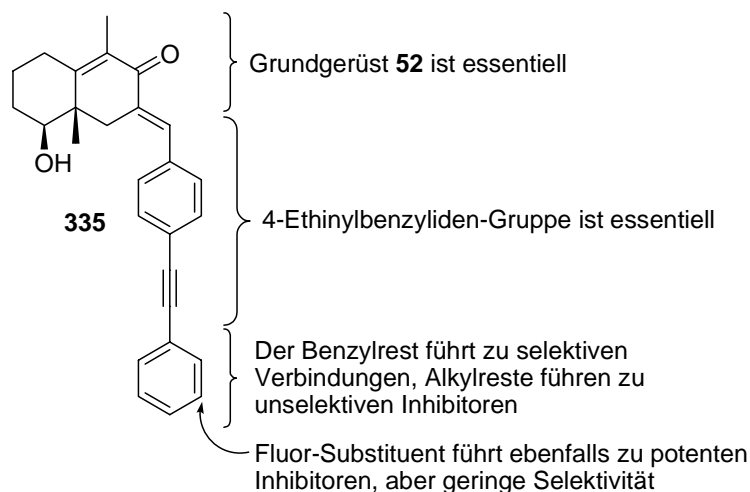


Abbildung 30: Struktur-Wirkungsbeziehung für PP1.

Die Inhibitoren der PP1 wurden auch auf PP2A getestet. Keiner der Inhibitoren zeigte eine Wirkung, sämtliche neu gefundenen Inhibitoren der PP1 wirken selektiv gegen PP1, nicht jedoch gegen PP2A. Weitere Assays mit PP2A wurden nicht durchgeführt.

Beim *in vitro* Assay mit der Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1B wurden von den 483 Dekalinen 2 Inhibitoren mit einem IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu\text{M}$ gefunden (Abbildung 31). Diese repräsentieren die zwei Struktur motive, die zu guten Inhibitoren führen: zum einen das Grundgerüst **347**, wenn es mit einem Furanrest substituiert ist (**345**), zum anderen eine C_4 -Kette am Grundgerüst **52**. Dekalin **346**, das sich von **345** durch das Grundgerüst unterscheidet stellt einen ca. 5-fach schlechteren Inhibitor dar. Ist gar das Furan durch eine Methyl-naphthalen-Einheit ersetzt, so vermag die Substanz (**347**) PTP1B nicht mehr zu inhibieren. Beim Grundgerüst **52** führt eine Butenyliden-Seitenkette (**348**) zu einem potenten Inhibitor, während eine Butyliden-Seitenkette (**349**) zu einem 1.7-fach schlechteren Inhibitor führt. Die Verlängerung der Kette um eine CH_2 -Gruppe (**350**) liefert ebenso wie die Butenyliden-Seitenkette an einem anderen Grundgerüst (**351**) inaktive Verbindungen.

Dekalin **345** stellt zwar den potentesten Inhibitor innerhalb dieser Bibliothek dar, ist aber nur mäßig selektiv (Tabelle 16). Die Phosphatasen VHR, Cdc25A und MPTPA werden ebenfalls inhibiert. Dekalin **348** erwies sich als selektiver, es werden lediglich PTP1B und Cdc25A inhibiert. **349** das sich von **348** nur um eine Doppelbindung unterscheidet ist ein unselektiver Inhibitor, lediglich PP2A wird nicht inhibiert. Eine Zusammenfassung der Struktur-Wirkungsbeziehung für PTP1B zeigt Abbildung 32.

4. Spezieller Teil

Nr.	325	346	347	348	349	350	351
Struktur, bzw. R =							
IC ₅₀ / μM	3.8 ±0.5	18.2 ±4.8	>100	9.2 ±2.0	15.8 ±1.2	>100	>100

Abbildung 31: Inhibitoren der PTP1B.

Nr.	VHR IC ₅₀ in μM	PTP1B IC ₅₀ in μM	Cdc25A IC ₅₀ in μM	PP1 IC ₅₀ in μM	PP2A IC ₅₀ in μM	MPTPA IC ₅₀ in μM
325	38.0±17.6	3.8±0.5	21.0±18.4	>100	-	58.0±23.0
348	>100	9.2 ± 2.0	25.4 ± 17.1	>100	-	>100
349	9.7±3.4	15.8±1.2	14.6±6.4	21.9±5.6	>100	9.8±2.2

Tabelle 16: Selektivitätsprofil einiger PTP1B-Inhibitoren.

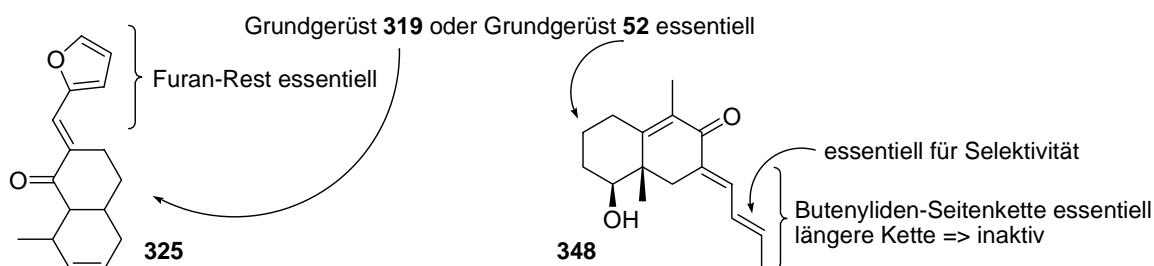


Abbildung 32: Struktur-Wirkungsbeziehung für PTP1B.

Das Screening der 483 Dekaline gegen die dual spezifische Phosphatase VHR ergab insgesamt 5 Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert ≤ 10 μM. Wie bereits bei PTP1B zeigten Dekaline mit Furan-Seitenkette, sowie einer C₄-Kette Aktivität gegen diese Phosphatase (Abbildung 33). Die besten Inhibitoren ergeben sich allerdings aus einer Kombination des Grundgerüsts **52** und Furan- und Thiophen-Seitenkette. Hierbei spielt das exakte Substitutionsmuster im Furan- und Thiophen-Ring eine entscheidende Rolle. Während

4. Spezieller Teil

Dekalin **352** (Abbildung 33) mit einem IC_{50} -Wert von $5.0 \mu\text{M}$ ein guter Inhibitor für VHR ist, stellt **353** mit einem IC_{50} -Wert von $93.0 \mu\text{M}$ einen schwachen Inhibitor dar. Gleiches gilt für den Thiophenring: **354** inhibiert VHR mit $5.7 \mu\text{M}$, während das Regioisomere **355** nur einen IC_{50} -Wert von $37.0 \mu\text{M}$ besitzt. Ersetzt man bei **354** Brom durch Chlor, so hat die Verbindung immerhin noch einen IC_{50} -Wert von $26.0 \mu\text{M}$. Ohne jegliche Substituenten im Thiophenring fällt der IC_{50} -Wert auf $33.9 \mu\text{M}$, während eine Methylgruppe in 4-Position zu einem potenten Inhibitor (**356**) mit einem IC_{50} -Wert von $6.0 \mu\text{M}$ führt. **349** inhibiert - wie schon bei PTP1B gezeigt - unselektiv. Ein anderes Grundgerüst als **52**, wie dies beispielsweise bei **357** der Fall ist, führt nicht zu Inhibitoren.

Nr.	352	353	354	355	356	349	357
Struktur, bzw. R =							
$IC_{50}/\mu\text{M}$	5.0 ± 0.6	93.0	5.7 ± 0.4	37.0 ± 5.8	6.0 ± 0.8	9.7 ± 3.4	>100

Abbildung 33: Inhibitoren der VHR.

Nr.	VHR IC_{50} in μM	PTP1B IC_{50} in μM	Cdc25A IC_{50} in μM	PP1 IC_{50} in μM	PP2A IC_{50} in μM	MPTPA IC_{50} in μM
352	5.0 ± 0.6	18.2 ± 4.8	44.3 ± 34.1	>100	-	>100
354	5.7 ± 0.4	33.0 ± 3.1	28.2 ± 14.9	>100	-	>100
356	6.0 ± 0.8	60.0 ± 20.4	>100	>100	-	>100

Tabelle 17: Selektivitätsprofil einiger VHR-Inhibitoren.

Das Furan **352** und das Thiophen **354** erwiesen sich als unselektive Inhibitoren von VHR, denn auch PTP1B und Cdc25A wurden inhibiert, jedoch wird VHR mindestens dreimal so stark inhibiert wie die beiden anderen Phosphatasen. Das Thiophen **356** stellt hingegen einen

4. Spezieller Teil

selektiven Inhibitor für VHR dar, denn die einzige Phosphatase, die außer VHR inhibiert wird ist PTP1B. Diese wird allerdings zehnmal schwächer als VHR inhibiert (Tabelle 17). Eine Zusammenfassung der Struktur-Wirkungsbeziehung für VHR zeigt Abbildung 34.

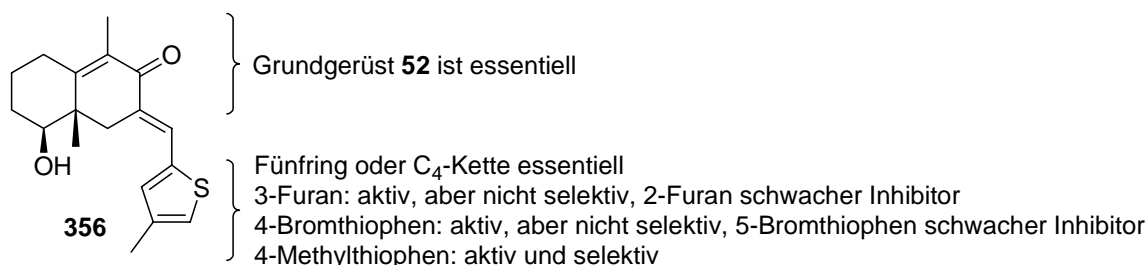


Abbildung 34: Struktur-Wirkungsbeziehung für VHR.

Bei der Untersuchung der Protein-Tyrosin-Phosphatase *MPTPA* wurden von den 483 getesteten Substanzen 2 Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert $\leq 10 \mu\text{M}$ identifiziert. Für einen potenten Inhibitor ist in jedem Fall das Grundgerüst **52** notwendig, **361**, das wie **358** das 4-Chlorthiophen enthält, zeigt keinerlei Inhibition. Außerdem ist ein kleiner Substituent vorteilhaft, wie der Vergleich der Inhibitoren **358-359** zeigt. Allerdings führen lediglich das 4-Chlorthiophen (**358**) und eine C₄-Kette (**349**) zu potenten Inhibitoren. Das entsprechende 4-Bromthiophen zeigte keinerlei Inhibition (Abbildung 35). Größere Seitenketten (ab Sechsring aufwärts), beispielsweise **360** zeigen keinerlei Aktivität.

Nr.	358	354	349	359	360	361
Struktur, bzw. R =						
IC ₅₀ / μM	7.6 \pm 2.4	>100	9.8 \pm 2.2	18.4 \pm 4.1	>100	>100

Abbildung 35: Inhibitoren der *MPTPA*.

4. Spezieller Teil

Das 4-Chlorthiophen **358** inhibiert *MPTPA* mindestens siebenmal so stark wie PP1 und wenigstens fünfmal so stark wie PTP1B, so dass hier zumindest eine schwache Selektivität gegeben ist. Demgegenüber inhibiert das Derivat mit der C₄-Kette **349** unselektiv alle getesteten Phosphatasen mit Ausnahme von PP2A. Das Dihydropyrrol **359** inhibiert außer *MPTPA* auch VHR und PTP1B mit etwa derselben Stärke (Tabelle 18). Eine Zusammenfassung der Struktur-Wirkungsbeziehung für *MPTPA* zeigt Abbildung 36.

Nr.	VHR IC ₅₀ in μM	PTP1B IC ₅₀ in μM	Cdc25A IC ₅₀ in μM	PP1 IC ₅₀ in μM	PP2A IC ₅₀ in μM	<i>MPTPA</i> IC ₅₀ in μM
358	>100	40.0±5.8	>100	58.8±5.2	>100	7.6±2.4
349	9.7±3.4	15.8±1.2	14.6±6.4	21.9±5.6	>100	9.8±2.2
359	19.7±7.3	15.9±1.1	>100	-	-	18.4±4.1

Tabelle 18: Selektivitätsprofil einiger *MPTPA* -Inhibitoren.

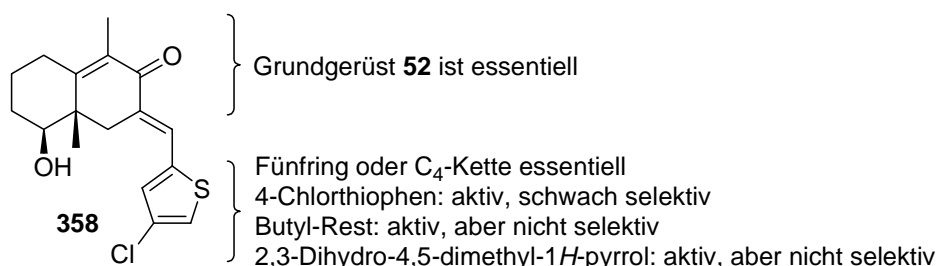


Abbildung 36: Struktur-Wirkungsbeziehung für *MPTPA*.

Beim *in vitro* Assay mit der dual spezifischen Phosphatase Cdc25A wurden unter den 483 getesteten Dekalinen 11 Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert ≤ 10 μM gefunden. Der beste Inhibitor (**368**) weist dabei einen IC₅₀-Wert von 1.2 ± 0.5 μM auf. Bis auf zwei Inhibitoren (**379** und **380**) besitzen alle potenten Inhibitoren eine Ethinyl-4-vinylbenzol-Einheit am Grundgerüst **52**. Es konnten insgesamt vier Struktur motive identifiziert werden, die zu guten Inhibitoren führen:

- 1.) Befindet sich an der Ethinyl-4-vinylbenzol-Einheit ein Sauerstoffatom oder ein Stickstoffatom ein- oder zwei Kohlenstoffatome vom Alkin entfernt führt dies zu potenten Inhibitoren (**337**, **339**, **362-366** mit einem Sauerstoffatom, sowie **372** und **373** mit einem Stickstoffatom). Der Sauerstoff bzw. Stickstoff an dieser Stelle ist essentiell, denn die

4. Spezieller Teil

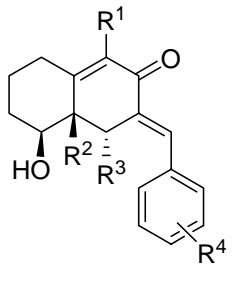
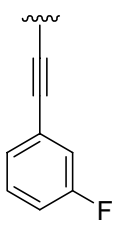
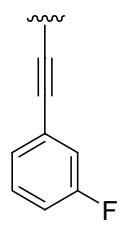
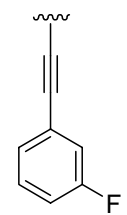
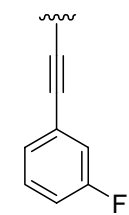
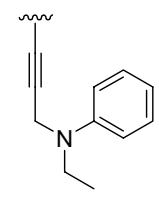
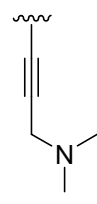
Verbindung mit einem *tert*-Butyl-Rest (**367**), der einen ähnlichen sterischen Anspruch wie die potenten Inhibitoren (**337**, **362-365**) hat, kann Cdc25A nicht inhibieren. Das Grundgerüst **52** ist hier wiederum privilegiert, der beste Vertreter mit einem anderen Grundgerüst (**366**) vermag Cdc25A nur mit einem IC₅₀-Wert von 22 µM zu inhibieren (Abbildung 37).

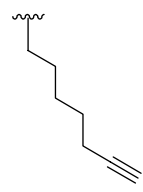
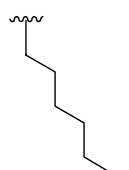
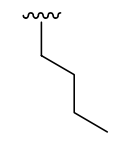
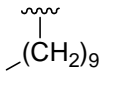
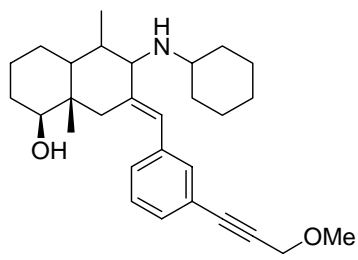
- 2.) (3-Fluorphenyl)ethinylbenzyliden im Grundgerüst **52** und, mit etwas schwächeren Inhibitionswerten, im Grundgerüst **57** führt zu potenten Inhibitoren, wobei die Substitutionsmuster in den beiden Benzolringen entscheidend sind. Beim näher am Dekalin gelegenen Ring führt die Substitution in *para*-Position zu potenteren Inhibitoren (**336** im Vergleich zu **369**, **370** und **371**). Beim zweiten aromatischen Ring liefert ausschließlich Fluor in *meta*-Position gute Inhibitoren (Abbildung 31).
- 3.) Falls sich zusätzlich zum Ethinyl-4-vinylbenzol-Rest eine C₆- oder C₇-Kette am Alkin (**374** und **375**) befindet führt dies ebenfalls zu potenten Inhibitoren. Die Einführung einer kürzeren Kette, beispielsweise eines Butylrestes (**376**) liefert ebenso wie eine längere Kette (**377**, Decylrest) keine potenten Inhibitoren.
- 4.) Die unpolaren Produkte der Wittig-Reaktion liefern ebenfalls potente Cdc25A-Inhibitoren, sofern eine Hexyl-Kette (**380**) oder ein Benzylring (**379**) eingeführt wurde. Das Methylnaphthalen **381** hingegen vermag das Enzym nicht zu inhibieren. Aufgrund der kleinen Anzahl an synthetisierten Analoga lässt sich hier allerdings keine weitere Aussage über die zur Inhibition notwendige Struktur-Wirkungsbeziehung treffen.

Nr.	362	337	339	365	366	367
Struktur, bzw. R =						
IC ₅₀ / µM	5.9±2.4	7.0±2.2	5.6±5.1	8.6±6.2	22.1±2.3	>100

Abbildung 37: Inhibitoren von Cdc25A.

4. Spezieller Teil

Nr.	336	369	370	371	372	373
R ¹ /R ² /R ³ /R ⁴ =	Me/Me/H/ para	Me/Me/H/ ortho	H/Allyl/ Me/ ortho	H/Allyl/ Me/ meta	Me/Me/H/ para	Me/Me/H/ para
						
IC ₅₀ / μM	1.2±0.5	21.8±2.1	10.9±3.2	21.4±6.2	7.1±3.1	8.3±2.4

Nr.	374	375	376	377	378
R =					
IC ₅₀ / μM	2.6±0.8	6.9±1.1	46.9±16.5	>100	13.2±1.8

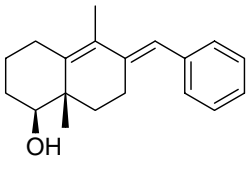
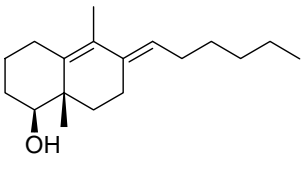
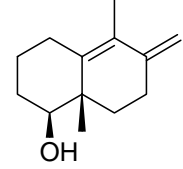
Nr.	379	380	381
Struktur			
IC ₅₀ / μM	4.9±0.9	5.7±1.2	>100

Abbildung 38: Inhibitoren von Cdc25A.

Die getesteten Substanzen inhibieren höchstwahrscheinlich nicht aufgrund ihrer Michael-Akzeptor-Fähigkeit, da zum einen die α,β -ungesättigte Carbonylfunktion alleine nicht zur

4. Spezieller Teil

Inhibition ausreicht und zum anderen auch eine Substanz (**378**) Cdc25A inhibiert, die gar keinen Michael-Akzeptor darstellt.

Die Cdc25A-Inhibitoren mit einer Ethinyl-4-vinylbenzol-Einheit am Grundgerüst **52**, sowie einem Sauerstoff- oder Stickstoffatom ein- oder zwei Kohlenstoffatome vom Alkin entfernt (**337**, **339**, **362**, **365**, **372**, **373**), erwiesen sich ebenso wie die Fluor-Verbindung (**336**) zwar als potente, aber auch unselektive Inhibitoren. VHR, PTP1B und zum Teil auch PP1 werden oft nur wenig schwächer inhibiert.

Die unpolaren Dekaline **379** und **380** zeigen demgegenüber eine deutlich gesteigerte Selektivität, lediglich VHR wird von beiden Verbindungen im Bereich 40 μM und damit mindestens siebenfach schwächer als Cdc25A inhibiert.

Als sehr selektiv erwiesen sich die beiden Vertreter mit einer C₆- bzw. C₇-Kette am Alkin (**374** und **375**), beide Substanzen inhibieren ausschließlich Cdc25A (Tabelle 19).

Nr.	VHR IC ₅₀ in μM	PTP1B IC ₅₀ in μM	Cdc25A IC ₅₀ in μM	PP1 IC ₅₀ in μM	PP2A IC ₅₀ in μM	MPTPA IC ₅₀ in μM
362	16.2±3.9	23.7±6.1	5.9±2.4	32.5±13.7	-	>100
337	32.7±8.8	38.5±7.0	7.0±2.2	10.3±3.1	>100	>100
339	29.6±7.2	44.6±8.4	5.6±5.1	10.0±3.0	>100	>100
365	41.7±12.1	12.7±1.8	8.6±6.2	>100	-	27.0
336	43.8±3.5	>100	1.2±0.5	9.7±4.0	>100	>100
372	10.2±2.0	16.4±1.4	7.1±3.1	>100	-	27.3
373	43.1±4.1	22.5±3.2	8.3±2.4	>100	-	>100
379	40.3	>100	4.9±0.9	-	-	>100
380	40.9	>100	5.7±1.2	-	-	>100
374	>100	>100	2.6±0.8	>100	-	>100
375	>100	>100	6.9±1.1	-	-	>100

Tabelle 19: Selektivitätsprofil einiger Cdc25A-Inhibitoren.

Eine Zusammenfassung der Struktur-Wirkungsbeziehung für Cdc25A zeigt Abbildung 39.

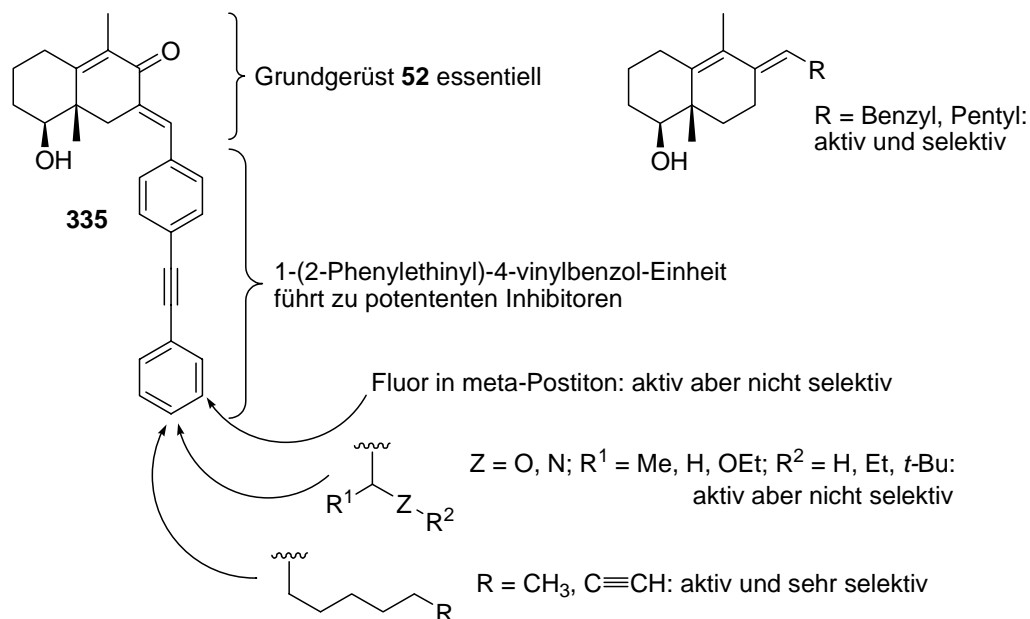


Abbildung 39: Struktur-Wirkungsbeziehung für Cdc25A.

Die Proteine Acetylcholinesterase und 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 1 und Typ 2 entstammen demselben Proteinstruktur-Ähnlichkeits-Cluster wie Cdc25A.^[55] Daher wurden die Verbindungen der Substanzbibliothek auch auf diese beiden Enzyme getestet. Der hierfür notwendige 11 β -HSD-Assay wurde von Priv. Doz. Dr. Alex Odermatt in Bern durchgeführt.

Beim Assay mit den beiden Isoformen der 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenasen wurden unter den 162 getesteten Dekalinen 26 Inhibitoren der 11 β -HSD1 mit einem IC₅₀-Wert $\leq 10 \mu\text{M}$, sowie 3 Inhibitoren der 11 β -HSD2 mit einem IC₅₀-Wert $\leq 10 \mu\text{M}$ gefunden.

Eine Vielzahl der potenten 11 β -HSD1-Inhibitoren hat dabei an der 3-Benzyliden-Einheit am Grundgerüst **52** eine polare Funktion in para-Position. Halogene liefern hierbei gute Inhibitoren (**382** - **385**), wobei die Inhibitionsstärke in der Reihe F \rightarrow Cl \rightarrow Br \rightarrow I abnimmt. Fluor in meta-Position bewirkt keine Inhibition, lediglich Fluor in meta- und para-Position gleichzeitig (**386**) wird toleriert (Abbildung 40). Die Derivate mit einem Halogen in para-Position (**382** - **385**) sind außerdem sehr selektiv, lediglich durch ein Fluor in meta-Position (**386**) wird auch VHR schwach inhibiert (Tabelle 20a, 20b).

Am Benzylrest bewirkt auch eine para-Methoxy-Funktion (**395** - **397**), ein Methylthioether (**394**), sowie eine Acetylgruppe in meta- oder para-Position (**398**, **399**) eine Inhibition von 11 β -HSD1 (Abbildung 41). Die Acetylgruppe wird dabei wahrscheinlich aufgrund ihrer

4. Spezieller Teil

Drehbarkeit sowohl in meta- als auch in para-Position toleriert. Der Methylthioether (**394**) stellt dabei einen selektiven Inhibitor dar. Die Derivate mit der Acetylgruppe (**398**, **399**) inhibieren außerdem 11 β -HSD2, VHR und PTP1B und stellen daher unselektive Inhibitoren dar. Die Derivate mit der Methoxy-Funktion zeigen deutliche Unterschiede bezüglich ihrer Selektivität. Eine zusätzliche Hydroxy- oder Ethyl-Funktion (**396**, **397**) liefert Substanzen, die außer 11 β -HSD1 nur PTP1B schwach inhibieren, wobei **397** auch 11 β -HSD2 schwach inhibiert. Dagegen stellt **395** einen unselektiven Inhibitor dar, bis auf 11 β -HSD2 und PP2A werden alle Enzyme inhibiert (Tabelle 20a, 20b).

Besitzt der Benzylrest keine (**388**), oder keine polare Funktionalität (**389**), so ergeben sich weniger potente von 11 β -HSD1-Inhibitoren, die außerdem weniger selektiv sind: Derivat **388** inhibiert VHR schwach ($IC_{50} = 6.1 \mu M$) und Dekalin **389** ist ein schwacher Inhibitor von PTP1B ($IC_{50} = 4.3 \mu M$). Statt der 3-Benzyliden-Einheit wird auch eine Kette toleriert (Abbildung 41). Eine lange Kette (ab C₅) - wie bei **390** und **391** - liefert dabei nur schwache Inhibitoren von 11 β -HSD1, während eine kurze Kette (C₄) potentere Inhibitoren liefert (**349** und **348**). Allerdings wird durch Derivate mit einer kürzeren Kette auch 11 β -HSD2, PTP1B, PP1 und durch Derivat **349** zusätzlich VHR inhibiert. Diese Derivate stellen unselektive Inhibitoren dar (Tabelle 20a, 20b).

Auch Benzofuran (**392**) und Pyridin (**393**) werden an Stelle eines Benzolrings toleriert. Vor allem das Pyridin (**393**) stellt einen interessanten Inhibitor dar, denn lediglich VHR wird schwach inhibiert (50 mal schwächer als 11 β -HSD1). Das Benzofuran **392** ist hingegen ein unselektiver Inhibitor, da auch PTP1B, VHR, Cdc25A und PP1 inhibiert werden.

Größere Reste am Benzolring (**400**) werden ebenso wenig wie das Fehlen von polaren Substituenten in para-Position (**401**) toleriert (Abbildung 41).

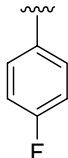
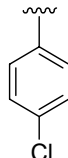
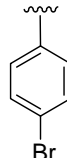
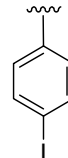
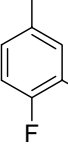
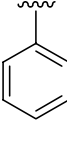
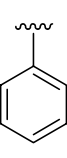
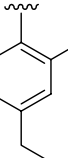
Nr.	382	383	384	385	386	387	388	389
R=								
$IC_{50}/\mu M$	0.74 ± 0.1	2.5 ± 0.4	13.3 ± 0.1	>50	1.5 ± 0.1	>50	6.1 ± 0.4	4.3 ± 0.2

Abbildung 40: Inhibitoren von 11 β -HSD1.

4. Spezieller Teil

Nr.	390	391	349	348	392	393	394	395
R=								
IC ₅₀ / μM	6.8 ±0.7	9.9 ±1.6	0.31 ±0.03	2.8 ±0.1	3.1 ±0.5	2.0 ±0.3	2.1 ±0.1	4.7 ±0.7

Nr.	396	397	398	399	400	401
R=						
IC ₅₀ / μM	3.6±0.3	6.5±0.7	3.1±0.1	2.9±0.1	>50	>50

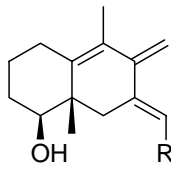
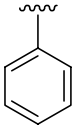
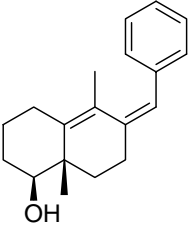
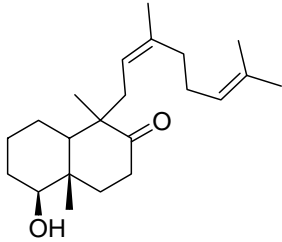
Abbildung 41: Inhibitoren von 11β-HSD1.

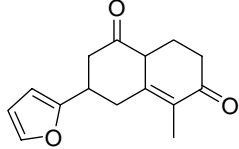
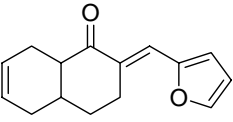
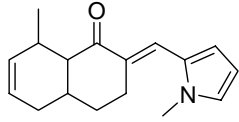
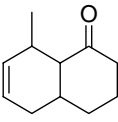
Ein weiteres interessantes Strukturmotiv stellen die unpolaren Produkte der Wittig-Reaktion (**294** und **293**) dar. Allerdings scheint die Position der Alkylkette, bzw. des Benzyls eine Rolle zu spielen, denn **296** inhibiert 11β-HSD1 nicht (Abbildung 42). Derivat **402** inhibiert wahrscheinlich aufgrund der langen Alkylkette, die dem unpolaren Ring bei **294** und **293** entspricht, ähnlich stark wie **293**. Alle drei Derivate sind potente und zugleich hochselektive Inhibitoren von 11β-HSD1. Kein anderes der getesteten Enzyme wurde durch diese inhibiert (Tabelle 20a, 20b).

Potente Inhibitoren sind auch die beiden Furane **403** und **325**, wobei nur **403** ein selektiver Inhibitor ist, **325** inhibiert auch 11β-HSD2. Das Methylpyrrol **326** hingegen vermag 11β-HSD1 nicht zu inhibieren, obwohl bereits das Grundgerüst **319** alleine einen selektiven 11β-HSD1-Inhibitor darstellt.

Die beiden Cyclohexane **404** und **405** sind potente und selektive Inhibitoren (Abbildung 42), außer 11β-HSD1 wird kein anderes der getesteten Enzyme inhibiert (Tabelle 20a, 20b). Weitere Cyclohexanderivate wurden nicht getestet.

4. Spezieller Teil

Nr.	294	293	296	402
Struktur, bzw. R=				
IC ₅₀ / μM	2.0±0.3	0.35±0.04	>50	0.63±0.12

Nr.	403	327	326	319
Struktur				
IC ₅₀ / μM	2.8±0.3	1.0±0.1	>50	1.6±0.3

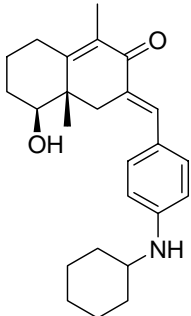
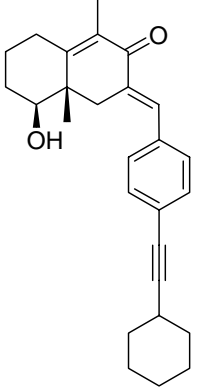
Nr.	404	405
Struktur		
IC ₅₀ / μM	1.6±0.2	2.4±0.2

Abbildung 42: Inhibitoren von 11β-HSD1.

Für 11β-HSD2 konnten 3 potente Inhibitoren identifiziert werden. Zum einen bewirkt eine C₄-Kette an 3-Position im Grundgerüst **52** eine Inhibition von 11β-HSD2, zum anderen das Furan **325** (Abbildung 43). Interessanterweise bewirkt lediglich das Furan **325** eine Inhibition von 11β-HSD2, während das Methylpyrrol **326** das Enzym nicht inhibiert. Durch die Derivate mit einer C₄-Kette wird auch 11β-HSD1, PTP1B, PP1 und durch Derivat **349** zusätzlich VHR inhibiert. Diese Derivate stellen unselektive Inhibitoren dar. Das Furan **325** inhibiert ebenfalls

4. Spezieller Teil

11 β -HSD1, aber keine der Phosphatsen, so dass hiermit zumindest ein 11 β -HSD-selektiver Inhibitor vorliegt (Tabelle 20a, 20b).

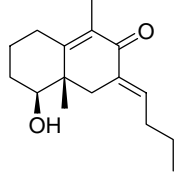
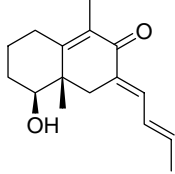
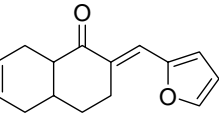
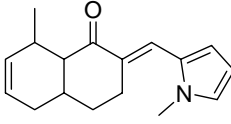
Nr.	349	348	327	326
Struktur				
IC ₅₀ / μ M	6.6 \pm 0.9	5.2 \pm 1.0	2.0 \pm 0.4	>50

Abbildung 43: Inhibitoren von 11 β -HSD2.

Nr.	VHR	PTP1B	Cdc25A	PP1	PP2A	MPTPA	11 β -HSD1	11 β -HSD2
382	>100	>100	>100	-	-	>100	0.74 \pm 0.1	>50
383	>100	>100	39.3	-	-	>100	2.5 \pm 0.4	>50
384	>100	>100	60.0 \pm 19.5	>100	-	>100	13.3 \pm 0.1	>50
386	44.0 \pm 2.4	80.0 \pm 44.6	>100	>100	-	>100	1.5 \pm 0.1	>50
388	47.0 \pm 7.6	>100	>100	>100	-	>100	6.1 \pm 0.4	>50
389	>100	89.0 \pm 18.2	>100	>100	-	>100	4.3 \pm 0.2	>50
390	>100	>100	97.0 \pm 31.8	>100	-	>100	6.8 \pm 0.7	>50
391	>100	>100	>100	>100	-	>100	9.9 \pm 1.6	>50
349	9.7 \pm 3.4	15.8 \pm 1.2	14.6 \pm 6.4	21.9 \pm 5.6	>100	9.8 \pm 2.2	0.31 \pm 0.03	6.6 \pm 0.9
348	>100	9.2 \pm 2.0	25.4 \pm 17.1	>100	-	>100	2.8 \pm 0.1	5.2 \pm 1.0
392	96.0 \pm 8.5	45.0 \pm 17.1	17.0 \pm 12.0	33.0 \pm 12.0	-	>100	3.1 \pm 0.5	>50
393	97.0 \pm 5.1	>100	>100	>100	-	>100	2.0 \pm 0.3	>50
394	>100	>100	>100	>100	-	>100	2.1 \pm 0.1	>50
395	29.0 \pm 9.4	36.0 \pm 7.9	19.2 \pm 6.7	>100	-	16.0 \pm 4.0	4.7 \pm 0.7	>50
396	>100	91.0 \pm 33.7	>100	>100	-	>100	3.6 \pm 0.3	>50
397	>100	85.0 \pm 17.4	>100	>100	-	>100	6.5 \pm 0.7	35 \pm 7

Tabelle 20a: Selektivitätsprofil einiger 11 β -HSD-Inhibitoren.

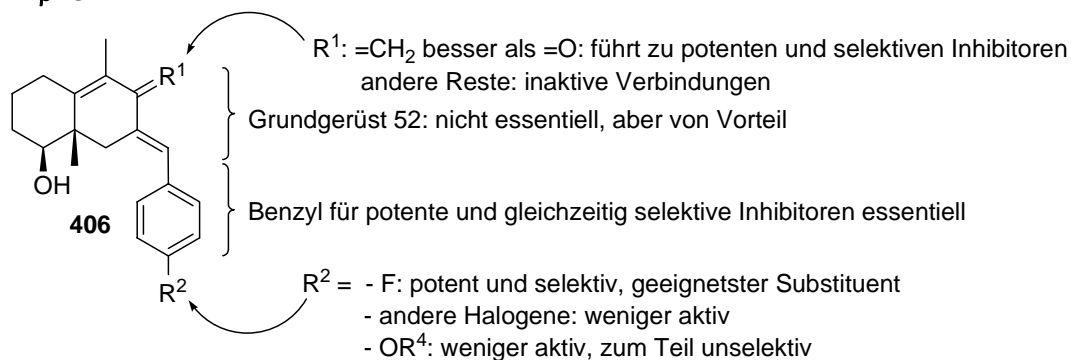
4. Spezieller Teil

Nr.	VHR	PTP1B	Cdc25A	PP1	PP2A	MPTPA	11 β -HSD1	11 β -HSD2
398	35.5 \pm 3.9	26.2 \pm 6.5	>100	20.1 \pm 9.4	>100	>100	3.1 \pm 0.1	29 \pm 5
399	85.1 \pm 18.0	35.5 \pm 3.0	>100	>100	-	>100	2.9 \pm 0.1	29 \pm 7
294	>100	>100	>100	-	-	>100	2.1 \pm 0.3	>50
293	>100	>100	>100	-	-	>100	0.35 \pm 0.04	>50
402	>100	>100	>100	-	-	>100	0.63 \pm 0.12	>50
403	>100	>100	>100	-	-	>100	2.8 \pm 0.3	>50
327	>100	>100	>100	-	-	>100	1.0 \pm 0.1	2.0 \pm 0.4
319	>100	>100	>100	-	-	>100	1.6 \pm 0.3	>50
404	>100	>100	>100	-	-	>100	1.6 \pm 0.2	>50
405	>100	>100	>100	-	-	>100	2.4 \pm 0.2	>50

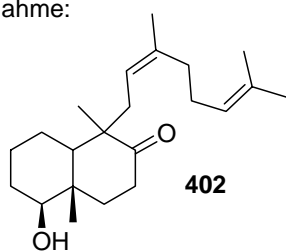
Tabelle 20b: Selektivitätsprofil einiger 11 β -HSD-Inhibitoren.

Eine Zusammenfassung der Struktur-Wirkungsbeziehung für 11 β -HSD zeigt Abbildung 44.

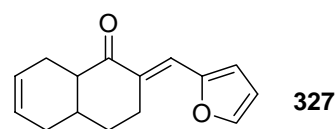
11 β HSD1:



Ausnahme:



11 β HSD2:



Einziger potenter Inhibitor der 11 β HSD2,
der zumindest 11 β HSD selektiv ist

Abbildung 44: Struktur-Wirkungsbeziehung für 11 β -HSDs.

4. Spezieller Teil

Der Assay mit Acetylcholinesterase (AChE) wurde von Apotheker Marcus A. Koch durchgeführt. Hierbei wurden unter den 162 getesteten Dekalinen 3 Inhibitoren mit einem IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu\text{M}$ gefunden.

Alle drei haben eine Hydroxy- und eine α,β -ungesättigte Carbonylfunktion an der gleichen Position im Dekalinring. Eine C_4 -Kette (**348** und **349**) oder eine Phenylgruppe sind außerdem notwendig um Inhibitoren zu erhalten. Sowohl eine längere Kette (**391**), als auch eine Benzylidengruppe am Grundgerüst **52** führen nicht zu Inhibitoren.

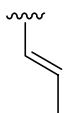
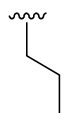
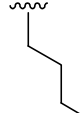
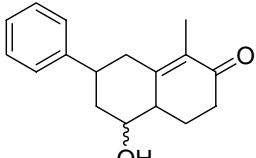
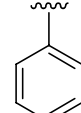
Nr.	348	349	391	407	388
R=					
$IC_{50}/\mu\text{M}$	7.5 ± 2.4	5.3 ± 1.1	>20	3.7 ± 0.4	>20

Abbildung 45: Inhibitoren von Acetylcholinesterase.

Die Derivate **348** und **349** erwiesen sich als unselektive Inhibitoren. **348** hemmt außer Acetylcholinesterase auch PTP1B, Cdc25A, 11β -HSD1 und 11β -HSD2. **349** hemmt bis auf PP2A alle getesteten Enzyme. Demgegenüber erwies sich das Derivat mit der Phenylgruppe (**407**) als selektiver Inhibitor der Acetylcholinesterase, kein anderes Enzym wurde inhibiert.

Nr.	VHR	PTP1B	Cdc25A	PP1	AChE	MPTPA	11β -HSD1	11β -HSD2
348	>100	9.2 ± 2.0	25.4 ± 17.1	>100	7.5 ± 2.4	>100	2.8 ± 0.1	5.2 ± 1.0
349	9.7 ± 3.4	15.8 ± 1.2	14.6 ± 6.4	21.9 ± 5.6	5.3 ± 1.1	9.8 ± 2.2	0.31 ± 0.03	6.6 ± 0.9
407	>100	>100	>100	>100	3.7 ± 0.4	>100	>50	>50

Tabelle 21: Selektivitätsprofil einiger Acetylcholinesterase-Inhibitoren.

Eine Zusammenfassung der Struktur-Wirkungsbeziehung für Acetylcholinesterase zeigt Abbildung 46.

4. Spezieller Teil

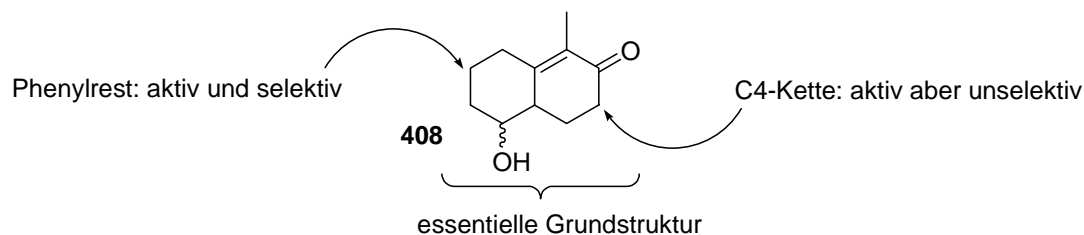
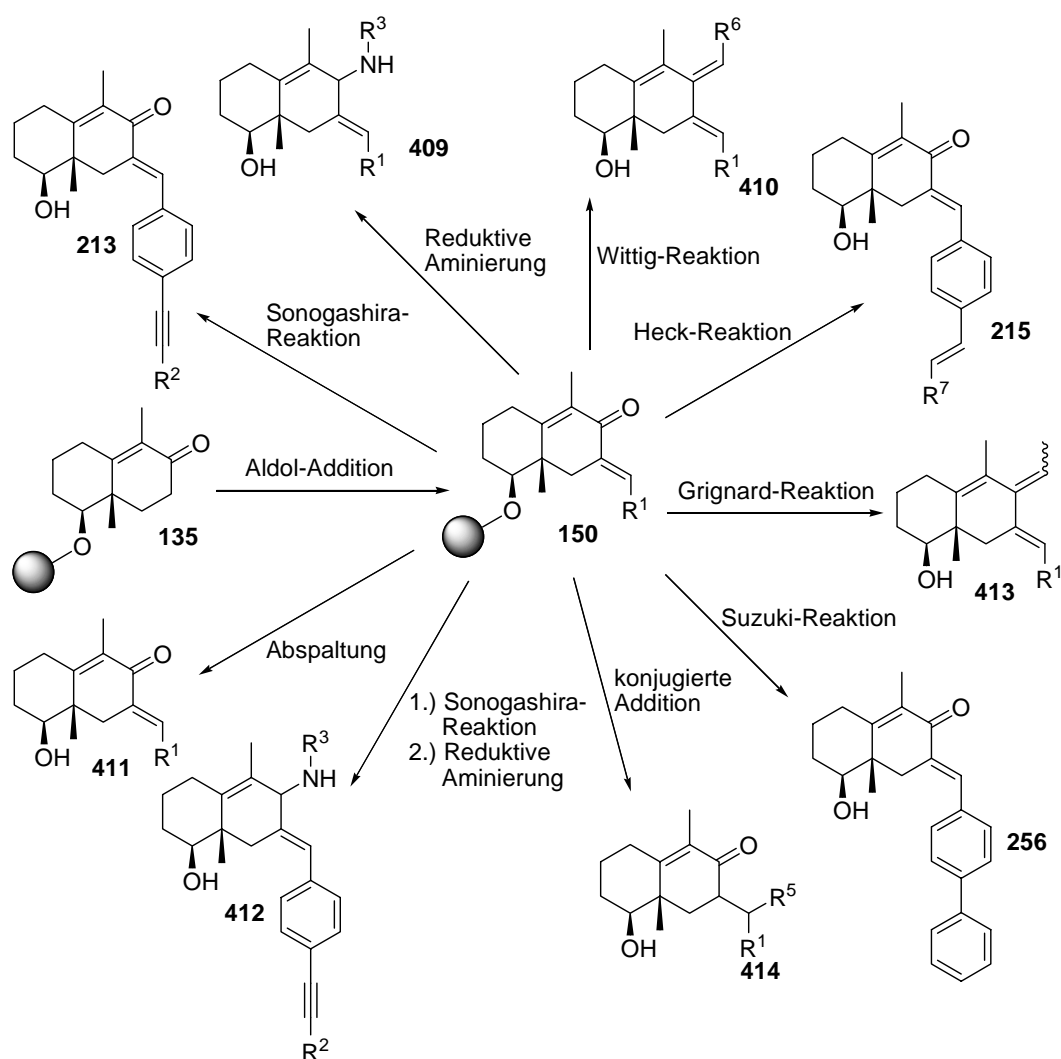


Abbildung 46: Struktur-Wirkungsbeziehung für Acetylcholinesterase.

Sämtliche Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assay sind in Kapitel 6.2.6.2 und 6.2.6.3 gelistet.

4.1.5.3 Zusammenfassung



Schema 36: Synthese der Dekaline an fester Phase am Beispiel des Grundgerüsts **52**.

Eine Übersicht der an fester Phase durchgeführten Reaktionen zeigt Schema 36. Die Synthese des Alkins **412** steht dabei stellvertretend für die Kombination verschiedener Reaktionen. Das Schema zeigt die Reaktionen beispielhaft für das Grundgerüst **52**. Die Reaktionen wurden mit den anderen Grundgerüsten analog durchgeführt.

Die an fester Phase und in Lösung synthetisierten 483 Dekaline wurden anschließend in biochemischen Assays auf ihre Inhibitionseigenschaften gegen verschiedene Enzyme getestet. Mit Hilfe dieser Assays konnten verschiedene strukturelle Parameter, die Inhibitoren aufweisen sollten um die einzelnen Phosphatasen zu inhibieren, aufgeklärt werden. Des Weiteren wurde das Potential der synthetisierten Analoga als Phosphataseinhibitoren belegt. Für jede der getesteten Phosphatasen, sowie für 11 β -HSD1 und Acetylcholinesterase wurden potente und zugleich selektive Inhibitoren gefunden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass das Grundgerüst **52** im Vergleich mit den anderen Grundgerüsten zu den potentesten Inhibitoren führt. Dieses Grundgerüst stellt daher eine privilegierte Struktur dar.

Obwohl die synthetisierte Bibliothek nur aus 483 Substanzen besteht, konnte eine große Anzahl an Inhibitoren für die einzelnen Enzyme gefunden werden. Dies ist mit Sicherheit darauf zurückzuführen, dass bei der Synthese der Bibliothek die Naturstoffe Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**) als Leitstrukturen genutzt wurden. Einige der neu gefundenen Inhibitoren besitzen um Größenordnungen niedrigere IC₅₀-Werte und eine höhere Selektivität als die Naturstoffe Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**) selbst. Unter den Dekalinen der synthetisierten Substanzbibliothek fanden sich eine Reihe potenter und selektiver Enzyminhibitoren. So wurde beispielsweise für Cdc25A ein potenter und zugleich selektiver Inhibitor identifiziert. Für MPTPA sind - bis auf das toxische Natriumorthovanadat - bisher in der Literatur keinerlei Inhibitoren beschrieben. Durch diese Arbeit stehen erstmals Inhibitoren zur Verfügung. Für die 11 β -HSDs und die Acetylcholinesterase sind bisher keine strukturell ähnlichen Inhibitoren bekannt. Vor allem als 11 β -HSD1-Inhibitoren haben einige der synthetisierten Dekaline ein großes Potential, da sie dieses Enzym potent und hochselektiv inhibieren.

Die synthetisierten Dekaline stellen eine völlig neue Klasse von Phosphatase-Inhibitoren dar, denn bisher sind diese Strukturtypen nicht als Enzyminhibitoren bekannt. Den synthetisierten Verbindungen am ähnlichsten sind die Naturstoffe Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**) selbst.

4.2 Synthese von Stevastelinanaloga

4.2.1 Vorbemerkungen und Retrosynthetische Analyse

Auch in der Naturstofffamilie der Stevasteline finden sich potente Inhibitoren der dual spezifischen Phosphatase VHR [z.B. Stevastelin C3 (**45**)]. Bisher war nicht geklärt, ob auch azyklische Analoga mit einer einfacheren Struktur Aktivität zeigen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen deshalb durch Variation verschiedener Strukturparameter Stevastelinanaloga als potentielle Phosphataseinhibitoren dargestellt werden und deren Einfluss auf die Aktivität untersucht werden.

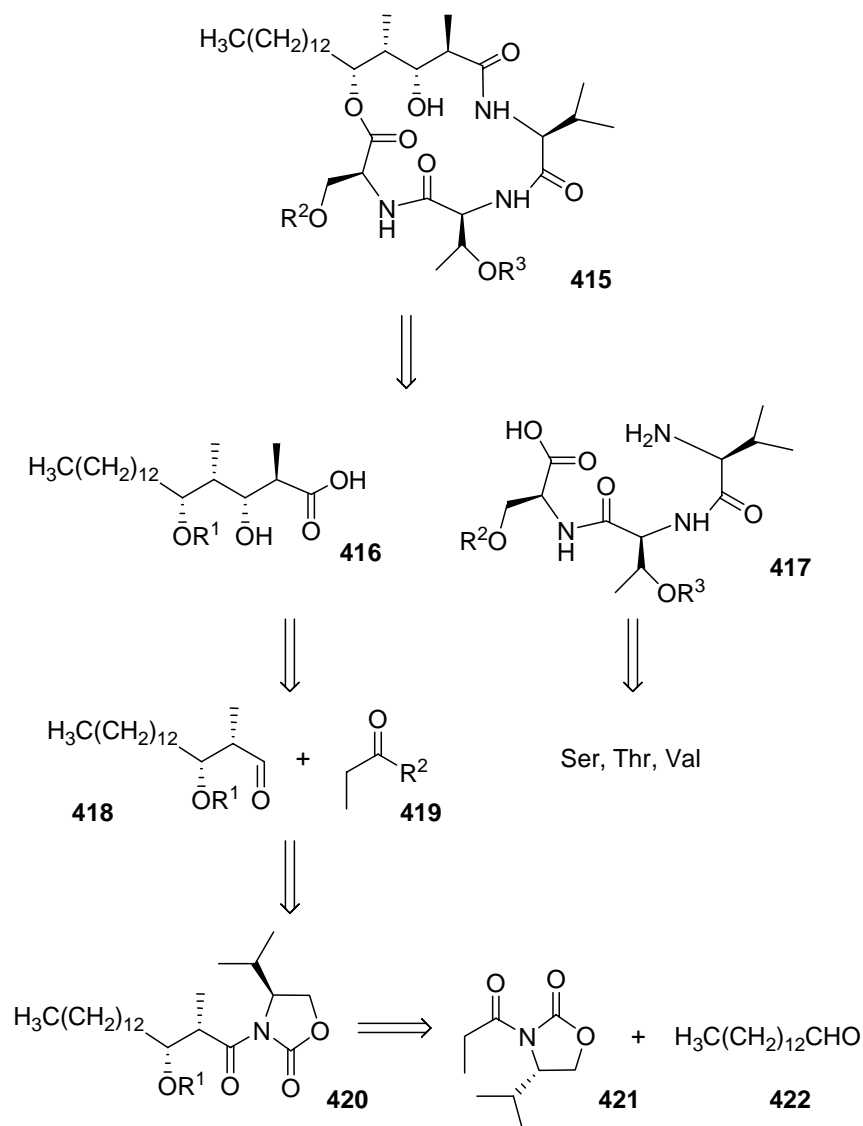
Die Reaktionsbedingungen zur Synthese der Stevastelinanaloga (Kapitel 4.2) wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. M. Manger erarbeitet.^[138]

Die retrosynthetische Betrachtung führte zuerst zur Trennung des peptidischen Restes (**417**) von der Stearinsäure **416**, da dies größtmögliche Flexibilität gewährleistet: Die Synthese des Tripeptids konnte so durch etablierte Methoden der Festphasen-Peptidsynthese erlangt werden (Schema 37).

Die Synthese der vier aufeinanderfolgenden Stereozentren mit einem 1,3-funktionalisierten Abstand der Hydroxygruppen in Stearinsäure **416** wurde bereits von Sarabia *et al.* bei der Totalsynthese von Stevastelin C3 gezeigt und sollte hier analog angewendet werden.^[139]

Um mittels der angestrebten Synthese Analoga zu generieren sollten vor allem die Aminosäuren und deren Seitenketten variiert werden. Außer den Aminosäuren Serin, Valin und Threonin, die bereits in der Naturstoffklasse der Stevasteline vorkommen, sollten auch Aminosäuren mit aromatischen Struktureinheiten wie Phenylalanin und Tyrosin eingebaut werden, da diese durch hydrophobe Wechselwirkungen mit den Phosphatasen interagieren können.^[140] Asparaginsäure wurde aufgrund der Carboxyfunktion, die in bekannten Inhibitoren der PTP1B vorkommt,^[141] als weiterer Baustein ausgewählt.

Aus SAR-Studien (Structure-Activity-Relationship) war bekannt, dass das Vorhandensein des aliphatischen Restes des Fettsäurefragmentes essentiell für die Aktivität ist.^[101,102] Daher sollten sowohl die natürliche Stearinsäure **423** als auch - um den Einfluss der stereogenen Substituenten des im Naturstoff vorkommenden Säurefragmentes näher zu untersuchen - verschiedene Vertreter mit nur zwei, bzw. ohne Stereozentren als Bausteine verwendet werden.



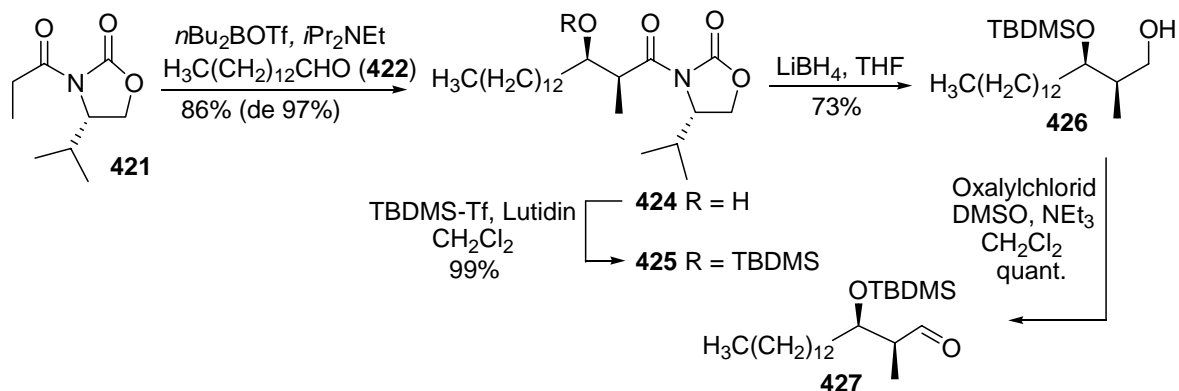
Schema 37: Retrosynthese der Stevasteline.

4.2.2 Darstellung der Bausteine in Lösung

4.2.2.1 Synthese der natürlichen Stearinsäure 423

Die bereits literaturbekannte^[142] Synthese des geschützten Aldehyds **427** geht von Myristinaldehyd (**422**) aus. Es wurde zunächst das *syn*-Aldolprodukt (**424**) mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten synthetisiert.^[143] Die anschließende Schützung des Alkohols mit TBDMS-Triflat und Lutidin als Base verlief nahezu quantitativ.^[144] Nach reduktiver Abspaltung des Evans-Auxiliars mittels Lithiumborhydrid konnte der Aldehyd **427** durch eine Swern-Oxidation zugänglich gemacht werden (Schema 38).^[145, 146]

4. Spezieller Teil

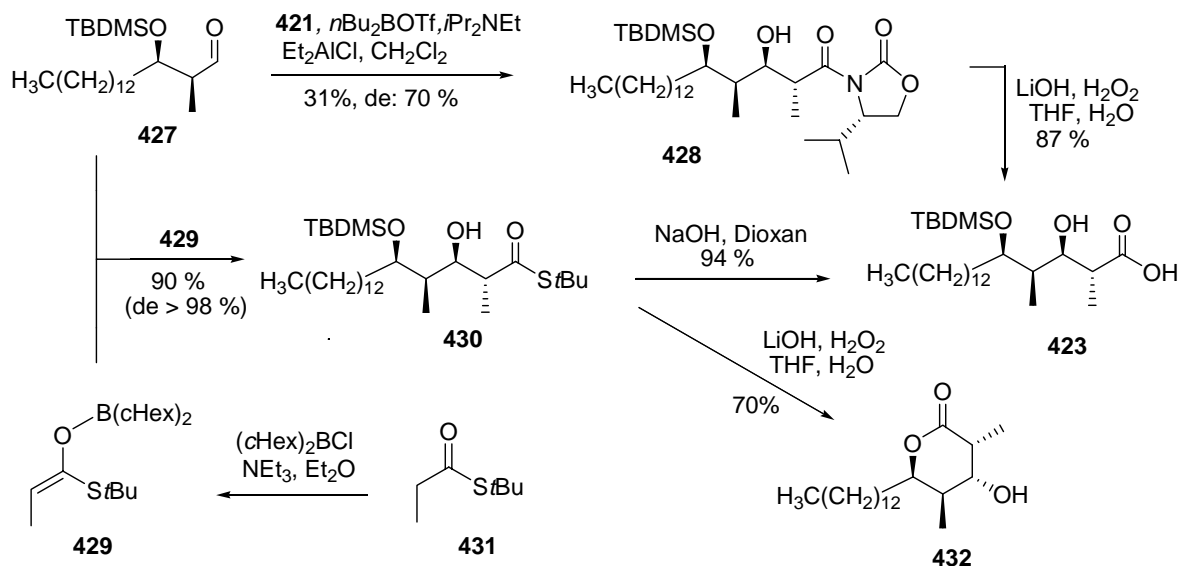


Schema 38: Synthese des Aldehyds **427**.

In einer weiteren asymmetrischen *anti*-Aldolreaktion sollte nun aus dem Aldehyd **427** die Säure **423** dargestellt werden (Schema 39). Hierfür wurde zunächst ebenfalls auf Evans-Aldolchemie^[147] zurückgegriffen, was allerdings trotz Optimierung der Reaktion nur zu einer Ausbeute von 31 % und einem Diastereomerenüberschuss von 70 % führte. Das unerwünschte Diastereomer konnte abgetrennt werden, und das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 26 % isoliert werden. Die anschließende Überführung in die freie Säure **423** gelang mit 87% Ausbeute ohne Probleme.

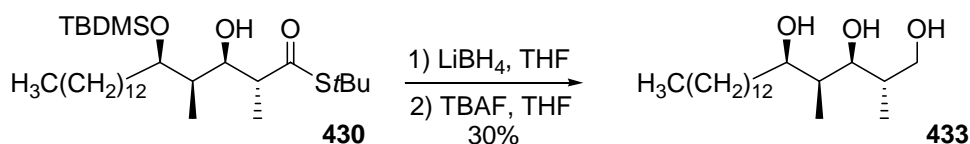
Aufgrund der geringen Ausbeute dieser Synthesesequenz wurde eine weitere *anti*-Aldolreaktion zur Darstellung der Hydroxysäure **423** durchgeführt: Es ist bekannt, dass die Umsetzung von *E*-Enolboronaten mit Aldehyden vorzugsweise zu *anti*-Aldolprodukten führt.^[148] Daher wurde zunächst das *E*-Enolat **429** des *tert*-Butylpropionsäurethioesters **431** dargestellt und im Anschluss mit dem zuvor generierten Aldehyd **427** umgesetzt. Hierbei induziert die in unmittelbarer Nachbarschaft zum neu zu generierenden Stereozentrum liegende, sterisch anspruchsvolle TBDMS-Gruppe des Aldehyds **427** den für die korrekte absolute Konfiguration notwendigen Rückseitenangriff des Enolats. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte der Thioester **430** in hohen Ausbeuten (90 %) und exzellenter Selektivität (de > 98 %) erhalten werden (Schema 39).

Um die Synthese der Säure **423** abzuschließen sollte im Folgenden, wie bereits zuvor bei Verbindung **428** durchgeführt, der Thioester **430** mittels *in situ* erzeugtem Lithiumhydroperoxid gespalten werden.^[149] In diesem Fall führte die Reaktion nicht zum gewünschten Produkt **423**, sondern es wurde das Lacton **432** als Hauptprodukt identifiziert. Allerdings konnte Fragment **423** durch Hydrolyse mit NaOH in Dioxan in hohen Ausbeuten erhalten werden.^[150]



Schema 39: Asymmetrische Aldolreaktionen.

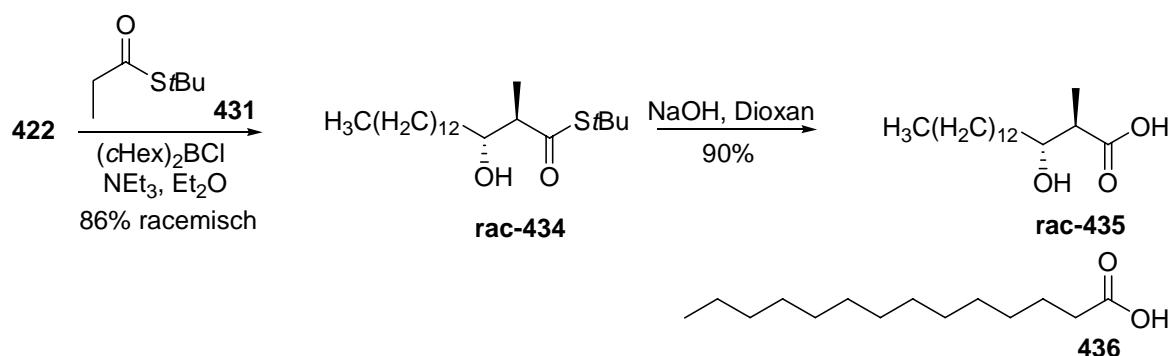
Das Lacton **432** konnte zur Charakterisierung der Stereochemie des Aldolproduktes **430** und damit der Stearinsäure **423** herangezogen werden, denn mittels zweidimensionaler NOE-NMR-Spektroskopie konnte die räumliche Orientierung der einzelnen Gruppen zugeordnet werden. Durch Überführung des Thioesters **430** in das literaturbekannte Triol^[100] **433** konnte ebenfalls die korrekte absolute Konfiguration bewiesen werden (Schema 40). Ein Vergleich der Drehwerte der aus Oxazolidinon **428** bzw. Thioester **430** generierten Säure **423** lieferte identische Werte [36.4° ($c = 0.24$, Chloroform) bzw. 36.0° ($c = 0.25$, Chloroform)], womit ebenfalls die absolute Konfiguration des Oxazolidinons **432** bewiesen ist.

Schema 40: Darstellung des literaturbekannten Triols **433**.

4.2.2.2 Synthese der weiteren Säurebausteine

Um eine Fettsäure mit zwei Stereozentren zu synthetisieren, wurde wiederum ausgehend von Tetradecanal (**422**) die bereits bei der Darstellung von Verbindung **423** erfolgreich durchgeführte *anti*-Aldolreaktion für die Synthese des Thioesters **434** angewandt.^[151] Das racemische Gemisch **434** wurde durch Hydrolyse mittels wässriger Natriumhydroxidlösung in

die Säure **435** überführt und konnte mit einer Ausbeute von 77% über 2 Stufen isoliert werden (Schema 40).



Schema 41: Weitere Säurebausteine.

Die Trennung der Isomere sollte nach Kupplung mit einer Peptidsequenz mittels HPLC durchgeführt werden. Die daraus generierten Diastereomeren könnten im direkten Vergleich untereinander, aber auch mit anderen Derivaten mit weiteren Säurebausteinen Aufschluss über den Einfluss der Stereozentren am Säurefragment auf die Aktivität geben. Die kommerziell erhältliche Myristinsäure (**436**) wurde als weiterer Baustein verwendet (Schema 41).

4.2.3 Darstellung offenkettiger Stevastelinderivate an fester Phase

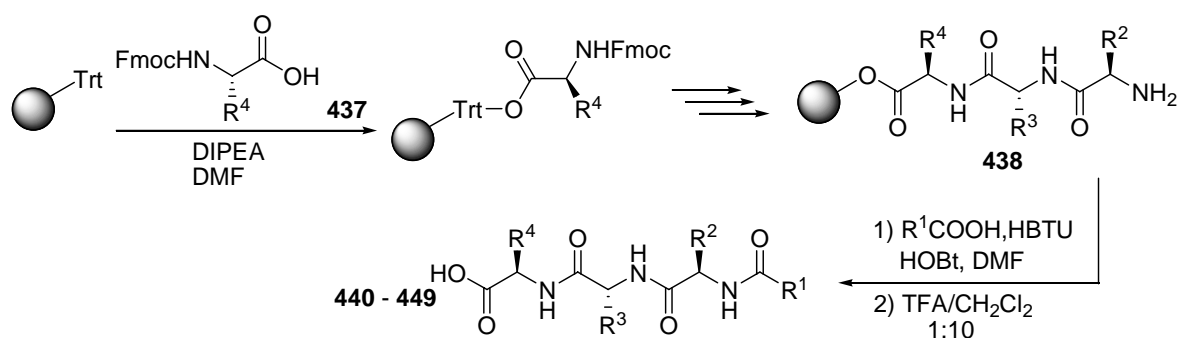
Um einen möglichst effektiven Zugang zu einer Reihe weiterer offenkettiger Derivate zu erhalten sollte im weiteren eine Synthese an fester Phase entwickelt werden.^[152, 101] Für die folgende Synthese wurde ein Polystyrolharz mit Chlortrityllinker gewählt.^[153, 103] Der Aufbau peptidischer Strukturen kann so effizient nach Beladung des Harzes mit der ersten Aminosäure durch *N*-terminale Kupplung Fmoc-geschützter Aminosäuren durchgeführt werden. Nach Anknüpfung der letzten Aminosäure kann dann das Molekül unter milden, sauren Bedingungen abgespalten werden.

Die Beladung des Chlortritylharzes mit den beiden Aminosäuren Fmoc-*O*-benzyl-L-Serin beziehungsweise Fmoc-L-Phenylalanin als erster Aminosäure (**437**) verlief mit DIPEA als Base problemlos (Beladungsgrad: 0.93, bzw. 0.95 mmol/g, durch UV-spektroskopische Analyse^[154]). Anschließend folgte die Blockierung nicht umgesetzter Funktionalitäten am Harz durch Veretherung mit einem Gemisch aus Hünig-Base und Methanol. Die Tripeptide wurden im Folgenden alternierend durch Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen und Kupplung

4. Spezieller Teil

einer weiteren Fmoc-geschützten Aminosäure an das Harz aufgebaut. Als Kupplungsreagenzien dienten hierbei HBTU /HOBt.^[155, 108]

Die anschließende Kupplung der Säuren **423**, **435** und **436** an die polymergebundenen Tripeptide wurde ebenfalls mit HBTU/HOBt durchgeführt. Im letzten Schritt konnten die polymergebundenen Substanzen durch Behandlung mit einer Lösung von 10 %igen Trifluoressigsäure in Dichlormethan unter milden Bedingungen vom Harz abgespalten werden (Schema 42).



Schema 42: Synthese der offenkettigen Stevastelinderivate an der festen Phase.

Nach Kupplung der Säure **435**, die als racemisches Gemisch vorlag und Abspaltung vom Harz konnten die entstandenen Diastereomere **448** und **449** mittels HPLC voneinander getrennt werden. Alle an der festen Phase synthetisierten Derivate und die erzielten Gesamtausbeuten sind in Tabelle 22 dargestellt.

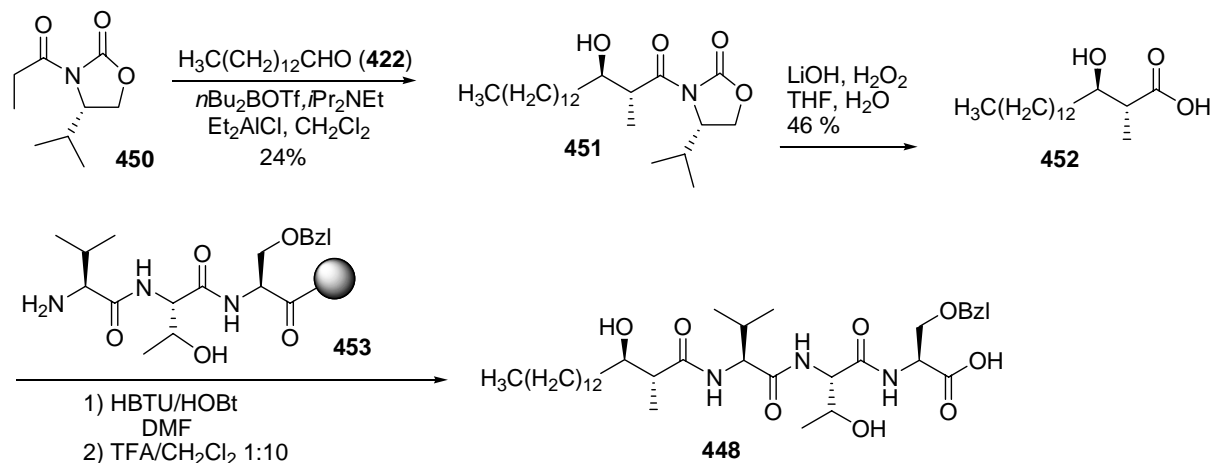
4. Spezieller Teil

Derivat	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Gesamt- ausbeute/ %
439					24
440					38
441					39
442					14
443					24
444					26
445					75
446					58
447					72
448					32
449					32

Tabelle 22: Durch Festphasensynthese dargestellte acyclische Stevastelinanaloge.

Zur eindeutigen Charakterisierung der Konfiguration der beiden Verbindungen **448** und **449** wurde ausgehend von Myristinaldehyd (**422**) und (4*S*)-3-Propionyl-4-isopropyl-1,3-oxazolidinon (**450**) zunächst das *anti*-Aldolprodukt **451** mittels Di-*n*-butylbortriflat und Diethylaluminiumchlorid als weitere Lewis-Säure generiert. Die bereits beschriebene stereoselektive *anti*-Aldolreaktion verlief mit geringer Ausbeute und moderater Selektivität. Die erhaltenen Diastereomere konnten mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt

werden (Diastereomerenverhältnis 77 : 23 mit **451** als Hauptprodukt). Die anschließende Spaltung des Oxazolidinonderivates **451** wurde mit Lithiumhydroxid und Wasserstoffperoxid durchgeführt. Die Säure **452** wurde, wie oben beschrieben, an das polymergebundene Tripeptid **453** angeknüpft und das Produkt vom Harz abgespalten. Durch Vergleich von optischer Rotation und Retentionszeiten der einzelnen Verbindungen konnten die Derivate **448** und **449** eindeutig charakterisiert werden (Schema 43).



Schema 43: Stereoselektive Synthese des Analogon **448**.

4.2.4 Darstellung cyclischer Stevastelinderivate

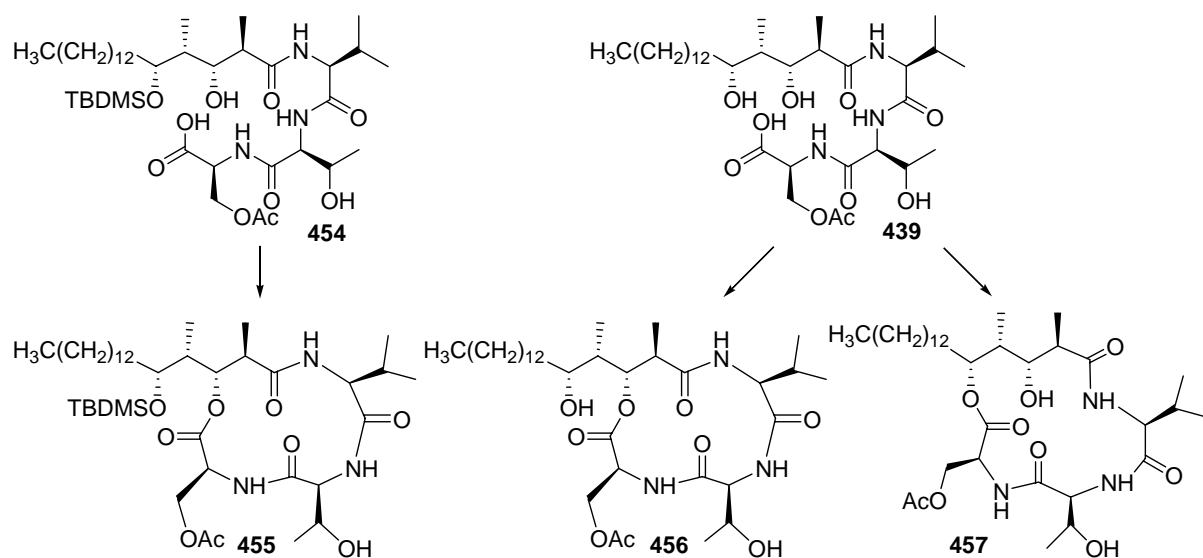
4.2.4.1 Synthesestrategie zur Darstellung cyclischer Stevastelinanaloge via Makrolactonisierung

Zunächst sollten ausgewählte, offenkettige Derivate mittels Makrolactonisierung in cyclische Analoga überführt werden. Zur Etablierung der Reaktion bot sich insbesondere das in Lösung synthetisierte Derivat **439** an, da durch Cyclisierung dieses Derivates gleichzeitig ein Zugang zu einem der Naturstoffe möglich ist. Des Weiteren wurde die Makrolactonisierung auch am TBDMS-geschützte Vorläufer **454** getestet (Schema 44).

Die Aktivierung der Carboxylfunktion ist eines der gebräuchlichsten Verfahren zur Makrolactonisierung. Insbesondere stehen hierfür mehrere speziell für diesen Zweck optimierte Reagenssysteme mit verschiedenen Aktivierungsprinzipien zur Verfügung.^[156] Es existiert eine Vielzahl an wirksamen Reagenzien zur Makrolactonisierung, dennoch kann keine Vorhersage gemacht werden, welches Verfahren im konkreten Fall zum Erfolg führt. So

4. Spezieller Teil

wurde zunächst Verbindung **454** nach Yamaguchi mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (**458**), Hünig-Base und Dimethylaminopyridin unter Hochverdünnungsbedingungen (10^{-3} M) in Toluol/Tetrahydrofuran 10:1 umgesetzt.^[157] Allerdings konnte trotz Variation der Reaktionsbedingungen kein Produkt (**455**) detektiert werden.



Schema 44: Macrolactonisierung.

Da möglicherweise die in unmittelbarer Nachbarschaft liegende sterisch anspruchsvolle Silyl-Schutzgruppe die Hydroxyfunktion des Säurefragments so stark abschirmt, dass ein Ringschluss an dieser Position nicht möglich ist, wurde für die weiteren Umsetzungen die TBDMS-entschützte Verbindung **439** verwendet. Aber auch hier führten die Cyclisierungsversuche nach Variation der Reaktionszeit, Temperatur, Reagenzmenge oder dem Einsatz verschiedener Stickstoffbasen zu keinem Cyclisierungsprodukt (**456** oder **457**). Um sicherzustellen, dass die Aktivierung der Säurefunktion zu dem gemischten Anhydrid stattfand, wurde in einem weiteren Versuch nach Zugabe der Aktivierungsreagenzien Butylamin zugesetzt, um so das gebildete Anhydrid abzufangen. Nach Abbruch der Reaktion konnte das generierte Amid eindeutig identifiziert werden. Eine Reihe weiterer Verfahren, wie die Carbodiimidmethode [DIC, DMAP, DMAP*HCl] nach Keck, EDC/4-PP, 2-Chlor-*N*-methylpyridiniumiodid, *N,N*-Bis(2-Oxo-3-oxazolidinyl)phosphorodiamidylchlorid (BOP-Cl), oder Aktivierung mit Boc_2O , führten nicht zum Ziel (Tabelle 23).^[158 - 163]

4. Spezieller Teil

Versuch	Verbindung	Reagenzien	LM	Temp.	Ergebnis
1	454	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (<i>i</i> Pr) ₂ NEt, DMAP	Toluol/THF 10:1	Rückfluss	Zersetzung
2	454	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (<i>i</i> Pr) ₂ NEt, DMAP	Toluol/THF 10:1	Rt	Zersetzung
3	439	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid NEt ₃ , DMAP	Toluol/THF 10:1	Rt	Zersetzung
4	439	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid NEt ₃ , DMAP	Toluol/THF 10:1	75 °C	Zersetzung
5	439	DIC, DMAP, DMAP*HCl	CH ₂ Cl ₂	Rt	Zersetzung
6	439	EDC, 4-PP	CH ₂ Cl ₂	Rt	Zersetzung
7	439	Boc ₂ O, NEt ₃ , DMAP	Toluol/THF 10:1	Rt	Zersetzung
8	439	2-Chlor- <i>N</i> -methylpyridiniumiodid, NEt ₃	CH ₃ CN	60 °C	Zersetzung
9	439	BOP-Cl, NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	Rt	Zersetzung

Alle Reaktionen wurden unter Hochverdünnungsbedingungen 10⁻³ M durchgeführt

Tabelle 23: Makrolactonisierungsversuche.

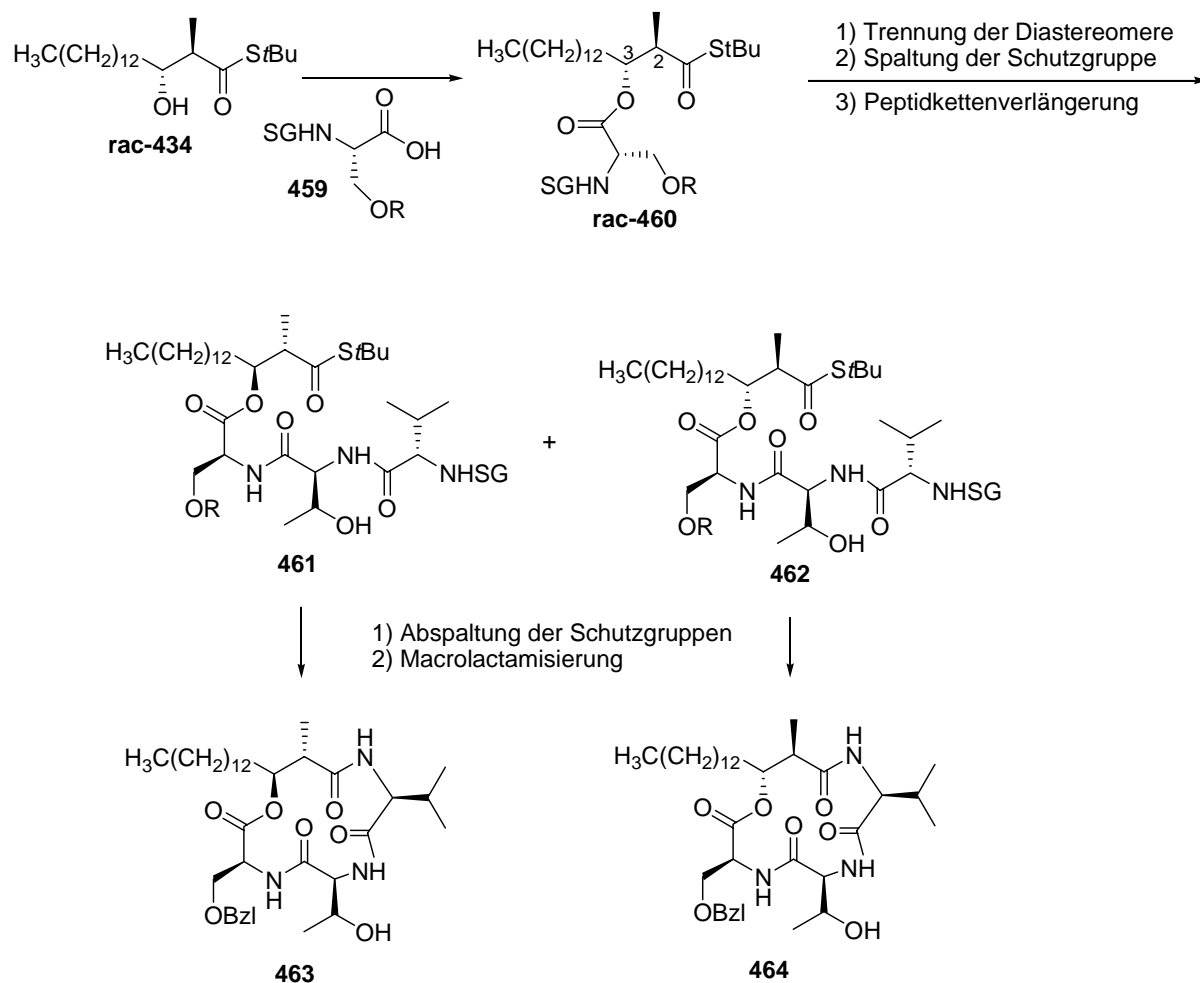
Das Scheitern der Cyclisierungsversuche könnte auf die geringe Reaktivität der sekundären Hydroxyfunktionen zurückzuführen zu sein, was auch bei weiteren Reaktionen in Kapitel 4.2.4.2 belegt werden konnte. Andererseits könnten auch konformelle Aspekte den Reaktionsverlauf negativ beeinflussen, sodass ein Ringschluss nur sehr schwierig realisierbar ist. Wahrscheinlich erfolgte die Zersetzung des Startmaterials sehr viel schneller als die Cyclisierung zum Makrolacton.

4.2.4.2 Synthesestrategie zur Darstellung cyclischer Stevastelinanaloge via Makrolactamisierung

Da die angestrebte Makrolactonisierung zur Darstellung cyclischer Derivate nicht zum gewünschten Erfolg führte, sollte der Ringschluss durch Makrolactamisierung erreicht werden.^[164] Diese Methode hat den Vorteil, dass die Derivate genauso einfach und effizient zugänglich sind. Als Startpunkt für die Synthese bot sich der bereits synthetisierte racemische β -Hydroxy-thioester **434** an. Nach Kupplung einer Aminosäure (**459**) an den Ester **434** sollte das dadurch erhaltene Diastereomeregemisch **460** durch Chromatographie voneinander trennbar sein. Durch Verlängerung der Peptidsequenz, Spaltung der Schutzgruppen und

4. Spezieller Teil

anschließende Makrolactamisierung wären damit gleich zwei Stevastelinderivate (**463** und **464**) zugänglich (Schema 45).

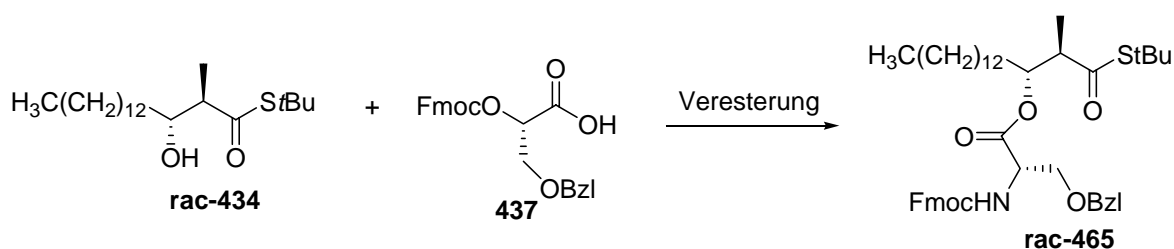


Schema 45: Synthesestrategie.

Im ersten Schritt der Synthese sollte der Thioester **434** mit Fmoc-*O*-Benzyl-L-Serin (**437**) zum Serinester **465** umgesetzt werden. Hiefür wurden zunächst die Kupplungsreagenzien DIC/HOBt zur Aktivierung der Säurekomponente **437** eingesetzt. Allerdings konnte auch nach 24 h Reaktionszeit keinerlei Umsetzung festgestellt werden. Da diese Kombination zur Aktivierung offensichtlich nicht ausreichte um die beiden Komponenten **434** und **437** zu verknüpfen, wurde 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid zur Kupplung eingesetzt. Dies führte zwar zur Bildung des Produktes, allerdings waren die Ausbeuten sehr gering. Um sicherzustellen, dass auch hier nicht die Aktivierung der Acylkomponente der Grund der geringen Umsetzung war, wurden nach Aktivierung der Säure **437** einige Mikroliter der Reaktionslösung entnommen und mit Butylamin versetzt. Das gebildete Amin belegte eindeutig die Bildung

4. Spezieller Teil

des reaktiven gemischten Anhydrids. Offensichtlich musste somit die geringe Reaktivität der Hydroxyfunktion für die problematische Umsetzung verantwortlich sein. In einem weiteren Versuch wurde die Veresterung der beiden Fragmente unter Steglich-Bedingungen mit Diisopropylcarbodiimid und Dimethylaminopyridin in Dichlormethan durchgeführt.^[165] Hier konnte nach Optimierung der Reaktion das Produkt **465** als Diastereomergemisch synthetisiert werden. Es war allerdings nicht möglich, wie zunächst geplant, auf dieser Stufe die beiden synthetisierten Isomere mittels Chromatographie voneinander zu trennen (Schema 46).

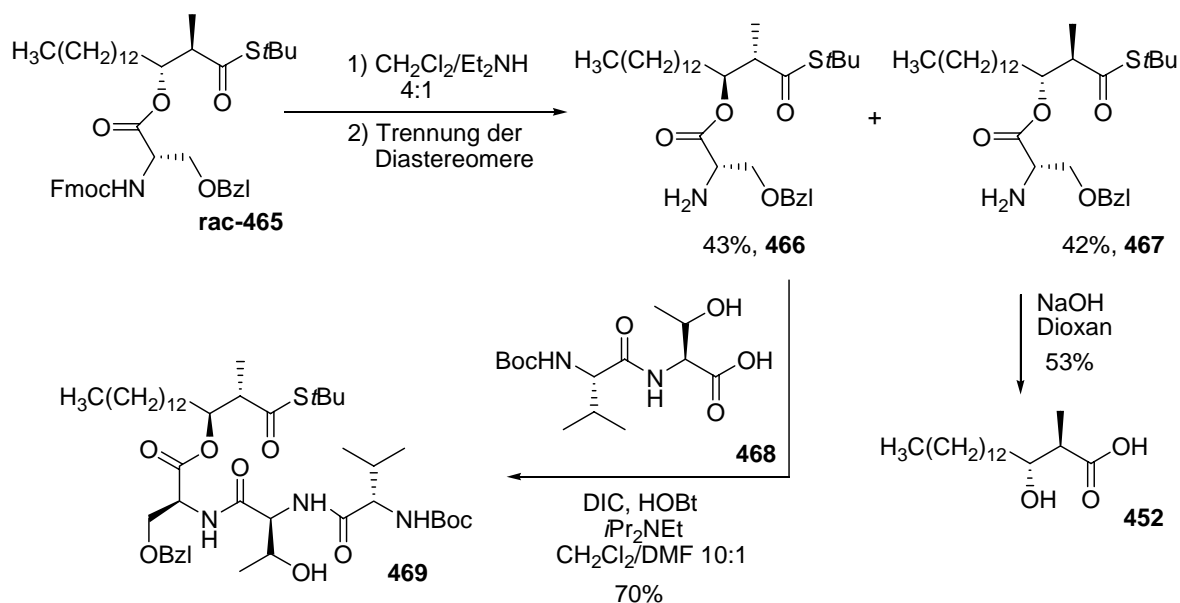


Versuch	Reagenzien	Ausbeute
1	EDC, HOBt, (iPr) ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂	-
2	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid NEt ₃ , DMAP, THF/Toluol 10:1	10 %
3	DIC, DMAP, CH ₂ Cl ₂	82 %

Schema 46: Veresterung der beiden Fragmente **434** und **437**.

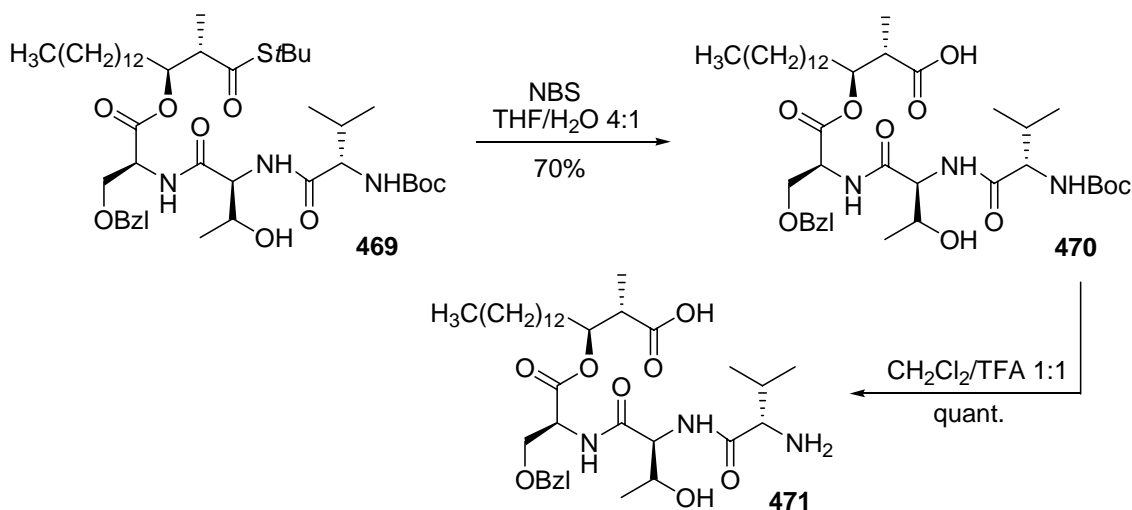
Nach Abspaltung der Fmoc-Gruppe mit einer 20 %igen Lösung von Diethylamin in Dichlormethan war es nun auch möglich, die beiden Diastereomere voneinander zu trennen und mit einer Gesamtausbeute von 85 % zu isolieren. Zur eindeutigen Charakterisierung der Isomere bezüglich der Stereozentren des Fettsäurefragments wurde das Diastereomer **467** zur 3-Hydroxy-2-methyl-hexadecansäure (**452**) hydrolysiert. Durch anschließenden Vergleich des Drehwertes mit dem der bereits bekannten (3*R*,2*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-hexadecansäure (**452**), konnte die generierte Säure und damit Verbindungen **466** und **467** eindeutig charakterisiert werden. Die unter Standardbedingungen durchgeführte Kupplung des Dipeptids **468** mittels DIC/HOBt lieferte das Derivat **469** in 70% Ausbeute (Schema 47).

4. Spezieller Teil



Schema 47: Spaltung der Schutzgruppe und Kupplung des Dipeptids **468**.

Im Folgenden sollte das Derivat **469** am C- und N-Terminus entschützt werden, um dann mittels Makrolactamisierung in das Zielprodukt **463** überführt zu werden. Für die Spaltung von Thioestern stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung.^[166, 167]



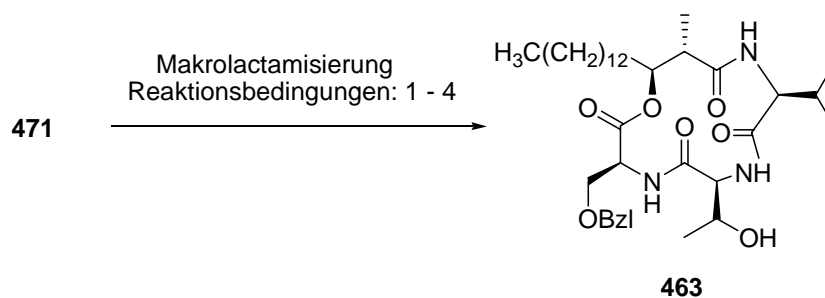
Schema 48: C- und N-terminale Entschützung der Verbindung **469**.

Im vorliegenden Fall sollte die Spaltung zur freien Säure ohne Beeinträchtigung der Ester- bzw. Amidbindungen durchgeführt werden. Bei der wohl am häufigsten eingesetzten Methode zur Spaltung von Thioestern verwendet man Quecksilber- oder Silbersalze.^[166] Im

Hinblick auf die nachfolgenden biologischen Tests wurde aber aufgrund der hohen Toxizität dieser Salze auf *N*-Bromsuccinimid (NBS) mit Wasser als Nucleophil zurückgegriffen.^[168] Die Hydrolyse verläuft dabei über ein Bromosulfonium-succinimid-Intermediat. Das in der Reaktionslösung vorhandene Wasser fängt das Intermediat ab und führt damit letztlich zur Säure **470**. Die anschließende Spaltung der Boc-Schutzgruppe am *N*-Terminus lieferte schließlich den Cyclisierungsvorläufer **471** mit quantitativem Umsatz (Schema 48).

Wie auch für die bereits beschriebene Makrolactonisierung steht für die Makrolactamisierung eine große Zahl verschiedener Methoden zur Verfügung. Zunächst wurden Reagenzien untersucht, die sich bei der Cyclisierung von Cyclopeptiden bewährt haben. Zur Vermeidung intermolekularer Reaktionen wurden generell alle Reaktionen unter Hochverdünnungsbedingungen durchgeführt (Konzentrationen von ca. 1 mmol/l). Weiterhin wurde das Edukt über mehrere Stunden langsam zugetropft. Allerdings konnte die Bildung von Dimeren oder Trimeren nie ganz unterdrückt werden. Als erste Reagenzien wurden Benzotriazol-1-yloxytrispyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) und Diisopropylethylamin als Base verwendet.^[169] Die Reaktion lieferte das gewünschte Produkt trotz Optimierung der Reaktion mit maximal 11 % Ausbeute. Daher wurde das vor allem bei schwierigen und anspruchsvollen Kupplungen verwendete PyAOP (7-Aza-benzotriazol-1-yloxytrispyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat) angewandt, welches einen OAt-Aktivester bildet.^[170] Zusätzlich kann durch Zugabe von HOAt (1-Hydroxyazabenzotriazol) die Bildung des Esters noch beschleunigt werden. Hierbei konnte die Ausbeute auf 16% gesteigert werden. Erst die Verwendung des bereits vielfach bei der Festphasensynthese der acyclischen Analoga benutzten HBTU in Kombination mit Hünig-Base konnte die Ausbeute noch weiter steigern. Die in einem Gemisch von Dichlormethan und Dimethylformamid (10:1) durchgeführte Lactamisierung lieferte schließlich das Zielprodukt nach Optimierung mit 42% Ausbeute. Auch die bereits bei der Lactonisierung durchgeführte Reaktion nach Mukaijama mit 2-Chlor-*N*-methylpyridiniumchlorid als Reagenz konnte die Ausbeute nicht verbessern (Schema 49). Somit wurde Lactam **463** in 6.2 % Gesamtausbeute über 7 Stufen generiert. Generell konnte bei allen Methoden zusätzlich ein weiteres Diastereomer in geringen Mengen isoliert werden. Allerdings konnte nicht eindeutig festgestellt werden, ob das Isomer durch die Lactamisierungsreaktionen oder vielleicht schon zuvor, beispielsweise bei der Anknüpfung der ersten Aminosäure unter Steglich-Bedingungen (Schema 46), entstanden ist. Zumindest ist die Gefahr der Racemisierung bei Veresterungen mittels Dimethylaminopyridin (**472**) bekannt.^[171]

4. Spezieller Teil



Reaktion	Reagenzien und Bedingungen	Ausbeute
1	PyBOP, (<i>i</i> Pr) ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ , RT, Zugabe über 3 h	11%
2	PyAOP, HOAt, (<i>i</i> Pr) ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ , RT, Zugabe über 3 h	16%
3	HBTU, (<i>i</i> Pr) ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ /DMF 10:1, RT, Zugabe über 3 h	42%
4	2-Chlormethylpyridiniumchlorid, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT, Zugabe über 3 h	12%

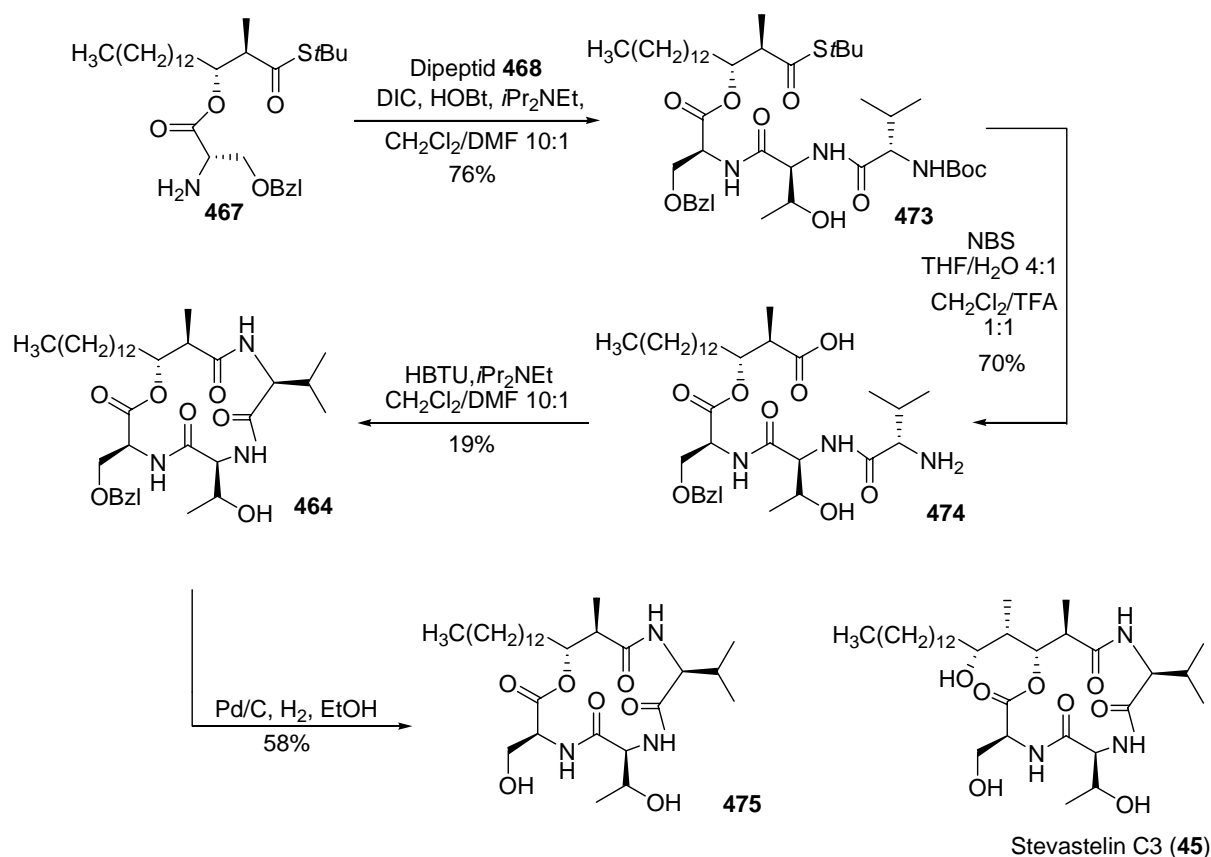
Alle Reaktionen wurden unter Hochverdünnungsbedingungen (10⁻³ M) durchgeführt

Schema 49: Ergebnisse der Makrolactamisierungsreaktionen.

Das zweite Diastereomer (**467**) wurde ebenfalls zuerst mit dem Dipeptid **82** gekuppelt. Anschließend erfolgten die Spaltung des Thioesters **473** zur freien Säure, sowie die saure Hydrolyse zur Entschützung des *N*-Terminus. Der Ringschluss wurde dann mit der Reagenzkombination HBTU/Hünig-Base durchgeführt (Schema 50).

Die Spaltung des Benzylethers der Threoninseitenkette mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff unter Normaldruck führt zum Stevastelin C3-Analogon **475**. Diese Reaktion verläuft nicht quantitativ. Weder eine längere Reaktionszeit, noch eine höhere Temperatur, oder ein erhöhter Wasserstoffdruck führen zu höheren Ausbeuten (Schema 50). Somit wurde Analogon **475** in 1.7 % Gesamtausbeute über 7 Stufen generiert.

4. Spezieller Teil



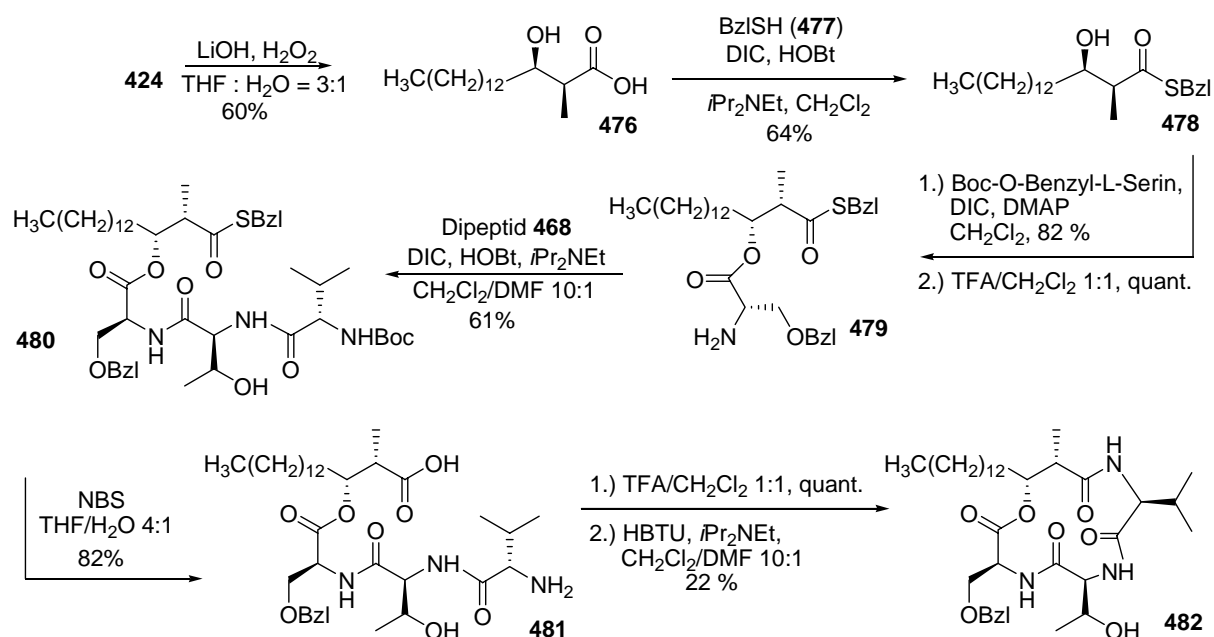
Schema 50: Synthese des Stevastelin C3-Analogon **475**.

Um weitere isomere Stevastelinanaloge zur Verfügung zu haben, wurden das bereits für die Darstellung der natürlichen Säure **423** synthetisierte Oxazolidinon **424** direkt eingesetzt. Die Abspaltung des chiralen Auxiliars auf dieser Stufe und die erneute Schützung der Carboxylgruppe als Thioester waren notwendig, da nach bewährter und etablierter Synthesestrategie im weiteren Verlauf die Veresterung und der Aufbau der Peptidsequenz durchgeführt werden sollten. Die Schützung als *tert*-Butylthioester gelang nur in ca. 1 % Ausbeute, weshalb die Schützung als Benzylthioester (**478**) vorgezogen wurde.

Benzylthioester sind im Vergleich zu *tert*-Butylthioestern sehr viel basenlabiler. Daher musste die Schutzgruppenstrategie im weiteren Verlauf modifiziert werden. Das für die weitere Veresterung eingesetzte Fmoc-geschützte Serin wurde gegen Boc-*O*-Benzyl-L-Serin ausgetauscht, so dass die Schutzgruppe nach Kupplung der Aminosäure nunmehr unter sauren Bedingungen quantitativ entfernt werden konnte (Schema 51). Die Verlängerung der Peptidsequenz wurde, wie beschrieben, unter Standardbedingungen durchgeführt. Die Spaltung des Thiobenzylester mittels *N*-Brom-succinimid zur Säure gelang selektiv in über 80 % Ausbeute. Die anschließende erneute Abspaltung der Boc-Schutzgruppe sowie die Cyclisierung lieferten

4. Spezieller Teil

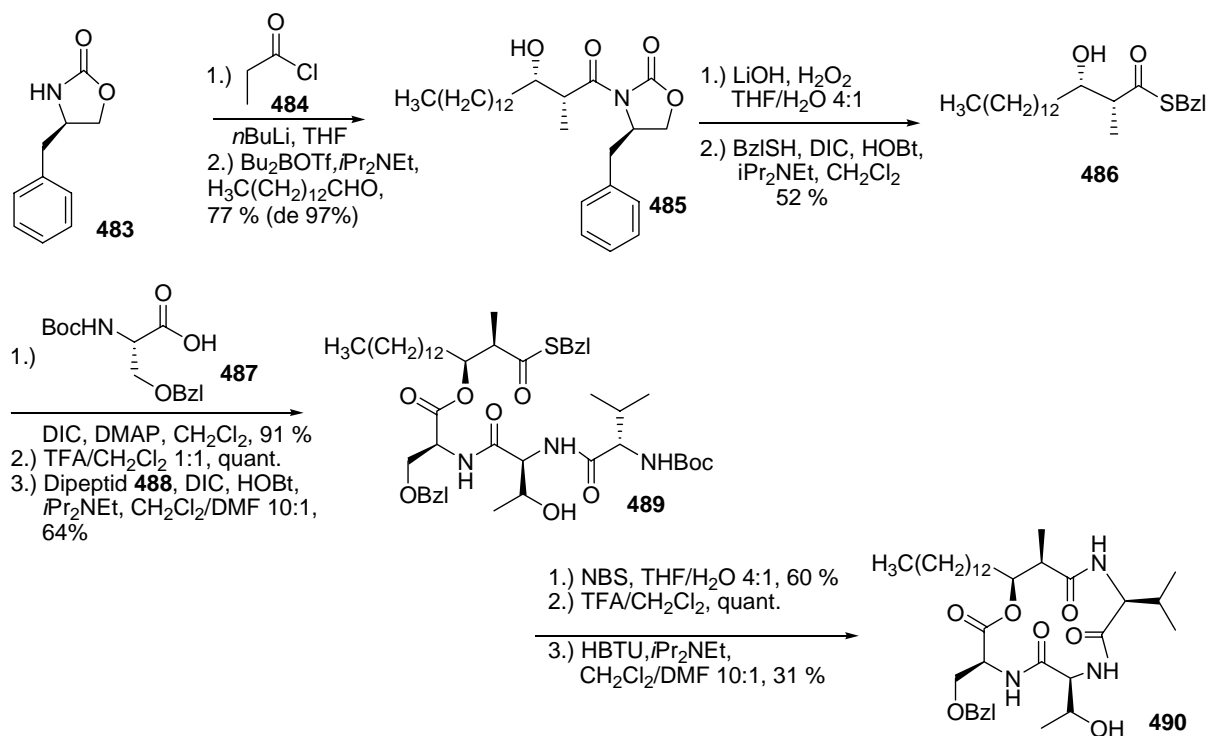
schließlich das dritte diastereomere, cyclische Analogon **482** in 3.0 % Gesamtausbeute über 9 Stufen (Schema 51).



Schema 51: Synthese des cyclischen Stevastelinanalogon **482**.

Der vierte diastereomere Makrozyklus **490** wurde ausgehend von Myristinaldehyd (**422**) synthetisiert. Hierzu wurde zunächst das (*R*)-Oxazolidinon **483** mit Propionylchlorid (**484**) zum propionylierten Evans-Auxiliar umgesetzt.^[143] Die folgende *syn*-Aldolreaktion lieferte das Oxazolidinonderivat **485**, welches nun nach bekannter Methode in die freie β -Hydroxysäure überführt und wie zuvor zum Thiobenzylester **486** mit umgesetzt wurde. Nach der bereits etablierten Strategie konnte dann die erste Aminosäure **487** angeknüpft und nach Abspaltung der Schutzgruppe um das Dipeptid **468** verlängert werden. Die Freisetzung des C-, sowie des N-Terminus gelang glatt. Abschließend wurde das Analogon **490** nach Lactamisierung mit einer Gesamtausbeute von 4.3 % über 10 Stufen ausgehend von Aldehyd **422** isoliert (Schema 52).

4. Spezieller Teil



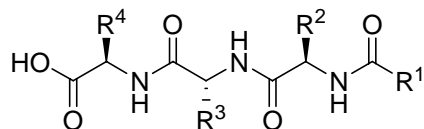
Schema 52: Synthese des cyclischen Stevastelinanalogon **490**.

4.2.5 Biochemische Assays

4.2.5.1 *In vitro* Assays

Die Assays wurden analog zu den in Kapitel 4.1.5.1 beschriebenen durchgeführt. Lediglich der Assay mit CD45 wurde mit dem natürlichen Substrat, dem Peptid pp60^{c-src} an Stelle von para-Nitrophenylphosphat (**333**) durchgeführt. Zuerst wurden die offenkettigen Derivate **439**, sowie **440-449** als potentielle Inhibitoren der dual spezifischen Phosphatase VHR getestet. Dabei zeigten alle Vertreter mit IC_{50} -Werten zwischen 1.9 und 18.5 μM inhibitorische Aktivität ähnlich den Naturstoffen. Bemerkenswert ist, dass die Stereochemie der Substituenten der Fettsäure keine wesentliche Rolle spielt, wie ein Vergleich der beiden diastereomeren Derivate **448** und **449** aber auch Verbindung **447** zeigt (Tabellen 24 und 25). Dies konnte auch bei weiteren Untersuchungen mit der DSP Cdc25A sowie den beiden PTPs PTP1B und MPTPA festgestellt werden. Die Länge der Kette hat einen größeren Einfluss auf die Aktivität. Analogon **441** mit der natürlichen Säure aber ansonsten identischen Peptidsequenz zeigt eine um den Faktor 3- bis 6-fach geringere Aktivität als die Derivate **447-449** im Fall der DSP VHR (Tabellen 24 und 25).

4. Spezieller Teil



Derivat	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Gesamt- ausbeute/ %
439					24
440					38
441					39
442					14
443					24
444					26
445					75
446					58
447					72
448					32
449					32

Tabelle 24: Strukturen der getesteten offenkettigen Derivate.

Es konnte belegt werden, dass aromatische Gruppen oder Aminosäuren die Aktivität erhöhen, wie ein Vergleich des Derivats **439**, welches an der Serinseitenkette acyliert vorliegt, und der Verbindung **440**, mit Phenylalanin in der Sequenz, zeigt. Besonders Derivate mit Tyrosin in

4. Spezieller Teil

der Peptideinheit, wie zum Beispiel Analogon **442** oder **443** wurden als potente Inhibitoren identifiziert. Von allen synthetisierten Derivaten zeigte Verbindung **443** die stärkste Inhibition. Im Fall der Phosphatase PTP1B konnte sogar ein Wert kleiner 1 μM gemessen werden. Ein Vertreter (**444**) zeigt außerdem hemmende Wirkung gegen die Tyrosin-Phosphatase CD45. **444** besitzt Asparaginsäure in der Peptidsequenz, deren Carboxylrest wahrscheinlich als Phosphatmimetikum wirkt, denn auch bei den natürlich vorkommenden Stevastelinen konnte nur Stevastelin P (**41**) als schwacher Inhibitor identifiziert werden.^[98] Mit PP1 wurde auch eine Serin/Threonin-Phosphatase untersucht. Dabei zeigte keine der dargestellten Verbindungen einen Effekt. Es ist anzunehmen, dass die Derivate innerhalb der Klasse der PTPs spezifisch wirken.

Derivat	VHR	Cdc25A	PTP1B	MPTPA	CD45	PP1
	$\text{IC}_{50}/\mu\text{M}$	$\text{IC}_{50}/\mu\text{M}$	$\text{IC}_{50}/\mu\text{M}$	$\text{IC}_{50}/\mu\text{M}$	$\text{IC}_{50}/\mu\text{M}$	$\text{IC}_{50}/\mu\text{M}$
439	18.5±2.1	31.9±32.6	2.3±0.4	>100	>100	>100
440	6.4±0.5	13.9±16.5	2.0±1.1	35.1±2.0	>100	>100
441	14.8±4.5	15.0±15.9	2.6±1.7	17.0±3.7	>100	>100
442	6.8±3.1	6.3±6.6	1.4±0.3	5.3±0.1	>100	>100
443	1.9±0.8	3.9±0.7	0.65±0.35	1.6±0.3	>100	>100
444	7.1±1.1	5.9±4.8	1.6±0.6	10.7±0.3	4.5±2.0	>100
445	12.2±6.8	7.9±7.4	3.9±3.3	10.7±1.9	>100	>100
446	3.3±2.7	11.2±13.2	1.1±0.4	2.4±0.6	>100	>100
447	5.1±0.6	14.7±18.2	2.0±0.8	16.6±8.6	>100	>100
448	3.8±1.2	11.3±3.8	2.2±1.0	10.0±1.1	>100	>100
449	2.3±0.6	11.6±8.8	1.0±0.8	11.9±1.6	>100	>100

Tabelle 25: Phosphataseaktivität der offenkettigen Derivate.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays belegen, dass die cyclische Struktur der Naturstoffe für inhibitorische Aktivität nicht notwendig ist. Allerdings könnte das rigide Ringsystem der natürlichen Stevasteline im Gegensatz zu den flexiblen offenkettigen Derivaten bezüglich der Selektivität eine Rolle spielen. Daher wurden auch die cyclischen Derivate näher untersucht.

4. Spezieller Teil

Zunächst wurden die Analoga **463** und **464**, **482** und **490**, sowie **475** (Abbildung 47) gegen die dual spezifische Phosphatase VHR getestet. Wiederum zeigten alle Vertreter inhibitorische Aktivität, wobei die IC_{50} -Werte mit 6.5 bis 56 μ M durchschnittlich um den Faktor 3 höher lagen als bei den Derivaten. Offensichtlich übt nun die Stereochemie des Säurefragments einen größeren Einfluss als bei den acyclischen Derivaten aus. So liegen in dieser Reihe die beiden Derivate **463** und **464** mit *anti*-Anordnung der Methyl- und Hydroxygruppe im mittleren Bereich der Inhibitionswerte. Verbindung **482** mit *syn*-Anordnung (*2S,3R*) ist um den Faktor 2 bis 3 aktiver und Derivat **490** (*2R,3S*) mit 56 μ M um den Faktor 9 weniger aktiv als **490** (Tabelle 26).

Auch bei den anderen getesteten Phosphatasen zeigte sich ein deutlicher Einfluss der Stereozentren. Die beiden Analoga **463** und **464** erwiesen sich als hochselektive Inhibitoren der dual spezifischen Phosphatase VHR. Verbindung **475**, das direkte Analogon des Naturstoffs Stevastelin C3 (**45**) zeigte zusätzlich Inhibition gegen die zweite getestete dual spezifische Phosphatase Cdc25A. Die Entfernung der Benzylgruppe und Freisetzung des Alkohols am Threonin führt also zu einem Verlust an Selektivität. Die beiden Analoga mit *syn*-Anordnung der Substituenten des Ketids erwiesen sich weiterhin als Inhibitoren der beiden Tyrosin-Phosphatasen PTP1B und MPTPA. Wiederum zeigte sich auch hier das Derivat **482** als ein um den Faktor 9 potenterer Inhibitor im Vergleich zu **490**. Die Phosphatasen CD45 und PP1 wurden von keinem der Stevastelin-Derivate inhibiert. Damit zeichnen sich auch die drei cyclischen Vertreter **482**, **490** und **475** als selektive Inhibitoren Tyrosinphosphatasen aus.

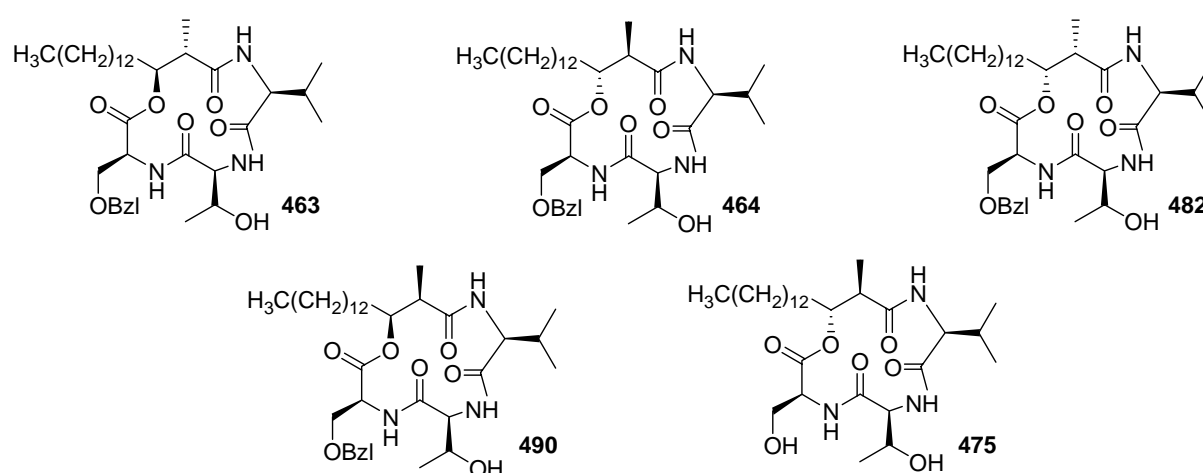


Abbildung 47: Strukturen der getesteten cyclischen Derivate.

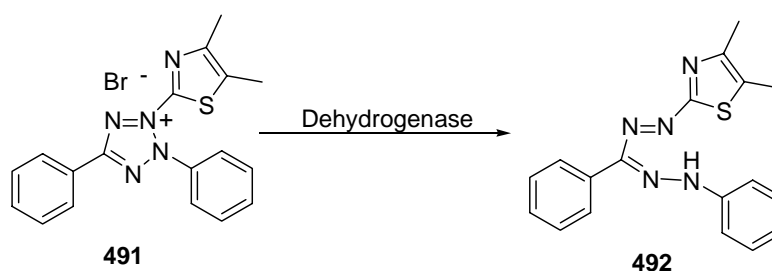
Derivat	VHR	Cdc25A	PTP1B	MPTPA	CD45	PP1
	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM
463	25.0±5.1	>100	>100	>100	>100	>100
464	12.2±6.1	>100	>100	>100	>100	>100
482	6.5±1.2	>100	11.3±2.9	8.8±5.9	>100	>100
490	56.0±13.3	>100	90.3±2.7	75.5±6.6	>100	>100
475	35.7±7.7	15.5±3.9	>100	>100	>100	>100

Tabelle 26: Inhibition der Phosphataseaktivität der cyclischen Stevastelinanaloga.

4.2.5.2 *In vivo* Assay

Um die synthetisierten Analoga auf ihre Membrangängigkeit und den Effekt auf Tumorzellen zu prüfen wurden diese in einem Zell-Assay getestet. Der Zytotoxizitätstest wurde mit der Zelllinie SW480,^[172] die aus einem primären Adenocarcinom des Dickdarmes stammt, in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Oliver Müller und Frau Anette Langerak am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund durchgeführt.

Der Assay beruht darauf, dass lebende Zellen das schwach gelbe Tetrazolium-Salz MTT [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid, **491**] aufnehmen und es mit Hilfe mitochondrialer Dehydrogenasen zu einem stark blauen wasserunlöslichen Farbstoff (**492**) umsetzen (Schema 53).^[173]

Schema 53: Umsetzung des Farbstoffes MTT (**492**) durch Dehydrogenase in lebenden Zellen.

Um eine photometrische Bestimmung durchführen zu können, wurden die alkohollöslichen Farbstoffkristalle nach Beendigung der Reaktionszeit in Isopropanol gelöst. Außerdem wird mit Salzsäure angesäuert, was aufgrund des im Medium vorhandenen Phenolrots nötig ist. Dadurch werden auch sämtliche pH-Differenzen aufgehoben, was zu verlässlicheren

Messungen führt. Die Intensität der Blaufärbung korreliert mit der Zahl und der metabolischen Aktivität der Zellen. Der Test kann zur quantitativen Zellzahlbestimmung oder als Zytotoxizitätstest eingesetzt werden, da alle Zellen gleich aktiv sind und nur lebende Zellen ein Signal abgeben. Da sämtliche Derivate in DMSO gelöst vorlagen, wurde zunächst der Einfluss des DMSOs auf die Zellen geprüft. Der Gehalt an organischem Lösungsmittel sollte grundsätzlich so gering wie möglich gehalten werden, um das Wachstum der Krebszellen nicht zu beeinflussen. Allerdings war aus vorangegangenen Löslichkeitsstudien bekannt, dass der Gehalt an DMSO ein Minimum von 1 % nicht unterschreiten sollte, da sonst einige Verbindungen im Medium wieder präzipitieren. Daher wurden die Zellen mit einer 1 %igen und 2 %igen DMSO-Lösung versetzt und, wie im späteren Test auch, 24 h bei 37 °C inkubiert. Dabei zeigte sich, dass eine Konzentration von 2 % DMSO eine Hemmung der Vitalität der Krebszellen zur Folge hat. Eine DMSO-Konzentration von 1 % hatte hingegen keinen Einfluss auf das Wachstum der Zellen. Zur Bestimmung der IC₅₀-Werte werden die in einer Mikrotiterplatte ausgepflanzten Zellen (Dichte: 10⁴ Zellen/100 µl) mit jeweils 100 µl der verschiedenen Inhibitorlösungen mit Konzentrationen von 0 bis 100 µM versetzt.

Die Derivate **439** sowie **440-449** (Tabelle 27) zeigten im Zellassay keine oder nur schwache Hemmung des Wachstums der Krebszellen, obwohl sie zuvor im *in vitro* Inhibitions-Assay der Protein-Phosphatase Cdc25A als potente Inhibitoren identifiziert wurden. Lediglich die Verbindung **443** konnte als moderater Inhibitor mit einem IC₅₀-Wert von 69.0 µM identifiziert werden (Tabelle 27). Diese Ergebnisse deuten auf eine schlechte Membranpermeabilität hin. Vor allem der stark polare Charakter der acyclischen Analoga mit der freien Säurefunktion am C-Terminus ist wahrscheinlich ausschlaggebend für die geringe Membrandurchlässigkeit. Denn auch Stevastelin A (**40**), mit einer stark polaren Sulfonsäure-Einheit an der Threoninseitenkette, zeichnet sich zwar als potenter Inhibitor *in vitro* aus, zeigt jedoch *in vivo* keine Aktivität. Als logische Folge daraus sollten die cyclischen Analoga **463**, **464**, **482**, **490** und **475** (Abbildung 48) eine deutlich bessere Membrandurchlässigkeit aufweisen. Derivat **475** zeigt mit einem IC₅₀-Wert unter 20 µM starke Inhibition des Wachstums der Krebszellen, wobei dieser Wert nur geringfügig über dem des zuvor im Phosphatase-Inhibitions-Assays für Cdc25A bestimmten IC₅₀-Wertes lag. Bei einer Konzentration von mindestens 50 µM wurden nach 24 Stunden Inkubationszeit keine lebenden Zellen mehr gefunden.

Die weiteren cyclischen Derivate **463**, **464** sowie **482** und **490** zeichneten sich durch einen frühen Wirkungseintritt mit starker Hemmung des Wachstums der Krebszellen, bis zu einem

4. Spezieller Teil

Konzentrationsbereich von 10-20 μM , aus. Allerdings erfolgte bei höheren Inhibitorkonzentrationen kein weiterer Abfall der Vitalität der Zellen.

Derivat	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ / mikroM
439					>100
440					>100
441					>100
442					>100
443					69.0
444					>100
445					>100
446					>100
447					>100
448					>100
449					>100

Tabelle 27: Strukturen der getesteten offenkettigen Derivate.

Da die Verbindungen **463**, **464** sowie **482** und **490** zuvor im *in vitro* Assay keinen Einfluss auf die Phosphatase Cdc25A zeigten, beruht die Hemmung des Zellwachstums sehr wahrscheinlich nicht auf der Inhibition dieser Protein-Phosphatase. Vermutlich ist die

4. Spezieller Teil

Hemmung der Krebszellen auf zusätzliche wachstumshemmende Faktoren der Analoga zurückzuführen, was allerdings nicht bewiesen werden konnte. Die Ergebnisse des Zelltests sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

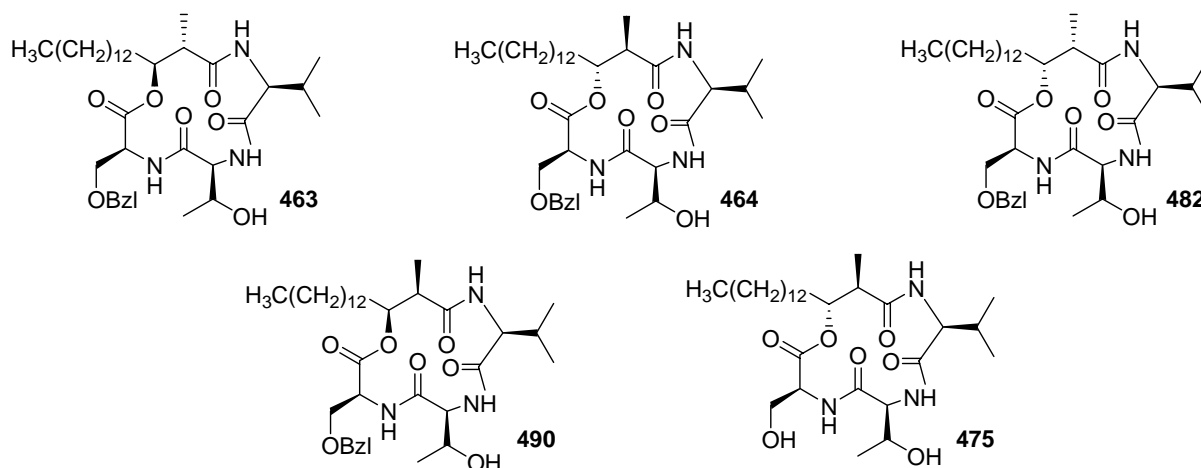


Abbildung 48: Strukturen der getesteten cyclischen Derivate.

Derivat	439	440	441	442	443	444	445	446
IC ₅₀ /μM	>100	>100	>100	>100	69.9±2.8	>100	>100	>100
Derivat	447	448	449	463	464	482	490	475
IC ₅₀ /μM	>100	>100	>100	14.6±5.6	11.0±0.4	9.9±0.8	15.8±3.6	19.2±1.1

Tabelle 28: Zytotoxizitätsassay mit SW480 Dickdarmkrebszellen.

4.2.5.3 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass acyclische Vertreter sich als Phosphatase-Inhibitoren eignen, wengleich sie nicht dieselbe Selektivität wie die cyclischen Vertreter aufweisen. Bei den acyclischen Vertretern ist die Anzahl der Stereozentren sowie die Stereochemie des Fettsäurefragments von untergeordneter Bedeutung, die Länge der Fettsäurekette scheint hier wichtiger zu sein. Außerdem beeinflussen aromatische Gruppen in der Peptidsequenz die Inhibition positiv. Bei den acyclischen Vertretern konnte auch ein CD45-Inhibitor gefunden werden. *In vivo* zeigten die acyclischen Vertreter keine oder höchstens eine geringe Aktivität. Ausschlaggebend hierfür ist die geringe Membranpermeabilität.

Bei den cyclischen Verbindungen spielt die Stereochemie des Fettsäurefragmentes eine wichtige Rolle, sowohl für die Aktivität, als auch für die Selektivität. Hier konnte - im Gegensatz zu den acyclischen Derivaten - eine ausreichende Membrangängigkeit nachgewiesen werden. Eine Verbindung erwies sich als zytotoxisch, vier Verbindungen zeigten eine zytostatische Wirkung.

Aufgrund der durchgeführten Tests konnte das Inhibitionspotential und die Cytotoxizität der synthetisierten Stevastelinanaloga belegt werden.

4.3 Synthese des C₁₅-C₂₃-Fragments der Leptomycine

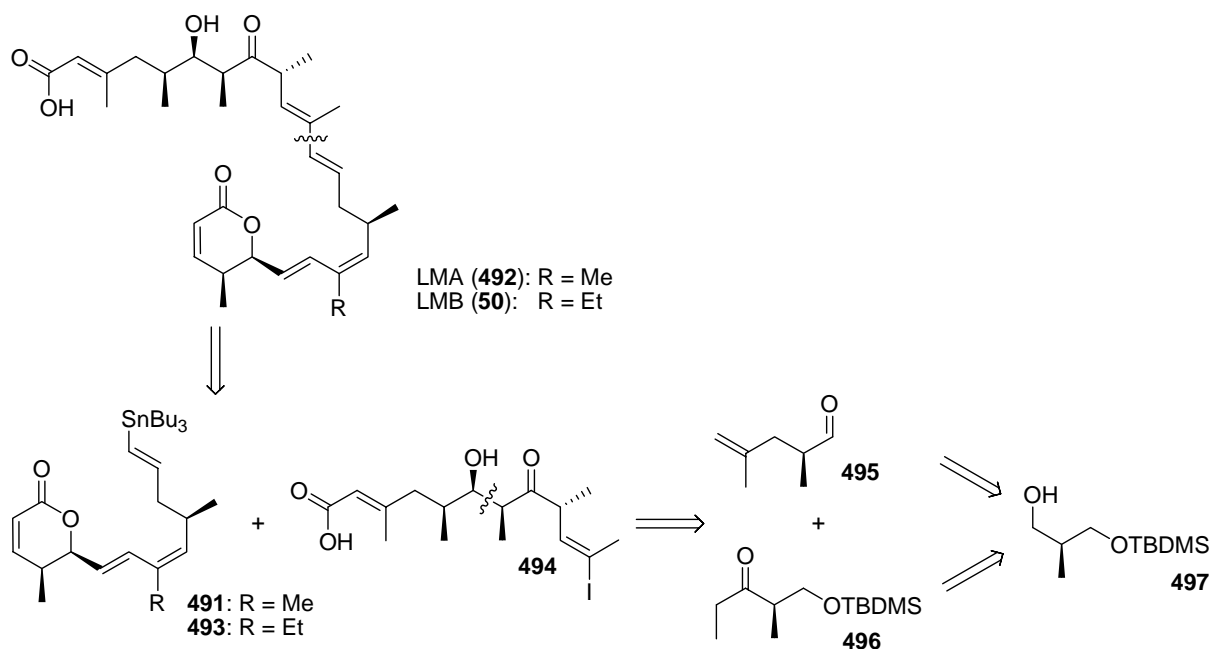
4.3.1 Vorbemerkungen und Retrosynthetische Analyse

Leptomycin B (LMB) (**50**) ist ein fungizides Antibiotikum, das 1983 aus *Streptomyces spec.* isoliert wurde.^[174, 175] Es bewirkt eine Elongation der Zellform^[176] sowie eine Unterbrechung des Zellzyklus in der G₁- und G₂-Phase von kultivierten Säugerzellen.^[177] LMB (**50**) inhibiert den Kernexport, was unter anderem dazu führt, dass *in vivo* die Vermehrung von HIV-1 in primären menschlichen Monozyten durch LMB (**50**) in nanomolarer Konzentration inhibiert wird. Eine therapeutische Verwendung gegen AIDS wird durch die hohe Cytotoxizität von LMB (**50**) verhindert, allerdings besteht die Möglichkeit, dass einige Analoga des LMB (**50**) eine geringere Cytotoxizität aufweisen und somit durchaus als Therapeutika in Frage kämen.^[178]

Das physiologische Ziel der Leptomycine konnte durch Untersuchung LMB-resistenter *Streptomyces pombe*-Mutanten identifiziert werden: Im Rezeptorprotein Crm1 war das Cys-529 durch Serin ersetzt worden.^[179] Der Mechanismus, über den LMB (**50**) Crm1 inhibiert konnte allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Man nimmt an, dass ein nucleophiler Angriff der Thiolgruppe des Crm1 am ungesättigten δ -Lactonring des Leptomycins einen entscheidenden Schritt darstellt.^[179]

Leptomycin A (**492**) ist eine mehrfach ungesättigte Säure mit einer terminalen, α - β -ungesättigten δ -Lacton-Einheit. Das Molekül enthält insgesamt sieben Stereozentren, weiterhin eine zur Säure konjugierte und je zwei Paare untereinander konjugierter, exocyclischer Doppelbindungen. Um eine konvergente Synthese zu ermöglichen kann das LMA (**492**) durch eine Retro-Stille-Kupplung^[180] auf die beiden etwa gleich großen Fragmente **494** und **493** zurückgeführt werden. Die Nordhälfte der Leptomycine, das Iodid

494 besteht aus einem Polypropionat-Gerüst mit 4 Stereozentren, das mittels einer diastereoselektiven Aldol-Reaktion der Fragmente **495** und **496** erhalten werden kann. Beide Fragmente können aus dem gleichen Baustein (**497**) aufgebaut werden (Schema 54).



Schema 54: Retrosynthetische Analyse des Leptomycin A (**492**).

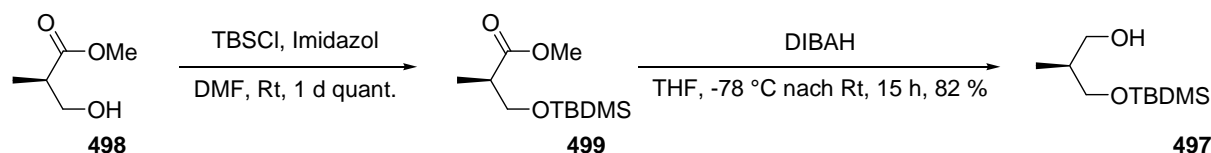
4.3.2. Synthese von Methyl-(2*S*)-3-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (**497**)

Eine Schlüsselverbindung für die Darstellung von LMA (**492**) ist, wie in der retrosynthetischen Betrachtung in Kapitel 4.3.1 gezeigt wurde, der chirale Baustein **497**. Er kann mittels zweier unterschiedlicher Synthesewege hergestellt werden.

4.3.2.1 Synthese von Methyl-(2*S*)-3-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (**497**) ausgehend von (*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (**498**)

Den einfachsten und schnellsten Zugang zu diesem Baustein bietet eine zweistufige Sequenz, die vom kommerziell erhältlichen (*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (**498**) ausgeht. Hierzu wird zuerst die freie Hydroxy-Funktion des (*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionats (**498**) mit der TBDMS-Schutzgruppe blockiert. Dies gelang mit TBDMS-Cl in Gegenwart von Imidazol in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid mit quantitativer Ausbeute

(Schema 55). Die anschließende Reduktion des Esters mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Tetrahydrofuran verläuft mit einer Ausbeute von 82 %. Durch diese zweistufige Sequenz konnte der chirale Baustein **497** in einer Gesamtausbeute von 82 % zugänglich gemacht werden (Schema 55).



Schema 55: Synthese von Methyl-(2*S*)-3-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (**497**) aus von (*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (**498**).

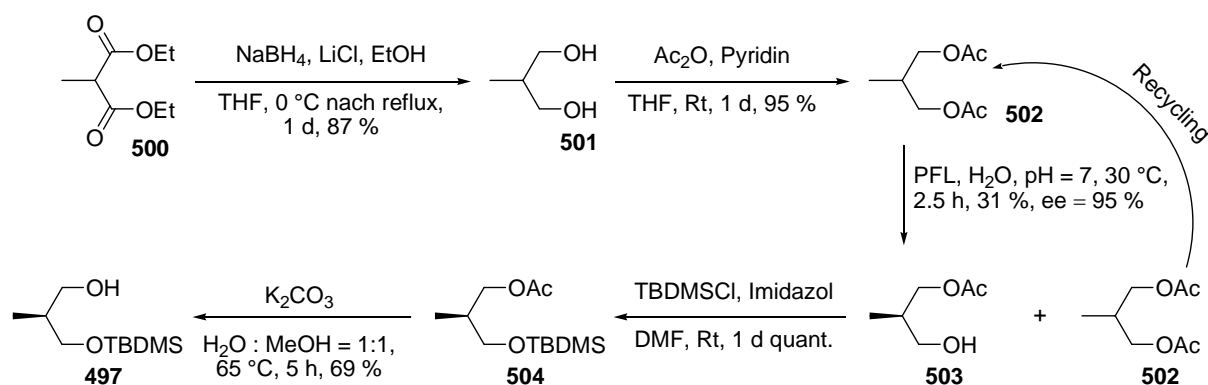
4.3.2.2 Synthese von Methyl-(2*S*)-3-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (**497**) unter Verwendung von *Pseudomonas fluorescens* Lipase

Die zweite Möglichkeit um zum chiralen Baustein **497** zu gelangen, ist eine kinetische Racemattrennung unter Verwendung einer Lipase aus *Pseudomonas fluorescens*. Der Vorteil dieser Methode liegt im niedrigen Preis der Chemikalien dieser Reaktionssequenz. Der erste Schritt dieser Synthesesequenz ist die Reduktion des Methylmalonsäurediethylester (**500**) zum Diol **501**. Die Reduktion gelingt am besten mit Natriumborhydrid mit einem Zusatz von Lithiumchlorid, wodurch sich intermediär das reaktivere Lithiumborhydrid bildet. Dadurch konnte eine Ausbeute von 87 % an 2-Methylpropan-1,3-diol **501** erreicht werden. Aluminium-Hydride - wie DIBAH oder Lithiumaluminiumhydrid - die ebenfalls als Reduktionsmittel getestet wurden, lieferten durchweg schlechte Ausbeuten, da das entstehende 1,3-Diol **501** zum größten Teil am Aluminium komplexiert blieb. Auch eine Änderung der Bedingungen der Aufarbeitung (sauer, Zusatz von Ethylendiamintetraessigsäure) brachte keinen Erfolg, das Diol **501** wurde unter den getesteten Bedingungen nur in Ausbeuten von maximal 51 % erhalten. BH_3 in Diethylether und Natriumborhydrid mit Trimethylsilylchlorid als Zusatz lieferten jeweils eine Ausbeute von 85 %.

Die Synthese des Diacetats **502** mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in THF verlief glatt mit 95 % Ausbeute (Schema 56).

Die selektive Verseifung einer der beiden Acetylgruppen des Diacetats **502** mit *Pseudomonas fluorescens* Lipase, die auf Sol-Gel-AK immobilisiert^[181] ist gelingt zwar nur mit 31 % Ausbeute an Monoacetat **503**, jedoch konnten nach Säulenchromatographie auch 60 %

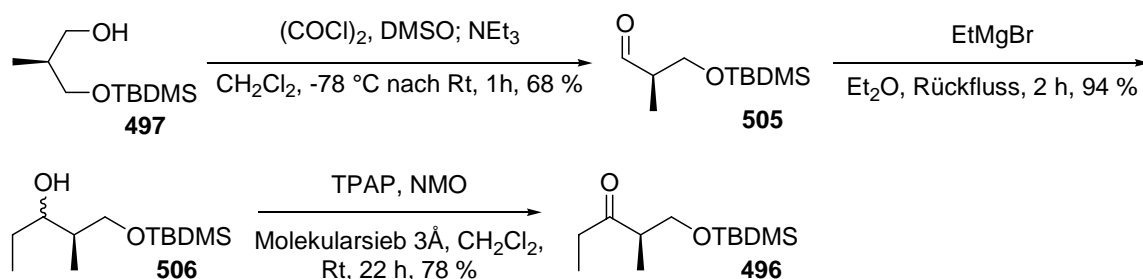
Diacetat **502** zurückgewonnen und in einer neuen Reaktion wieder eingesetzt werden. Die Immobilisierung der Lipase auf Sol-Gel-AK hat die Vorteile, daß erstens ihre Aktivität auch nach vielfacher Verwendung nur wenig nachläßt und daß sie zweitens nach erfolgter Reaktion einfach abfiltriert werden kann. Die Reaktion wurde unter den Optimalbedingungen für *Pseudomonas fluorescens* Lipase (wässrige Phosphat-Pufferlösung von pH = 7, 30 °C) durchgeführt (Schema 56).



Schema 56: Synthese von Methyl-(2*S*)-3-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (**16**) unter Verwendung von *Pseudomonas fluorescens* Lipase.

4.3.3 Synthese von von (2*R*)-1-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-3-pentanone (**496**)

Ausgehend vom zentralen chiralen Baustein **497** sollte im weiteren Verlauf der Synthese das Keton **496**, einer der beiden Bausteine für die asymmetrische Aldolreaktion, dargestellt werden (Schema 57).

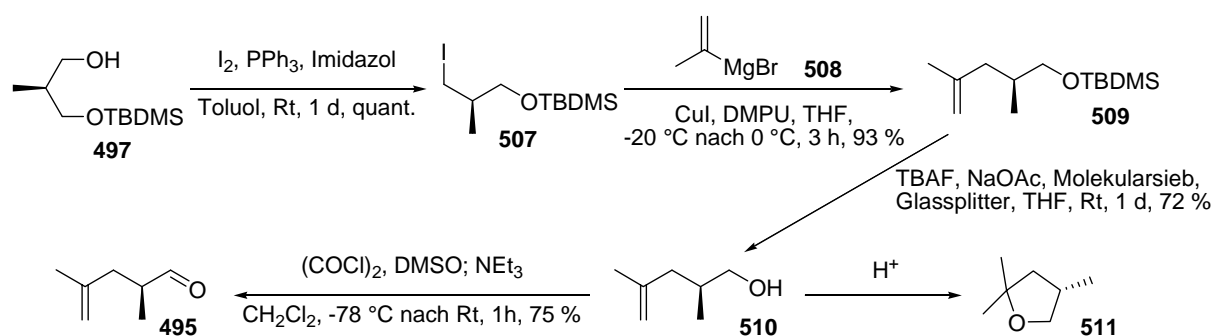


Schema 57: Synthese von von (2*R*)-1-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-3-pentanone (**496**).

Hierzu wurde zuerst der Alkohol **497** mittels Swern-Oxidation zum Aldehyd **505** oxidiert und anschließend mit frisch hergestelltem Ethylmagnesiumbromid zum Alkohol **506** umgesetzt. Durch Oxidation des sekundären Alkohols **506** mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) als Oxidationskatalysator^[182] und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Co-Oxidans bildet sich Keton **496** in 50 %iger Ausbeute über 3 Stufen (Schema 57).

4.3.4 Synthese von (2*S*)-2,4-Dimethyl-4-pental (495)

Die Überführung des Alkohols **497** in das Iodid **507** gelang glatt mit quantitativer Ausbeute. Durch die anschließende Cu(I)-katalysierte Kupplung mit frisch hergestelltem 2-Propenylmagnesiumbromid (**508**) bildet sich der TBDMS-Ether **509**. Die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe von **509** erwies sich als schwierig. Mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) wurde - auch durch einen Zusatz an Molekularsieb - der Alkohol nur in Ausbeuten von weniger als 30 % gebildet, wobei nach ca. 5 h ein Maximum an Ausbeute erreicht wurde, danach fand offensichtlich die Zersetzung des Produkts statt. Trifluoressigsäure, KF mit 18-Krone-6 (1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan) und diverse HF : Pyridin-Mischungen führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Im Säuren konnte außerdem kein Edukt mehr zurückgewonnen werden, was vermutlich mit der säurekatalysierten Zyklisierung des Alkohols **510** zum cyclischen Ether (**511**) zusammenhängt.

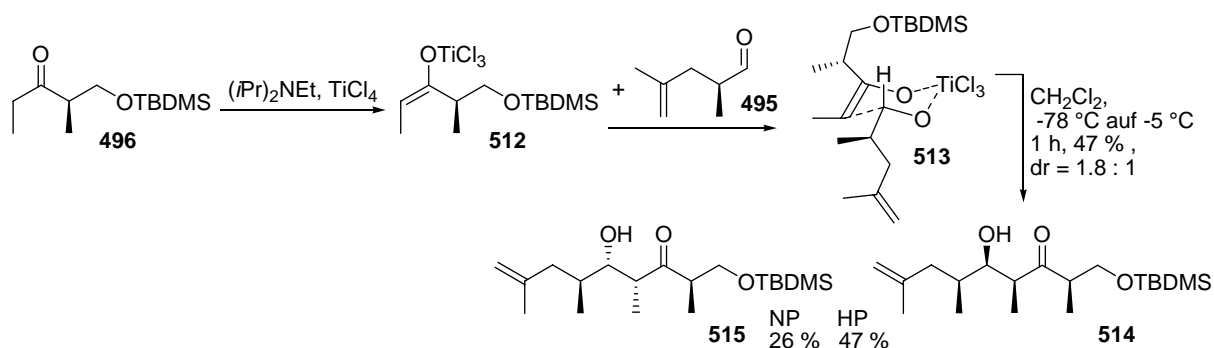


Schema 58: Synthese von (2*S*)-2,4-Dimethyl-4-pental (**495**).

Zum Erfolg führte schließlich eine Mischung aus TBAF, NaOAc, Molekularsieb und Glassplittern. Zur Aufreinigung wurde über Al_2O_3 chromatographiert, wodurch der Alkohol **510** in 72 %iger Ausbeute erhalten wurde. Anschließende Swern-Oxidation ergab den Aldehyd **495** in 75 %iger Ausbeute. Somit gelang es den Aldehyd **495** in einer vierstufigen Synthesesequenz mit einer Ausbeute von 50 % darzustellen (Schema 58).

4.3.5 Zentrale Aldol-Reaktion, Schützung der Keto- und der Hydroxy-Funktion

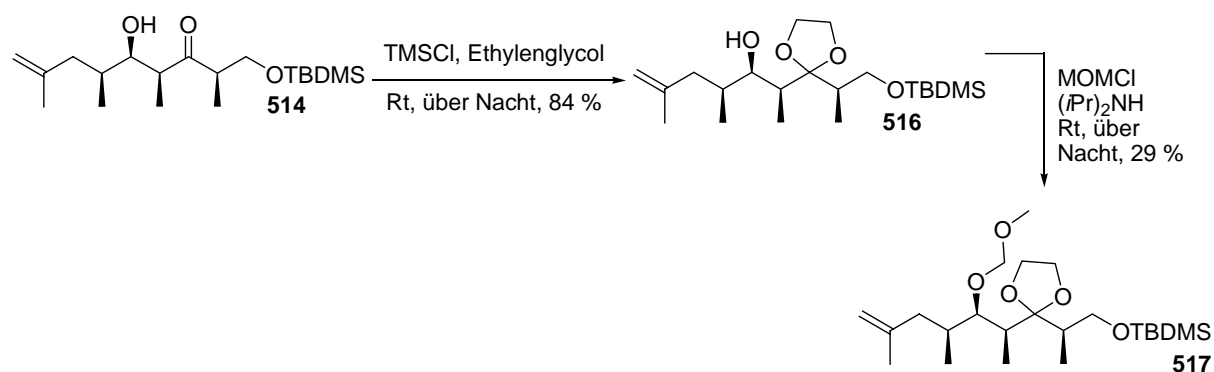
Die Kupplung der Fragmente **495** und **496** konnte mittels einer diastereoselektiven substratkontrollierten Aldol-Addition eines Ti(IV)-Enolats erreicht werden. Obwohl es sich hier um einen „mismatched“-Fall zwischen dem Einfluss des Stereozentrums an C-20 und an C-16 handelt ist die Felkin-Ahn-Kontrolle von C-20 leicht bevorzugt, was zu einer 1.8:1-Mischung der *syn*-Diastereomere führt, mit dem gewünschten Diastereomer als Hauptprodukt. Das gewünschte Produkt konnte über präparative HPLC vom unerwünschten Diastereomer abgetrennt werden (Schema 59).



Schema 59: Aldol-Reaktion zum Aufbau der zentralen Polypropionat-Einheit.

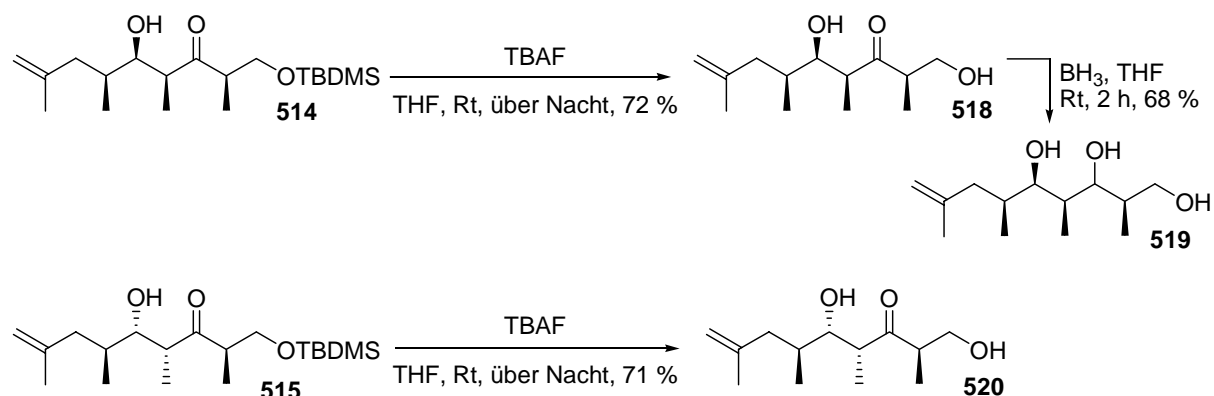
Eine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses konnte auch unter anderen Versuchsbedingungen (z.B. bei -78 °C quenchen anstatt auf -5 °C zu erwärmen) nicht erreicht werden. Die Verwendung von Bor-Enolaten führt zum unerwünschten Diastereomer als Hauptprodukt.

Die Schützung der Keto-Funktion als Acetal und die anschließende Schützung der Hydroxy-Funktion liefert **517** (Schema 60). Das terminale Olefin könnte weiter zur Carbonsäure verlängert werden, während der TBDMS-geschützte Alkohol die Umsetzung zum gewünschten trisubstituierten Vinyljodid erlauben sollte.

Schema 60: Synthese des voll geschützten Bausteins **517**.

4.3.6 Synthese der Bausteine für die biochemischen Assays

Für die biologischen Tests wurde bei beiden Diastereomeren die TBDMS-Schutzgruppe abgespalten und das (2R,4S,5R,6S)-1,5-Dihydroxy-2,4,6,8-tetramethylnon-8-en-3-on zum Triol **519** reduziert (Schema 61).



Schema 61: Synthese der Bausteine für die biologischen Tests.

4.3.7 Biochemische Assays

Die Assays wurden analog zu den in Kapitel 4.1.5.1 beschriebenen durchgeführt. Von Forstrieicin (**521**, Abbildung 49) ist bekannt, dass das α,β -ungesättigte δ -Lacton für die Inhibition der PP2A nicht unbedingt notwendig ist.^[183] Daher wurden alle 5 Derivate (**514-520**) auf ihre Aktivität gegen verschiedene Phosphatasen untersucht.

4. Spezieller Teil

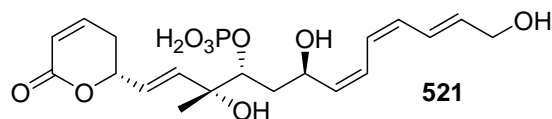


Abbildung 49: Fostriecin.

Dabei erwiesen sich **518** und **520** mit einem IC_{50} -Wert von 64, bzw. 46 μM als schwache, aber selektive Inhibitoren der PP1. PP2A wurde nicht inhibiert (Tabelle 29).

Derivat	VHR	Cdc25A	PTP1B	MPTPA	CD45	PP1	PP2A
	$IC_{50}/\mu\text{M}$	$IC_{50}/\mu\text{M}$	$IC_{50}/\mu\text{M}$	$IC_{50}/\mu\text{M}$	$IC_{50}/\mu\text{M}$	$IC_{50}/\mu\text{M}$	$IC_{50}/\mu\text{M}$
514	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
515	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
518	>100	>100	>100	>100	>100	45.9±7.4	>100
519	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
520	>100	>100	>100	>100	>100	64.2±24.8	>100

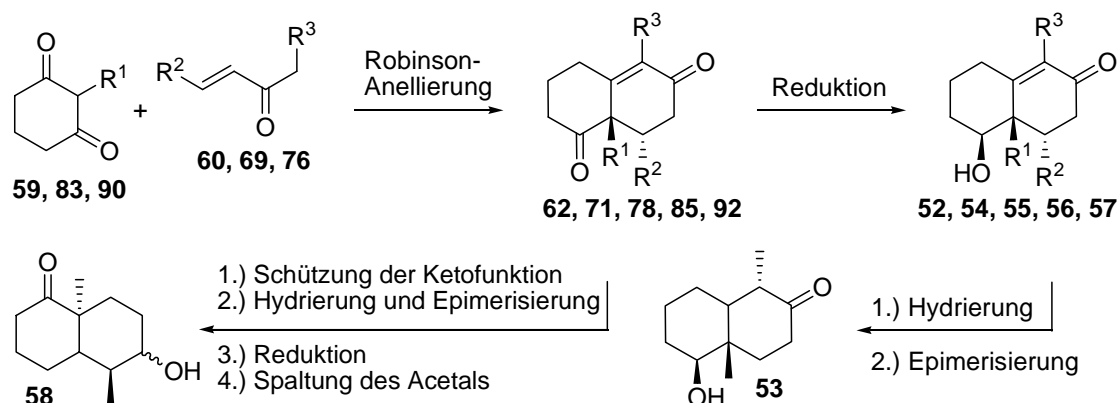
Tabelle 29: Inhibition der Phosphataseaktivität der Leptomycinanaloge.

Weitere Untersuchungen sind hier notwendig um eine Struktur-Wirkungsbeziehung aufstellen zu können. Insbesondere ist zu klären, ob die terminale Carbonsäure für die Inhibition essentiell ist, denn diese könnte ein Phosphatmimetikum darstellen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Aufgrund der großen Bedeutung von Protein-Phosphatasen wurden im Rahmen dieser Arbeit Inhibitoren einiger wichtiger Phosphatasen basierend auf biologisch relevanten Naturstoffen mit einem Dekalringgrundgerüst synthetisiert.

Ausgehend von verschiedenen Cyclohexandionen (**59**, **83**, **90**) und Vinylketonen (**60**, **69**, **76**) wurden in Lösung mittels Robinson-Anellierung und anschließender Reduktion stereoselektiv die 5 Grundgerüste (**52** - **57**) synthetisiert. Das Dion **62** wurde zusätzlich über Schützung der Keto-Funktion, Hydrierung, Reduktion und abschließende Acetal-Spaltung in das Grundgerüst **58** überführt. Aus dem Alkohol **52** konnte außerdem durch Hydrierung und Epimerisierung das Grundgerüst **53** erhalten werden (Schema 62).

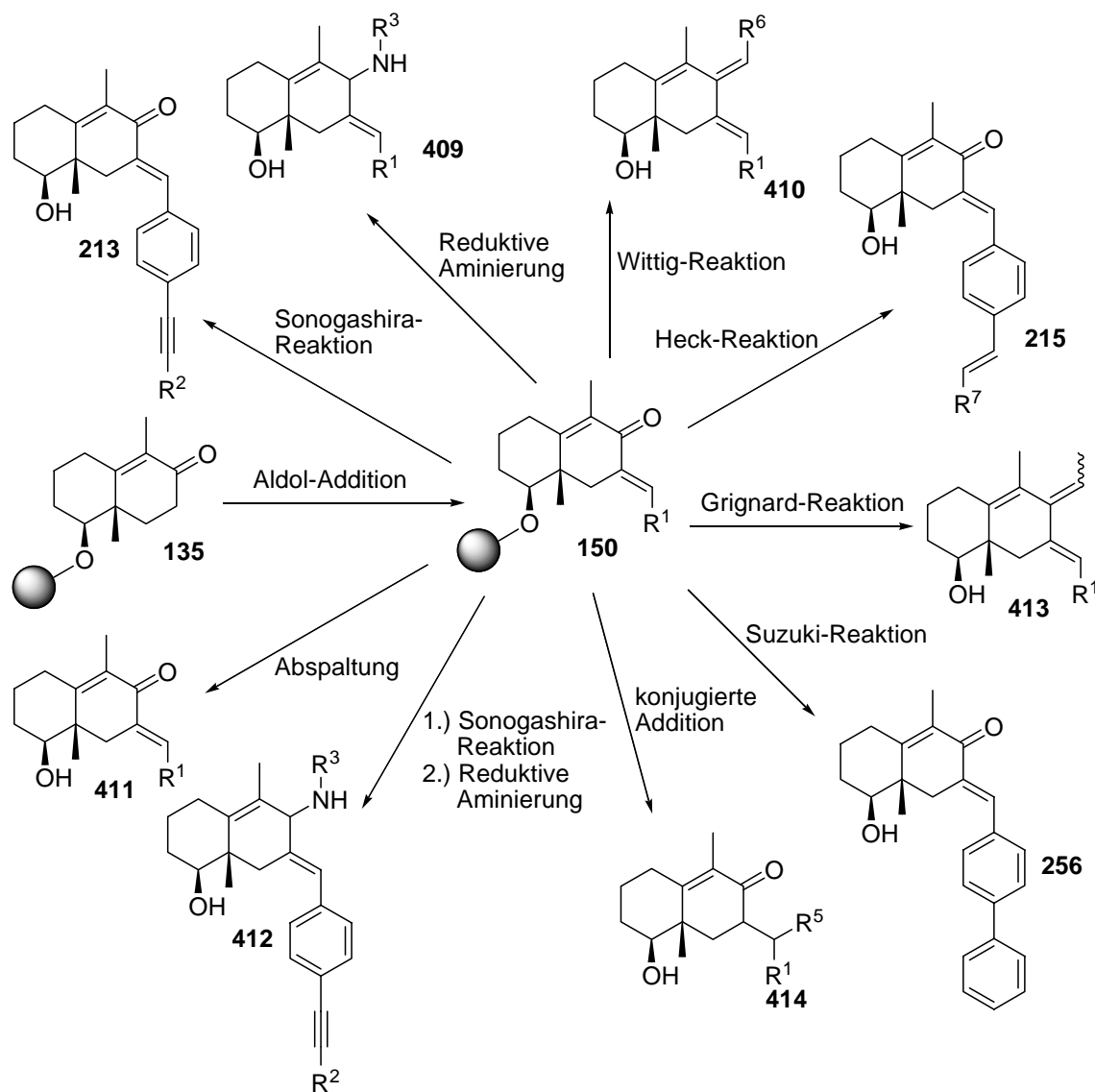


Nr.	62, 52	71, 54	78, 55	85, 56	92, 57
R ¹ =	Me	Me	Me	Benzyl	Allyl
R ² =	H	Me	H	H	H
R ³ =	Me	H	H	Me	Me

Schema 62: Synthese der Grundgerüste.

Die so dargestellten Grundgerüste wurden an die feste Phase gekuppelt. Als polymerer Träger wurde THP-funktionalisiertes Merrifield-Harz verwendet. Nach Optimierung der Reaktionen zum Einbringen und Funktionalisieren der Seitenketten konnte die kombinatorische Synthese an fester Phase erfolgreich durchgeführt werden. Hierzu wurde die Teebeutel-Methode in Kombination mit einer Radiofrequenzcodierung genutzt.

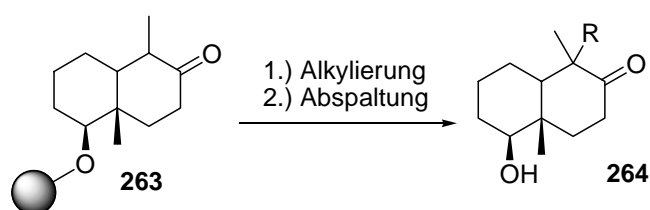
Zentrale Reaktion war die Aldol-Addition, mit der eine Vielzahl verschiedener Seitenketten eingeführt werden konnte (**150**). Bereits die Abspaltung der Aldoladditionsprodukte führte zu interessanten Verbindungen (**411**, Schema 63).



Schema 63: Synthese der Dekaline an fester Phase am Beispiel des Grundgerüsts **52**.

Die weitere Funktionalisierung erfolgte durch diverse Reaktionen: Eine Derivatisierung kann über Wittig-Reaktionen erfolgen, was zu unpolaren Produkten (**410**) führt. Das *E/Z*-Verhältnis der Produkte ist dabei abhängig von der Stabilität der eingesetzten Ylide. Grignard-Reaktionen mit anschließender Eliminierung führen wie bereits die Wittig-Reaktion zu unpolaren Verbindungen (**413**), wohingegen mittels Kupfer-katalysierter konjugierter Additionen die polareren Hydroxyketone **414** zugänglich sind. Wurden durch die

Aldoladdition Aryliodide oder -bromide eingeführt, so konnten hiermit auch palladium-katalysierte Reaktionen wie Heck-, Suzuki-, und Sonogashira-Reaktionen durchgeführt werden (**412**, **213**, **215** und **256**). Von großem Interesse im Hinblick auf die biologischen Tests waren die Produkte der reduktiven Aminierung (**409** und **412**), da diese Substanzen keine Michael-Akzeptoren mehr darstellen (Schema 63). Bei den gesättigten Grundgerüsten konnte außerdem die selektive Alkylierung in C-1-Position durchgeführt werden (Schema 64).



Schema 64: Alkylierung in C-1-Position.

Die genannten Reaktionen bilden die Basis um die Diversität in der zu synthetisierenden Bibliothek nicht nur über die verschiedenen Grundgerüste und Bausteine, sondern auch über verschiedene Reaktionen einzuführen. Des Weiteren wurde auch die Möglichkeit aufgezeigt, Dekaline in analoger Weise zur festen Phase in Lösung zu synthetisieren. Insgesamt wurde eine Bibliothek von 483 Dekalinen generiert.

Diese wurden anschließend mittels *in vitro* Inhibitions-Assays auf ihre biochemische Wirksamkeit gegen die Phosphatasen Cdc25A, MPTPA, PP1, PP2A, VHR und PTP1B, sowie gegen Acetylcholinesterase, 11 β -HSD1 und 11 β -HSD2 getestet.

Mit VHR konnten 5 Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert $\leq 10 \mu\text{M}$ beim *in vitro* Assay identifiziert werden. Die potentesten Inhibitoren ergeben sich aus einer Kombination des Grundgerüsts **52** mit einer Thiophen-Seitenkette, wie in **356** (Abbildung 50).

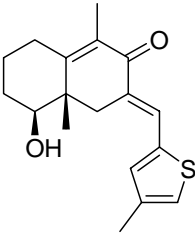
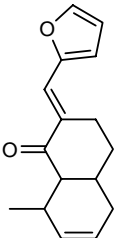
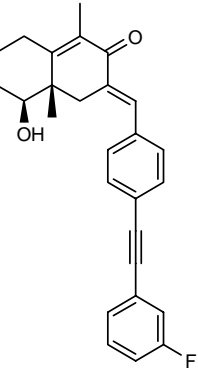
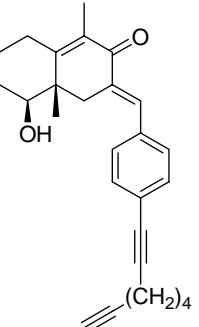
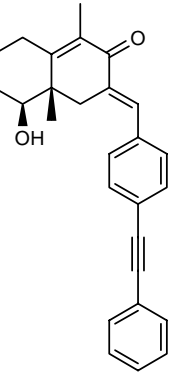
Das Screening gegen PTP1B lieferte 2 Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert $\leq 10 \mu\text{M}$. Hier zeigten vor allem Dekaline mit einer Furan-Seitenkette Aktivität gegen diese Phosphatase. Ein potenter, jedoch nur mäßig selektiver Inhibitor von PTP1B ist das Furan **345**.

Beim *in vitro* Assay mit der dual spezifischen Phosphatase Cdc25A wurden 11 Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert $\leq 10 \mu\text{M}$ gefunden. Der beste Inhibitor weist dabei einen IC₅₀-Wert von $1.2 \pm 0.5 \mu\text{M}$ auf (**368**). Eine wesentliche bessere Selektivität bietet jedoch das Alkin **374**

5. Zusammenfassung und Ausblick

(Tabellen 30 und 31). Die meisten potenten Inhibitoren der Cdc25A besitzen eine Ethinyl-4-vinylbenzol-Einheit am Grundgerüst **52**.

Auch zur Inhibition der PP1 ist das Grundgerüst **52** nötig. Alle 6 Inhibitoren mit einem IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu\text{M}$ besitzen außerdem eine 4-Ethinylbenzyliden-Gruppe. Als potenter und selektiver Inhibitor konnte **335** identifiziert werden (Abbildung 50).

Phosphatase	VHR	PTP1B	Cdc25A	Cdc25A	PP1
Anzahl Treffer < 10 μM	5	2	11	11	6
Inhibitor: Nr. Struktur	356 	345 	368 	374 	335 
$IC_{50}/\mu\text{M}$	6.0 \pm 0.8	3.8 \pm 0.5	1.2 \pm 0.5	2.6 \pm 0.8	5.2 \pm 1.1

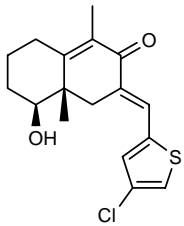
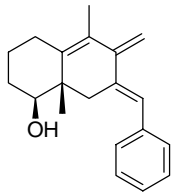
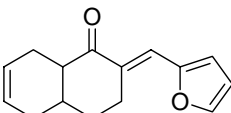
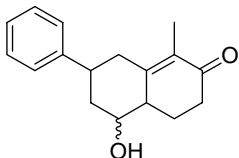
Enzym	MPTPA	11 β -HSD1	11 β -HSD2	AChE
Anzahl Treffer < 10 μM	2	26	3	3
Inhibitor: Nr. Struktur	358 	293 	325 	407 
$IC_{50}/\mu\text{M}$	7.6 \pm 2.4	0.35 \pm 0.04	2.0 \pm 0.4	3.7 \pm 0.4

Abbildung 50: Inhibitoren der getesteten Enzyme

Die Tests auf PP2A wurden lediglich mit wirksamen Inhibitoren für PP1 ausgeführt. Diese Substanzen erwiesen sich alle als selektiv gegen PP1 (Tabelle 30).

Zur Inhibition von MPTPA sind wiederum das Grundgerüst **52** sowie ein kleiner Substituent vorteilhaft, was durch **358** in idealer Weise verwirklicht wird.

Auf 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 und Acetylcholinesterase wurden jeweils 162 Dekaline getestet. Gegen 11 β -HSD1 konnten 26 Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert ≤ 10 μ M identifiziert werden. Als potenter und gleichzeitig hochselektiver Inhibitor konnte **293** identifiziert werden (Abbildung 50). Eine Vielzahl weiterer ebenfalls potenter Inhibitoren besitzt zusätzlich eine polare Gruppe in para-Position des Benzylrings. Dieses Strukturmotiv wird offensichtlich von 11 β -HSD1 bevorzugt.

Für 11 β -HSD2 wurden 3 potente Inhibitoren gefunden. Allerdings stellt lediglich das Furan **325** einen 11 β -HSD-selektiven Inhibitor dar, die anderen Treffer erwiesen sich als unselektive Inhibitoren.

Beim Assay mit Acetylcholinesterase (AChE) konnten 3 Inhibitoren mit einem IC₅₀-Wert ≤ 10 μ M identifiziert werden. Alle drei haben eine Hydroxy- und eine α,β -ungesättigte Carbonylfunktion an der gleichen Position im Dekalinring. Eine Phenylgruppe (**407**) führt außerdem zu selektiven Inhibitoren (Tabellen 30 und 31).

Nr.	VHR IC ₅₀ in μ M	PTP1B IC ₅₀ in μ M	Cdc25A IC ₅₀ in μ M	PP1 IC ₅₀ in μ M	PP2A IC ₅₀ in μ M
356	6.0\pm0.8	60.0 \pm 20.4	>100	>100	-
345	38.0 \pm 17.6	3.8\pm0.5	21.0 \pm 18.4	>100	-
368	43.8 \pm 3.5	>100	1.2\pm0.5	9.7 \pm 4.0	>100
374	>100	>100	2.6\pm0.8	>100	-
335	41.7 \pm 1.6	>100	>100	5.2 \pm 1.1	>100
358	>100	40.0 \pm 5.8	>100	58.8 \pm 5.2	>100
293	>100	>100	>100	-	-
325	>100	>100	>100	-	-
407	>100	>100	>100	-	-

Tabelle 30: Selektivitätsprofil der Inhibitoren.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Nr.	<i>MPTPA</i> IC ₅₀ in μM	11β-HSD1 IC ₅₀ in μM	11β-HSD2 IC ₅₀ in μM	AChE IC ₅₀ in μM
356	>100	>50	>50	>20
345	58.0±23.0	>50	>50	>20
368	>100	>50	>50	>20
374	>100	>50	>50	>20
335	>100	>50	>50	>20
358	7.6±2.4	>50	>50	>20
293	>100	0.35±0.04	>50	>20
325	>100	1.0±0.1	2.0±0.4	>20
407	>100	>50	>50	3.7±0.4

Tabelle 31: Selektivitätsprofil der Inhibitoren.

Mit Hilfe dieser Assays konnten verschiedene strukturelle Parameter, die Inhibitoren aufweisen sollten um die einzelnen Phosphatasen zu inhibieren, aufgeklärt werden. Des Weiteren wurde das Potential der synthetisierten Analoga als Phosphataseinhibitoren belegt. Für jede der getesteten Phosphatasen, sowie für 11β-HSD1 und Acetylcholinesterase wurden potente und zugleich selektive Inhibitoren gefunden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass das Grundgerüst **52** im Vergleich mit den anderen Grundgerüsten zu den potentesten Inhibitoren führt. Dieses Grundgerüst stellt daher eine privilegierte Struktur dar.

Obwohl die synthetisierte Bibliothek nur aus 483 Substanzen besteht konnte eine große Anzahl an Inhibitoren für die einzelnen Enzyme gefunden werden. Dies ist mit Sicherheit darauf zurückzuführen, dass bei der Synthese der Bibliothek die Naturstoffe Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**) als Leitstrukturen genutzt wurden (Abbildung 51). Einige der neu gefundenen Inhibitoren besitzen um Größenordnungen niedrigere IC₅₀-Werte und eine höhere Selektivität als die Naturstoffe selbst. Für *MPTPA* sind - bis auf das toxische Natriumorthovanadat - bisher in der Literatur keinerlei Inhibitoren beschrieben. Durch diese Arbeit stehen erstmals Inhibitoren zur Verfügung. Für die 11β-HSDs und die Acetylcholinesterase sind bisher keine strukturell ähnlichen Inhibitoren bekannt. Vor allem

als 11 β -HSD1-Inhibitoren haben einige der synthetisierten Dekaline in großes Potential, da sie dieses Enzym potent und hochselektiv inhibieren.

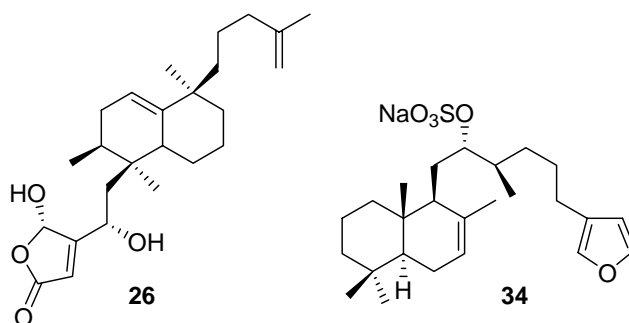
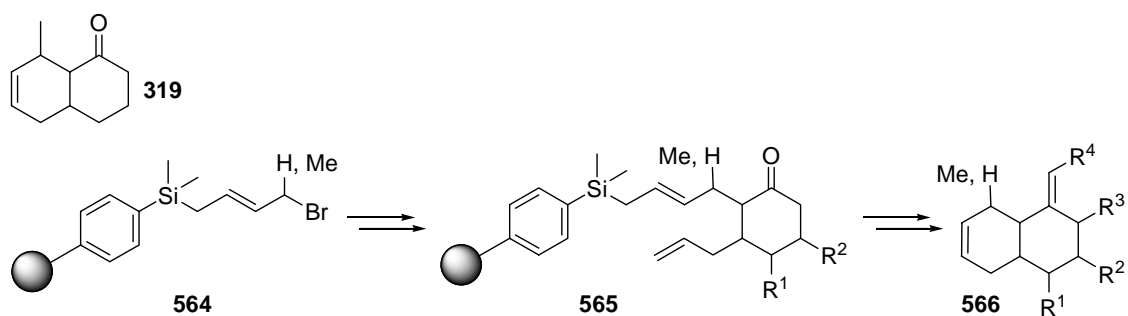


Abbildung 51: Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**).

Die synthetisierten Dekaline stellen eine völlig neue Klasse von Phosphatase-Inhibitoren dar, denn bisher sind diese Strukturtypen nicht als Enzyminhibitoren bekannt. Den synthetisierten Verbindungen am ähnlichsten sind die Naturstoffe Dysidiolid (**26**) und Sulfircin (**34**) selbst. Durch eine systematische Optimierung der Substituenten des Grundgerüst **52** sollte es unter Verwendung der in dieser Arbeit optimierten Methoden möglich sein, eine fokussierte Bibliothek darzustellen, die zu hochselektiven und gleichzeitig potenten Phosphatase-Inhibitoren führt.

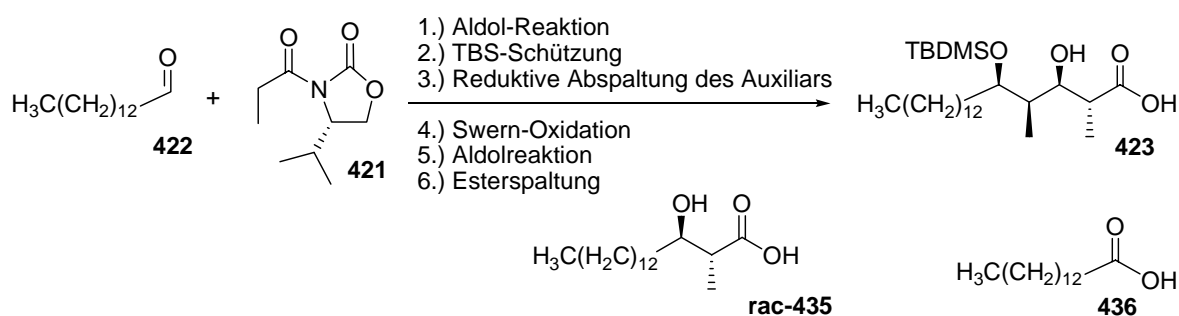
Außerdem scheint das Grundgerüst **319** ebenfalls eine privilegierte Struktur darzustellen, die kleine in Lösung synthetisierte Bibliothek beinhaltet einige Phosphatase-Inhibitoren. Um eine größere Anzahl an Derivaten an zu erhalten sollte die Synthese an fester Phase durchgeführt werden. Bei dieser könnte das mit dem Silyl-Linker^[184] versehene Polystyrol-Harz **564** als Anknüpfungspunkt für diverse Allylcyclohexanone dienen. Die polymergebundenen Cyclohexanone **565** könnten anschließend an fester Phase weiter derivatisiert und über Ringschlussmetathese zum Dekalin **566** abgespalten werden (Schema 65).



Schema 65: Festphasensynthese der Dekaline **566**.

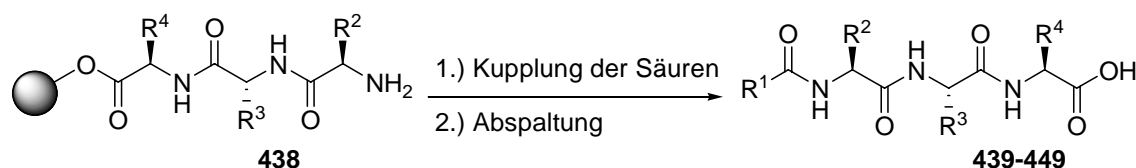
5. Zusammenfassung und Ausblick

Auch in der Naturstofffamilie der Stevasteline finden sich potente Phosphataseinhibitoren. Diese stellen aufgrund der Variationsmöglichkeiten einen exzellenten Startpunkt für die Synthese einer Substanzbibliothek dar. Um möglichst effizient viele Parameter variieren und deren Einfluss auf die Phosphataseaktivität klären zu können, wurden zunächst acyclische Derivate sowohl in Lösung als auch an fester Phase generiert. Ausgehend von Myristinaldehyd (**422**) konnte mittels Aldolreaktion, TBS-Schätzung, reduktiver Spaltung des Auxiliars, Swern-Oxidation nochmaliger Aldolreaktion und Spaltung des Thioesters die Säure **423** erhalten werden. Außerdem wurde Säure **435** ebenfalls über Aldolreaktion hergestellt und Myristinsäure (**436**) als weiterer Baustein verwendet (Schema 66).



Schema 66: Synthese der Fettsäurebausteine.

Die Darstellung der einzelnen Peptidsequenzen wurde dann weitgehend an fester Phase durch etablierte Methoden der Festphasen-Peptidsynthese durchgeführt. Die synthetisierten Tripeptide (**438**) wurden mit den zuvor dargestellten Säuren **423**, **435** und **436** gekuppelt und von der festen Phase abgespalten (Schema 67).

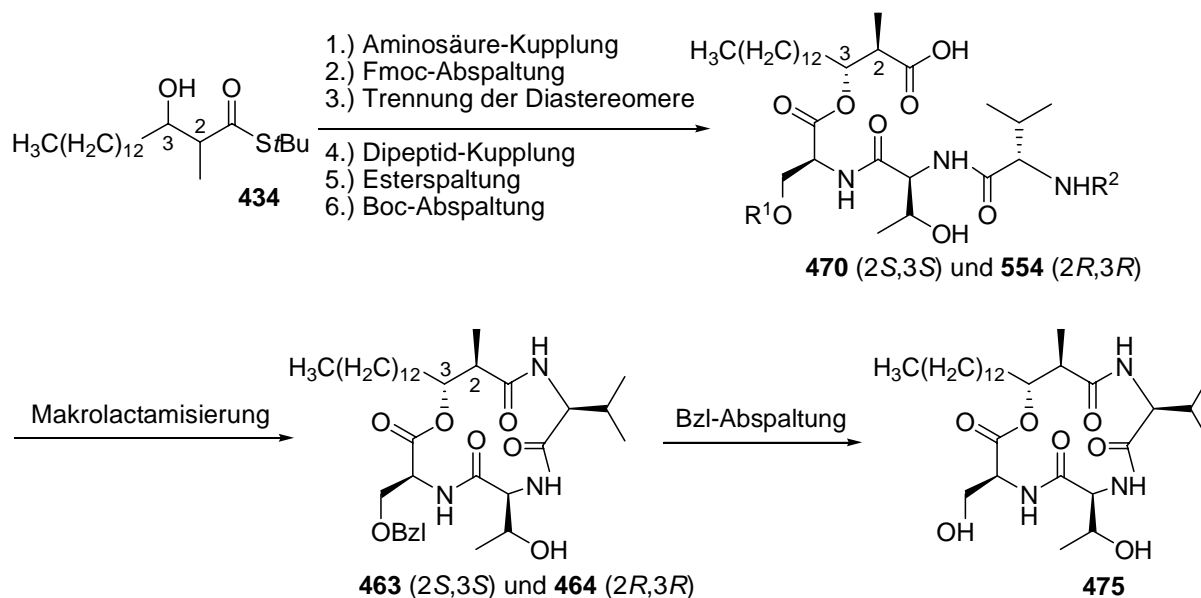


Schema 67: Synthese der offenkettigen Stevastelinderivate.

Des Weiteren wurde eine Reihe cyclischer Derivate synthetisiert. Nachdem die Makrolaktonisierung offenkettiger Verbindungen nicht zum Erfolg führte, wurden die cyclischen Derivate ausgehend vom Thioester **434** synthetisiert. Dabei konnten nach der Aminosäurekupplung und Fmoc-Abspaltung die Diastereomere getrennt werden. Kupplung des Boc-

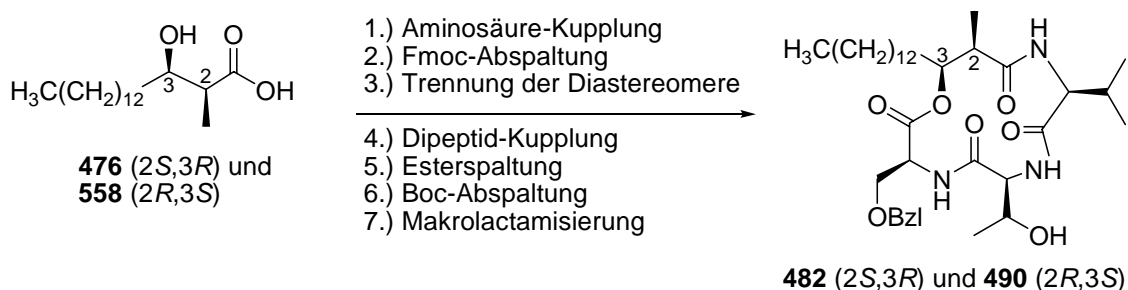
5. Zusammenfassung und Ausblick

geschützten Dipeptids, Esterspaltung und Abspaltung der Boc-Schutzgruppe führen zu den Cyclisierungsvorläufern **470** und **554**, aus denen die cyclischen Stevastelinderivate mittels Makrolaktamisierung zugänglich waren. Durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe von Verbindung **464** konnte ein nahezu identisches Analogon (**475**) zu Stevastelin C3 (**45**) synthetisiert werden (Schema 68).



Schema 68: Synthese der cyclischen Stevastelinderivate **463**, **464** und **475**.

Mittels stereoselektiver Synthese der beiden Fettsäuren **476** und **558** konnten zusätzlich die beiden Stevastelinanaloga **482** und **490** gemäß der oben beschriebenen Strategie, synthetisiert werden (Schema 69).



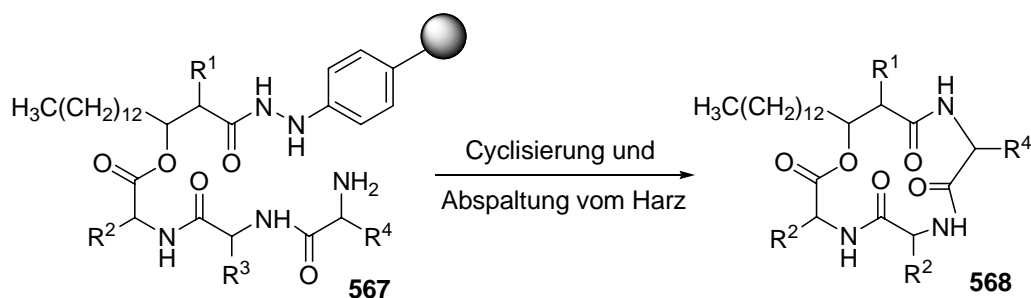
Schema 69: Synthese der cyclischen Stevastelinderivate **482** und **490**.

Die biologischen Tests der offenkettigen und cyclischen Derivate zeigen, dass die offenkettigen Verbindungen unselektiv mehrere Phosphatasen inhibieren. Des Weiteren spielt die Stereochemie der Substituenten der Fettsäure hierbei keine wesentliche Rolle. Derivate mit Tyrosin (**442** und **445**) in der Sequenz zeigten gegen die beiden Protein-Tyrosin-Phosphatasen MPTPA und PTP1B starke Inhibition. Ein Vertreter (**444**) mit Asparaginsäure in der Peptideinheit, wurde außerdem als Inhibitor der Protein-Tyrosin-Phosphatase CD45 identifiziert.

Im Gegensatz dazu spielt bei den cyclischen Vertretern die Stereochemie der Fettsäure eine entscheidende Rolle. Die Stevastelinderivate **463** und **464** stellen hochselektive Inhibitoren der VHR dar. Derivat **160**, bei dem die Benzylgruppe abgespalten wurde, inhibiert ebenfalls VHR und außerdem Cdc25A.

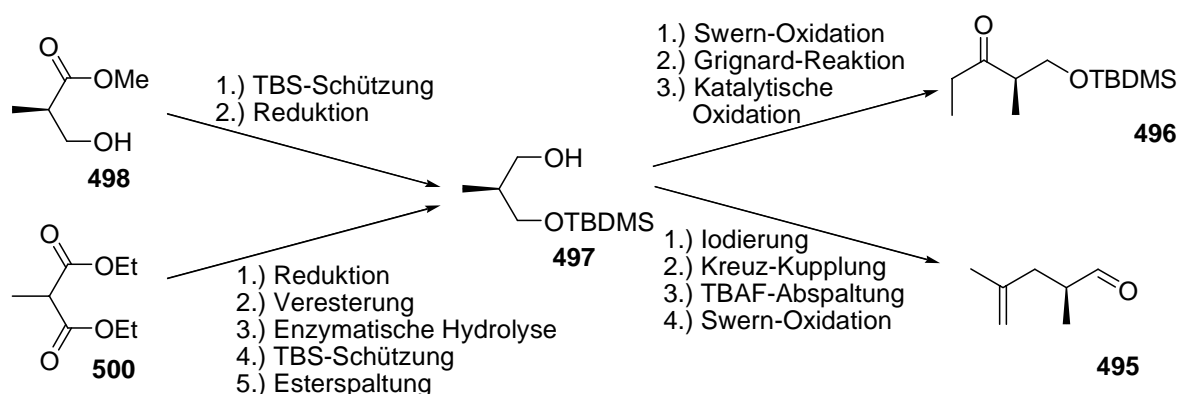
Ein Zytotoxizitätstest an Tumorzellen der Zelllinie SW480 zeigte, dass die acyclischen Derivate eine sehr geringe Aktivität *in vivo* besitzen, dies ist wahrscheinlich auf deren schlechte Membrangängigkeit zurückzuführen. Im Gegensatz dazu inhibierte der cyclische Vertreter **475** das Zellwachstum der Zellen mit einem IC₅₀-Wert von 19.2 µM, wobei dieser Wert nur geringfügig über dem des zuvor im Phosphatase-Inhibitions-Assay für Cdc25A bestimmten IC₅₀-wertes lag. Die weiteren cyclischen Analoga zeichneten sich durch einen frühen Wirkungseintritt mit starker Hemmung des Wachstums der Krebszellen, bis zu einem Konzentrationsbereich von 10-20 µM, aus. Allerdings erfolgte bei höheren Inhibitor-konzentrationen kein weiterer Abfall der Vitalität der Zellen.

Insgesamt konnte belegt werden, dass die cyclischen Stevastelinderivate einen interessanten Ausgangspunkt zur Synthese neuer potenter Phosphataseinhibitoren darstellt. Aufbauend auf diesen Ergebnissen könnte eine Bibliothek cyclischer Derivate komplett an fester Phase generiert werden, womit eine größere Anzahl Inhibitoren zugänglich wäre. Dabei sollten sowohl die Fettsäurebausteine, als auch die einzelnen Aminosäuren variiert werden. Die Synthese an fester Phase sollte am besten so gestaltet sein, dass die Abspaltung von der festen Phase durch die gleichzeitige Cyclisierung stattfindet. So würde nur sauberes, cyclisiertes Produkt (**568**) erhalten werden. Als Linker könnte hierbei der Hydrazidlinker Verwendung finden (Schema 70).^[185]



Schema 70: Synthese cyclischer Stevastelinanaloga an fester Phase.

In einem weiteren Projekt der Arbeit gelang die Synthese der C₁₅-C₂₃-Einheit des Leptomycin A (**514**). Der zentrale Baustein **497** konnte dabei sowohl aus dem kommerziell erhältlichen Ester **498**, als auch durch enzymatische Hydrolyse synthetisiert werden (Schema 71).

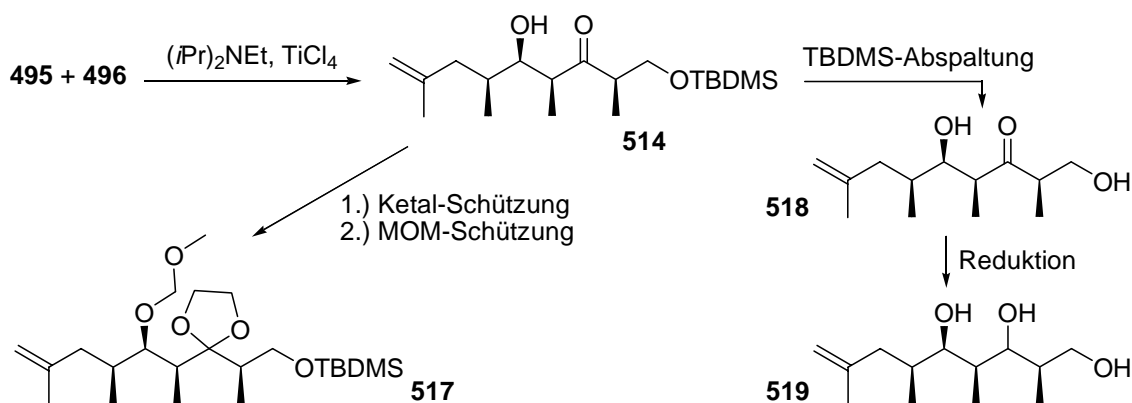


Schema 71: Synthese der zentralen Bausteine.

Aus **497** konnte in einer dreistufigen Sequenz aus Swern-Oxidation, Grignard-Reaktion und katalytischer Oxidation das Keton **496** und in einer vierstufigen Sequenz aus Iodierung, Kreuzkupplung, TBAF-Abspaltung und Swern-Oxidation der Aldehyd **495** generiert werden (Schema 71).

Mittels einer diastereoselektiven substratkontrollierten Aldol-Addition eines Ti(IV)-Enolats konnte aus diesen beiden Bausteinen die zentrale Polypropionat-Einheit (**514**) als 1.8:1-Mischung der *syn*-Diastereomere, mit dem gewünschten Diastereomer als Hauptprodukt, synthetisiert werden (Schema 72). Damit konnten alle vier Stereozentren aus einem einzigen aufgebaut werden. Die Schützung der Keto-Funktion als Acetal und die anschließende Schützung der Hydroxy-Funktion liefert das Derivat **517**. Abspaltung der TBS-

Gruppe von **514** führt zu Diol **518**, das ebenso wie das daraus generierte Triol **519** in biologischen Assays getestet wurde. Dabei erwies sich **518** als schwacher Inhibitor der PP1 ($IC_{50} = 46 \mu\text{M}$), während PP2A nicht inhibiert wurde.



Schema 72: Synthese der C_{15} - C_{23} -Einheit des Leptomycin A (**514**).

Das terminale Olefin **517** könnte weiter zur Carbonsäure verlängert werden, während der TBS-geschützte Alkohol die Umsetzung zum gewünschten trisubstituierten Vinyljodid erlauben sollte. Um die Synthese des Leptomycin A (**492**) zu vollenden müsste das Vinyljodid der so synthetisierten Nordhälfte (**494**) noch mit der Südhälfte (**493**) gekuppelt werden.

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines, Messgeräte und Hilfsmittel

Für die Aufnahme von **NMR-Spektren** standen folgende Geräte zur Verfügung:

- Bruker AC-250 250 MHz ^1H -NMR
- Bruker AM-400 400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR
- Bruker DRX-500 500 MHz ^1H -NMR und 125.6 MHz ^{13}C -NMR
- Varian Mercury 400 400 MHz ^1H -NMR und 100.6 MHz ^{13}C -NMR

Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm) als internen Standard. Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, brs = breites Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, pt = pseudo Triplett, q = Quartett, quint. = Quintett, pquint. = pseudo Quintett, m = Multipllett. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Ihre Abweichung beträgt ± 0.5 Hz.

Die **GC-MS**-Untersuchungen wurden mit einem Gaschromatographen 5890 Serie II der Firma Hewlett Packard mit einer Kapillarsäule „HP-5MS“, 0.2 μm , 25 m x 0.2 mm ID der Firma Macherey-Nagel und einem Massendetektor 5973 Serie von Hewlett Packard durchgeführt.

Für die **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck verwendet. Zur Detektion wurden UV-Licht und folgende Anfärbereagenzien verwendet:

- Reagenz A 2.5 g Molybdätophosphorsäure, 1 g Cer(IV)-sulfat und 6 ml konzentrierte Schwefelsäure in 94 ml Wasser
- Reagenz B 300 mg Ninhydrin, 3 ml Essigsäure in 997 ml abs. Ethanol
- Reagenz C 0.5%ige Lösung von Kaliumpermanganat in Wasser
- Reagenz D Iod-Dampf

Die 70 eV-Elektronenionisations- (EI) und Fast Atom Bombardment (FAB) **Massenspektren** wurden mit einem Finnigan MAT MS 90 Spektrometer gemessen.

Für die präparative **Säulenchromatographie** wurde ein CombiFlash Sq16x der Firma Isco mit Kieselgel der Korngröße 30 x 60 µm der Firma J. T. Baker eingesetzt.

Zum Abmessen und Zugeben **kleiner Volumina** wurden Variopipetten der Firma Eppendorf (0.5 - 1000 µl), sowie Mikroliterspritzen der Firma Hamilton verwendet.

Die spezifischen **Drehwerte** $[\alpha]_D^{20}$ wurden auf einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 ermittelt und sind auf das Licht der Natrium-D-Linie bezogen. Die Konzentration c in g/100 ml und das verwendete Lösungsmittel sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Schmelzpunkte wurden an einer Schmelzpunktapparatur 540 der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

Für die **analytische HPLC** wurde folgendes System verwendet:

- HP Modell Hewlett Packard Serie 1100; Detektion: 210 und 254 nm; Flussrate: 1 ml/min.
- Säule: CC 125/4 Nucleosil 120-5 C4 von Macherey&Nagel; Detektion: 210 und 254 nm; Flussrate: 1 ml/min.
- Laufmittelgradient: (CH₃CN/H₂O/HCOOH) (10/90/0.1) 0-1 min, auf (90/10/0.1) 8.30-9.30 min, auf (100/0/0.1) 10 min.

Für die **MS-gekoppelte, analytische HPLC** wurde folgendes System verwendet:

- 1.) HP Modell Hewlett Packard Serie 1100/Finnigan MAT LCQ; Detektion: 210 und 254 nm; Flussrate: 1 ml/min; Säulen:
 - a) CC 250/4 Nucleosil 120-5 C4 von Macherey&Nagel; Laufmittelgradient: (CH₃CN/H₂O/HCOOH) (20/80/0.1) 0 min, auf (50/50/0.1) 20 min, auf (90/10/0.1) 30 min, auf (100/0/0.1) 40 min;
 - b) CC 125/4 Nucleosil 120-5 C4 von Macherey&Nagel; Laufmittelgradient: (CH₃CN/H₂O/HCOOH) (10/90/0.1) 0-1 min, auf (100/0/0.1) 10 min.

2.) Micromass LCT mit TOF-MUX-Interface 4fach-Paralleleinspritzung mit HPLC Waters 600; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A ; Ofen: Raumtemperatur; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Für die **präparative HPLC** folgendes System verwendet:

Varian Pro Star Workstation; Säule: VP 250/21 Nucleosil 120-5 C4 von Macherey&Nagel; Detektion 210 nm; Flussraten und Laufmittelgradienten sind jeweils angegeben.

Für die **Absorptionsmessungen** wurden folgende Systeme verwendet:

Labsystems iEMS Reader MF und DYNATECH MR 5000 plate reader.

Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Alle Reaktionen, mit Ausnahme solcher, an denen Wasser beteiligt war, wurden in absoluten Lösungsmitteln unter Argon als Schutzgas durchgeführt. Die entsprechenden Lösungsmittel wurden nach Standardvorschriften getrocknet.

Spaltrohrdestillationen wurden mit den Spaltrohrdestillen MS 202 und HMS 500 der Firma Fischer durchgeführt.

Das verwendete Trityl- und Merrifield-Harz wurde von den Firmen Novabiochem und Advanced ChemTech bezogen. Die übrigen Chemikalien wurden von den Firmen Fluka, Sigma-Aldrich und Acros bezogen. Die getesteten Phosphatasen (VHR, PTP1B, CD45, PP1, PP2A) stammen von BIOMOL Research Laboratories Inc., Plymouth.

Die Markierung und Sortierung der **Mikroreaktoren** wurde mit einem Lesegerät mit integriertem Sortierer „Irori AutoSort-10k“ der Firma Discovery Partners durchgeführt. Die zugehörigen Mikroreaktoren und Radiofrequenz-*tags* wurden von der Firma Discovery Partners bezogen.

6.2 Versuche zu Kapitel 4.1

6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.1.2

Darstellung von 2-Methyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexan-1,3-dion (**61**)

Zu einer Lösung von 37.5 g (298 mmol) 2-Methylcyclohexan-1,3-dion (**59**) in 75 ml Wasser werden 50.0 ml (512 mmol) Pent-1-en-3-on (**60**) gegeben. Es werden 2.5 ml Ethanol zugesetzt um die Löslichkeit zu erhöhen und die entstehende Suspension wird 7 d bei Rt gerührt (nach 6 d hat sich der weiße Feststoff vollständig gelöst). Die Lösung wird mit 300 ml Toluol versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 53.7 g, 256 mmol, 86 %

R_f-Wert: 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.2-2.58 (m, 10H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 210 (49) [M⁺], 192 (18), 181 (21), 153 (15), 139 (82), 111 (100), 97 (45), 69 (43), 57 (64).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[109] überein.

Darstellung von (*S*)-3,4,8,8a-Tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalene-1,6(2*H*,7*H*)-dion (**62**)

Zu einer Lösung von 49.0 g (233 mmol) 2-Methyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexan-1,3-dion (**61**) in 600 ml DMF werden 37.0 g (224 mmol) L-Phenylalanin und 27.0 g (166 mmol) D-Camphersulfonsäure gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt und anschließend wird die Temperatur alle 24 h um je 10 °C erhöht, bis 70 °C erreicht sind. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 600 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach 30 min Rühren wird dreimal mit je 400 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem Lösungsmittel unter

vermindertem Druck abdestilliert wurde wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 46 °C

Ausbeute: 32.0 g, 166.7 mmol, 71 %

R_f-Wert: 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +136^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.02-2.21 (m, 4H), 2.38-2.59 (m, 4H), 2.81-2.94 (m, 1H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 192 (34) [M⁺], 177 (38), 149 (57), 136 (100), 121 (41), 107 (74), 93 (82), 79 (49), 55 (31), 39 (23).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[109] überein.

Darstellung von 3,4,8,8a-Tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalene-1,6(2H,7H)-dion (62 und 65)

Zu einer Lösung von 72 mg (0.34 mmol) 2-Methyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexane-1,3-dion (**61**) in 30 ml Benzol werden 0.16 ml (2.0 mmol) Pyrrolidin zugesetzt und die Suspension wird 6 h unter Rückfluss erhitzt, unter Nutzung eines Wasserabscheider zur azeotropen Entfernung des Wassers. Anschließend wird das Benzol und überschüssiges Pyrrolidin unter vermindertem Druck entfernt. Der entstehende Feststoff wird in 30 ml Dichlormethan und 20 ml Wasser gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit ges. NH₄Cl-Lösung, dann mit ges. NaHCO₃-Lösung und zuletzt mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 46.3 mg, 0.24 mmol, 71 %

R_f-Wert: 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +0^\circ$ (c = 1.02, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.03-2.22 (m, 4H), 2.39-2.58 (m, 4H), 2.82-2.94 (m, 1H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 192 (42) [M^+], 177 (23), 149 (24), 136 (100), 121 (27), 107 (81), 93 (72), 79 (31), 55 (17), 39 (25).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[112] überein.

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (52)

Zu einer Lösung von 32.0 g (166.7 mmol) (*S*)-3,4,8,8a-Tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (**62**) in 250 ml abs. Ethanol wird bei 0 °C binnen 3 h eine Lösung von 1.68 g (44.4 mmol) Natriumborhydrid in 70 ml Ethanol zugetropft. Nach 30 min rühren wird die Lösung solange tropfenweise mit Eisessig versetzt, bis keine Bläschenbildung mehr stattfindet. Es wird mit 50 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 500 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 25.2 g, 129.9 mmol, 78 %

R_f -Wert: 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +161^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.11 (s, 3H), 1.21-1.35 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.58-1.92 (m, 4H), 1.94-2.10 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 3.34 (dd, $J = 4.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.5, 16.0, 23.1, 27.3, 30.1, 33.6, 42.2, 78.3, 129.9, 161.8, 199.6.

GCMS, m/z (rel Int. %): 194 (81) [M^+], 179 (7), 151 (12), 138 (100), 123 (41), 110 (34), 91 (27), 77 (19), 67 (9), 55 (11) 41 (11).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[112] überein.

Darstellung von 4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (52 und 66)

Analog zur Darstellung von **52** werden 40.6 mg (0.21 mmol) 3,4,8,8a-Tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (Gemisch aus **62** und **65**) mit 2.1 mg (56 μ mol) Natriumborhydrid umgesetzt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 19.5 mg, 0.10 mmol, 48 %

R_F-Wert: 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +0^\circ$ (c = 1.06, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.11 (s, 3H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.58-1.92 (m, 4H), 1.94-2.10 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 1H), 3.34 (dd, *J* = 4.5, 7.2 Hz, 1H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 194 (74) [M⁺], 179 (14), 151 (22), 138 (100), 123 (58), 110 (41), 91 (39), 77 (29), 67 (14), 55 (17) 41 (21).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[112] überein.

Darstellung von (2*R*)-(4*aS*,5*S*)-2,3,4,4*a*,5,6,7,8-Octahydro-1,4*a*-dimethyl-2-oxonaphthalen-5-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (64)

Zu einer Lösung von 30.0 mg (0.154 mmol) (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**52**) in 1.0 ml abs. Methanol werden 39.9 mg (0.170 mmol) (R)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure (**63**) und eine Spatelspitze DMAP gegeben. Anschließend wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit 54.4 mg (0.442 mmol) DCC versetzt. Nach 16 h rühren wird der Harnstoff abfiltriert, das Filtrat mit Diethylether verdünnt und 1 h bei Rt gerührt. Dann wird der Harnstoff erneut abgesaugt. Die Prozedur wird solange wiederholt, bis kein Harnstoff mehr ausfällt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 17.3 mg, 45.5 μ mol, 29 %

R_F-Wert: 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 3H), 1.25-1.50 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.62-2.16 (m, 6H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.81-4.85 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur^[112] überein.

Darstellung von (2R)-2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-1,4a-dimethyl-2-oxonaphthalen-5-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (Gemisch aus 63 und 67)

Analog zu **64** werden 30.0 mg (0.154 mmol) 4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on mit 39.9 mg (0.170 mmol) (R)-(+)- α -Methoxy- α -trifluor-methylphenylelessigsäure (**63**) verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 17.3 mg, 45.5 μ mol, 29 %

R_F-Wert: 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (c = 1.01, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 3H), 1.24-1.50 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.61-2.17 (m, 6H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 1H), 3.48 (s, 1.5H), 3.55 (s, 1.5H), 4.81-4.86 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H).

Darstellung von (1S,4aS,5S,8aR)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1H)-on (53)

Zu einer Lösung von 18.0 g (92.8 mmol) (4aS,5S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**52**) in 100 ml Pyridin werden 0.4 g Pd/C gegeben. Die entstandene Suspension wird über Nacht unter einer H₂-Atmosphäre heftig gerührt. Es werden 250 ml Dichlormethan zugegeben und die Suspension wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird erst mit ges. NH₄Cl-, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt wird (bis auf 50 mg, die für die Herstellung des Mosher-Esters benötigt werden) in 150 ml Methanol gelöst. Es werden 23.0 ml (124 mmol) einer 5.4 M Lösung von Natriummethylat in Methanol zugegeben und die Lösung wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Rt werden 300 ml Dichlormethan und 300 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NH₄Cl-, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 11.2 g, 57.1 mmol, 62 %

R_F-Wert: 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = -98^\circ \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.17-1.85 (m, 9H), 2.19-2.55 (m, 4H), 3.22 (dd, $J = 4.5, 7.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 10.3, 11.7, 24.3, 25.1, 30.0, 34.0, 37.7, 39.2, 44.8, 50.8, 79.0, 213.0.

GCMS, m/z (rel Int. %): 196 (26) [M^+], 181 (21), 163 (17), 145 (10), 135 (51), 111 (100), 107 (32), 93 (12), 79 (9), 67 (11), 55 (10), 41 (9).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 196.1463, gef.: 197.1558 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Darstellung von (1S,4aS,8aR)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1H)-on (68)

Zu einer Lösung von 0.13 ml (1.53 mmol) Oxalylchlorid in 20 ml Dichlormethan werden bei -78°C innerhalb von 10 min 0.22 ml (3.10 mmol) DMSO getropft. Nach 5 min wird eine Lösung von 102 mg (0.52 mmol) des Alkohols (**53**) in 5 ml Dichlormethan langsam zuge-
tropft. Es wird 30 min bei -78°C gerührt, dann werden 1.10 ml (7.70 mmol) Triethylamin zugegeben und die Lösung 1 h bei Rt gerührt. Es werden 10 ml Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in 5 ml Dichlormethan gelöst und es werden 17 μl (0.30 mmol) Ethylenglykol und eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt und mit 10 ml Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 17.4 mg, 73 μmol , 14 %

R_f -Wert: 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = -72^\circ \text{ (c = 1.04, CHCl}_3\text{)}$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.35-1.80 (m, 7H), 1.85-2.01 (m, 2H), 2.19-2.55 (m, 3H), 3.83-4.02 (m, 4H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 11.6, 14.2, 22.6, 24.9, 29.9, 30.6, 37.5, 42.3, 44.9, 65.0 (2C), 112.5, 208.6.

Darstellung von (8*S*,8*aS*)-3,4,8,8*a*-Tetrahydro-8,8*a*-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (71)

Zu einer Lösung von 10.0 g (80.1 mmol) 2-Methylcyclohexan-1,3-dion (**59**) in 75 ml Wasser werden 7.4 g (88.2 mmol) trans-Penten-2-on (**69**) zugegeben. Es wird mit 1.5 ml Ethanol versetzt um die Löslichkeit zu erhöhen und die entstehende Suspension wird 7 d bei Rt gerührt (nach 6 d hat sich der weiße Feststoff vollständig gelöst). Die Lösung wird mit 200 ml Toluol versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 300 ml DMF aufgenommen und 18.5 g (112 mmol) L-Phenylalanin sowie 13.5 g (83.2 mmol) D-Camphersulfonsäure zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt und anschließend wird die Temperatur alle 24 h um je 10 °C erhöht, bis 70 °C erreicht sind. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 300 ml ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Nach 30 min Rühren wird dreimal mit je 250 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 58 °C

Ausbeute: 9.49 g, 48.9 mmol, 61 %

R_f -Wert: 0.22 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$ (c = 1.00, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.36 (s, 3H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.43-2.67 (m, 4H), 5.85 (s, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 16.8, 20.8, 26.2, 32.0, 35.8, 39.0, 41.5, 54.6, 124.8, 164.2, 197.9, 211.8.

GCMS, m/z (rel Int. %): 192 (15) [M^+], 174 (17), 150 (22), 135 (100), 122 (11), 107 (13), 94 (16), 79 (16), 55 (13), 39 (11).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 192.1150, gef.: 193.1221 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Darstellung von (4*S*,4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (54)

Zu einer Lösung von 15.9 g (82.8 mmol) (8*S*,8*aS*)-3,4,8,8*a*-Tetrahydro-8,8*a*-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (**71**) in 150 ml abs. Ethanol wird bei 0 °C binnen 3 h eine Lösung von 776 mg (20.5 mmol) Natriumborhydrid in 30 ml Ethanol gegeben. Nach 30 min rühren wird die Lösung solange tropfenweise mit Eisessig versetzt, bis keine Bläschenbildung mehr stattfindet. Es wird mit 20 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 300 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 12.7 g, 65.4 mmol, 79 %

R_f-Wert: 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20-1.40 (m, 1H), 1.40-1.59 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.43-2.67 (m, 6H), 6.07 (s, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 17.6, 18.6, 26.0, 31.6, 36.3, 37.9, 42.3, 47.6, 82.8, 127.8, 177.1, 197.9.

GCMS, m/z (rel Int. %): 194 (31) [M⁺], 161 (100), 138 (54), 109 (26), 91 (31), 77 (18), 67 (11), 55 (10), 41 (13).

HRMS (FAB): ber. für C₁₂H₁₈O₂: 194.1307, gef.: 195.1392 [M+H]⁺.

Darstellung von (2*R*)-(1*S*,8*S*,8*aS*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-Octahydro-1,8*a*-dimethyl-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (72)

Analog zu **64** werden 36.3 mg (0.187 mmol) (4*S*,4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**54**) mit 48.4 mg (0.206 mmol) (*R*)-(+)-α-Methoxy-α-trifluormethylphenyllessigsäure (**63**) verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 25.3 mg, 61.7 μmol, 33%

R_f-Wert: 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.49-1.68 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.32-2.69 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.88-3.96 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 5H).

Darstellung eines Gemischs aus (4S,4aS,5S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (54) und (4R,4aR,5R)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (74)

Zu einer Lösung von 71 mg (0.34 mmol) 2-Methyl-2-(4-oxopentan-2-yl)cyclohexan-1,3-dion (**70**) in 30 ml Benzol werden 0.16 ml (2.0 mmol) Pyrrolidin zugesetzt und die Suspension 6 h unter Rückfluss und Nutzung eines Wasserabscheiders zur azeotropen Entfernung des Wassers erhitzt. Anschließend wird das Benzol und überschüssiges Pyrrolidin unter vermindertem Druck entfernt. Der entstehende Feststoff wird in 30 ml Dichlormethan und 20 ml Wasser gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit einer ges. NH_4Cl -Lösung, dann mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung und zuletzt mit einer ges. NaCl -Lösung gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 5 ml abs. Ethanol gelöst. Bei 0 °C wird binnen 3 h eine Lösung von 3.2 mg (84 μmol) Natriumborhydrid in 1 ml Ethanol gegeben. Nach 30 min rühren wird die Lösung mit Eisessig versetzt. Es wird mit 1 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit einer ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 17.1 mg, 88 μmol , 26 %

R_f -Wert: 0.13 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20-1.60 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.43-2.67 (m, 6H), 6.08 (s, 1H).

Darstellung von (2R)-(1S,8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-1,8a-dimethyl-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (72) und (2R)-(1R,8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-1,8a-dimethyl-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (75)

Analog zu **64** werden 29.9 mg (0.154 mmol) eines Gemischs aus (4S,4aS,5S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**54**) und (4R,4aR,5R)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**74**) mit 39.9 mg (0.170 mmol) (R)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure (**63**) verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 17.3 mg, 45.5 μ mol, 29 %

R_F-Wert: 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.28-1.44 (m, 1H), 1.49-1.69 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.32-2.70 (m, 4H), 3.37 (s, 1.5H), 3.44 (s, 1.5H), 3.88-3.96 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.13-7.28 (m, 5H).

Darstellung von (S)-3,4,8,8a-Tetrahydro-8a-methylnaphthalen-1,6(2H,7H)-dion (78)

Zu einer Lösung von 12.6 g (100 mmol) 2-Methylcyclohexan-1,3-dion (**59**), 4.4 ml (11.0 mmol) einer 2.5 M Lösung von Triton B (Benzyltrimethylammoniumhydroxid) in Methanol werden 14.6 ml (10.5 g, 150 mmol) But-3-en-2-on (**76**) in 60 ml Methanol gegeben. Die Suspension wird 5 h bei 60 °C und anschließend über Nacht bei Rt gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 300 ml DMF, 23.3 g (141 mmol) L-Phenylalanin und 17.0 g (105 mmol) D-Camphersulfonsäure zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt und anschließend wird die Temperatur alle 24 h um je 10 °C erhöht, bis 70 °C erreicht sind. Der Ansatz wird auf 0 °C gekühlt und mit 300 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach 30 min Rühren wird dreimal mit je 250 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 12.7 g, 65.4 mmol, 60 %

R_F-Wert: 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +103^\circ \text{ (c = 1.09, CHCl}_3\text{)}$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 3H), 1.61-1.78 (m, 1H), 2.03-2.20 (m, 3H), 2.36-2.53 (m, 4H), 2.66-2.78 (m, 2H), 5.84 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 23.0, 23.4, 29.7, 31.8, 33.7, 37.7, 50.6, 125.7, 165.6, 198.0, 210.7.

GCMS, m/z (rel Int. %): 178 (29) [M^+], 160 (49), 150 (16), 136 (41), 121 (100), 108 (76), 93 (83), 79 (91), 55 (34), 39 (27).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0994, gef.: 179.1085 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Darstellung von (4a*R*,5*R*)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4a-methylnaphthalen-2(3*H*)-on (55)

Zu einer Lösung von 17.0 g (95.5 mmol) (*S*)-3,4,8,8a-Tetrahydro-8a-methylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (**78**) in 150 ml abs. Ethanol wird bei 0 °C binnen 3 h eine Lösung von 946 mg (25.0 mmol) Natriumborhydrid in 30 ml Ethanol gegeben. Nach 30 min rühren wird die Lösung solange tropfenweise mit Eisessig versetzt, bis keine Bläschenbildung mehr stattfindet. Es wird mit 20 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 300 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 13.9 g, 77.4 mmol, 81 %

R_f -Wert: 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +78^\circ \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (s, 3H), 1.22-1.53 (m, 6H), 1.80-2.78 (m, 5H), 3.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): 14.3, 15.5, 21.2, 27.4, 30.3, 32.3, 33.8, 41.7, 60.6, 125.4, 171.6, 200.2.

GCMS, m/z (rel Int. %): 180 (44) [M^+], 162 (10), 152 (12), 137 (16), 124 (100), 109 (69), 91 (31), 79 (35), 67 (23), 55 (28), 43 (35).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 180.1150, gef.: 181.1217 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Darstellung von (2*R*)-(8*S*,8*aS*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-Octahydro-8*a*-methyl-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (79)

Analog zu **64** werden 27.7 mg (0.154 mmol) (4*aR*,5*R*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4*a*-methylnaphthalen-2(3*H*)-on (**55**) mit 39.9 mg (0.170 mmol) (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluor-methylphenylelessigsäure (**63**) verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 17.1 mg, 43.1 μ mol, 28 %

R_F-Wert: 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (s, 3H), 1.22-1.64 (m, 6H), 1.80-2.78 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H).

Darstellung eines Gemischs aus (4*aR*,5*R*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4*a*-methylnaphthalen-2(3*H*)-on (55**) und (4*aR*,5*R*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4*a*-methylnaphthalen-2(3*H*)-on (**81**)**

Zu einer Lösung von 61 mg (0.34 mmol) 3,4,8,8*a*-Tetrahydro-8*a*-methylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (**77**) in 30 ml Benzol werden 0.16 ml (2.0 mmol) Pyrrolidin zugegeben und die Suspension wird 6 h unter Rückfluss und Nutzung eines Wasserabscheiders zur azeotropen Entfernung des Wassers erhitzt. Anschließend wird das Benzol und überschüssiges Pyrrolidin unter vermindertem Druck entfernt. Der entstehende Feststoff wird in 30 ml Dichlormethan und 20 ml Wasser gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit ges. NH₄Cl-Lösung, dann mit ges. NaHCO₃-Lösung und zuletzt mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 5 ml abs. Ethanol aufgenommen. Bei 0 °C wird binnen 3 h eine Lösung von 3.2 mg (84 μ mol) Natriumborhydrid in 1 ml Ethanol gegeben. Nach 30 min rühren wird die Lösung mit Eisessig versetzt und anschließend mit 1 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 12.2 mg, 68 μ mol, 20 %

R_F-Wert: 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (s, 3H), 1.22-1.53 (m, 6H), 1.80-2.78 (m, 5H), 3.31 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H).

Darstellung von (2R)-(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-8a-methyl-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (79) und (2R)-(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-8a-methyl-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (82)

Analog zu **64** werden 29.9 mg (0.154 mmol) eines Gemischs aus (4aR,5R)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4a-methylnaphthalen-2(3H)-on (**55**) und (4aR,5R)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4a-methylnaphthalen-2(3H)-on (**81**) mit 39.9 mg (0.170 mmol) (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure (**63**) verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 12.5 mg, 33 μ mol, 21 %

R_F-Wert: 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (s, 3H), 1.20-1.64 (m, 6H), 1.80-2.79 (m, 4H), 3.22 (s, 1.5H), 3.29 (s, 1.5H), 3.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.15-7.31 (m, 5H).

Darstellung von 2-Benzylcyclohexan-1,3-dion (83)

Zu einer Lösung von 33.1 g (295 mmol) Cyclohexan-1,3-dion in 50 ml Wasser und 70 ml (175 mmol) einer 2.5 M Lösung von Triton B (Benzyltrimethylammoniumhydroxid) in Methanol werden 34.8 ml (295 mmol) Benzylbromid in 40 ml Methanol getropft. Die Suspension wird über Nacht bei Rt gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, 200 ml Toluol zugesetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 41.7 g, 206 mmol, 70 %

R_F-Wert: 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.80-1.89 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.04-7.24 (m, 5H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 15.7, 31.2, 41.0 (2C), 70.1, 124.5, 126.9 (2C), 128.5 (2C), 140.2, 212.4 (2C).

GCMS, m/z (rel Int. %): 202 (100) [M^+], 185 (15), 174 (46), 146 (72), 131 (68), 117 (31), 103 (29), 91 (39), 78 (14), 55 (11), 42 (9).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 202.0994, gef.: 203.1084 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Darstellung von 2-Benzyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexan-1,3-dion (**84**)

Zu einer Lösung von 20.2 g (100 mmol) 2-Benzylcyclohexan-1,3-dion (**83**), 4.4 ml (11.0 mmol) einer 2.5 M Lösung von Triton B (Benzyltrimethylammoniumhydroxid) in Methanol werden 12.6 ml (12.6 g, 150 mmol) Pent-1-en-3-on (**60**) in 60 ml Methanol gegeben. Die Suspension wird 5 h bei 60 °C und anschließend über Nacht bei Rt gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, 400 ml Toluol werden zugesetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 22.9 g, 80.1 mmol, 80 %

R_f -Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.11-2.64 (m, 10H), 3.66 (s, 2H), 7.17-7.37 (m, 5H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 7.9, 16.1, 21.4, 35.9, 36.9 (2C), 37.1, 38.5, 70.7, 127.2, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 135.2, 200.0, 210.0, 210.4.

GCMS, m/z (rel Int. %): 286 (32) [M^+], 258 (12), 202 (13), 187 (31), 173 (56), 158 (42), 115 (27), 91 (100), 57 (21), 42 (10).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 286.1569, gef.: 287.1655 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Die ^1H -NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[114] überein.

Darstellung von (*R*)-8a-benzyl-3,4,8,8a-Tetrahydro-5-methylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (**85**)

Zu einer Lösung von 20.0 g (69.9 mmol) 2-Benzyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexan-1,3-dion (**84**) in 400 ml DMF werden 11.1 g (66.9 mmol) L-Phenylalanin und 8.1 g (49.8 mmol) D-

Camphersulfonsäure gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt und anschließend wird die Temperatur alle 24 h um je 10 °C erhöht, bis 70 °C erreicht sind. Der Ansatz wird auf 0 °C gekühlt und mit 500 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach 30 min Rühren wird dreimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 67 °C

Ausbeute: 13.3 g, 49.6 mmol, 71 %

R_f-Wert: 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65-1.75 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.87-1.91 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.36-2.52 (m, 5H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 11.8, 21.5, 27.1, 29.3, 37.0, 38.9, 43.2, 56.1, 127.2, 128.7, 129.8 (4C), 141.2, 157.9, 197.7, 211.1.

GCMS, m/z (rel Int. %): 268 (17) [M⁺], 176 (9), 141 (8), 115 (11), 91 (100), 77 (12), 65 (12).

HRMS (FAB): ber. für C₁₈H₂₀O₂: 268.1463, gef.: 269.1530 [M+H]⁺.

Darstellung von (4aR,5S)-4a-Benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3H)-on (56)

Zu einer Lösung von 12.8 g (47.8 mmol) (*R*)-8a-Benzyl-3,4,8,8a-tetrahydro-5-methylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (**85**) in 100 ml abs. Ethanol wird bei 0 °C binnen 2.5 h eine Lösung von 473 mg (12.5 mmol) Natriumborhydrid in 20 ml Ethanol gegeben. Nach 30 min rühren wird die Lösung solange tropfenweise mit Eisessig versetzt, bis keine Bläschenbildung mehr stattfindet. Es wird mit 20 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 300 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 13.9 g, 77.4 mmol, 81 %

R_f-Wert: 0.10 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23-1.57 (m, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.26-2.51 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 11.7, 23.8, 27.7, 30.9, 31.1, 33.7, 36.7, 46.8, 80.1, 126.9, 129.9 (4C), 132.7, 138.6, 157.6, 199.2.

GCMS, m/z (rel Int. %): 270 (41) [M^+], 178 (35), 161 (100), 137 (16), 105 (22), 91 (76), 79 (25), 67 (13), 55 (18), 43 (25).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 270.1620, gef.: 271.1712 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Darstellung von (2R)-(4aR,5S)-4a-Benzyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1-methyl-2-oxo-naphthalen-5-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (86)

Analog zu **64** werden 41.6 mg (0.154 mmol) (4aR,5S)-4a-Benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3H)-on (**56**) mit 39.9 mg (0.170 mmol) (R)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure (**63**) verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 21.0 mg, 43.1 μmol , 28 %

R_f -Wert: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21-1.69 (m, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.89-2.12 (m, 2H), 2.34-2.64 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.02 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.04-7.40 (m, 10H).

Darstellung eines Gemischs aus (4aR,5S)-4a-Benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3H)-on (56) und (4aS,5R)-4a-Benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3H)-on (88)

Zu einer Lösung von 92 mg (0.34 mmol) 2-Benzyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexan-1,3-dion (**84**) in 30 ml Benzol werden 0.16 ml (2.0 mmol) Pyrrolidin zugesetzt und die Suspension 6 h unter Rückfluss und Nutzung eines Wasserabscheiders zur azeotropen Entfernung des Wassers erhitzt. Anschließend wird das Benzol und überschüssiges Pyrrolidin unter vermindertem Druck entfernt. Der entstehende Feststoff wird in 30 ml Dichlormethan und 20 ml Wasser gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml

Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit ges. NH_4Cl -Lösung, dann mit ges. NaHCO_3 -Lösung und zuletzt mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 5 ml abs. Ethanol gelöst. Bei 0 °C wird binnen 3 h eine Lösung von 3.2 mg (84 μmol) Natriumborhydrid in 1 ml Ethanol gegeben. Nach 30 min rühren wird die Lösung mit Eisessig versetzt. Es wird mit 1 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 18.3 mg, 71 μmol , 21 %

R_f -Wert: 0.13 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23-1.60 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.26-2.52 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H).

Darstellung von (2R)-(8S,8aR)-8a-Benzyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (86) und (2R)-(8R,8aS)-8a-Benzyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (75)

Analog zu **64** werden 39.4 mg (0.154 mmol) eines Gemischs aus (4aR,5S)-4a-Benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3H)-on (**56**) und (4aS,5R)-4a-Benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3H)-on (**88**) mit 39.9 mg (0.170 mmol) (R)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäure verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 21.1 mg, 45.5 μmol , 29 %

R_f -Wert: 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21-1.70 (m, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.89-2.13 (m, 2H), 2.32-2.64 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.44 (s, 1.5H), 3.52 (s, 1.5H) 4.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.04-7.41 (m, 10H).

Darstellung von 2-Allylcyclohexan-1,3-dion (90)

Zu einer Lösung von 92.6 g (826 mmol) Cyclohexan-1,3-dion in 100 ml Wasser und 200 ml (500 mmol) einer 2.5 M Lösung von Triton B (Benzyltrimethylammoniumhydroxid) in Methanol werden 69.9 ml (100 g, 826 mmol) 3-Bromprop-1-en in 60 ml Methanol gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Rt gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, 400 ml Toluol zugesetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit je 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 82.9 g, 545 mmol, 66 %

R_f-Wert: 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.70-2.80 (m, 8H), 3.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.01-5.13 (m, 2H), 5.57-5.68 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 15.2, 29.0, 40.9 (2C), 67.1, 116.4, 134.4, 208.3 (2C).

GCMS, *m/z* (rel Int. %): 152 (41) [M⁺], 137 (61), 124 (49), 109 (14), 96 (100), 81 (34), 67 (21), 55 (44), 39 (23).

HRMS (FAB): ber. für C₉H₁₂O₂: 152.0837, gef.: 153.0912 [M+H]⁺.

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[115] überein.

Darstellung von (8*S*,8*aS*)-8*a*-Allyl-3,4,8,8*a*-tetrahydro-8-methylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (92)

Zu einer Lösung von 13.4 g (88.1 mmol) 2-Allylcyclohexan-1,3-dion (**90**) in 75 ml Wasser werden 8.2 g (97.2 mmol) Pent-3-en-2-on (**69**) gegeben. Es werden 1.5 ml Ethanol zugesetzt um die Löslichkeit zu erhöhen und die entstehende Suspension wird 7 d bei Rt gerührt (nach 6 d hat sich der weiße Feststoff vollständig gelöst). Die Lösung wird mit 200 ml Toluol versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Anschließend werden 400 ml DMF, 24.8 g (150 mmol) L-Phenylalanin und 18.1 g (111 mmol) D-Camphersulfonsäure zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt bevor die Temperatur alle 24 h um je 10 °C erhöht wird, bis 70 °C

erreicht sind. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 400 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach 30 min Rühren wird dreimal mit je 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 52 °C

Ausbeute: 10.4 g, 47.7 mmol, 54 %

R_f-Wert: 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.91-2.74 (m, 11H), 5.01-5.13 (m, 2H), 5.58-5.71 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 17.0, 21.1, 33.2, 33.7, 40.3, 41.2, 43.8, 58.6, 119.3, 125.3, 132.7, 163.8, 197.9, 210.2.

GCMS, m/z (rel Int. %): 218 (52) [M⁺], 203 (31), 190 (10), 175 (24), 161 (22), 149 (100), 135 (26), 119 (14), 105 (41), 91 (49), 77 (36), 55 (27), 41 (23).

HRMS (FAB): ber. für C₁₄H₁₈O₂: 218.1307, gef.: 219.1391 [M+H]⁺.

Darstellung von (4*S*,4*aS*,5*S*)-4*a*-Allyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3*H*)-on (57)

Zu einer Lösung von 9.9 g (45.5 mmol) (*S*)-8*a*-Benzyl-3,4,8,8*a*-tetrahydro-5-methylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (**92**) in 100 ml abs. Ethanol wird bei 0 °C binnen 3 h eine Lösung von 483 mg (12.8 mmol) Natriumborhydrid in 20 ml Ethanol gegeben. Nach 30 min rühren wird die Lösung solange tropfenweise mit Eisessig versetzt, bis keine Bläschenbildung mehr stattfindet. Es wird mit 20 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 300 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 8.0 g, 36.3 mmol, 80 %

R_f-Wert: 0.14 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ (c = 1.03, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.28-2.74 (m, 11H), 3.21-3.26 (m, 1H), 5.04-5.17 (m, 2H), 5.58-5.70 (m, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 16.9, 23.6, 28.5, 32.6, 35.4, 36.1, 44.7, 51.8, 79.5, 115.9, 123.8, 139.1, 170.0, 199.1.

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 220 (13) [M⁺], 202 (11), 179 (22), 161 (39), 137 (61), 119 (100), 105 (29), 91 (31), 77 (28), 65 (15), 55 (14), 41 (23).

HRMS (FAB): ber. für C₁₄H₂₀O₂: 220.1463, gef.: 221.1551 [M+H]⁺.

Darstellung von (2*R*)-(1*S*,8*S*,8*aS*)-8*a*-Allyl-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-octahydro-1-methyl-3-oxo-naphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (93)

Analog zu **64** werden 34.4 mg (0.158 mmol) (4*S*,4*aS*,5*S*)-4*a*-Allyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3*H*)-on (**57**) mit 40.9 mg (0.174 mmol) (*R*)-(+)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure (**63**) verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 20.6 mg, 47.2 μ mol, 30 %

R_f-Wert: 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28-2.24 (m, 9H), 2.68-3.08 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 5.05-5.22 (m, 2H), 5.59-5.70 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H).

Darstellung eines Gemischs aus (4*S*,4*aS*,5*S*)-4*a*-Allyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3*H*)-on (57) und (4*R*,4*aR*,5*R*)-4*a*-Allyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3*H*)-on (74)

Zu einer Lösung von 76 mg (0.34 mmol) 2-Methyl-2-(3-oxohexan-2-yl)cyclohexan-1,3-dion (**91**) in 30 ml Benzol werden 0.16 ml (2.0 mmol) Pyrrolidin zugesetzt und die Suspension 6 h unter Rückfluss erhitzt, wobei ein Wasserabscheider zur azeotropen Entfernung des Wassers genutzt wird. Anschließend wird das Benzol und überschüssiges Pyrrolidin unter vermindertem Druck entfernt. Der entstehende Feststoff wird in 30 ml Dichlormethan und 20 ml Wasser gelöst. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit ges. NH₄Cl-Lösung, dann mit einer ges. NaHCO₃-Lösung und zuletzt mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

abdestilliert und der Rückstand in 5 ml abs. Ethanol gelöst. Bei 0 °C wird binnen 3 h eine Lösung von 3.2 mg (84 µmol) Natriumborhydrid in 1 ml Ethanol gegeben. Nach 30 min rühren wird die Lösung mit Eisessig versetzt. Es wird mit 1 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 11.9 mg, 57 µmol, 17 %

R_F-Wert: 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.27-2.74 (m, 11H), 3.21-3.27 (m, 1H), 5.03-5.17 (m, 2H), 5.58-5.70 (m, 2H).

Darstellung von (2R)-(1S,8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-1,8a-dimethyl-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (72) und (2R)-(1R,8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-1,8a-dimethyl-3-oxonaphthalen-8-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (75)

Analog zu **64** werden 29.9 mg (0.154 mmol) eines Gemischs aus (4S,4aS,5S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**54**) und (4R,4aR,5R)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**74**) mit 39.9 mg (0.170 mmol) (*R*)-(+)-α-Methoxy-α-trifluormethylphenylelessigsäure (**63**) verestert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 15.9 mg, 37.7 µmol, 24 %

R_F-Wert: 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25-2.24 (m, 9H), 2.68-3.09 (m, 2H), 3.41 (s, 1.5H), 3.47 (s, 1.5H), 3.94-4.00 (m, 1H), 5.05-5.21 (m, 2H), 5.58-5.70 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H).

Darstellung von (S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (98)

Zu einer Lösung von 10.5 g (53.8 mmol) (*S*)-3,4,8,8a-Tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2H,7H)-dion (**62**) in 100 ml Dichlormethan werden 100 ml 2-Ethyl-2-methyl-1,3-

dioxolan (**97**) sowie katalytische Mengen Ethylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Lösung wird 2 d bei Rt gerührt, dann mit 4 ml Triethylamin und 400 ml Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 11.0 g, 48.4 mmol, 90 %

R_F-Wert: 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +125^\circ$ (c = 1.39, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 3H), 1.57-1.72 (m, 5H), 1.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.02-2.25 (m, 2H), 2.32-2.50 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 1H), 3.87-4.00 (m, 4H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 11.5, 20.9, 21.4, 26.4, 26.5, 29.7, 33.7, 45.3, 65.0, 65.3, 112.8, 130.1, 156.0, 198.5.

GCMS, *m/z* (rel. Int. %): 236 (21) [M⁺], 180 (12), 149 (21), 121 (17), 107 (15), 99 (100), 91 (34), 77 (25), 55 (18), 41 (12).

HRMS (FAB): ber. für C₁₄H₂₀O₃: 236.1412, gef.: 237.1477 [M+H]⁺.

Darstellung von (1*S*,4*aS*)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (99)

Zu einer Lösung von 2.79 g (11.8 mmol) (*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**98**) in 50 ml Pyridin werden 0.2 g Pd/C gegeben und die entstandene Suspension wird 3 d unter einer H₂-Atmosphäre von 12 bar bei 65 °C heftig gerührt. Es werden 250 ml Dichlormethan zugegeben und die Suspension über Celite filtriert. Das Filtrat wird erst mit ges. NH₄Cl-, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und schließlich über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt in 20 ml Methanol gelöst. Es werden 2.3 ml (12.4 mmol) einer 5.4 M Lösung von Natriummethylat in Methanol zugegeben und die Lösung 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Rt werden 200 ml Dichlormethan und 200 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NH₄Cl-, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 2.31 g, 9.7 mmol, 82 %

R_f-Wert: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ (c = 1.09, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.32-1.83 (m, 8H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 1H), 3.83-4.00 (m, 4H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.4, 17.5, 22.6, 22.8, 25.9, 29.8, 38.2, 43.1, 44.1, 49.8, 65.4 (2C), 112.6, 213.4.

GCMS, m/z (rel Int. %): 238 (17) [M⁺], 209 (31), 138 (11), 112 (74), 99 (100), 86 (78), 67 (14), 55 (21), 41 (16).

HRMS (FAB): ber. für C₁₄H₂₂O₃: 238.1569, gef.: 239.1659 [M+H]⁺.

Darstellung von (1*S*,4*aS*)-Decahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2-ol (100)

Zu einer Lösung von 3.41 g (14.3 mmol) (1*S*,4*aS*)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**99**) in 20 ml abs. Diethylether werden bei -78 °C 14.5 ml (14.5 mmol) einer 1.0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol gegeben. Es wird bei -78 °C 1 h gerührt und dann auf Rt erwärmen lassen. Die Lösung wird bei Rt 15 min gerührt, wieder auf -78 °C gekühlt und mit 15 ml ges. NH₄Cl-Lösung gequencht. Die Lösung wird auf Rt erwärmt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 3.05 g, 12.7 mmol, 89 %

R_f-Wert: 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +113^\circ$ (c = 1.39, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.92-1.00 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.24-1.83 (m, 12H), 2.31 (brs, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.83-4.00 (m, 4H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.7, 16.8, 20.9, 22.8, 23.6, 29.8, 32.0, 44.2, 44.3, 44.8, 65.4 (2C), 80.0, 112.8.

GCMS, m/z (rel Int. %): 240 (11) [M⁺], 222 (13), 195 (10), 178 (12), 160 (16), 145 (15), 125 (26), 113 (22), 99 (100), 86 (71), 67 (10), 55 (18), 41 (12).

HRMS (FAB): ber. für C₁₄H₂₄O₃: 240.1725, gef.: 241.1817 [M+H]⁺.

Darstellung von (5*S*,8*aS*)-Octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on (58)

Zu einer Lösung von 5.30 g (22.1 mmol) (1*S*,4*aS*)-Decahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2-ol (**100**) in 100 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser werden 15.0 g (56.1 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) gegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Rt werden 400 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 500 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 3.51 g, 18.1 mmol, 82 %

R_f-Wert: 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +125^\circ$ (c = 1.39, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.38-2.05 (m, 10H), 2.12-2.31 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 11.0, 21.4, 23.1, 27.2, 28.7, 35.6, 39.0, 45.2, 45.4, 55.2, 79.5, 214.3.

GCMS, m/z (rel Int. %): 196 (32) [M⁺], 178 (81), 163 (31), 135 (100), 111 (75), 107 (71), 95 (62), 81 (66), 67 (69), 55 (73), 41 (78).

HRMS (FAB): ber. für C₁₂H₂₀O₂: 196.1463, gef.: 196.1481 [M]⁺.

6.2.2 Versuche zu Kapitel 4.1.3

Darstellung von (4-Iodphenyl)methanol (104)

Zu einer Lösung von 25.0 g (101 mmol) 4-Iodobenzoesäure (**101**) in 500 ml abs. THF werden bei -78 °C 207 ml (207 mmol) einer 1.0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugegeben. Es wird bei -78 °C 1 h gerührt, nach Erwärmung auf 50 °C über Nacht bei dieser Temperatur gerührt, wieder auf -78 °C gekühlt und mit 15 ml ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet. Es werden 50 g MgSO₄ und 500 ml THF zugegeben und die Suspension wird über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

Weißer Feststoff

Schmp.: 107 °C

Ausbeute: 17.5 g, 74.7 mmol, 74 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.67 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 64.9, 93.2, 129.0 (2C), 137.8 (2C), 140.7.

GCMS, m/z (rel Int. %): 234 (100) [M⁺], 217 (31), 203 (12), 127 (24), 107 (41), 79 (74), 77 (70), 51 (33).

Darstellung von 4-Iodbenzaldehyd (107)

Zu einer Lösung von 16.6 ml (196 mmol) Oxalylchlorid in 150 ml Dichlormethan werden bei -78 °C 27.8 ml (391 mmol) Dimethylsulfoxid gegeben und die Lösung wird bei -78 °C für 5 min gerührt. Danach werden 15.3 g (65.2 mmol) (4-Iodphenyl)methanol (**104**) gelöst in 50 ml Dichloromethan zugegeben. Die Lösung wird bei -78 °C für weitere 30 min gerührt, bevor 136 ml (978 mmol) Triethylamin zugegeben werden und die Lösung auf Rt erwärmt wird. Es wird 1 h gerührt und anschließend 100 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 12.4 g, 53.4 mmol, 82 %

R_f-Wert: 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 9.89 (s, 1H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 232 (100) [M⁺], 203 (24), 127 (9), 104 (51), 76 (40), 50 (28).

Darstellung von (3-Iodphenyl)methanol (105)

Analog zu **104** werden 25.0 g (101 mmol) 3-Iodobenzoesäure (**102**) mit 207 ml (207 mmol) einer 1.0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol reduziert.

Weißer Feststoff

Schmp.: 96 °C

Ausbeute: 17.5 g, 74.7 mmol, 74 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.47 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 7.07 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 64.5, 94.7, 126.2, 130.5, 136.1, 136.8, 143.4.

GCMS, m/z (rel Int. %): 234 (100) [M^+], 217 (12), 213 (11), 203(9), 127 (29), 107 (38), 79 (80), 77 (69), 51 (26), 39 (14).

Darstellung von 3-Iodbenzaldehyd (108)

Analog zu **107** werden mit 16.6 ml (196 mmol) Oxalylchlorid und 27.8 ml (391 mmol) Dimethylsulfoxid 15.3 g (65.2 mmol) (3-Iodphenyl)methanol (**105**) oxidiert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 12.4 g, 53.4 mmol, 82 %

R_f -Wert: 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.13-7.26 (m, 1H), 7.74-8.01 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 232 (100) [M^+], 203 (31), 127 (25), 105 (11), 77 (32), 76 (31), 50 (22).

Darstellung von (2-Iodphenyl)methanol (106)

Analog zu **104** werden 25.0 g (101 mmol) 2-Iodobenzoesäure (**103**) mit 207 ml (207 mmol) einer 1.0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol reduziert.

Weißer Feststoff

Schmp.: 84 °C

Ausbeute: 16.8 g, 71.7 mmol, 71 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.31 (brs, 1H), 4.63 (s, 2H), 7.01-7.13 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 234 (100) [M^+], 217 (9), 213 (8), 127 (13), 105 (34), 79 (61), 77 (58), 51 (42), 39 (11).

Darstellung von 2-Iodbenzaldehyd (109)

Analog zu **107** werden mit 16.6 ml (196 mmol) Oxalylchlorid und 27.8 ml (391 mmol) Dimethylsulfoxid 15.3 g (65.2 mmol) (2-Iodphenyl)methanol (**106**) oxidiert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 12.2 g, 52.6 mmol, 81 %

R_f-Wert: 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.18-7.32 (m, 2H), 7.62-7.74 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 9.98 (s, 1H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 232 (100) [M⁺], 203 (17), 127 (11), 104 (13), 76 (18), 50 (19).

Darstellung von 2-(4-Bromphenyl)ethanol (111)

Zu einer Lösung von 52.7 g (245 mmol) 2-(4-Bromphenyl)essigsäure (**110**) in 200 ml abs. THF werden bei 0 °C langsam 275 ml (275 mmol) einer 1.0 M Lösung von BH₃ in THF zugetropft. Die Lösung wird 30 min bei 0 °C und 2 h bei Rt gerührt. Anschließend werden bei 0 °C 50 ml Wasser zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Feststoff wird in 1.2 l Diethylether gelöst, dreimal mit je 250 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 74 °C

Ausbeute: 37.2 g, 186 mmol, 76 %

R_f-Wert: 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (brs, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (m, 2 H), 7.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 38.5, 63.1, 120.3, 130.8 (2C), 131.6 (2C), 137.6.

HRMS (FAB): ber. für C₈H₉BrO: 199.9837 und 201.9816, gef.: 199.9833 [M]⁺ und 201.9819 [M]⁺.

Darstellung von 2-(4-Bromphenyl)acetaldehyd (112)

Analog zu **107** werden mit 16.6 ml (196 mmol) Oxalylchlorid und 27.8 ml (391 mmol) Dimethylsulfoxid 13.1 g (65.3 mmol) 2-(4-Bromphenyl)ethanol (**111**) oxidiert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 9.6 g, 48.3 mmol, 74 %

R_f-Wert: 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 9.71-9.78 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 51.2, 119.8, 131.2 (2C), 132.5 (2C), 135.9, 208.7.

HRMS (FAB): ber. für C₈H₇BrO: 197.9680 und 199.9660, gef.: 197.9686 [M]⁺ und 199.9657 [M]⁺.

Darstellung von 3-(Furan-2-yl)propansäure (114)

Zu einer Lösung von 3.31 g (24.0 mmol) (*E*)-3-(Furan-2-yl)acrylsäure (**113**) in 50 ml Pyridin werden 0.3 g Pd/C gegeben und die entstandene Suspension wird über Nacht unter einer H₂-Atmosphäre heftig gerührt. Es werden 250 ml Dichlormethan zugegeben und die Suspension wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird erst mit ges. NH₄Cl-, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und schließlich über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 3.16 g, 22.6 mmol, 94 %

R_f-Wert: 0.40-0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.25-7.34 (m 1H), 10.20 (m, 1H).

GCMS, m/z (rel Int. %): 140 (11) [M⁺], 122 (9), 112 (25), 98 (100), 87 (31), 56 (80), 42 (35).

Darstellung von 3-(Furan-2-yl)propan-1-ol (115)

Zu einer Lösung von 3.01 g (21.1 mmol) 3-(Furan-2-yl)propansäure (**114**) in 50 ml abs. Diethylether werden bei -78 °C 239 mg (6.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Es wird bei -78 °C 1 h gerührt und anschließend auf Rt erwärmt. Die Suspension wird bei Rt 15 min gerührt, wieder auf -78 °C gekühlt und mit 50 ml ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet. Die Lösung wird auf Rt erwärmt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 2.28 g, 18.1 mmol, 84 %

R_F-Wert: 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.59-1.70 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.16-6.27 (m, 1H), 6.22-6.38 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 27.7, 31.3, 61.4, 104.6, 110.0, 140.7, 156.0.

GCMS, m/z (rel Int. %): 126 (58) [M⁺], 108 (62), 81 (100), 79 (61), 53 (30), 39 (20).

HRMS (FAB): ber. für C₇H₁₀O₂: 126.0681, gef.: 149.0591 [M+Na]⁺.

Darstellung von 3-(Furan-2-yl)propanal (116)

Analog zu **107** werden mit 2.58 ml (28 mmol Oxalylchlorid und 3.0 ml (39 mmol) Dimethylsulfoxid 2.23 g (17.7 mmol) 3-(Furan-2-yl)propan-1-ol (**115**) oxidiert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 1.93 g, 15.6 mmol, 88 %

R_F-Wert: 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.49-2.91 (m, 4H), 6.10-6.21 (m, 1H), 6.20-6.37 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 9.68-9.79 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.1, 42.1, 104.3, 109.7, 140.8, 155.8, 203.4.

GCMS, m/z (rel Int. %): 124 (67) [M⁺], 95 (17), 81 (100), 68 (87), 53 (54), 39 (42).

HRMS (FAB): ber. für C₇H₈O₂: 124.0524, gef.: 125.0591 [M+H]⁺.

Darstellung von (E)-3-(Furan-2-yl)prop-2-en-1-ol (117)

Zu einer Lösung von 2.91 g (21.1 mmol) (E)-3-(Furan-2-yl)acrylsäure (**113**) in 50 ml abs. Diethylether werden bei -78 °C 241 mg (6.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Es wird bei -78 °C 1 h gerührt und dann auf Rt erwärmen lassen. Die Suspension wird bei Rt 15 min gerührt, wieder auf -78 °C gekühlt und mit 50 ml ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet. Die Lösung wird auf Rt erwärmt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 2.31 g, 18.6 mmol, 88 %

R_f-Wert: 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.16-6.67 (m, 4H), 7.34-7.46 (m, 1H).

HRMS (FAB): ber. für C₇H₈O₂: 124.0524, gef.: 124.0519.

GCMS, *m/z* (rel Int. %): 124 (94) [M⁺], 107 (13), 95 (38), 81 (84), 68 (100), 39 (52).

Darstellung von (*E*)-3-(Furan-2-yl)acrylaldehyd (**118**)

Analog zu **107** werden mit 2.58 ml (28 mmol Oxalylchlorid und 3.0 ml (39 mmol) Dimethylsulfoxid 2.24 g (18.1 mmol) (*E*)-3-(Furan-2-yl)prop-2-en-1-ol (**117**) oxidiert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 1.97 g, 16.1 mmol, 89 %

R_f-Wert: 0.75 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.57-6.69 (m, 2H), 6.94-7.07 (m, 1H), 7.54-7.83 (m, 2H), 9.64-9.78 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 109.8, 112.4, 135.1, 139.9, 144.8, 151.9, 193.0.

GCMS, *m/z* (rel Int. %): 122 (6) [M⁺], 86 (100), 58 (12).

HRMS (FAB): ber. für C₇H₆O₂: 122.0368, gef.: 123.0458 [M+H]⁺.

Darstellung von (*R*)-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-butanal (**120**)

Zu einer Lösung von 1.32 g (15 mmol) (*R*)-3-Hydroxybutanal (**119**) in 25 ml DMF werden bei Rt 3.48 g (22 mmol) *tert*-Butylchloridimethylsilan und 3.04 g (44 mmol) Imidazol gegeben und die Lösung über Nacht bei Rt gerührt. Anschließend werden 100 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, sowie über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 2.85 g, 14.1 mmol, 94 %

R_f-Wert: 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.08 (s, 6 H), 0.97 (s, 9H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.36-2.71 (m, 2H), 3.59-3.66 (m, 1H), 9.69-9.75 (m, 1H).

Darstellung von 2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methoxybenzaldehyd (122)

Zu einer Lösung von 2.28 g (15 mmol) 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**121**) in 25 ml DMF werden bei Rt 3.48 g (22 mmol) *tert*-Butylchloridimethylsilan und 3.04 g (44 mmol) Imidazol gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt, bevor 100 ml ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben werden. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, sowie über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 3.83 g, 14.4 mmol, 96 %

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.06 (s, 6 H), 0.98 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 6.40-6.55 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H).

Darstellung von 1-(Triisopropylsilyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyd (124)

Zu einer Lösung von 440 mg (3.0 mmol) 1*H*-Indol-3-carbaldehyd (**123**) in 10 ml THF werden bei -78 °C 1.97 ml (3.15 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Es wird 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend werden 0.74 ml (3.48 mmol) Chlortriisopropylsilan zugegeben und über Nacht bei Rt gerührt. Daraufhin werden 100 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, sowie über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 876 mg, 2.9 mmol, 97 %

R_f-Wert: 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.07-1.12 (m, 18H), 1.41 (s, 3H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 10.09 (s, 1H).

GCMS, *m/z* (rel Int. %): 301 (86) [M⁺], 258 (100), 230 (42), 188 (22), 160 (15), 144 (12), 129 (11), 101 (9), 59 (10), 43 (8).

Darstellung von Chlormethylmethylether (MOMCl)

Chlormethylmethylether wurde nach [121] aus 17.6 ml (0.20 mol) Dimethoxymethan und 27.8 ml (0.20 mol) Hexansäurechlorid dargestellt.

Siedepunkt: 56-58 °C (p = 1 bar)

GC-MS: 82 (100), 80 (24), 45 (18), 31 (40).

Darstellung von 2-[(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5-tetrakis(Methoxymethoxy)cyclohexyl]-essigsäure (**126**)

Zu einer Lösung von 0.53 g (2.25 mmol) D(-)-Chinasäure (**125**) in 25 ml THF werden bei 0 °C 2.05 ml (22 mmol) frisch destillierter Chlormethylmethylether und 7.5 ml (44 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt und anschließend 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Rt werden 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 192 °C

Ausbeute: 138 mg, 0.36 mmol, 16 %

$[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (c = 1.48, H₂O)

R_f-Wert: 0.04-0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49-1.84 (m, 4H), 2.32 (s, 2H), 3.01-3.58 (m, 15H), 5.42-5.48 (m, 8H), 10.91 (brs, 1H).

Darstellung von 2-[(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5-tetrakis(Methoxymethyl)cyclohexyl]ethanol (**127**)

Zu einer Lösung von 138 mg (0.36 mmol) 2-[(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5-tetrakis-(Methoxymethoxy)cyclohexyl]essigsäure (**126**) in 20 ml abs. Diethylether werden bei -78 °C 3.9 mg (0.10 mmol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Es wird bei -78 °C 1 h gerührt und dann auf Rt erwärmt. Die Suspension wird bei Rt 15 min gerührt, wieder auf -78 °C abgekühlt und mit 20 ml Wasser gequenchet. Die Lösung wird auf Rt erwärmt, die Phasen werden getrennt und

die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 136 °C

Ausbeute: 100 mg, 0.27 mmol, 76 %

$[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ (c = 1.20, CHCl₃)

R_F-Wert: 0.11 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46-1.84 (m, 6H), 3.01-3.67 (m, 17H), 5.43-5.48 (m, 8H).

Darstellung von 2-[(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5-tetrakis(Methoxymethoxy)cyclohexyl]-acetaldehyd (128)

Analog zu **107** werden mit 43 µl (0.47 mmol Oxalylchlorid und 50 µl (0.65 mmol) Dimethylsulfoxid 100 mg (0.27 mmol) 2-[(1*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-1,3,4,5-tetrakis(Methoxymethyl)-cyclohexyl]ethanol (**127**) oxidiert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 77 mg, 0.21 mmol, 78 %

$[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ (c = 1.10, CHCl₃)

R_F-Wert: 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.49-1.84 (m, 4H), 2.46-2.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.01-3.58 (m, 15H), 5.43-5.49 (m, 8H), 9.68-9.75 (m, 1H).

Darstellung von 2,3,4-tris(Methoxymethoxy)benzaldehyd (130)

Analog zu **126** werden 231 mg (1.5 mmol) 2,3,4-Trihydroxybenzaldehyd (**129**) mit 1.0 ml (11.1 mmol) frisch destilliertem Chlormethylmethylether umgesetzt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 261 mg, 0.92 mmol, 61 %

R_F-Wert: 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.23-3.25 (m, 9H), 6.00-6.06 (m, 6H), 6.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 10.11 (s, 1H).

6.2.3 Versuche zu Kapitel 4.1.4

Darstellung von (S,3E)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (138)

Zu einer Lösung von 718 μl (5.06 mmol) Diisopropylamin in 3 ml THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1.88 ml (4.6 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan überführt. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 823 mg (3.49 mmol) (S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**98**) in 3 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 846 mg (3.65 mmol) 4-Iodbenzaldehyd (**107**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 1.43 g, 3.18 mmol, 91 %,

R_f -Wert: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

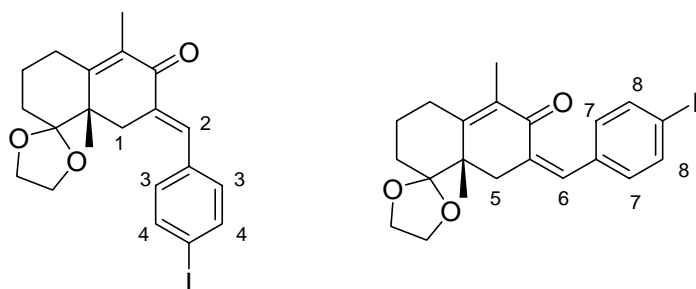
$[\alpha]_D^{20} = +59^{\circ}$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (s, 3H), 1.54-1.80 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.66-2.93 (m, 3H), 3.80-3.92 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.41 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.6 MHz, CDCl_3): δ 12.5, 21.7, 23.2, 27.2, 29.9, 31.6, 46.9, 65.3, 65.6, 93.7, 112.4, 131.0, 131.3, 131.7, 133.5, 135.1, 135.9, 137.0, 137.6, 160.7, 187.9.

E/Z-Verhältnis: $\geq 16:1$

Bestimmung via NOE- und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie:



1.) Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz des Protons an 2 ($\delta = 7.41$): Resonanz ausschließlich bei $\delta = 7.01$, was den Protonen an 3 entspricht.

2.) Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz der Protonen an 3 ($\delta = 7.01$): Resonanz bei $\delta = 2.76$ (Proton an 1), 7.41 (Proton an 2) und 7.60 (Proton an 4).

3.) Einstrahlen mit der Resonanzfrequenz des Protons an 6 ($\delta = 6.36$): Resonanz bei $\delta = 2.21$ (Protonen an 5) und 7.11 (Protonen an 7).

Integration des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums und Vergleich der Integrationswerte der Protonen an 2 und 6, bzw. an 3 und 7 führt zu einem E/Z -Verhältnis $\geq 16:1$.

Die Bestimmung des Hauptprodukts als das E -Isomer konnte auch über $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie mittels eines off-resonance-decoupling-Experiments erfolgen. Dabei sind $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ -Resonanzen zu sehen. Im vorliegenden Fall liegt das Signal des Carbonyl-Kohlenstoffs bei 187.9 ($J = 4.8$ Hz, Hauptprodukt), bzw. bei 190.0 ($J = 7.7$ Hz, Nebenprodukt). Die größere Kopplungskonstante entspricht dem Z -Produkt, dadurch ist ebenfalls sichergestellt, dass das Hauptprodukt dem E -Isomer entspricht.

GCMS, m/z (rel Int. %): 450 (28) [M^+], 179 (11), 165 (12), 115 (9), 99 (100), 32 (73).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IO}_3$: 450.0692, gef.: 450.0699 [M^+].

Darstellung von (*S,3E*)-3-(3-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (139)

Zu einer Lösung von 718 μl (5.06 mmol) Diisopropylamin in 3 ml THF werden bei -78 °C 1.88 ml (4.6 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 823 mg (3.49 mmol) (*S*)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**98**) in 3 ml THF überführt. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 846 mg (3.65 mmol) 3-Iodbenzaldehyd (**108**) zugegeben. Nach 30 min rühren bei Rt und 1 h bei 50 °C werden 10 ml ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 1.42 g, 3.15 mmol, 90 %

R_f -Wert: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +68^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (s, 3H), 1.53-1.87 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.74-2.98 (m, 3H), 3.91-4.02 (m, 4H), 7.11 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.48 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 12.5, 21.7, 23.3, 27.0, 30.0, 31.7, 46.9, 65.5, 65.6, 94.4, 112.6, 128.7, 130.2, 131.2, 133.6, 135.5, 136.8, 138.4, 138.7, 160.8, 187.9.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IO}_3$: 450.0692, gef.: 451.0779 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (S,3E)-3-[(Furan-2-yl)methylen]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (4228)

Zu einer Lösung von 0.61 ml (4.3 mmol) Diisopropylamin in 4 ml THF werden bei -78 °C 1.6 ml (3.9 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 823 mg (3.49 mmol) (S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**98**) in 4 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 0.51 ml (6.2 mmol) 2-Furancarbaldehyd (**4227**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 1.03 g, 3.28 mmol, 94 %,

R_f -Wert: 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (s, 3H), 1.54-1.80 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.66-2.93 (m, 3H), 3.80-3.92 (m, 4H), 6.47-6.51 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 12.5, 21.7, 23.2, 27.2, 29.9, 31.6, 46.9, 65.3, 65.6, 112.3, 112.4, 115.5, 133.5, 135.8, 137.6, 144.3, 152.7, 160.7, 187.9.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 314.1518, gef.: 315.1582 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (140)

Zu einer Lösung von 992 mg (3.16 mmol) (*S,3E*)-3-[(Furan-2-yl)methylen]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**4228**) in 20 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser werden 2.14 g (8.01 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) gegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 20 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 699 mg, 2.59 mmol, 82 %,

R_f-Wert: 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +91^\circ$ (c = 1.39, CHCl₃)

E/Z-Verhältnis: ≥17:1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (s, 3H), 1.74-2.01 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 2.07-2.23 (m, 1H), 2.64-2.93 (m, 3H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.13-7.27 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.2, 26.4, 26.7, 28.2, 39.0, 45.6, 51.9, 112.3, 112.4, 133.6, 133.8, 137.6, 141.3, 150.7, 152.8, 187.9, 210.7.

HRMS (FAB): ber. für C₁₇H₁₈O₃: 270.1256, gef.: 270.1248 [M]⁺.

Darstellung von (S,7E)-7-(2,4,6-Trimethoxybenzyliden)-3,4,8,8a-tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2H,7H)-dion (141)

Zu einer Lösung von 0.61 ml (4.3 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF werden bei -78 °C 1.6 ml (3.9 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 823 mg (3.49 mmol) (*S*)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**98**) in 5 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 1.19 g (6.2 mmol) 2,4,6-Trimethoxybenzaldehyd (**142**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase

wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt in 20 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 2.14 g (8.01 mmol) 2-Hydroxypyridinium-(p-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 20 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 788 mg, 2.13 mmol, 61 %

R_F-Wert: 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$ (c = 1.14, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (s, 3H), 1.64-2.55 (m, 8H), 1.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 5.79 (s, 2H), 7.64 (s, 1H).

HRMS (FAB): ber. für C₂₂H₂₆O₅: 370.1780, gef.: 370.1768 [M]⁺.

Darstellung von (*E*,4*aS*)-3-(4-Iodbenzyliden)-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (143)

Zu einer Lösung von 840 µl (5.9 mmol) Diisopropylamin in 3 ml THF werden bei -78 °C 2.2 ml (5.4 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 971 mg (4.08 mmol) (4*aS*)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**99**) in 4 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 990 mg (4.27 mmol) 4-Iodbenzaldehyd (**107**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 1.66 g, 3.67 mmol, 90 %

R_F-Wert: 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +72^\circ (c = 1.04, \text{CHCl}_3)$$

E/Z-Verhältnis: $\geq 14:1$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.24-2.14 (m, 6H), 2.44-2.97 (m, 4H), 3.81-3.95 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.24 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 15.5, 19.7, 20.2, 27.9, 28.2, 31.3, 41.1, 42.9, 44.2, 65.3, 65.6, 93.7, 107.4, 127.3, 131.0, 131.3, 134.7, 135.1, 135.9, 137.1, 199.1.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IO}_3$: 452.0848, gef.: 453.0919 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (*E,8aS*)-7-(2,3,4-Trihydroxybenzyliden)-hexahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion

Zu einer Lösung von 61 μl (0.43 mmol) Diisopropylamin in 2 ml THF werden bei -78°C 0.16 ml (0.39 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 83 mg (0.35 mmol) (4*aS*)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**99**) in 2 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 178 mg (0.62 mmol) 2,3,4-*tris*(Methoxymethoxy)benzaldehyd (**130**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend werden 5 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 214 mg (0.80 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei 70°C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 20 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 78 mg, 0.24 mmol, 68 %

R_f -Wert: 0.14 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +28^\circ (c = 1.19, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20-1.24 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.59-2.36 (m, 9H), 2.45-2.56 (m, 1H), 4.12-5.61 (m, 3H), 6.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.43-6.67 (m, 2H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 330.1467, gef.: 331.1538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (*E*,8*aS*)-Hexahydro-7-[(*R*)-3-hydroxybutyliden]-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (145)

Zu einer Lösung von 61 μl (0.43 mmol) Diisopropylamin in 2 ml THF werden bei -78 °C 0.16 ml (0.39 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 83 mg (0.35 mmol) (4*aS*)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**99**) in 2 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 55 mg (0.62 mmol) (*R*)-3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-butanal (**120**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 5 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 214 mg (0.80 mmol) 2-Hydroxypyridinium-(*p*-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 20 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Daraufhin werden 10 ml THF und 1.2 ml (1.2 mmol) einer 1.0 M Lösung von TBAF in THF zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt und anschließend mit 20 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 66 mg, 0.25 mmol, 71 %

R_f -Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.18-1.26 (m, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.57-2.37 (m, 11H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.88 (brs, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 6.41-6.55 (m, 1H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 264.1725, gef.: 287.1610 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Darstellung von (*E*,8*aS*)-7-(2,4,6-Trimethoxybenzyliden)-hexahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (146)

Zu einer Lösung von 61 μl (0.43 mmol) Diisopropylamin in 2 ml THF werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 0.16 ml (0.39 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 83 mg (0.35 mmol) (4*aS*)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**99**) in 2 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 122 mg (0.62 mmol) 2,4,6-Trimethoxybenzaldehyd (**142**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend werden 5 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 214 mg (0.80 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei $70\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 20 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 78 mg, 0.21 mmol, 60 %

R_f -Wert: 0.14 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ ($c = 1.27$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.07-1.15 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.59-2.37 (m, 9H), 2.44-2.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 5.79 (s, 2H), 7.59 (s, 1H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5$: 372.1937, gef.: 372.1949 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (S)-1,2,3,4,6,7,8,8a-Octahydro-1-(1,3-dioxolan)-5,8a-dimethyl-6-methylen-naphthalen (283)

Zu einer Lösung von 206 mg (0.576 mmol) Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 1.0 ml Toluol werden bei Rt langsam 0.32 ml (0.51 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Toluol zugetropft. Die Lösung wird 15 min bei Rt gerührt und dann werden 20 mg (85 μ mol) (S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**98**) in 3 ml Toluol zugegeben und 1 h bei Rt, sowie bei 100 °C über Nacht gerührt. Es werden 20 ml einer ges. NaCl-Lösung zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 19.4 mg, 83 μ mol, 98 %

R_f-Wert: 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$ (c = 1.19, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 3H), 1.18-1.71 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.85-2.34 (m, 4H), 3.86-4.00 (m, 4H), 5.46-5.51 (m, 2 H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 15.1, 21.1, 22.7, 24.8, 26.1, 26.7, 29.6, 41.0, 65.4, 65.6, 112.7, 116.8, 124.7, 129.2, 141.3.

GCMS, m/z (rel Int. %): 234 (26) [M⁺], 147 (11), 119 (16), 105 (14), 99 (100), 91 (12), 55 (10).

HRMS (FAB): ber. für C₁₅H₂₂O₂: 234.1620, gef.: 235.1684 [M+H]⁺.

Darstellung von (S)-3,4,6,7,8,8a-Hexahydro-5,8a-dimethyl-6-methylen-naphthalen-1(2H)-on (284)

Zu einer Lösung von 520 mg (2.2 mmol) (S)-1,2,3,4,6,7,8,8a-Octahydro-1-(1,3-dioxolan)-5,8a-dimethyl-6-methylen-naphthalen (**283**) in 50 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser werden 1.5 g (5.6 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(p-toluolsulfonat) gegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und 50 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.

NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 342 mg, 1.8 mmol, 82 %

R_f-Wert: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +131^\circ$ (c = 1.21, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 3H), 1.44-1.72 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.85-2.17 (m, 4H), 2.41-2.60 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.90 (s, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 15.1, 26.6, 27.6, 29.2, 30.7, 37.4, 38.4, 52.3, 109.7, 131.2, 131.3, 145.0, 202.8.

HRMS (FAB): ber. für C₁₃H₁₈O: 190.1358, gef.: 190.1364 [M]⁺.

Darstellung von (S,2E)-2-[(Furan-2-yl)methylen]-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-5,8a-dimethyl-6-methylen-naphthalen-1(2H)-on (285)

Zu einer Lösung von 61 µl (0.43 mmol) Diisopropylamin in 2 ml THF werden bei -78 °C 0.16 ml (0.39 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 66 mg (0.35 mmol) (S)-3,4,6,7,8,8a-Hexahydro-5,8a-dimethyl-6-methylen-naphthalen-1(2H)-on (**284**) in 2 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 51 µl (0.62 mmol) 2-Furancarbaldehyd zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 85 mg, 0.32 mmol, 91 %

R_f-Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27-1.59 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.74-2.01 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.99 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.13-7.28 (m, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 26.7, 27.0, 29.1, 34.0, 41.6, 52.4, 109.1, 112.4, 112.6, 132.6, 135.7, 137.6, 141.9, 145.5, 150.8, 152.6, 209.1.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 268.1463, gef.: 268.1469 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (S,7E)-7-[3-((35E)-[(4aS)-1,2,3,4,4a,5-Hexahydro-4a,8-dimethyl-4,7-dioxonaphthalen-6(7H)-yliden]methyl)benzyliden]-3,4,8,8a-tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2H,7H)-dion (149)

Zu einer Lösung von 183 μl (1.29 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 0.48 ml (1.17 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 246 mg (1.05 mmol) (S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**98**) in 5 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 34 mg (0.25 mmol) *iso*-Phthalaldehyd zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt in 20 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 642 mg (2.40 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(p-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei $70\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 20 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 76 mg, 0.16 mmol, 63 %

R_f -Wert: 0.08 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$ (c = 0.62, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 6H), 1.74-2.09 (m, 14H), 2.10-2.53 (m, 8H), 6.79-7.51 (m, 6H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_4$: 482.2457, gef.: 483.2523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (7E,8aS)-7-I**3-**{(E)-[(4aS)-Octahydro-1,4a-dimethyl-2,5-dioxonaphthalen-3(1H)-yliden]methyl}benzyliden**]-hexahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2H,7H)-dion (148)**

Zu einer Lösung von 183 μ l (1.29 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.48 ml (1.17 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist wird diese zu 246 mg (1.05 mmol) (4aS)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1H)-on (**99**) in 5 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 34 mg (0.25 mmol) *iso*-Phthalaldehyd zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt in 20 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 642 mg (2.40 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(p-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 20 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 75 mg, 0.16 mmol, 63 %

R_f -Wert: 0.08 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = -34^{\circ}$ ($c = 0.95$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.54-2.40 (m, 18H), 2.45-2.59 (m, 2H), 7.01-7.48 (m, 6H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_4$: 486.2770, gef.: 487.2840 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (4aS)-1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1H)-on (261)

Zu einer Lösung von 79 mg (0.33 mmol) (4aS)-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1H)-on (**99**) in 2 ml THF werden 114 mg (1.0 mmol) Kaliumhydrid (35 %ig in Mineralöl) gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 136 mg (0.59 mmol) 1-

(Brommethyl)-3,5-dimethoxybenzol (**260**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 113 mg, 0.29 mmol, 89 %

R_f-Wert: 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (c = 1.04, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.32-2.24 (m, 11H), 2.59-2.63(m, 1H), 2.82-2.86 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.86-4.00 (m, 4H), 6.16-6.28 (m, 3H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.4, 20.9, 21.8, 26.8, 30.1, 32.5, 34.0, 36.6, 37.8, 43.4, 46.1, 55.7 (2C), 65.4, 65.7, 100.8, 107.2 (2C), 112.7, 139.9, 160.9 (2C), 199.5.

GCMS, m/z (rel Int. %): 388 (71) [M⁺], 370 (9), 359 (34), 237 (19), 207 (27), 152 (85), 112 (32), 99 (72), 86 (59), 77 (13), 55 (21), 41 (13), 32 (100).

HRMS (FAB): ber. für C₂₃H₃₃O₅: 388.2250, gef.: 388.2231 [M]⁺.

Darstellung von (4a*S*)-1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-decahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethyl-2-methylnaphthalen (522)

Zu einer Lösung von 288 mg (0.81 mmol) Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 1.0 ml Toluol werden bei Rt langsam 0.45 ml (0.71 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Toluol zugetropft. Die Lösung wird 15 min bei Rt gerührt und dann werden 82 mg (0.21 mmol) (4a*S*)-1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**261**) in 3 ml Toluol zugegeben und 1 h bei Rt, sowie bei 100 °C über Nacht gerührt. Es werden 20 ml einer ges. NaCl-Lösung zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 76 mg, 0.20 mmol, 94 %

R_f-Wert: 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +54^\circ (c = 0.91, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.24-2.12 (m, 11H), 2.36-2.40 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.83-3.96 (m, 4H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.84-4.92 (m, 1H), 6.04-6.21 (m, 3H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$: 386.2457, gef.: 409.2342 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Darstellung von (8a*S*)-5-(3,5-Dimethoxybenzyl)-octahydro-5,8a-dimethyl-6-methylen-naphthalen-1(2*H*)-on (523)

Zu einer Lösung von 69 mg (0.18 mmol) (4a*S*)-1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-decahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethyl-2-methylen-naphthalen (**522**) in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser werden 122 mg (0.46 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) gegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und 10 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 51 mg, 0.15 mmol, 81 %

R_f -Wert: 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +86^\circ (c = 1.22, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.36-2.33 (m, 11H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 4.61-4.66 (m, 1H), 4.86-4.93 (m, 1H), 6.07-6.23 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 18.7, 20.6, 21.9, 22.6, 30.1, 35.3, 38.1, 39.6, 45.9, 46.4, 49.2, 55.9 (2C), 94.7, 104.3 (2C), 109.7, 140.1, 153.1, 161.2 (2C), 214.0.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$: 342.2195, gef.: 343.2261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (*E*,4*aS*)-1-(3,5-Dibrombenzyl)-3-(4-iodbenzyliden)-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (258)

Zu einer Lösung von 137 mg (0.30 mmol) (*E*,4*aS*)-3-(4-Iodbenzyliden)-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**143**) in 2 ml THF werden 104 mg (0.91 mmol) Kaliumhydrid (35 %ig in Mineralöl) gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 177 mg (0.54 mmol) 1,3-Dibrom-5-(brommethyl)benzol (**257**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 191 mg, 0.27 mmol, 91 %

R_f-Wert: 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (c = 1.02, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.21-2.14 (m, 6H), 2.38-2.97 (m, 5H), 3.81-3.94 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.22 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.42, (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 15.8, 19.1, 20.0, 25.4, 28.3, 31.3, 39.1, 40.4, 41.0, 51.2, 65.3, 65.6, 93.7, 108.3, 125.1 (2C), 129.3, 131.1, 131.5, 131.9 (2C), 134.8, 135.1, 135.5, 135.9, 141.1, 143.1, 204.0.

HRMS (FAB): ber. für C₂₈H₂₉⁷⁹Br⁸¹BrIO₃: 699.9508, gef.: 699.9517 [M]⁺.

Darstellung von (*E*,4*aS*)-3-(4-Iodbenzyliden)-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethyl-1-phenethylnaphthalen-2(1*H*)-on (262)

Zu einer Lösung von 151 mg (0.33 mmol) (*E*,4*aS*)-3-(4-Iodbenzyliden)-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**143**) in 3 ml THF werden 114 mg (1.0 mmol) Kaliumhydrid (35 %ig in Mineralöl) gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 109 mg (0.59 mmol) 1-(2-Bromethyl)benzol (**259**) zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und

über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Rotes Öl

Ausbeute: 163 mg, 0.29 mmol, 89 %

R_f-Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ (c = 1.04, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.21-2.15 (m, 11H), 2.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.81-3.97 (m, 4H), 7.01-7.34 (m, 8H), 7.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 15.7, 19.6, 19.9, 25.4, 28.3, 31.1, 31.3, 37.1, 38.9, 40.0, 49.2, 65.5, 65.6, 93.7, 108.3, 126.0, 131.1, 131.5, 132.9 (2C), 133.8 (2C), 134.8, 135.1, 135.5, 135.9, 140.1, 143.1, 204.0.

HRMS (FAB): ber. für C₂₉H₃₃IO₃: 556.1474, gef.: 556.1477 [M]⁺.

Darstellung von (Furan-2-yloxy)trimethylsilan (**330**)

Zu 6.0 g (71 mmol) auf 0 °C gekühltem Furan-2(5H)-on (**329**) werden 10.8 ml (77 mmol) Triethylamin und 9.4 ml (74 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 d bei Rt gerührt und anschließend wird das Produkt abdestilliert (46 °C, 19 mbar).

Rotes Öl

Ausbeute: 7.8 g, 50.4 mmol, 71 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.27 (s, 9H), 4.90 (dd, *J* = 1.0, 3.0 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H).

Darstellung von (5*E*)-5-[(*S*)-2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-4-(1,3-dioxolan)-4a,8-dimethylnaphthalen-7(1*H*)-yliden]furan-2(5H)-on (**525**)

Zu einer Lösung von 236 mg (1.0 mmol) (*S*)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**98**) in 10 ml Dichlormethan werden bei -78 °C 36 µl (0.31 mmol) Zinn(IV)-chlorid und 0.19 ml (1.1 mmol) (Furan-2-yloxy)trimethylsilan (**330**) gegeben. Die Lösung wird 2 h bei -78 °C gerührt und anschließend werden 10 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 245 mg, 0.81 mmol, 81 %

$[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ (c = 1.01, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (s, 3H), 1.12-2.01 (m, 10H), 1.77 (s, 3H), 3.73-3.95 (m, 4H), 5.94-6.09 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 13.3, 13.5, 22.4, 23.1, 28.6, 30.0, 33.7, 44.5, 65.1, 65.2, 113.8, 120.7, 126.2, 141.6, 153.2, 155.4, 155.5, 175.4.

HRMS (FAB): ber. für C₁₈H₂₂O₄: 302.1518, gef.: 303.1587 [M+H]⁺.

Darstellung von (5E)-5-[(S)-2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-4a,8-dimethyl-4-oxonaphthalen-7(1H)-yliden]furan-2(5H)-on (331)

Zu einer Lösung von 196 mg (0.65 mmol) (5E)-5-[(S)-2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-4-(1,3-dioxolan]-4a,8-dimethylnaphthalen-7(1H)-yliden]furan-2(5H)-on (**271**) in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser werden 441 mg (1.65 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(p-toluolsulfonat) gegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und 30 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird deimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 141 mg, 0.55 mmol, 84 %

$[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ (c = 1.01, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 3H), 1.12-2.58 (m, 10H), 1.75 (s, 3H), 5.98-6.12 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 13.5, 20.6, 21.4, 23.1, 27.6, 37.0, 37.7, 50.4, 126.2, 134.1, 141.6, 143.5, 144.9, 145.5, 175.4, 209.7.

HRMS (FAB): ber. für C₁₆H₁₈O₃: 258.1256, gef.: 281.1169 [M+Na]⁺.

Darstellung von (S)-2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-4a-methyl-2-oxonaphthalen-1-carbaldehyd (332)

Zu einer Lösung von 236 mg (1.0 mmol) (S)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**98**) in 5 ml *tert*-Butanol werden 20 mg (0.18 mmol) SeO₂ gegeben. Anschließend werden bei 40 °C 1 ml (0.18 mol) H₂O₂ binnen 30 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 40 °C gerührt und anschließend werden 20 ml ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 133 mg, 0.53 mmol, 53 %

R_f-Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (c = 1.27, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (s, 3H), 1.23-1.69 (m, 6H), 1.85-2.09 (m, 2H), 2.81-3.09 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 4H), 9.71 (s, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 13.5, 18.1, 23.2, 27.8, 30.8, 31.3, 45.2, 65.3 (2C), 124.7, 138.0, 174.1, 188.9, 196.5.

GCMS, m/z (rel Int. %): 250 (28) [M⁺], 193 (7), 165 (10), 121 (12), 112 (17), 99 (100), 86 (23), 79(27), 65 (15), 55 (23), 43 (12).

Darstellung von (4aS)-2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol (277)

Zu einer Lösung von 283 mg (1.20 mmol) (S)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**98**) in 10 ml abs. Diethylether werden bei -78 °C 1.21 ml (1.21 mmol) einer 1.0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol gegeben. Es wird bei -78 °C 1 h gerührt und dann auf Rt erwärmen lassen. Die Lösung wird bei Rt 15 min gerührt, wieder auf -78 °C gekühlt und mit 15 ml Wasser gequencht. Die Lösung wird auf Rt erwärmt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 254 mg, 1.07 mmol, 89 %

R_f-Wert: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ (c = 1.14, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (s, 3H), 1.24-2.10 (m, 10H), 1.70 (s, 3H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.81-4.00 (m, 4H).

Darstellung von (8aS)-1,2,3,4,6,7,8,8a-Octahydro-5,8a-dimethyl-1-oxonaphthalen-6-ylacetat (279)

Zu einer Lösung von 248 mg (1.04 mmol) (4aS)-2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol (**277**) in 20 ml abs. Pyridin werden 0.29 ml (3.12 mmol) Essigsäureanhydrid zugetropft und 20 h bei Rt gerührt. Anschließend werden 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Es werden 20 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser werden 750 mg (2.81 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(p-toluolsulfonat) gegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und 30 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 91 °C

Ausbeute: 204 mg, 0.87 mmol, 83 %

R_f-Wert: 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ (c = 1.06, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (s, 3H), 1.56-2.08 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.36-2.57 (m, 2H), 4.41-4.50 (m, 4H).

Darstellung von (3*E*,4*aS*)-3-(4-Iodbenzyliden)-2,3,4,4*a*,5,6,7,8-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2-ol (278)

Zu einer Lösung von 252 mg (0.56 mmol) (*S*,3*E*)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**139**) in 10 ml abs. Diethylether werden bei -78 °C 0.57 ml (0.57 mmol) einer 1.0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol gegeben. Es wird bei -78 °C 1 h gerührt und dann auf Rt erwärmen lassen. Die Lösung wird bei Rt 15 min gerührt, wieder auf -78 °C gekühlt und mit 10 ml Wasser gequenchet. Die Lösung wird auf Rt erwärmt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 220 mg, 0.49 mmol, 87 %

R_f-Wert: 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ (c = 1.08, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (s, 3H), 1.28-2.08 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 3.85-4.03 (m, 4H), 4.54-4.63 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

Darstellung von (7*E*,8*aS*)-7-(4-Iodbenzyliden)-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethyl-1-oxonaphthalen-6-yl acetat (280)

Zu einer Lösung von 185 mg (0.41 mmol) (3*E*,4*aS*)-3-(4-Iodbenzyliden)-2,3,4,4*a*,5,6,7,8-octahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2-ol (**278**) in 10 ml abs. Pyridin werden 0.11 ml (1.23 mmol) Essigsäureanhydrid zugetropft und 22 h bei Rt gerührt. Anschließend werden 30 ml Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit jeweils 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Es werden 20 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser werden 441 mg (1.65 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) gegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und 30 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung

gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Weißer Feststoff

Schmp.: 136 °C

Ausbeute: 141 mg, 0.31 mmol, 76 %

R_f-Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ (c = 1.08, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 3H), 1.59-2.04 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.14-2.55 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

Darstellung von (*S*,3*E*)-3-[4-(2-Methoxy-4-nitrophenylamino)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (526)

10 mg (0.05 mmol) Cu(I)I, 425 mg (2.0 mmol) K₃PO₄ und 225 mg (0.50 mmol) (*S*,3*E*)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**139**) werden in einem Kolben vorgelegt. Der Kolben wird mehrmals evakuiert und mit Ar befüllt. Es werden 1.5 ml *i*-Propanol, 111 µl (2.0 mmol) Ethylenglycol und 202 mg (1.2 mmol) 2-Methoxy-4-nitroanilin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 80 °C über Nacht gerührt und anschließend auf Rt gekühlt. 30 ml Wasser werden zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 206 mg, 0.42 mmol, 84 %

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (s, 3H), 1.64-1.94 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.10-2.28 (m, 1H), 2.73-2.99 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91-4.06 (m, 4H), 6.61 (brs, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H).

Darstellung von (*S,7E*)-7-[4-(2-Methoxy-4-nitrophenylamino)benzyliden]-3,4,8,8a-tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (306)

Zu einer Lösung von 196 mg (0.40 mmol) (*S,3E*)-3-(4-(2-Methoxy-4-nitrophenylamino)-benzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser werden 0.27 g (1.01 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) gegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 10 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 159 mg, 0.36 mmol, 89 %

R_f-Wert: 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$ (c = 1.31, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 3H), 1.59-2.07 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 2.07-2.34 (m, 2H), 2.41-2.83 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.17 (brs, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.5, 21.7, 23.2, 29.9, 39.8, 48.4, 49.7, 56.5, 104.3, 105.8, 109.5, 111.0, 119.3, 122.4 (2C), 127.6 (2C), 127.7, 129.2, 132.8, 138.1, 141.1, 151.0, 151.4, 188.1, 211.7.

HRMS (FAB): ber. für C₂₆H₂₆N₂O₅: 446.1842, gef.: 447.1934 [M+H]⁺.

Darstellung von (*S,7E*)-7-[4-(Phenylamino)benzyliden]-3,4,8,8a-tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion (307)

10 mg (0.05 mmol) Cu(I)I, 425 mg (2.0 mmol) K₃PO₄ und 225 mg (0.50 mmol) (*S,3E*)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**139**) werden in einem Kolben vorgelegt. Der Kolben wird mehrmals evakuiert und mit Ar befüllt. Es werden 1.5 ml *i*-Propanol, 111 µl (2.0 mmol) Ethylenglycol und 0.13 ml (1.2 mmol) Benzylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 80 °C über Nacht gerührt und anschließend auf Rt gekühlt. 30 ml Wasser werden zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 0.27 g (1.01 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(p-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 10 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 131 mg, 0.35 mmol, 71 %

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ (c = 1.04, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 3H), 1.58-2.04 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 2.07-2.34 (m, 2H), 2.41-2.83 (m, 2H), 5.56 (brs, 1H), 6.62 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.0, 21.8, 23.2, 27.9, 39.6, 48.2, 51.0, 118.1, 119.8 (2C), 120.3 (2C), 124.7, 127.1 (2C), 129.7 (2C), 128.9, 137.4, 138.1, 139.3, 147.1, 152.3, 187.6, 211.2.

HRMS (FAB): ber. für C₂₅H₂₅NO₂: 371.1885, gef.: 371.1910 [M]⁺.

Darstellung von (S,7E)-7-[4-(Cyclohexylamino)benzyliden]-3,4,8,8a-tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2H,7H)-dion (308)

10 mg (0.05 mmol) Cu(I)I, 425 mg (2.0 mmol) K₃PO₄ und 225 mg (0.50 mmol) (S,3E)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**139**) werden in einem Kolben vorgelegt. Der Kolben wird mehrmals evakuiert und mit Ar befüllt. Es werden 1.5 ml *i*-Propanol, 111 µl (2.0 mmol) Ethylenglycol und 0.14 ml (1.2 mmol) Cyclohexylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 80 °C über Nacht gerührt und anschließend auf Rt gekühlt. 30 ml Wasser werden zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 0.27 g (1.01 mmol)

2-Hydroxy-pyridinium-(p-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 10 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 113 mg, 0.30 mmol, 60 %

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ (c = 1.09, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (s, 3H), 1.32-2.07 (m, 14H), 1.90 (s, 3H), 2.08-2.36 (m, 2H), 2.41-2.74 (m, 3H), 6.01 (brs, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.3, 20.9, 23.0, 23.9 (2C), 27.0, 28.3, 33.8 (2C), 39.4, 48.9, 50.2, 51.2, 113.1 (2C), 122.4, 126.9 (2C), 128.1, 137.5, 142.4, 148.9, 152.7, 187.4, 210.9.

HRMS (FAB): ber. für C₂₅H₃₁NO₂: 377.2355, gef.: 377.2324 [M]⁺.

Darstellung von (*S*,7*E*)-7-[4-(Butylamino)benzyliden]-3,4,8,8a-tetrahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1,6(2*H*,7*H*)-dion

10 mg (0.05 mmol) Cu(I)I, 425 mg (2.0 mmol) K₃PO₄ und 225 mg (0.50 mmol) (*S*,3*E*)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**151**) werden in einem Kolben vorgelegt. Der Kolben wird mehrmals evakuiert und mit Ar befüllt. Es werden 1.5 ml *i*-Propanol, 111 µl (2.0 mmol) Ethylenglycol und 0.12 ml (1.2 mmol) Butylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 80 °C über Nacht gerührt und anschließend auf Rt gekühlt. 30 ml Wasser werden zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und in 10 ml einer 1:1 (v/v) Mischung von Aceton und Wasser gelöst. Es werden 0.27 g (1.01 mmol) 2-Hydroxy-pyridinium-(p-toluolsulfonat) zugegeben und 2 h bei 70 °C gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 10 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 112 mg, 0.32 mmol, 64 %

R_f-Wert: 0.22 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ (c = 1.11, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.26-2.06 (m, 8H), 1.90 (s, 3H), 2.08-2.39 (m, 2H), 2.41-2.83 (m, 2H), 3.06 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.54 (brs, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.3, 14.7, 20.9, 21.4, 23.0, 27.0, 33.1, 39.0, 43.9, 48.1, 49.6, 112.8 (2C), 121.6, 126.4 (2C), 127.7, 137.1, 140.4, 150.2, 151.3, 187.0, 210.1.

HRMS (FAB): ber. für C₂₃H₂₉NO₂: 351,2198, gef.: 352,2290 [M+H]⁺.

Darstellung von (*S,3E*)-3-[4-(2-Phenylethynyl)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (216)

45.0 mg (100 μmol) (*S,3E*)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-(1,3-dioxolan)-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**139**) werden unter Argon mit 13.2 mg (69 μmol) CuI, 24.3 mg (35 μmol) Palladium-tetrakis-(triphenylphosphin), 1.5 ml DMF, 0.40 ml (0.95 mmol) Diisopropylethylamin und 70 μl (0.64 mmol) Phenylacetylen versetzt. Anschließend wird bei 90 °C über Nacht gerührt. Die Lösung wird auf Rt abkühlen lassen und es werden 10 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 36.9 mg, 87 μmol, 87 %

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$ (c = 1.13, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.32-2.10 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 3.92-4.03 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 12.1, 14.7, 21.5, 21.9, 27.1, 30.3, 40.5, 65.7 (2C), 90.2, 90.3, 112.6, 125.5 (2C), 128.4 (2C), 129.2 (2C), 129.7, 131.3 (2C), 131.3, 131.8, 134.0, 135.8, 136.1, 138.0, 160.0, 186.7.

GCMS, m/z (rel Int. %): 424 (33) [M^+], 363 (8), 309 (9), 265 (15), 215 (9), 191 (8), 154 (6), 99 (100), 91 (6), 77 (5), 55 (10).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 424.2038, gef.: 425.2109 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Darstellung von **3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-8-methylnaphthalen-1(2H)-on (319)**

Zu einer Lösung von 10.0 ml (102 mmol) 1,3-Pentadien (cis und trans, **317**) und 15.0 ml (146 mmol) Cyclohexanon (**318**) in 100 ml Dichlormethan werden bei Rt langsam 20 ml (20 mmol) einer 1.0 M Lösung von Dibutylboryl-trifluormethansulfonat in Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird 30 min bei Rt gerührt und anschließend mit 100 ml einer ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 13.1 g, 80.1 mmol, 79 %

R_f -Wert: 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.92 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.30-1.44 (m, 1H), 1.60-2.18 (m, 7H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 5.86 (dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.73 (ddd, $J = 10.0, 6.0, 2.0$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.3, 27.1, 29.3, 33.3, 34.8, 41.2, 43.3, 58.5, 123.7, 133.2, 212.3.

GCMS, m/z (rel Int. %): 164 (98) [M^+], 149 (100), 131 (92), 118 (84), 105 (62), 93 (58), 91 (58), 79 (42), 77 (42), 41 (17), 39 (17).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$: 164.1201, gef.: 164.1189 [M] $^+$.

Darstellung von **(2E)-2-[(Furan-2-yl)methylen]-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-8-methylnaphthalen-1(2H)-on (325)**

Zu einer Lösung von 7.8 ml (55.3 mmol) Diisopropylamin in 50 ml THF werden bei -78 °C 20.1 ml (50.3 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die

Lösung auf Rt erwärmt ist, wird diese zu 7.4 g (44.8 mmol) 3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-8-methylnaphthalen-1(2H)-on (**319**) in 30 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 6.6 ml (80.0 mmol) 2-Furancarbaldehyd zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 2 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 100 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 8.56 g, 35.4 mmol, 79 %

R_f-Wert: 0.64 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.83-2.00 (m, 4H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.61-5.66 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.8, 27.7, 30.7, 31.9, 33.1, 35.8, 57.1, 112.3, 115.5, 121.7, 123.8, 134.1, 134.7, 144.3, 152.7, 202.7.

GCMS, *m/z* (rel Int. %): 242 (86) [M⁺], 227 (100), 213 (24), 174 (23), 146 (19), 105 (17), 91 (34), 77 (28), 65 (11), 39 (10).

HRMS (FAB): ber. für C₁₆H₁₈O₂: 242.1307, gef.: 243.1391 [M+H]⁺.

Darstellung von (2*E*)-3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-8-methyl-2-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-methylen]naphthalen-1(2H)-on (326)

Zu einer Lösung von 2.9 ml (20.5 mmol) Diisopropylamin in 30 ml THF werden bei -78 °C 7.4 ml (18.6 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist, wird diese zu 2.74 g (16.6 mmol) 3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-8-methylnaphthalen-1(2H)-on (**319**) in 10 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 2.6 ml (29.6 mmol) 1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbaldehyd zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 2 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 50 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 3.26 g, 12.8 mmol, 77 %

R_f-Wert: 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 4H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 5.49-6.27 (m, 4H), 6.32-6.49 (m, 1H), 7.18-7.29 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.4, 22.8, 29.7, 30.8, 31.8, 33.9, 36.4, 57.7, 111.1, 111.5, 122.7, 124.6, 125.7, 130.1, 134.7, 148.3, 202.1.

HRMS (FAB): ber. für C₁₇H₂₁NO: 255.1623, gef.: 256.1712 [M+H]⁺.

Darstellung von 2,3-Diallylcyclohexanon (321)

Zu 615 mg (26 mmol) Magnesium-Spänen in 50 ml THF werden langsam 2.25 ml (26 mmol) Allylbromid in 10 ml THF so langsam zugetropft, dass die Innentemperatur unter 30 °C bleibt. Die Mischung wird 1 h bei Rt gerührt und dann auf -78 °C gekühlt. 1.17 g (5.7 mmol) Kupfer(I)bromid*Dimethylsulfid in 20 ml THF werden binnen 1 h zugetropft und die Lösung wird 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend werden 1.24 ml (13 mmol) Cyclohexanon in 20 ml THF binnen 1 h zugetropft und die Lösung wird 5 h bei -78 °C gerührt. 10 ml (130 mmol) Hexamethylphosphorsäuretriamid und 5.6 ml (65 mmol) Allylbromid werden zugegeben und die Lösung über Nacht von -78 °C auf Rt erwärmen lassen. Anschließend werden 20 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 1.44 g, 7.9 mmol, 61 %

R_f-Wert: 0.70 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44-2.53 (m, 12H), 4.86-5.12 (m, 4H), 5.64-5.77 (m, 2H).

Darstellung von 2,3-Diallylcyclohexanon (321)

Zu einer Lösung von 8.7 ml (90 mmol) Cyclohexanon (320) in 70 ml Dichlormethan werden bei Rt 9.9 ml (90 mmol) Titan(IV)-chlorid gegeben und 5 min gerührt. Anschließend wird auf -78 °C gekühlt und 15.8 ml (99 mmol) Allyltrimethylsilan in 30 ml Dichlormethan zugetropft.

Es wird 1 h bei -78 °C und 20 min bei -30 °C gerührt und 11.0 ml (126 mmol) Allylbromid zugegeben. Es wird 1 d bei Rt gerührt, dann werden 100 ml einer 1:1 Mischung aus 1M NaOH und 30 %iger H₂O₂ (v/v) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird zweimal mit je 200 ml Dethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Braunes Öl

Ausbeute: 5.0 g, 28 mmol, 31 %

R_f-Wert: 0.70 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44-2.53 (m, 12H), 4.86-5.12 (m, 4H), 5.64-5.77 (m, 2H).

Darstellung von 3,4,4a,5,8,8a-Hexahydronaphthalen-1(2H)-on (323)

Zu einer Lösung aus 18.0 mg (21 µmol) 3-Methyl-2-butenyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)-dichlorruthenium (**321**) in 30 ml Dichlormethan werden bei Rt 0.49 g (2.8 mmol) 2,3-Diallylcyclohexanon gegeben. Die Lösung wird 30 min bei Rt und 30 min unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 399 mg, 2.7 mmol, 95 %

R_f-Wert: 0.70 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46-2.51 (m, 12H), 5.74-5.81 (m, 1H), 6.56-6.68 (m, 1H).

Darstellung von (2E)-2-[(Furan-2-yl)methylen]-3,4,4a,5,8,8a-hexahydronaphthalen-1(2H)-on (327)

Zu einer Lösung von 0.33 ml (2.31 mmol) Diisopropylamin in 20 ml THF werden bei -78 °C 0.84 ml (2.10 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist, wird diese zu 280 mg (1.87 mmol) 3,4,4a,5,8,8a-Hexahydronaphthalen-1(2H)-on (**323**) in 10 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 0.28 ml (3.33 mmol) 2-Furancarbaldehyd zugegeben. Es wird 30 min bei Rt und 2 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 340 mg, 1.49 mmol, 80 %

R_f-Wert: 0.60 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.57-1.64 (m, 1H), 1.84-2.06 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 5.44-5.53 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 6.48-6.57 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 24.9, 26.7, 30.4, 32.8, 34.8, 53.1, 112.0, 115.1, 121.7, 123.8, 129.1, 135.7, 145.2, 152.4, 202.1.

HRMS (FAB): ber. für C₁₅H₁₆O₂: 228.1150, gef.: 228.1164 [M]⁺.

Darstellung von 3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-8,8-dimethylnaphthalen-1(2H)-on (324)

Zu einer Lösung aus 44.0 mg (51 μmol) 3-Methyl-2-butenyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)-dichlorruthenium in 50 ml Dichlormethan werden bei Rt 1.11 g (5.4 mmol) 3-Allyl-2-(2-methylbut-3-en-2-yl)cyclohexanon (**322**) gegeben. Die Lösung wird 30 min bei Rt und 30 min unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 759 mg, 4.27 mmol, 79 %

R_f-Wert: 0.76 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (s, 6H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.68-2.33 (m, 8H), 5.81 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1 H), 6.64-6.78 (m, 1H).

Darstellung von (2E)-2-[(Furan-2-yl)methylen]-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-8,8-dimethylnaphthalen-1(2H)-on (328)

Zu einer Lösung von 0.29 ml (2.07 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF werden bei -78 °C 0.76 ml (9.31 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist, wird diese zu 298 mg (1.68 mmol) 3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-8,8-dimethylnaphthalen-1(2H)-on (**324**) in 10 ml THF gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und dann werden 0.25 ml (3.00 mmol) 2-Furancarbaldehyd zugegeben. Es wird 30 min bei Rt

und 2 h bei 50 °C gerührt. Anschließend werden 10 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 340 mg, 1.33 mmol, 79 %

R_F-Wert: 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 6 H), 1.41-1.55 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 4H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 1H), 5.46 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.62-5.69 (m, 1H), 6.51-6.59 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.8, 26.8, 26.9, 31.3, 32.5, 33.6, 40.7, 66.8, 112.2, 115.1, 121.0, 124.2, 141.1, 138.7, 146.3, 152.0, 202.6.

HRMS (FAB): ber. für C₁₇H₂₀O₂: 256.1463, gef.: 279,1349 [M+Na]⁺.

Darstellung von Prenylbromid

49.0 g (568 mmol) 2-Methyl-3-buten-2-ol werden mit 227 ml 48 %iger, wäßriger Bromwasserstoffsäure versetzt und über Nacht gerührt, worauf sich eine hellbraune Färbung des Gemisches einstellte. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird dreimal mit je 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt destilliert.

Sdp.: 58-61 °C (75 mbar)

Farbloses Öl

Ausbeute: 63.6 g, 426 mmol, 75 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.70 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.49 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H).

Darstellung von 3-Allyl-2-(2-methylbut-3-en-2-yl)cyclohexanon (**322**)

a) Darstellung von Bariumpulver

4.71 g (11 mmol) Bariumiodid Dihydrat werden in einem Schlenk-Gefäß 2 h im Vakuum getrocknet und gleichzeitig mit einer Heizspirale beheizt. In einem weiteren Schlenk-Gefäß werden unter Argon 150 mg (22 mmol) frisch in Stücke geschnittener und mit trockenem Cyclohexan gespülter Lithiumdraht vorgelegt. Es werden 25 ml THF und 3.50 g (23 mmol) Biphenyl zugegeben und so lange gerührt, bis das Lithium komplett aufgebraucht ist (ca. 2 h). Zum trockenen Bariumiodid werden 20 ml THF zugegeben und die resultierende gelbe Lösung wird zu der Lithium-Biphenyl-Lösung gegeben. Es wird 30 min bei Rt gerührt und die entstehende dunkelbraune Suspension von Barium wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

b) Darstellung von 3-Allyl-2-(2-methylbut-3-en-2-yl)cyclohexanon (**322**)

Zu der oben hergestellten Barium-Suspension in THF werden bei -78 °C 0.85 ml (10.5 mmol) Allylchlorid zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend werden 0.56 ml (5.8 mmol) Cyclohexenon (**320**) zugegeben und die Lösung 30 min bei -78 °C gerührt. Danach werden 1.95 ml (17 mmol) des oben hergestellten Prenylbromids zugegeben und binnen 30 min wird die Lösung von -78 °C auf -30 °C erwärmt. Die Lösung wird 30 min bei -30 °C gerührt und anschließend werden 25 ml ges. NH₄Cl-Lösung und 50 ml Diethylether zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit 50 ml ges. Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 1.11 g, 5.4 mmol, 93 %

R_f-Wert: 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.14 (s, 6H), 1.46-2.57 (m, 10H), 4.87-5.13 (m, 4H), 5.64-5.78 (m, 2H).

Darstellung von 2,3-Dihydro-4*H*-pyran-2-carbaldehyd (**132**)

In einem Autoklaven werden 25 ml (0.37 mol) Acrolein (**131**) und 50 ml Toluol für 6 h auf 170 °C erhitzt. Nach Abkühlen über Nacht wird das Toluol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Farbloses Öl

Sdp.: 50-54 °C (24 mbar), 145 °C (1013 mbar)

Ausbeute: 6.38 g, 57 mmol, 15 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.84-2.16 (m, 4H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.73-4.82 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H).

Darstellung von (3,4-Dihydro-2*H*-pyran-2-yl)methanol (**133**)

Zu einer Lösung von 25.0 g (223 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran-2-carbaldehyd (**132**) in 150 ml abs. Methanol werden langsam 10.25 g (299 mmol) NaBH₄ zugegeben, so daß die Temperatur der Lösung 35 °C nicht übersteigt. Die Lösung wird bei Rt über Nacht gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Der Feststoff wird in 300 ml Diethylether und 300 ml Wasser gelöst, dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 22.6 g, 198 mmol, 89 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.57-1.77 (m, 2H), 1.87-2.10 (m, 2H), 2.49 (brs, 1H), 3.56-3.76 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H).

GCMS, *m/z* (rel Int. %): 114 (58) [M⁺], 95 (13), 83 (100), 70 (44), 57 (69), 39 (36).

Funktionalisierung des Merrifield Harzes mit dem THP-Linker (**134**)

Zu einer Lösung von 21.9 g (192 mmol) (3,4-Dihydro-2*H*-pyran-2-yl)methanol (**133**) in 150 ml abs. THF werden 7.72 g (193 mmol) Natriumhydrid (60 Massen-%, in Petroleum) gegeben und die Suspension wird über Nacht bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, anschließend werden 300 ml *N,N*-Dimethylacetamid zugegeben und die Lösung wird 5 min bei Rt geschüttelt. Danach werden 25.0 g (42.5 mmol, Beladungsgrad: 1.7 mmol/g) Merrifieldharz so langsam zugegeben, dass sich keine Klumpen

bilden. Die Mischung wird 2 d bei Rt geschüttelt und das Harz wird nacheinander je dreimal mit Methanol, Dichlormethan, Methanol : Dichlormethan = 1:1 (v/v), Methanol und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

Bestimmung des Beladungsgrades

Zur Bestimmung des Beladungsgrades werden 300 mg des getrockneten Harzes (**134**) mit 20 ml Dichlormethan versetzt und 15 min geschüttelt. Anschließend werden 495 mg (2.55 mmol) (4a*S*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**52**), sowie 48 mg (0.255 mmol) p-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben und über Nacht geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit Dichlormethan, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet. Anschließend werden 10 ml einer 10 %igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan zugegeben und 10 min geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz noch zweimal mit 10 ml der Trifluoressigsäure-Lösung geschüttelt. Zu den vereinigten Filtraten werden 3 ml Toluol gegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 64.6 mg, 0.33 mmol, 65 %, Beladungsgrad: 1.10 mmol/g

$[\alpha]_D^{20} = +161^\circ$ (c = 1.06, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.11 (s, 3H), 1.21-1.35 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.58-1.92 (m, 4H), 1.94-2.10 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 3.34 (dd, *J* = 4.5, 7.2 Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H).

AAV 1

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Beladung des polymeren Trägers

1.0 Äq THP-funktionalisiertes Merrifieldharz wird in Dichlormethan (15 ml/g) 15 min geschüttelt. Anschließend gibt man 5 Äq des zu kuppelnden Alkohols, sowie 0.5 Äq p-Toluolsulfonsäure Monohydrat zu und schüttelt über Nacht. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit Dichlormethan, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

Zur Bestimmung des Beladungsgrades werden 30 mg des getrockneten Harzes mit 2 ml Dichlormethan versetzt und 15 min geschüttelt. Anschließend gibt man 5 ml einer 10 %igen

Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan zu und schüttelt 10 min. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz noch zweimal mit 5 ml der Trifluoressigsäure-Lösung geschüttelt. Zu den vereinigten Filtraten werden 3 ml Toluol gegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Menge und Reinheit des wieder abgespaltenen Alkohols ergeben den Beladungsgrad des Harzes.

AAV 2

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Aldolreaktion an fester Phase

Zu einer Lösung von 10 Äq Diisopropylamin in THF (1 ml/mmol) werden bei -78 °C 9 Äq Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist gibt man diese zu 1.0 Äq des nach AAV1 hergestellten Harzes, das zuvor zweimal mit trockenem THF 15 min gequollen und gewaschen wurde. Es wird 30 min bei Rt geschüttelt und anschließend wird auf 0 °C gekühlt. Es werden 12 Äq des entsprechenden Aldehyds zugegeben, woraufhin 30 min bei 0 °C und 2 h bei Rt geschüttelt wird. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

AAV 3

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Abspaltung von der festen Phase

30 mg des getrockneten Harzes werden unter Argon mit 2 ml Dichlormethan versetzt und 15 min geschüttelt. Anschließend wird das Lösungsmittel abfiltriert, es werden 3 ml einer 10 %igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan (v/v) zugegeben und 10 min geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz noch zweimal mit 3 ml der Trifluoressigsäure-Lösung geschüttelt. Zu den vereinigten Filtraten werden 3 ml Toluol gegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Produkt wird in 100 µl Acetonitril gelöst und über eine HPLC-Säule gereinigt (Flussrate: 27 ml/min; CH₃CN/H₂O/TFA: 10/90/0.1 (0 min), auf 30/70/0.1 (2 min), auf 60/40/0.1 (15 min), auf 80/20/0.1 (25 min), auf 100/0/0.1 (26 min)).

AAV 4

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Sonogashira-Reaktion an der festen Phase

1.0 Äq des getrockneten Harzes wird unter Argon mit 1.0 Äq CuI, 0.5 Äq Pd(PPh₃)₄, DMF (15 ml/g Harz), 20 Äq Diisopropylethylamin und 15 Äq des entsprechenden terminalen Alkins versetzt. Anschließend wird bei 90 °C über Nacht geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF : H₂O = 2:1, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

AAV 5

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die reduktive Aminierung an der festen Phase

1 Äq des getrockneten Harzes wird unter Argon mit Toluol (5 ml/g Harz), 1.6 Äq Titan(IV)-chlorid in Toluol und 3.8 Äq des entsprechenden Amins versetzt. Anschließend wird über Nacht bei 90 °C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit Toluol, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und mit THF (3 ml/g Harz) und 1.5 Äq Natriumcyanoborhydrid versetzt. Es wird über Nacht bei Rt gerührt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

AAV 6

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Aminierung von Aryliodiden an der festen Phase

1.0 Äq des getrockneten Harzes wird unter Argon mit 3.6 Äq CsOAc, 1.5 Äq CuI und DMF (8 ml/g Harz) versetzt. Anschließend werden 3.0 Äq des entsprechenden Amins zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 90 °C geschüttelt (tief blaue Lösung). Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit Toluol, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

AAV 7

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Alkylierung an der festen Phase

Zu 1.0 Äq des Harzes, das zuvor zweimal mit trockenem THF 15 min gequollen und gewaschen wurde, werden bei Rt 5.0 Äq Kaliumhydrid in THF (3 ml/mmol) gegeben. Es wird 30 min bei Rt geschüttelt, 8 Äq des entsprechenden primären Bromids werden zugegeben und 1 h bei Rt, sowie 2 h bei 50 °C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : THF = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

AAV 8

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Wittig-Reaktion an der festen Phase

1 Äq des polymergebundenen Ketons wird mit Toluol (2 ml/g Harz) versetzt und 15 min geschüttelt. Anschließend werden bei Rt 10 Äq des entsprechenden Triphenylphosphoniumbromids und 8 Äq Butyllithium in Toluol zugegeben. Die Lösung wird 15 min bei Rt und bei 100 °C über Nacht geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit Toluol, Dichlormethan : Toluol = 1:1 (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

AAV 9

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der Silylschutzgruppe an der festen Phase

1 Äq des polymergebundenen, silylgeschützten Alkohols wird mit THF (2 ml/g Harz) versetzt und 15 min geschüttelt. Anschließend werden bei Rt 5 Äq Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat zugegeben und über Nacht bei Rt geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : THF = 1:1 (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

AAV 10

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Heck-Reaktion an der festen Phase

1.0 Äq des getrockneten Harzes wird unter Argon mit DMF (10 ml/g) 15 min gequollen. Anschließend werden 5.0 Äq Olefin, 0.2 Äq Pd(OAc)₂, 2.0 Äq PPh₃ und 1.5 Äq Tetramethylethyldiamin zugegeben. Die Suspension wird bei 70 °C über Nacht geschüttelt, das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF : H₂O = 2:1 (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

AAV 11

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Suzuki-Reaktion an der festen Phase

1.0 Äq des getrockneten Harzes wird unter Argon mit THF (10 ml/g) 15 min gequollen. Anschließend werden 2.0 Äq Na₂CO₃, 0.5 Äq Pd(PPh₃)₄ und 2.0 Äq Boronsäure zugegeben. Die Suspension wird bei 60 °C über Nacht geschüttelt, das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF : H₂O = 2:1 (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet.

Darstellung von (3*E*,4*aS*,5*S*)-3-[(Furan-2-yl)methylen]-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (152)

Zu einer Lösung von 0.78 ml (557 mg, 5.5 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF werden bei -78 °C 2.0 ml (5.0 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist gibt man diese zu 376 mg des nach AAV1 hergestellten Harzes (entsprechend 0.41 mmol Keton, **135**), das zuvor zweimal mit trockenem THF 15 min gequollen und gewaschen wurde. Es wird 30 min bei Rt geschüttelt und anschließend wird auf 0 °C gekühlt. Es werden 0.66 ml (8.0 mmol) Furan-2-carbaldehyd zugegeben, woraufhin 30 min bei 0 °C und 2 h bei Rt geschüttelt wird. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und es wird gemäß AAV 3 von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 81 mg, 0.30 mmol, 72 %

R_f-Wert: 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$ (c = 1.20, CHCl₃)

IR (direkt nach Beladung des Harzes): cm⁻¹ 494, 514, 550, 690, 708, 797, 904, 1030, 1179, 1245, 1372, 1454, 1495, 1602, 1651, 1740.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 3H), 1.28-1.67 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.07-2.23 (m, 1H), 2.64-2.93 (m, 3H), 3.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.41-6.48 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 11.7, 21.3, 26.0, 26.8, 28.1, 31.0, 42.7, 85.3, 112.4, 112.7, 131.7, 132.6, 142.6, 145.3, 151.5, 164.6 187.0.

GCMS, m/z (rel Int. %): 272 (41) [M⁺], 257 (16), 239 (21), 201 (100), 187 (12), 173 (10), 158 (11), 141 (14), 128 (17), 115 (19), 81 (9), 65 (11) 55 (11).

HRMS (FAB): ber. für C₁₇H₂₀O₃: 272.1412, gef.: 273.1472 [M+H]⁺.

Darstellung von (3*E*,4*aS*,5*S*)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (151)

Zu einer Lösung von 0.78 ml (557 mg, 5.5 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF werden bei -78 °C 2.0 ml (5.0 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan gegeben. Nachdem die Lösung auf Rt erwärmt ist gibt man diese zu 376 mg des nach AAV1 hergestellten Harzes (entsprechend 0.41 mmol Keton, **135**), das zuvor zweimal mit trockenem THF 15 min gequollen und gewaschen wurde. Es wird 30 min bei Rt geschüttelt und anschließend wird auf 0 °C gekühlt. Es werden 1.86 g (8.0 mmol) 4-Iodbenzaldehyd zugegeben, woraufhin 30 min bei 0 °C und 2 h bei Rt geschüttelt wird. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und es wird gemäß AAV 3 von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 125 mg, 0.31 mmol, 75 %

R_f-Wert: 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +68^\circ$ (c = 1.14, CHCl₃)

E/Z-Verhältnis: $\geq 16:1$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (s, 3H), 1.27-1.68 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.04-2.25 (m, 1H), 2.61-2.91 (m, 3H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.29 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 11.6, 21.0, 25.2, 26.8, 28.2, 31.3, 42.4, 85.6, 93.1, 127.8 (2C), 131.3, 134.7, 135.9 (2C), 136.1, 137.4, 147.2, 196.3.

GCMS, m/z (rel Int. %): 408 (26) [M^+], 390 (10), 375 (14), 337 (100), 263 (11), 217 (14), 195 (13), 165 (14), 115 (11), 91 (9), 77 (9), 32 (41).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2$: 408.0586, gef.: 408.0599 [M^+].

Darstellung von (1*S*,7*E*,8*aS*)-7-Benzyliden-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethyl-6-methylnaphthalen-1-ol (293)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 2 mit 0.10 ml (0.73 mmol) Diisopropylamin, 0.27 ml (0.66 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan und 0.107 ml (1.06 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd umgesetzt. Anschließend wird das Harz gemäß AAV 8 mit 196 mg (0.55 mmol) Methyl-triphenylphosphoniumbromid und 0.28 ml (0.44 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Toluol umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 6.0 mg, 21 μmol , 39 %

$[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (s, 3H), 1.16-2.16 (m, 8H), 1.68 (s, 3H), 2.78 (brs, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.06-7.38 (m, 5H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}$: 280.1827, gef.: 281.1891 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Darstellung von (1*S*,6*Z*,8*aS*)-6-Ethylidene-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1-ol (295)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 8 mit 203 mg (0.55 mmol) Ethyl-triphenylphosphoniumbromid und 0.28 ml (0.44 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Toluol umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt gemäß AAV 3.

Farbloses Öl

Ausbeute: 5.1 mg, 25 μ mol, 46 %

$[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ (c = 1.07, CHCl₃)

E/Z-Verhältnis: 1:2.1

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 3H), 1.11-2.07 (m, 13H), 1.59 (s, 3H), 3.10 (brs, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 5.30-5.38 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 13.9, 14.7, 19.7, 24.9, 25.1, 28.6, 32.2, 40.4, 45.1, 86.7, 124.1, 135.9, 141.4, 152.3.

HRMS (FAB): ber. für C₁₄H₂₂O: 206.1671, gef.: 206.1678 [M]⁺.

Darstellung von (1*S*,8*aS*)-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-Octahydro-5,8*a*-dimethyl-6-methylnaphthalen-1-ol (292)

50 mg (55 μ mol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 8 mit 196 mg (0.55 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid und 0.28 ml (0.44 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Toluol umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt gemäß AAV 3.

Farbloses Öl

Ausbeute: 8.2 mg, 43 μ mol, 78 %

$[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ (c = 1.03, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 3H), 1.12-2.16 (m, 10H), 1.69 (s, 3H), 2.94 (brs, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.30 (s, 1H).

HRMS (FAB): ber. für C₁₃H₂₀O: 192.1514, gef.: 192.1517 [M]⁺.

Darstellung von (1*S*,7*E*,8*aS*)-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-Octahydro-5,8*a*-dimethyl-6-methylen-7-pentylidennaphthalen-1-ol (294)

50 mg (55 μ mol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 2 mit 0.10 ml (0.73 mmol) Diisopropylamin, 0.27 ml (0.66 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan und 0.114 ml (1.06 mmol) Pentanal umgesetzt. Anschließend wird das Harz gemäß AAV 8 mit 195 mg (0.55 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid und 0.28 ml (0.44 mmol) einer

1.6 M Lösung von Butyllithium in Toluol umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 5.3 mg, 20 μmol , 37 %

$[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ ($c = 0.81$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.13-2.16 (m, 14H), 1.69 (s, 3H), 3.01 (brs, 1H), 3.21-3.34 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.39-6.48 (m, 1H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}$: 260.2140, gef.: 260.2140 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (1*S*,6*Z*,8*aS*)-6-Benzyliden-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1-ol (296)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 8 mit 238 mg (0.55 mmol) Benzyltriphenylphosphoniumbromid und 0.28 ml (0.44 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Toluol umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt gemäß AAV 3.

Farbloses Öl

Ausbeute: 4.1 mg, 15 μmol , 28 %

$[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

E/Z-Verhältnis: 1.4:1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (s, 3H), 1.12-2.16 (m, 10H), 1.69 (s, 3H), 2.41 (brs, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.07-7.40 (m, 5H).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}$: 268.1827, gef.: 269.1922 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (1*S*,6*Z*,8*aS*)-6-Hexyliden-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1-ol (297)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 8 mit 235 mg (0.55 mmol) Hexyltriphenylphosphoniumbromid und 0.28 ml (0.44 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Toluol umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger erfolgt gemäß AAV 3.

Farbloses Öl

Ausbeute: 11.0 mg, 42 μmol , 76 %

$$[\alpha]_D^{20} = +34^\circ (c = 1.22, \text{CHCl}_3)$$

E/Z-Verhältnis: 1:1.9

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.12-2.33 (m, 18H), 1.69 (s, 3H), 2.66 (brs, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.9, 22.6, 24.8, 26.2, 26.7, 26.5, 27.7, 28.9, 29.9, 32.3, 39.2, 42.1, 85.4, 117.1, 118.9, 124.7, 134.0.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$: 262.2297, gef.: 262.2292 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (3E,4aS,5S)-3-[4-(2-Phenylethynyl)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (213)

30 mg polymergebundenen (3E,4aS,5S)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**151**) werden unter Argon mit 13.2 mg (69 μmol) CuI, 24.3 mg (35 μmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1.5 ml DMF, 0.40 ml (0.95 mmol) Diisopropylethylamin und 72 μl (0.64 mmol) Phenylacetylen versetzt. Anschließend wird bei 90 °C über Nacht geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF : $\text{H}_2\text{O} = 2:1$ (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und es wird gemäß AAV 3 von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 7.7 mg, 20 μmol , 61 %

R_f -Wert: 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +98^\circ (c = 1.08, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.24-2.11 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 4H), 7.53-7.62 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 12.1, 19.8, 23.7, 26.9, 28.1, 31.4, 40.9, 85.3, 90.1, 90.3, 125.4 (2C), 128.6 (2C), 129.7 (2C), 131.2, 131.8 (2C), 132.4, 132.8, 133.7, 135.1, 136.9, 138.0, 162.8, 188.4.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 382.1933, gef.: 382.1916 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (3E,4aS,5S)-3-(4-Phenylbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (256)

30 mg polymergebundenes (3E,4aS,5S)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**151**) werden gemäß AAV 11 unter Argon in 2 ml THF 15 min gequollen. Anschließend werden 7 mg (66 μmol) tr. Na_2CO_3 , 11 mg (16 μmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 8 mg (66 μmol) Phenylboronsäure zugegeben. Die Suspension wird bei 60 °C über Nacht geschüttelt, das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF : H_2O = 2:1 (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und es wird gemäß AAV 3 von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 7.7 mg, 21.5 μmol , 65 %

R_f -Wert: 0.19 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ (c = 1.02, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.23-2.14 (m, 8H), 1.95 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15-7.54 (m, 10H).

Darstellung von (3E,4aS,5S)-3-(4-Styrylbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (254)

30 mg polymergebundenes (3E,4aS,5S)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**151**) werden gemäß AAV 10 unter Argon in 2 ml DMF gequollen. Anschließend werden 17 μl (0.165 mmol) Styrol, ca. 1 mg (4.5 μmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 17.3 mg (66 μmol) PPh_3 und 3.8 mg (33 μmol) Tetramethylethylendiamin zugegeben. Die Suspension wird bei 70 °C über Nacht geschüttelt, das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF : H_2O = 2:1 (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und es wird gemäß AAV 3 von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 9.1 mg, 24 μmol , 72 %

R_f -Wert: 0.14 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +60^\circ (c = 1.05, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (s, 3H), 1.27-1.68 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.04-2.83 (m, 4H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.22-7.45 (m, 10 H).

Darstellung von (3E,4aS,5S)-3-{4-[(E)-Hex-1-enyl]benzyliden}-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (255)

30 mg polymergebundenes (3E,4aS,5S)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**151**) werden gemäß AAV 10 unter Argon in 2 ml DMF gequollen. Anschließend werden 14 μl (0.165 mmol) 1-Hexen, ca. 1 mg (4.5 μmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 17.3 mg (66 μmol) PPh_3 und 3.8 mg (33 μmol) Tetramethylethyldiamin zugegeben. Die Suspension wird bei 70 °C über Nacht geschüttelt, das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF : $\text{H}_2\text{O} = 2:1$, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und es wird gemäß AAV 3 von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 3.4 mg, 9.3 μmol , 28 %

R_f -Wert: 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$$[\alpha]_D^{20} = +54^\circ (c = 1.01, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.25-1.67 (m, 8H), 1.89 (s, 3H), 1.94-2.74 (m, 6H), 3.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 5 H).

Darstellung von (3E,4aS,5S)-3-[4-(Phenylamino)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (310)

50 mg polymergebundenes (3E,4aS,5S)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on (**151**) werden unter Argon mit 38 mg (0.20 mmol) CsOAc , 16 mg (83 μmol) CuI und 3 ml DMF versetzt. Anschließend werden 15 μl (0.17 mmol) Phenylamin (Anilin) zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 90 °C geschüttelt (tief blaue Lösung). Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das

Harz je dreimal mit Toluol, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und es wird gemäß AAV 3 von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 1.6 mg, 4.3 μ mol, 8 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (s, 3H), 1.26-1.74 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 2.07-2.71 (m, 4H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.37-6.51 (m, 4H), 6.69 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.99-7.09 (m, 4H), 7.31 (s, 1H).

Darstellung von (1*S*,8*aS*)-6-(Butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1-ol (300)

30 mg des getrockneten Harzes (**135**) werden unter Argon mit 1.5 ml Toluol, 50 μ l (50 μ mol) einer 1.0 M Lösung von Titan(IV)-chlorid in Toluol und 12 μ l (120 μ mol) Butylamin versetzt. Anschließend wird über Nacht bei 90 °C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit Toluol, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und mit 2 ml THF und 4.0 mg (61 μ mol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Es wird über Nacht bei Rt gerührt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet und es wird gemäß AAV 3 von der festen Phase abgespalten und aufgereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 7.4 mg, 0.29 mmol, 89 %

R_f -Wert: 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +91^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.06-2.10 (m, 14H), 1.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.71-3.10 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 11.5, 13.6, 16.6, 20.3, 23.9, 25.6, 27.3, 28.3, 29.9, 33.7, 41.3, 44.1, 58.7, 78.6, 130.2, 145.8.

GCMS, m/z (rel Int. %): 251 (16) [M^+], 236 (100), 208 (17), 192 (8), 179 (7), 161 (10), 107 (8), 91 (10), 79 (6), 57 (10), 41 (9).

HRMS (FAB): ber. für C₁₆H₂₉NO: 251.2249, gef.: 251.2258 [M]⁺.

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (527)

131 mg (144 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 262 mg (1.14 mmol) 1-(Brommethyl)-2-nitrobenzol (**275**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 31.4 mg, 91 μmol, 63 %

$[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (c = 1.07, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.22-1.34 (m, 4H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.98 (ddd, *J* = 13.3, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 17.4, 5.9, 2.6 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 18.6, 12.0, 7.2 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.84 (brs, 1H), 3.05 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 3.32 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.42 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 6.21 (s, 2H), 6.30 (s, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 11.9, 15.7, 23.4, 23.7, 29.6, 30.8, 33.1, 36.3, 41.9, 42.7, 46.7, 55.8, 56.6, 79.7, 97.8, 101.6, 110.7, 134.7, 158.5, 160.3, 217.4.

HRMS (FAB): ber. für C₂₁H₃₀O₄: 346.2144, gef.: 346.2144 [M]⁺.

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-1-Allyl-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (528)

117 mg (129 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 87 μl (1.03 mmol) Allylbromid (**266**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 18.6 mg, 79 μmol, 61 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.28-1.89 (m, 9 H), 2.02-2.49 (m, 5H), 3.12-3.17 (m, 1H), 4.94-5.09 (m, 2H), 5.68-5.74 (m, 1H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-1-(3-phenylpropyl)naphthalen-2(1*H*)-on (529)

129 mg (142 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 0.17 ml (1.13 mmol) 1-(3-Brompropyl)benzol (**267**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 28.5 mg, 91 μmol , 64 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.27-1.94 (m, 13H), 2.02-2.68 (m, 5H), 3.12-3.17 (m, 1H), 7.04-7.28 (m, 5H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-1-Butyl-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (530)

99 mg (109 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 93 μl (0.87 mmol) 1-Bromobutan (**269**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 18.1 mg, 72 μmol , 66 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.20-1.95 (m, 15H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.74 (brs, 1H), 3.13-3.17 (m, 1H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-1-(3-Iodbenzyl)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (531)

124 mg (137 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 320 mg (1.08 mmol) 1-(Brommethyl)-3-iodbenzol (**260**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 37.8 mg, 92 μmol , 67 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.26-1.91 (m, 9H), 2.13-2.30 (m, 2H), 2.60-2.93 (m, 3H), 3.13-3.17 (m, 1H), 6.94-7.68 (m, 4H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-1-(2-Nitrobenzyl)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (532)

113 mg (125 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 211 mg (0.98 mmol) 1-(Brommethyl)-2-nitrobenzol (**270**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 21.1 mg, 64 μmol , 51 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.25-1.92 (m, 9H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.61-2.95 (m, 3H), 3.12-3.17 (m, 1H), 7.29-7.70 (m, 3H), 8.10-8.19 (m, 1H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1-isobutyl-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (533)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 60 mg (0.44 mmol) 1-Brom-2-methylpropan (**265**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 9.3 mg, 37 μmol , 67 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.24-1.90 (m, 12H), 2.11-2.29 (m, 2H), 2.51 (brs, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-1-[(*R*)-3,7-dimethyloct-6-enyl]naphthalen-2(1*H*)-on (534)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 96 mg (0.44 mmol) (*R*)-8-Brom-2,6-dimethyloct-2-en [(+)-Citronellylbromid, **268**] umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Braunes Öl

Ausbeute: 9.0 mg, 27 μmol , 61 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.21-1.91 (m, 24H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.60 (brs, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-1-(4-Brombenzyl)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (535)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 116 mg (0.44 mmol) 1-Brom-4-(brommethyl)benzol (**271**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 11.2 mg, 31 μmol , 56 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.23-1.90 (m, 9H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.94 (brs, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H),

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-1-[(*Z*)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl]naphthalen-2(1*H*)-on (536)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 95 mg (0.44 mmol) (*Z*)-1-Brom-3,7-dimethylocta-2,6-dien (**273**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Braunes Öl

Ausbeute: 11.0 mg, 33 μ mol, 60 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.26-1.91 (m, 18H), 1.96-2.39 (m, 8H), 2.74 (brs, 1H), 3.10-3.16 (m, 1H), 5.15-5.26 (m, 2H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-1-(2-Iodbenzyl)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (537)

50 mg (55 μ mol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 130 mg (0.44 mmol) 1-(Brommethyl)-2-iodbenzol (**538**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 9.3 mg, 23 μ mol, 41 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.25-1.92 (m, 9H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.54 (brs, 1H), 2.64-2.69 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 1H), 6.94-7.68 (m, 4H).

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-1-(pentafluorbenzyl)naphthalen-2(1*H*)-on (539)

50 mg (55 μ mol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1*H*)-on (**150**) werden gemäß AAV 7 mit 114 mg (0.44 mmol) 1-(Brommethyl)-2,3,4,5,6-pentafluorbenzol (**274**) umgesetzt. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Grünes Öl

Ausbeute: 18.4 mg, 49 μ mol, 89 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.24-1.91 (m, 9H), 2.12-2.29 (m, 2H), 2.52-2.94 (m, 2H), 3.13-3.21 (m, 1H).

Darstellung von (1*S*,7*E*,8*aS*)-7-(4-Iodbenzyliden)-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1,6-diol (282)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 2 mit 0.10 ml (0.73 mmol) Diisopropylamin, 0.27 ml (0.66 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan und 246 mg (1.06 mmol) 4-Iodbenzaldehyd umgesetzt. Anschließend wird das Harz mit 3 ml abs. THF geschüttelt, auf -20 °C gekühlt und es werden 0.28 ml (0.28 mmol) einer 1.0 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugegeben. Daraufhin wird 1 h bei Rt geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 2.7 mg, 6.5 μmol , 12 %

$[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (c = 1.02, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (s, 3H), 1.20-2.09 (m, 8H), 1.79 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 11.3, 19.5, 23.1, 28.6, 29.2, 31.0, 41.5, 80.1, 85.9, 93.9, 123.4, 128.1 (2C), 129.7, 134.8, 137.4 (2C), 138.4, 144.2.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{IO}_2$: 410.0743, gef.: 410.0711 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (1*S*,8*aS*)-6-Ethyl-1,2,3,4,8,8*a*-hexahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1-ol (311)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden mit 3 ml abs. THF geschüttelt und bei -20 °C werden 0.3 ml (0.3 mmol) einer 1.0 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF zugegeben. Es wird 2 h bei -20 °C und 1 h bei Rt geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Farbloses Öl

Ausbeute: 5.6 mg, 27 μmol , 49 %,

$[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ (c = 1.01, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.34-1.74 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.92-2.41 (m, 6H), 3.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.57-5.59 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 12.3, 14.8, 19.2, 23.4, 24.9, 27.1, 31.9, 32.6, 44.9, 85.4, 124.6, 136.4, 137.6, 150.7.

GCMS, m/z (rel Int. %): 206 (22) [M^+], 188 (20), 173 (23), 159 (37), 145 (10), 131 (18), 117 (12), 105 (10), 91 (8), 40(25), 32 (100).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$: 206.1671, gef.: 206.1696 [M] $^+$.

Darstellung von (1*S*,7*E*,8*aS*)-7-(4-Iodbenzyliden)-6-ethyliden-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1-ol (314)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 2 mit 0.10 ml (0.73 mmol) Diisopropylamin, 0.27 ml (0.66 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan und 246 mg (1.06 mmol) 4-Iodbenzaldehyd umgesetzt. Anschließend wird das Harz mit 3 ml abs. THF geschüttelt und es werden bei -20°C 0.3 ml (0.3 mmol) einer 1.0 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF zugegeben. Es wird 2 h bei -20°C und 1 h bei Rt geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Farbloses Öl

Ausbeute: 8.8 mg, 21 μmol , 39 %

$[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (c = 1.13, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (s, 3H), 1.22-2.10 (m, 11H), 1.79 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.69 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 13.3, 15.2, 19.5, 23.7, 28.9, 31.7, 34.8, 41.9, 85.1, 93.5, 120.4, 123.6, 128.3 (2C), 133.4, 134.6, 137.1 (2C), 139.8, 143.5, 151.2.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IO}$: 420.0950, gef.: 421.1017 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Darstellung von (1*S*,7*E*,8*aS*)-6-Ethyliden-7-[(furan-3-yl)methylen]-1,2,3,4,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1-ol (313)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 2 mit 0.10 ml (0.73 mmol) Diisopropylamin, 0.27 ml (0.66 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan und 133 μl (1.06 mmol) Furan-3-carbaldehyd umgesetzt. Anschließend wird das Harz mit 3 ml abs. THF geschüttelt und es werden bei -20 °C 0.3 ml (0.3 mmol) einer 1.0 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF zugegeben. Es wird 2 h bei -20 °C und 1 h bei Rt geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 6.7 mg, 24 μmol , 43 %

$[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ (c = 0.91, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (s, 3H), 1.28-1.66 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.76-2.10 (m, 4H), 3.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.66 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H).

Darstellung von (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-3-[1-(4-iodphenyl)propyl]-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (316)

50 mg (55 μmol) polymergebundenes (4*aS*,5*S*)-4,4*a*,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4*a*-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 2 mit 0.10 ml (0.73 mmol) Diisopropylamin, 0.27 ml (0.66 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan und 246 mg (1.06 mmol) 4-Iodbenzaldehyd umgesetzt. Anschließend wird das Harz mit 3 ml abs. THF geschüttelt und es werden bei Rt 4.2 mg (20 μmol) CuI und 0.10 ml (0.76 mmol) DMPU zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf -20 °C abgekühlt und es werden binnen 30 min 0.25 ml (0.25 mmol) einer 1.0 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF zugegeben. Es wird 2 h bei -20 °C und 1 h bei 0 °C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, MeOH : Wasser = 5:1 (v/v), THF : MeOH = 1:1 (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und

Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Farbloses Öl

Ausbeute: 6.1 mg, 14 μ mol, 26 %

$[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$ (c = 0.54, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.32-2.14 (m, 10H), 1.81 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 12.8, 13.1, 19.0, 22.6, 27.0, 27.8, 28.3, 31.8, 43.8, 49.6, 54.1, 85.6, 91.8, 129.4 (2C), 130.0, 137.7 (2C), 138.9, 161.4, 198.3.

HRMS (FAB): ber. für C₂₁H₂₇IO₂: 438.1056, gef.: 439.1118 [M+H]⁺.

Darstellung von (4a*S*,5*S*)-3-[1-(Furan-3-yl)propyl]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (315)

50 mg (55 μ mol) polymergebundenes (4a*S*,5*S*)-4,4a,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3*H*)-on (**135**) werden gemäß AAV 2 mit 0.10 ml (0.73 mmol) Diisopropylamin, 0.27 ml (0.66 mmol) einer 2.5 M Lösung von Butyllithium in Hexan und 133 μ l (1.06 mmol) Furan-3-carbaldehyd umgesetzt. Anschließend wird das Harz mit 3 ml abs. THF geschüttelt und es werden bei Rt 4.2 mg (20 μ mol) CuI und 0.10 ml (0.76 mmol) DMPU zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf -20 °C abgekühlt und es werden binnen 30 min 0.25 ml (0.25 mmol) einer 1.0 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF zugegeben. Es wird 2 h bei -20 °C und 1 h bei 0 °C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird abfiltriert und das Harz je dreimal mit THF, MeOH : Wasser = 5:1 (v/v), THF : MeOH = 1:1 (v/v), Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v), MeOH, Dichlormethan : MeOH = 1:1 (v/v) und Dichlormethan gewaschen. Schließlich wird das Harz im Vakuum getrocknet. Die Abspaltung vom polymeren Träger und die Aufreinigung erfolgen gemäß AAV 3.

Gelbes Öl

Ausbeute: 3.8 mg, 13 μ mol, 23 %

$[\alpha]_D^{20} = +81^\circ$ (c = 1.17, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.32-2.14 (m, 10H), 1.74 (s, 3H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 5.94-6.00 (m, 1H), 6.18-6.24 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H).

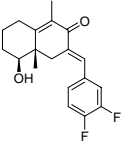
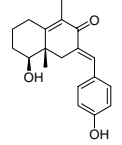
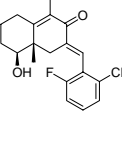
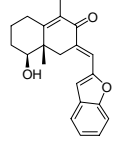
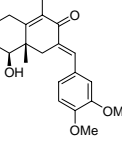
6.2.4 Kombinatorische Festphasensynthese (Versuche zu Kapitel 4.1.4)

6.2.4.1 Gezielte Synthese einzelner Verbindungen

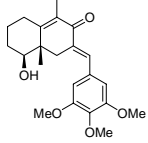
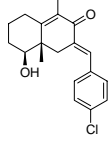
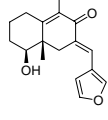
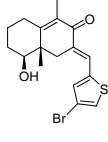
Allgemein: Ansätze mit je 55 mg Harz, Beladung: 1.1 mmol/g, entsprechend 60 μ mol Dekalin

AAV: Die Allgemeinen Arbeitsvorschriften befinden sich in Kapitel 6.2.3

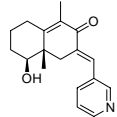
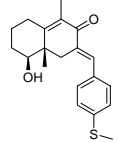
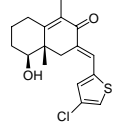
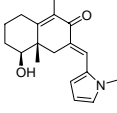
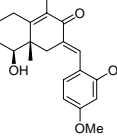
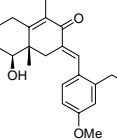
Präparative HPLC: Flussrate: 27 ml/min; CH₃CN/H₂O/TFA: 10/90/0.1 (0 min), auf 30/70/0.1 (2 min), auf 60/40/0.1 (15 min), auf 80/20/0.1 (25 min), auf 100/0/0.1 (26 min).

Nr.	Name	Struktur	A A V	Analytik
386	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3,4-Difluorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.7 mg (43 μ mol), 78 % HPLC-MS: R _t = 2.33 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₀ F ₂ O ₂ : 318.14 gef.: 318.15.
569	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Hydroxybenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 9, 3	Ausbeute: 6.9 mg (23 μ mol), 42 % HPLC-MS: R _t = 3.05 min Reinheit: 86 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₂ O ₃ : 298.16, gef.: 298.17.
570	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Chlor-6-fluorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.0 mg (39 μ mol), 71 % HPLC-MS: R _t = 2.40 min Reinheit: 88 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₀ ClFO ₂ : 334.11, gef.: 334.13.
392	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[(Benzofuran-2-yl)methylen]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.0 mg (37 μ mol), 68 % HPLC-MS: R _t = 3.09 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für C ₂₁ H ₂₂ O ₃ : 322.16, gef.: 322.15.
571	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3,4-Dimethoxybenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.0 mg (35 μ mol), 64 % HPLC-MS: R _t = 2.94 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für C ₂₁ H ₂₆ O ₄ : 342.18, gef.: 342.19.

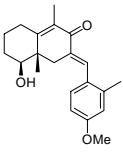
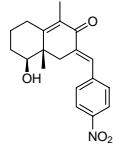
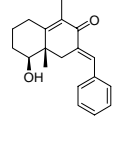
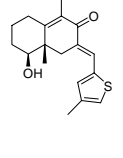
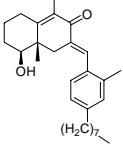
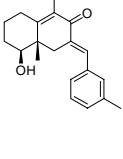
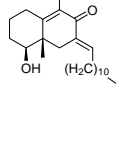
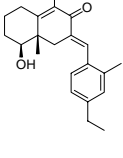
6. Experimenteller Teil

<p>572</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4,5-Trimethoxybenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 10.8 mg (29 μmol), 53 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.01$ min 3 Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{22}H_{28}O_5$: 372.19, gef.: 372.20.</p>
<p>573</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Chlorobenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 12.0 mg (38 μmol), 69 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.18$ min 3 Reinheit: 95 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}ClO_2$: 316.12, gef.: 316.10.</p>
<p>352</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(Furan-3-yl)methylen]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 10.7 mg (40 μmol), 72 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.87$ min 3 Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{17}H_{20}O_3$: 272.14, gef.: 272.13. $[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$ ($c = 1.11$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (s, 3H), 1.26-1.67 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.06-2.22 (m, 1H), 2.62-2.93 (m, 3H), 3.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.6, 21.2, 24.0, 26.5, 28.0, 31.4, 42.4, 85.3, 108.4, 122.7, 131.7, 134.5, 142.7, 145.3, 145.5, 164.7 187.1. GCMS, m/z (rel Int. %): 272 (32) [M^+], 257 (12), 239 (28), 201 (100), 187 (23), 173 (27), 158 (11), 128 (18), 115 (13), 65 (33) 55 (42). HRMS (FAB): ber. für $C_{17}H_{20}O_3$: 272.1412, gef.: 272.1392 [M]$^+$.</p>
<p>354</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(4-Bromthiophen-2-yl)methylen]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 13.0 mg (39 μmol), 66 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.14$ min 3 Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{17}H_{19}BrO_2S$: 366.03, gef.: 366.03 GCMS, m/z (rel Int. %): 368 (26) [M^+], 366 (25) [M^+], 297 (100), 295 (97), 269 (10), 215 (12), 185 (10), 175 (13), 121 (12), 91 (9), 77 (11), 57 (10), 43 (9).</p>

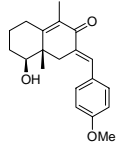
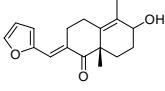
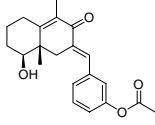
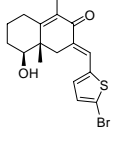
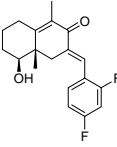
6. Experimenteller Teil

393	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-[(pyridin-3-yl)methylen]naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 6.1 mg (21 μ mol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{18}H_{21}NO_2$: 283.16, gef.: 284.16.
394	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Methylthio)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.4 mg (35 μ mol), 63 % HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O_2S$: 328.15, gef.: 328.16.
358	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[(4-Chlorthiophen-2-yl)methylen]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.6 mg (30 μ mol), 54 % HPLC-MS: $R_t = 3.03$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{17}H_{19}ClO_2S$: 322.08, gef.: 322.06.
574	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-[(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl)methylen]naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 7.5 mg (26 μ mol), 48 % HPLC-MS: $R_t = 2.81$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{18}H_{23}NO_2$: 285.17, gef.: 285.15.
396	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Hydroxy-4-methoxybenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 9, 3	Ausbeute: 6.1 mg (19 μ mol), 34 % HPLC-MS: $R_t = 3.24$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O_4$: 328.17, gef.: 328.18. $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ (c = 1.08, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (s, 3H), 1.26-2.09 (m, 8H), 1.92 (s, 3H), 2.59 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.51-6.61 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 12.1, 20.8, 23.0, 26.0, 28.4, 31.3, 42.7, 56.6, 85.2, 102.8, 111.9, 112.5, 127.8, 131.7, 140.2, 145.5, 154.2, 156.5, 166.2, 191.0. HRMS (FAB): ber. für $C_{20}H_{24}O_4$: 328,1675, gef.: 329.1769[M+H] ⁺ .
397	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Ethyl-4-methoxybenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.0 mg (26 μ mol), 48 % HPLC-MS: $R_t = 2.64$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{22}H_{28}O_3$: 340.20, gef.: 340.21.

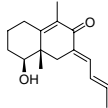
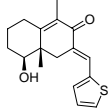
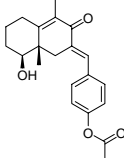
6. Experimenteller Teil

360	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Methoxy-2-methylbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.5 mg (35 μ mol), 64 % HPLC-MS: $R_t = 2.60$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{21}H_{26}O_3$: 326.19, gef.: 326.22.
575	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Nitrobenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.6 mg (32 μ mol), 59 % HPLC-MS: $R_t = 2.75$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}NO_4$: 327.15, gef.: 327.13.
388	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-Benzyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.8 mg (39 μ mol), 70 % HPLC-MS: $R_t = 2.01$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}O_2$: 282.16, gef.: 286.16.
356	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-[(4-methylthiophen-2-yl)methylen]naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.6 mg (35 μ mol), 64 % HPLC-MS: $R_t = 2.68$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{18}H_{22}O_2S$: 302.13, gef.: 302.13.
576	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Methyl-4-octylbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.8 mg (26 μ mol), 48 % HPLC-MS: $R_t = 2.31$ min Reinheit: 95 % Masse: ber. für $C_{28}H_{40}O_2$: 408.30, gef.: 408.32.
577	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Methylbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.3 mg (35 μ mol), 63 % HPLC-MS: $R_t = 2.17$ min Reinheit: 98 % Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O_2$: 296.18, gef.: 296.17.
390	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-Dodecyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 8.1 mg (23 μ mol), 41 % HPLC-MS: $R_t = 2.34$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{24}H_{40}O_2$: 360.30, gef.: 360.32.
389	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Ethyl-2-methylbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.0 mg (34 μ mol), 62 % HPLC-MS: $R_t = 2.40$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{22}H_{28}O_2$: 324.21, gef.: 324.19.

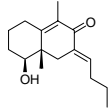
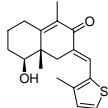
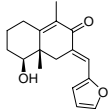
6. Experimenteller Teil

395	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Methoxybenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.8 mg (38 μ mol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O_3$: 312.17, gef.: 312.18.
341	(2 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-2-[(Furan-2-yl)methylen]-3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-one		1, 2, 3	Ausbeute: 10.2 mg (37 μ mol), 68 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{17}H_{20}O_3$: 272.14, gef.: 272.13.
398	3-{(1 <i>E</i>)-[(4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i>)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-Hexahydro-4-hydroxy-4 <i>a</i> ,8-dimethyl-7-oxonaphthalen-6(7 <i>H</i>)-yliden]methyl}phenylacetat		1, 2, 3	Ausbeute: 7.7 mg (23 μ mol), 41 % HPLC-MS: $R_t = 3.14$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{21}H_{24}O_4$: 340.17, gef.: 340.17.
355	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[(5-Bromthiophen-2-yl)methylen]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.5 mg (31 μ mol), 57 % HPLC-MS: $R_t = 2.89$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{17}H_{19}BrO_2S$: 366.03, gef.: 366.03. $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ ($c = 1.02$, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.26-2.08 (m, 8H), 1.91 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.21-7.54 (m, 3H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.7, 20.4, 23.1, 26.4, 28.3, 31.2, 42.5, 85.3, 116.5, 127.4, 131.8, 132.3, 140.2, 141.8, 145.7, 151.9, 189.0. HRMS (FAB): ber. für $C_{17}H_{19}BrO_2S$: 366.0289 und 368.0269, gef.: 366.0289 und 368.0269 $[M]^+$. GCMS , m/z (rel Int. %): 368 (26) $[M]^+$, 366 (25) $[M]^+$, 297 (100), 295 (97), 269 (10), 215 (12), 185 (10), 175 (13), 121 (12), 91 (9), 77 (11), 57 (10), 43 (9).
578	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,4-Difluorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.1 mg (38 μ mol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{20}F_2O_2$: 318.14, gef.: 318.13.

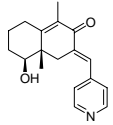
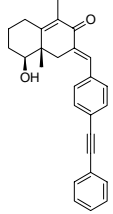
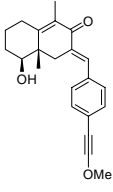
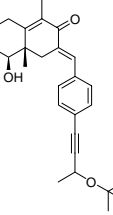
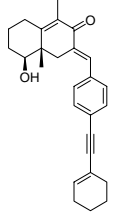
6. Experimenteller Teil

<p>348</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(<i>E</i>)-But-2-enyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.6 mg (39 μmol), 71 % HPLC-MS: $R_t = 2.04$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{16}H_{22}O_2$: 246.16, gef.: 246.18.</p>
<p>579</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethyl-3-[(thiophen-2-yl)methylen]naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.3 mg (32 μmol), 59 % HPLC-MS: $R_t = 2.51$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{17}H_{20}O_2S$: 288.12, gef.: 288.11.</p>
<p>399</p>	<p>4-{(1<i>E</i>)-[(4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-1,2,3,4,4<i>a</i>,5-Hexahydro-4-hydroxy-4<i>a</i>,8-dimethyl-7-oxonaphthalen-6(7<i>H</i>)-yliden]methyl}phenylacetat</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 4.9 mg (14 μmol), 26 % HPLC-MS: $R_t = 2.99$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{21}H_{24}O_4$: 340.17, gef.: 340.17. $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ (c = 1.04, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.14-2.12 (m, 8H), 1.97 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.7, 20.7, 21.0, 25.2, 26.9, 28.1, 31.3, 42.0, 85.5, 122.8 (2C), 128.9 (2C), 131.7, 132.8, 139.1, 142.4, 151.5, 154.2, 172.6, 189.3. GCMS, m/z (rel Int. %): 340 (16) [M^+], 325 (12), 281 (21), 267 (11), 206 (24), 148 (17), 59 (15), 41 (9), 27 (100). HRMS (FAB): ber. für $C_{21}H_{24}O_4$: 340.1675, gef.: 341.1762 [$M+H$]$^+$.</p>

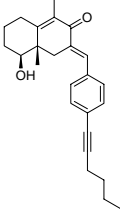
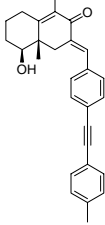
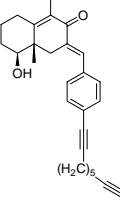
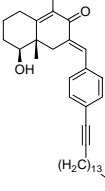
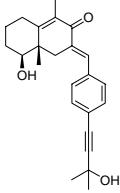
6. Experimenteller Teil

<p>349</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-Butyliden-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 9.3 mg (37 μmol), 68 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.10$ min 3 Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{16}H_{24}O_2$: 248.18, gef.: 248.19. $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ ($c = 1.07$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11-2.19 (m, 12H), 1.77 (s, 3H), 3.24-3.29 (m, 1H), 6.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 12.3, 14.1, 20.9, 23.0, 23.8, 27.0, 28.3, 29.4, 31.9, 41.4, 85.4, 129.1, 137.8, 152.7, 166.5, 187.4. HRMS (FAB): ber. für $C_{16}H_{24}O_2$: 248.1776, gef.: 248.1789.</p>
<p>580</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethyl-3-[(3-methylthiophen-2-yl)methylen]naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 9.3 mg (31 μmol), 56 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.81$ min 3 Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{18}H_{22}O_2S$: 302.13, gef.: 302.13.</p>
<p>353</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(Furan-2-yl)methylen]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 10.3 mg (38 μmol), 69 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.86$ min 3 Reinheit: 99 % Masse: ber. für $C_{17}H_{20}O_3$: 272.14, gef.: 272.15. $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (s, 3H), 1.28-1.67 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.07-2.23 (m, 1H), 2.64-2.93 (m, 3H), 3.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.41-6.48 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.7, 21.3, 26.0, 26.8, 28.1, 31.0, 42.7, 85.3, 112.4, 112.7, 131.7, 132.6, 142.6, 145.3, 151.5, 164.6 187.0. GCMS, m/z (rel Int. %): 272 (100) $[M]^+$, 257 (18), 239 (22), 229 (10), 201 (74), 187 (14), 173 (11), 158 (9), 141 (12), 128 (18), 115 (17), 81 (89), 65 (12) 55 (10). HRMS (FAB): ber. für $C_{17}H_{20}O_3$: 272.1412, gef.: 272.1439 $[M]^+$.</p>

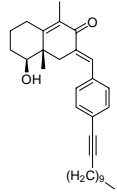
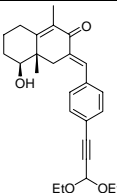
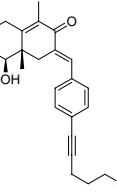
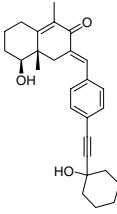
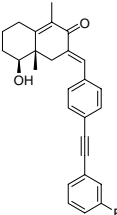
6. Experimenteller Teil

581	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-[(pyridin-4-yl)methylen]naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.0 mg (35 μ mol), 64 % HPLC-MS: $R_t = 2.70$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{18}H_{21}NO_2$: 283.16, gef.: 283.14.
335	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(2-Phenylethynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 12.2 mg (32 μ mol), 58 % HPLC-MS: $R_t = 3.07$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{26}O_2$: 382.19, gef.: 382.20.
582	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(2-Methoxyethynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 8.1 mg (24 μ mol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 2.91$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{22}H_{24}O_3$: 336.17, gef.: 336.18.
362	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3- <i>tert</i> -Butoxybut-1-ynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 6.3 mg (15 μ mol), 28 % HPLC-MS: $R_t = 2.96$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{34}O_3$: 406.25, gef.: 406.28.
583	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(2-Cyclohexylethynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 12.7 mg (33 μ mol), 60 % HPLC-MS: $R_t = 2.71$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{27}H_{30}O_2$: 386.22, gef.: 386.23. $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$ ($c = 1.05$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.26-2.09 (m, 16H), 1.91 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.9, 20.7, 22.6, 23.2, 25.5, 26.0, 26.2, 27.9, 28.4, 31.6, 42.0, 85.4, 88.6, 94.3, 120.9, 121.7, 124.5 (2C), 129.4, 132.7 (2C), 133.6, 134.9, 137.8, 139.6, 161.4, 188.7. HRMS (FAB): ber. für $C_{27}H_{30}O_2$: 386.2246, gef.: 387.2331 $[M+H]^+$.

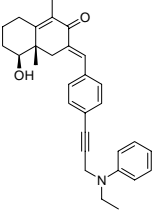
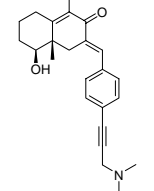
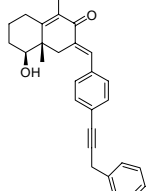
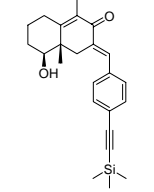
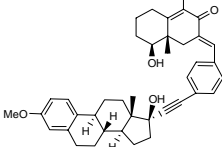
6. Experimenteller Teil

376	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Hex-1- inyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> - dimethyl-naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 12.7 mg (35 μ mol), 64 % HPLC-MS: $R_t = 2.64$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{25}H_{30}O_2$: 362.22, gef.: 362.23.
564	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(2- <i>p</i> -Tolyl- ethinyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> - dimethyl-naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 12.9 mg (32 μ mol), 59 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{28}H_{28}O_2$: 396.21, gef.: 396.19.
374	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Nona-1,8- diinyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> - dimethyl-naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 4.6 mg (12 μ mol), 21 % HPLC-MS: $R_t = 3.07$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{28}H_{32}O_2$: 400.24, gef.: 400.24.
586	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Hexadec-1- inyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> - dimethyl-naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 8.0 mg (16 μ mol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 3.28$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{35}H_{50}O_2$: 502.38, gef.: 502.36.
337	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3-Hydroxy-3- methylbut-1-ynyl)benzyliden]- 4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy- 1,4 <i>a</i> -dimethyl-naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 8.7 mg (24 μ mol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 3.11$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{24}H_{28}O_3$: 364.20, gef.: 364.22.

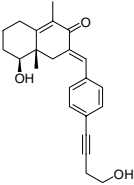
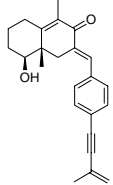
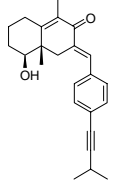
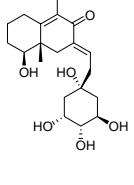
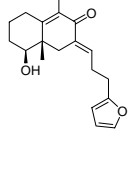
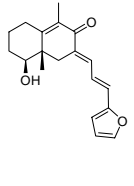
6. Experimenteller Teil

338	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Dodec-1- inyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>- dimethyl-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 11.6 mg (26 μmol), 48 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.04$ min 4, Reinheit: 85 % 3 Masse: ber. für $C_{31}H_{42}O_2$: 446.32, gef.: 446.31. $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (t, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.24 (s, 3H), 1.21-2.16 (m, 26H), 1.97 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.7, 14.0, 18.8, 20.4, 21.9, 22.8, 26.4, 28.0, 28.5, 28.8, 29.2, 29.4, 29.7, 29.8, 31.3, 31.9, 42.3, 75.4, 85.3, 99.2, 121.5, 124.8 (2C), 130.9 (2C), 131.7, 133.8, 139.3, 144.3, 154.2, 189.9. HRMS (FAB): ber. für $C_{31}H_{42}O_2$: 446.3185, gef.: 446.3161 $[M]^+$.</p>
339	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(3,3-Diethoxyprop-1- inyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>- dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 9.9 mg (24 μmol), 44 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min 4, Reinheit: 92 % 3 Masse: ber. für $C_{26}H_{32}O_4$: 408.23, gef.: 408.24.</p>
340	<p>6-{4-[(1<i>E</i>)-[(4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-1,2,3,4,4<i>a</i>,5- Hexahydro-4-hydroxy-4<i>a</i>,8- dimethyl-7-oxonaphthalen-6(7<i>H</i>)- yliden]-methyl]phenyl]hex-5-in- nitril</p>		<p>1, Ausbeute: 8.4 mg (23 μmol), 41 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.98$ min 4, Reinheit: 89 % 3 Masse: ber. für $C_{25}H_{27}NO_2$: 373.20, gef.: 373.20.</p>
587	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-[2-(1-Hydroxy- cyclohexyl)ethinyl]benzyliden]- 4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy- 1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 8.7 mg (21 μmol), 39 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.12$ min 4, Reinheit: 93 % 3 Masse: ber. für $C_{27}H_{32}O_3$: 404.24, gef.: 404.23.</p>
336	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-[2-(3-Fluor- phenyl)ethinyl]benzyliden]- 4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy- 1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 13.4 mg (34 μmol), 61 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.79$ min 4, Reinheit: 91 % 3 Masse: ber. für $C_{27}H_{25}FO_2$: 400.18, gef.: 400.16.</p>

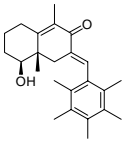
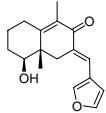
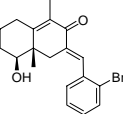
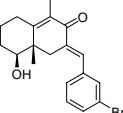
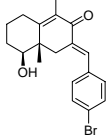
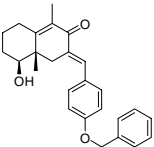
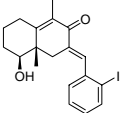
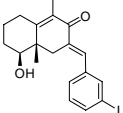
6. Experimenteller Teil

<p>372</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-{4-[3-(<i>N</i>-Ethyl-<i>N</i>-benzylamino)prop-1-ynyl]-benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 10.1 mg (23 μmol), 42 % HPLC-MS: $R_t = 2.98$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{30}H_{33}NO_2$: 439.25, gef.: 439.26.</p>
<p>373</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-{4-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]-benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 8.0 mg (22 μmol), 40 % HPLC-MS: $R_t = 2.86$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{24}H_{29}NO_2$: 363.22, gef.: 363.22.</p>
<p>588</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-{4-(3-Phenylprop-1-ynyl)benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 13.9 mg (35 μmol), 63 % HPLC-MS: $R_t = 2.60$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{28}H_{28}O_2$: 396.21, gef.: 396.20.</p>
<p>589</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-{4-[2-(Trimethylsilyl)ethinyl]benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 6.9 mg (18 μmol), 33 % HPLC-MS: $R_t = 2.92$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{24}H_{30}O_2Si$: 378.20, gef.: 378.20. $[\alpha]_D^{20} = +77^\circ$ (c = 1.03, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05 (9 H) 1.24 (s, 3H), 1.22-2.09 (m, 8H), 1.88 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 0.9 (3C), 11.7, 20.7, 21.0, 26.6, 28.0, 31.4, 42.1, 85.2, 94.7, 108.3, 121.9, 124.8 (2C), 130.6 (2C), 131.4, 133.8, 139.2, 143.1, 151.8, 189.3. HRMS (FAB): ber. für $C_{24}H_{30}O_2Si$: 378.2015, gef.: 378.2031 $[M]^+$.</p>
<p>590</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(17-Ethinyl-östradiol)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 1.9 mg (3.3 μmol), 6 % HPLC-MS: $R_t = 4.22$ min Reinheit: 83 % Masse: ber. für $C_{40}H_{46}O_4$: 590.34, gef.: 590.31.</p>

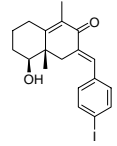
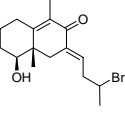
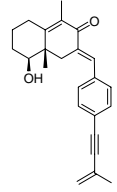
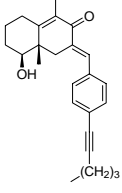
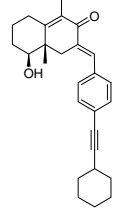
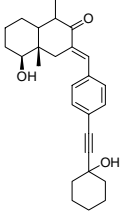
6. Experimenteller Teil

<p>365</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(4-Hydroxybut-1- inyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>- dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 6.9 mg (20 μmol), 36 % HPLC-MS: $R_t = 3.06$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{23}H_{26}O_3$: 350.19, gef.: 350.18.</p>
<p>591</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(3-Methylbut-3-en- 1-ynyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>- dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 12.0 mg (35 μmol), 63 % HPLC-MS: $R_t = 2.71$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{24}H_{26}O_2$: 346.19, gef.: 346.20.</p>
<p>592</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(3-Methylbut-1- inyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>- dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 12.4 mg (36 μmol), 65 % HPLC-MS: $R_t = 2.66$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{24}H_{28}O_2$: 348.21, gef.: 348.23.</p>
<p>593</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro- 5-hydroxy-3-{2-[(1<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)- 1,3,4,5-tetrahydroxycyclohexyl]- ethyliden}-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen- 2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 2.8 mg (7.7 μmol), 14 % HPLC-MS: $R_t = 4.09$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{20}H_{30}O_6$: 366.20, gef.: 366.21.</p>
<p>594</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[3-(Furan-2- yl)propyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>- dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 11.4 mg (38 μmol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 2.91$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{19}H_{24}O_3$: 300.17, gef.: 300.16. $[\alpha]_D^{20} = +59^\circ$ (c = 1.03, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.26-2.10 (m, 8H), 1.91 (s, 3H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.21-6.27 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.6, 21.2, 24.0, 25.7, 27.5, 28.0, 28.6, 31.4, 42.4, 85.3, 106.4, 115.8, 131.7, 135.5, 142.9, 148.3, 149.5, 164.8 187.5. HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{24}O_3$: 300.1725, gef.: 300.1743 $[M]^+$.</p>
<p>595</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(<i>E</i>)-3-(Furan-2- yl)allyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro- 5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen- 2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 10.8 mg (36 μmol), 66 % HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}O_3$: 298.16, gef.: 298.16.</p>

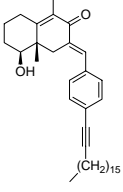
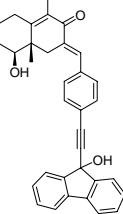
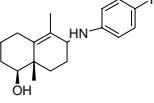
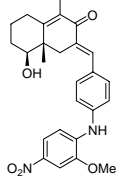
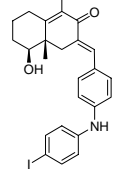
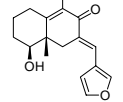
6. Experimenteller Teil

596	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4,5,6-Pentamethylbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 4.3 mg (12 μmol), 22 % HPLC-MS: R _t = 2.91 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für C ₂₄ H ₃₂ O ₂ : 352.24, gef.: 352.23.
597	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[(Furan-3-yl)methylen]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.2 mg (37 μmol), 68 % HPLC-MS: R _t = 2.87 min Reinheit: 96 % Masse: ber. für C ₁₇ H ₂₀ O ₃ : 272.14, gef.: 272.15.
598	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.1 mg (34 μmol), 61 % HPLC-MS: R _t = 2.58 min Reinheit: 93 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₁ BrO ₂ : 360.07, gef.: 360.06.
599	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.1 mg (31 μmol), 56 % HPLC-MS: R _t = 2.64 min Reinheit: 89 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₁ BrO ₂ : 360.07, gef.: 360.06.
384	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.6 mg (32 μmol), 59 % HPLC-MS: R _t = 2.62 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₁ BrO ₂ : 360.07, gef.: 360.09.
600	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Benzyloxy)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.0 mg (23 μmol), 42 % HPLC-MS: R _t = 2.91 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für C ₂₆ H ₂₈ O ₃ : 388.20, gef.: 388.21. GCMS, m/z (rel Int. %): 388 (7) [M ⁺], 297 (64), 281 (100), 225 (10), 207 (12), 195 (10), 165 (13), 131 (32), 107 (10), 91 (88), 77 (11), 65 (10), 43 (9).
606	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Iodbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.6 mg (31 μmol), 56 % HPLC-MS: R _t = 2.90 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₁ IO ₂ : 408.06, gef.: 408.05.
139	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Iodbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.2 mg (40 μmol), 72 % HPLC-MS: R _t = 2.98 min Reinheit: 88 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₁ IO ₂ : 408.06, gef.: 408.08.

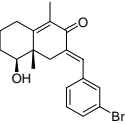
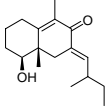
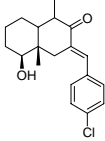
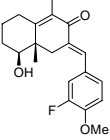
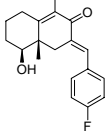
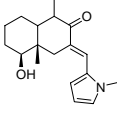
6. Experimenteller Teil

<p>385</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 15.7 mg (39 μmol), 70 % HPLC-MS: $R_t = 3.00$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}IO_2$: 408.06, gef.: 408.06.</p>
<p>607</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(3-Brombutyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 11.3 mg (35 μmol), 63 % HPLC-MS: $R_t = 2.66$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{16}H_{23}BrO_2$: 326.09, gef.: 326.08. $[\alpha]_D^{20} = +98^\circ$ ($c = 1.06$, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.13-2.09 (m, 11H), 1.93 (s, 3H), 2.27-2.59 (m, 2H), 3.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 6.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.7, 20.7, 22.3, 26.9, 27.3, 28.1, 31.3, 38.2, 42.0, 43.7, 85.5, 131.1 138.2, 151.2, 154.3, 186.3. HRMS (FAB): ber. für $C_{16}H_{23}BrO_2$: 326.0881 und 328.0861 gef.: 327.0947 $[M+H]^+$ und 329.0933 $[M+H]^+$.</p>
<p>618</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(3-Methylbut-3-en-1-ynyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 10.7 mg (31 μmol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{24}H_{26}O_2$: 346.19, gef.: 346.19.</p>
<p>619</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(5-Phenylpent-1-ynyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 11.0 mg (26 μmol), 47 % HPLC-MS: $R_t = 2.95$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{30}H_{32}O_2$: 424.24, gef.: 424.24.</p>
<p>342</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(2-Cyclohexylethynyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 13.9 mg (36 μmol), 65 % HPLC-MS: $R_t = 2.86$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{27}H_{32}O_2$: 388.24, gef.: 388.23.</p>
<p>620</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-{4-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)ethynyl]-benzyliden}-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 5.8 mg (14 μmol), 26 % HPLC-MS: $R_t = 3.02$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{34}O_3$: 406.25, gef.: 406.22.</p>

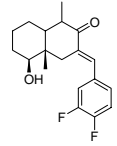
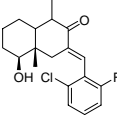
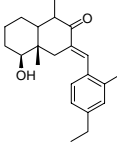
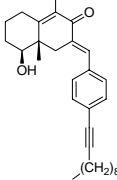
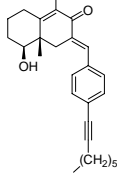
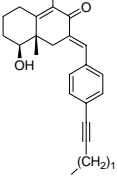
6. Experimenteller Teil

<p>623</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Octadec-1- inyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>- dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 12.9 mg (24 μmol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 3.67$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{37}H_{54}O_2$: 530.41, gef.: 530.40.</p>
<p>624</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-{4-[2-(9-Hydroxy- 9<i>H</i>-fluoren-9-yl)ethinyl]- benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro- 5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen- 2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 3.4 mg (7.1 μmol), 13 % HPLC-MS: $R_t = 3.24$ min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{34}H_{30}O_3$: 486.22, gef.: 486.25.</p>
<p>628</p>	<p>(1<i>S</i>,8<i>aS</i>)-6-(4-Iodphenylamino)- 1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-octahydro-5,8<i>a</i>- dimethylnaphthalen-1-ol</p>		<p>1, 5, 3</p>	<p>Ausbeute: 17.7 mg (45 μmol), 81 % HPLC-MS: $R_t = 3.08$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{18}H_{24}INO$: 397.09, gef.: 397.07. $[\alpha]_D^{20} = +93^\circ$ (c = 1.10, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.24-2.17 (m, 10H), 1.94 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.77 (brs, 1H), 6.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 13.7, 20.7, 22.7, 23.0, 26.2, 28.3, 31.4, 44.0, 60.1, 84.1, 85.2, 114.1 (2C), 132.1, 135.7, 138.9 (2C), 146.5. HRMS (FAB): ber. für $C_{18}H_{24}INO$: 397.0903, gef.: 397.0927 $[M]^+$.</p>
<p>629</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(2-Methoxy-4- nitrophenylamino)benzyliden]- 4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy- 1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 6, 3</p>	<p>Ausbeute: 16.3 mg (36 μmol), 66 % HPLC-MS: $R_t = 3.25$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{26}H_{28}N_2O_5$: 448.20, gef.: 448.24.</p>
<p>630</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(4-Iodphenyl- amino)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>- dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 6, 3</p>	<p>Ausbeute: 18.7 mg (37 μmol), 68 % HPLC-MS: $R_t = 3.11$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{25}H_{26}INO_2$: 499.10, gef.: 499.11.</p>
<p>631</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(Furan-3-yl)- metylen]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5- hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen- 2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 10.0 mg (37 μmol), 67 % HPLC-MS: $R_t = 2.80$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{17}H_{20}O_3$: 272.14, gef.: 272.15.</p>

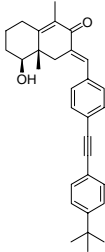
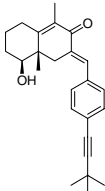
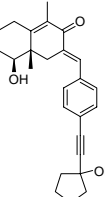
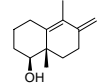
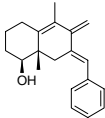
6. Experimenteller Teil

<p>632</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(3-Brombenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 13.7 mg (38 μmol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.07, gef.: 360.08.</p>
<p>633</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethyl-3-(2-methylbutyliden)-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 10.4 mg (40 μmol), 72 % HPLC-MS: $R_t = 2.21$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{17}H_{26}O_2$: 262.19, gef.: 262.20.</p>
<p>383</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Chlorbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 11.5 mg (36 μmol), 66 % HPLC-MS: $R_t = 2.80$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}ClO_2$: 318.14, gef.: 318.14.</p>
<p>634</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(3-Fluor-4-methoxybenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 11.1 mg (34 μmol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.93$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{20}H_{23}FO_3$: 330.16, gef.: 330.14.</p>
<p>382</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Fluorbenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 12.0 mg (40 μmol), 73 % HPLC-MS: $R_t = 2.71$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}FO_2$: 300.15, gef.: 300.16. $[\alpha]_D^{20} = +77^\circ$ (c = 1.04, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.23-2.12 (m, 8H), 1.96 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.4, 20.7, 23.0, 26.7, 28.2, 31.6, 41.1, 85.3, 114.8 (2C), 128.1 (2C), 131.0, 131.8, 139.3, 147.4, 151.5, 164.2, 189.6. HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{21}FO_2$: 300.1526, gef.: 300.1546 $[M]^+$.</p>
<p>636</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-Octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethyl-3-[(1-methyl-1<i>H</i>-pyrrol-2-yl)methylen]naphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 8.8 mg (31 μmol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{18}H_{25}NO_2$: 287.19, gef.: 287.18.</p>

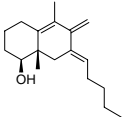
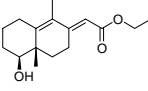
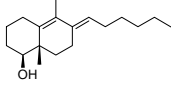
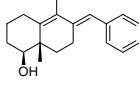
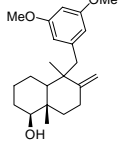
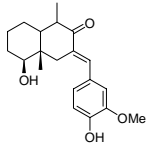
6. Experimenteller Teil

637	<i>(E,4aS,5S)</i> -3-(3,4-Difluorbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.0 mg (37 μ mol), 68 % HPLC-MS: R_t = 2.86 min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}F_2O_2$: 320.16, gef.: 320.15.
638	<i>(E,4aS,5S)</i> -3-(2-Chlor-6-fluorbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 7.9 mg (24 μ mol), 43 % HPLC-MS: R_t = 2.94 min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}ClFO_2$: 336.13, gef.: 334.15.
639	<i>(E,4aS,5S)</i> -3-(4-Ethyl-2-methylbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.9 mg (34 μ mol), 61 % HPLC-MS: R_t = 2.64 min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{22}H_{30}O_2$: 326.22, gef.: 326.22.
640	<i>(3E,4aS,5S)</i> -3-[4-(Undec-1-ynyl)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 10.9 mg (25 μ mol), 46 % HPLC-MS: R_t = 2.96 min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{30}H_{40}O_2$: 432.30, gef.: 432.31.
375	<i>(3E,4aS,5S)</i> -3-[4-(Oct-1-ynyl)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 11.6 mg (30 μ mol), 54 % HPLC-MS: R_t = 2.84 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{34}O_2$: 390.26, gef.: 390.24.
641	<i>(3E,4aS,5S)</i> -3-[4-(Tetradec-1-ynyl)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-one		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 13.3 mg (28 μ mol), 51 % HPLC-MS: R_t = 3.10 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{33}H_{46}O_2$: 474.35, gef.: 474.38.

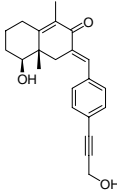
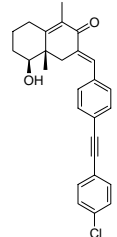
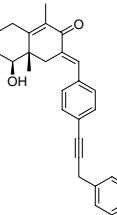
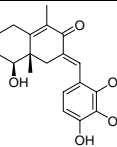
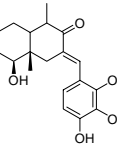
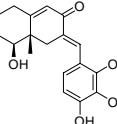
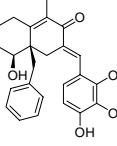
6. Experimenteller Teil

<p>642</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-{4-[2-(4-<i>tert</i>-Butylphenyl)ethynyl]benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 7.0 mg (16 μmol), 29 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.02$ min 4, Reinheit: 86 % 3 Masse: ber. für $C_{31}H_{34}O_2$: 438.26, gef.: 438.28. $[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ ($c = 1.07$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.22-2.10 (m, 8H), 1.34 (s, 9H), 1.93 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.2, 20.5, 23.1, 26.4, 28.0, 31.4, 31.5 (3C), 40.9, 41.6, 85.2, 91.8, 93.4, 119.3, 120.9, 124.8 (2C), 125.9 (2C), 131.8 (2C), 132.1, 132.7 (2C), 134.7, 139.1, 142.4, 145.5, 154.2, 189.3. HRMS (FAB): ber. für $C_{31}H_{34}O_2$: 438.2559, gef.: 438.2581 $[M]^+$.</p>
<p>643</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 6.2 mg (17 μmol), 31 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.67$ min 4, Reinheit: 93 % 3 Masse: ber. für $C_{25}H_{30}O_2$: 362.22, gef.: 362.24.</p>
<p>644</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-{4-[2-(1-Hydroxycyclopentyl)ethynyl]benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 5.1 mg (13 μmol), 24 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min 4, Reinheit: 91 % 3 Masse: ber. für $C_{26}H_{30}O_3$: 390.22, gef.: 390.21.</p>
<p>381</p>	<p>(1<i>S</i>,8<i>aS</i>)-1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-Octahydro-5,8<i>a</i>-dimethyl-6-methylnaphthalen-1-ol</p>		<p>1, Ausbeute: 9.1 mg (47 μmol), 86 % 8, HPLC-MS: $R_t = 2.02$ min 3 Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{13}H_{20}O$: 192.15, gef.: 192.16.</p>
<p>293</p>	<p>(1<i>S</i>,7<i>E</i>,8<i>aS</i>)-7-Benzyliden-1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-octahydro-5,8<i>a</i>-dimethyl-6-methylnaphthalen-1-ol</p>		<p>1, Ausbeute: 9.9 mg (35 μmol), 64 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.18$ min 8, Reinheit: 89 % 3 Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O$: 280.18, gef.: 280.18.</p>

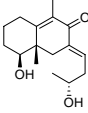
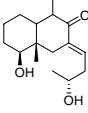
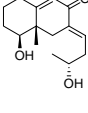
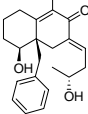
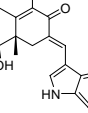
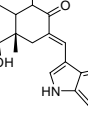
6. Experimenteller Teil

<p>294</p>	<p>(1<i>S</i>,7<i>E</i>,8<i>aS</i>)-1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-Octahydro-5,8<i>a</i>-dimethyl-6-methylen-7-pentylidennaphthalen-1-ol</p>		<p>1, 2, 8, 3</p>	<p>Ausbeute: 8.7 mg (34 μmol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.24$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{18}H_{28}O$: 260.21, gef.: 260.20.</p>
<p>298</p>	<p>(2<i>E</i>)-Ethyl 2-[(4<i>S</i>,4<i>aS</i>)-2,3,4,4<i>a</i>,5,6-hexahydro-4-hydroxy-4<i>a</i>,8-dimethylnaphthalen-7(1<i>H</i>)-yliden]acetat</p>		<p>1, 8, 3</p>	<p>Ausbeute: 11.3 mg (43 μmol), 78 % HPLC-MS: $R_t = 2.46$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{16}H_{24}O_3$: 264.17, gef.: 264.19.</p>
<p>380</p>	<p>(1<i>S</i>,6<i>E</i>,8<i>aS</i>)-6-Hexyliden-1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-octahydro-5,8<i>a</i>-dimethylnaphthalen-1-ol</p>		<p>1, 8, 3</p>	<p>Ausbeute: 10.7 mg (41 μmol), 74 % HPLC-MS: $R_t = 2.21$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{18}H_{30}O$: 262.23, gef.: 262.24.</p>
<p>379</p>	<p>(1<i>S</i>,6<i>E</i>,8<i>aS</i>)-6-Benzyliden-1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-octahydro-5,8<i>a</i>-dimethylnaphthalen-1-ol</p>		<p>1, 8, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.1 mg (34 μmol), 62 % HPLC-MS: $R_t = 2.19$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{19}H_{24}O$: 268.18, gef.: 268.20.</p>
<p>645</p>	<p>(1<i>S</i>,8<i>aS</i>)-5-(3,5-Dimethoxybenzyl)-decahydro-5,8<i>a</i>-dimethyl-6-methylenaphthalen-1-ol</p>		<p>1, 7, 8, 3</p>	<p>Ausbeute: 7.2 mg (21 μmol), 38 % HPLC-MS: $R_t = 2.56$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{22}H_{32}O_3$: 344.24, gef.: 344.23. $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$ (c = 1.12, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.09-2.09 (m, 11H), 2.34-2.66 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 4.61 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.34 (s, 2H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 17.7, 20.7, 23.0, 24.2, 31.3, 32.1, 36.8, 40.4, 46.1, 47.0, 49.0, 56.8 (2C), 78.5, 97.7, 104.2 (2C), 109.5, 140.5, 156.2, 163.8 (2C). HRMS (FAB): ber. für $C_{22}H_{32}O_3$: 344.2351, gef.: 344.2327 $[M]^+$.</p>
<p>646</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 11.1 mg (34 μmol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 3.07$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{20}H_{26}O_4$: 330.18, gef.: 330.18.</p>

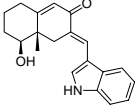
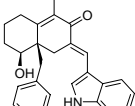
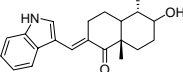
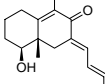
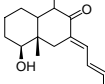
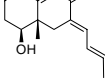
6. Experimenteller Teil

652	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3-Hydroxyprop-1- inyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> - dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 7.2 mg (21 μ mol), 39 % HPLC-MS: $R_t = 2.88$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{22}H_{24}O_3$: 336.17, gef.: 336.16.
660	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-[2-(4-Chlor- phenyl)ethinyl]benzyliden]- 4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy- 1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 13.5 mg (32 μ mol), 59 % HPLC-MS: $R_t = 3.05$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{27}H_{25}ClO_2$: 416.15, gef.: 416.12.
661	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3-Phenylprop-1- inyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> - dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 13.5 mg (34 μ mol), 62 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{28}H_{28}O_2$: 396.21, gef.: 396.20.
212	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Trihydroxy- benzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro- 5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen- 2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 4.4 mg (13 μ mol), 24 % HPLC-MS: $R_t = 3.49$ min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}O_5$: 330.15, gef.: 330.15.
144	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Trihydroxy- benzyliden)-octahydro-5-hydroxy- 1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 3.8 mg (12 μ mol), 21 % HPLC-MS: $R_t = 3.46$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{19}H_{24}O_5$: 332.16, gef.: 332.16.
667	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Trihydroxy- benzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro- 5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen- 2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 4.0 mg (13 μ mol), 23 % HPLC-MS: $R_t = 3.46$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{18}H_{20}O_5$: 316.13, gef.: 316.12.
668	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Trihydroxy- benzyliden)-4 <i>a</i> -benzyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8- hexahydro-5-hydroxy-1- methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 3.8 mg (9.4 μ mol), 17 % HPLC-MS: $R_t = 3.58$ min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{25}H_{26}O_5$: 406.18, gef.: 406.16.

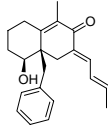
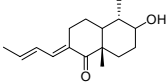
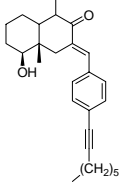
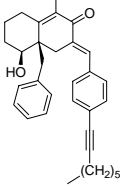
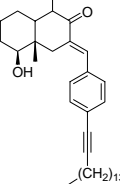
6. Experimenteller Teil

<p>670</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-3-[(<i>R</i>)-3-hydroxy-butyliden]-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 6.4 mg (24 μmol), 44 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.89$ min 9, Reinheit: 90 % 3 Masse: ber. für $C_{16}H_{24}O_3$: 264.17, gef.: 264.16. $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ ($c = 1.02$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22-2.28 (m, 10H), 1.92 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 6.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.4, 20.2, 22.6, 25.2, 26.9, 28.1, 31.3, 37.1, 42.0, 69.6, 85.4, 131.7, 139.1, 151.5, 159.2, 187.1. HRMS (FAB): ber. für $C_{16}H_{24}O_3$: 264.1725, gef.: 264.1741 $[M]^+$.</p>
<p>145</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-Octahydro-5-hydroxy-3-[(<i>R</i>)-3-hydroxybutyliden]-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 7.5 mg (28 μmol), 51 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.92$ min 9, Reinheit: 89 % 3 Masse: ber. für $C_{16}H_{26}O_3$: 266.19, gef.: 266.19.</p>
<p>671</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-3-[(<i>R</i>)-3-hydroxy-butyliden]4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 5.2 mg (21 μmol), 38 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.90$ min 9, Reinheit: 88 % 3 Masse: ber. für $C_{15}H_{22}O_3$: 250.16, gef.: 250.16.</p>
<p>672</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-[(<i>R</i>)-3-hydroxybutyliden]-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 8.2 mg (24 μmol), 44 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.98$ min 9, Reinheit: 89 % 3 Masse: ber. für $C_{22}H_{28}O_3$: 340.20, gef.: 340.20.</p>
<p>673</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-metylen]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 9.0 mg (28 μmol), 51 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.01$ min 9, Reinheit: 94 % 3 Masse: ber. für $C_{21}H_{23}NO_2$: 321.17, gef.: 321.17.</p>
<p>674</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-metylen]-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 7.5 mg (23 μmol), 42 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.99$ min 9, Reinheit: 91 % 3 Masse: ber. für $C_{21}H_{25}NO_2$: 323.19, gef.: 323.22.</p>

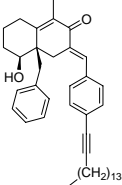
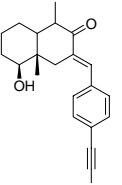
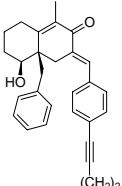
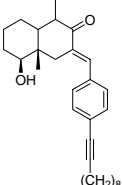
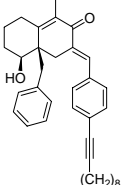
6. Experimenteller Teil

<p>675</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-methylen]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 9, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.5 mg (31 μmol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 3.01$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{20}H_{21}NO_2$: 307.16, gef.: 307.18. $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ$ ($c = 1.14$, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.25-2.12 (m, 8H), 3.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.94-7.12 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 10.37 (s, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 19.8, 23.0, 26.2, 31.3, 34.4, 42.1, 84.8, 110.7, 111.4, 119.3, 120.1, 122.5, 123.7, 126.8, 131.9, 135.7, 145.2, 145.9, 174.3, 189.2. HRMS (FAB): ber. für $C_{20}H_{21}NO_2$: 307.1572, gef.: 307.1596 $[M]^+$.</p>
<p>676</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-methylen]-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 9, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.6 mg (24 μmol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 3.10$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{27}NO_2$: 397.20, gef.: 397.22.</p>
<p>677</p>	<p>(<i>E</i>,5<i>S</i>,8<i>aS</i>)-2-[(1<i>H</i>-Indol-3-yl)-methylen]-octahydro-6-hydroxy-5,8<i>a</i>-dimethylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 9, 3</p>	<p>Ausbeute: 8.4 mg (26 μmol), 48 % HPLC-MS: $R_t = 2.97$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{21}H_{25}NO_2$: 323.19, gef.: 323.19.</p>
<p>678</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(<i>E</i>)-But-2-enyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.7 mg (40 μmol), 72 % HPLC-MS: $R_t = 2.52$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{16}H_{22}O_2$: 246.16, gef.: 246.15.</p>
<p>679</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(<i>E</i>)-But-2-enyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 10.1 mg (41 μmol), 74 % HPLC-MS: $R_t = 2.49$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{16}H_{24}O_2$: 248.18, gef.: 248.17.</p>
<p>351</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(<i>E</i>)-But-2-enyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 7.8 mg (34 μmol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.54$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{15}H_{20}O_2$: 232.15, gef.: 232.14.</p>

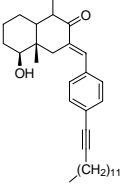
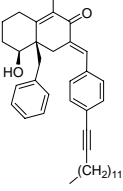
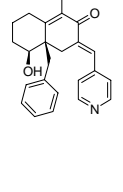
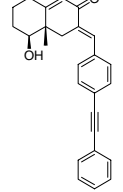
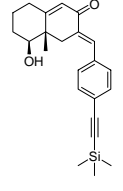
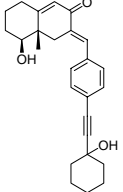
6. Experimenteller Teil

680	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Benzyl-3-[(<i>E</i>)-but-2-enyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.3 mg (32 μ mol), 58 % HPLC-MS: R_t = 2.56 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{22}H_{26}O_2$: 322.19, gef.: 322.17.
681	(2 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-2-[(<i>E</i>)-But-2-enyliden]-octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.4 mg (38 μ mol), 69 % HPLC-MS: R_t = 2.52 min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{16}H_{24}O_2$: 248.18, gef.: 248.20.
682	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Oct-1-ynyl)-benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 10.6 mg (27 μ mol), 49 % HPLC-MS: R_t = 2.86 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{27}H_{36}O_2$: 392.27, gef.: 392.27.
683	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Oct-1-ynyl)-benzyliden]-4 <i>a</i> -benzyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 8.0 mg (17 μ mol), 31 % HPLC-MS: R_t = 2.89 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{33}H_{38}O_2$: 466.29, gef.: 466.27.
684	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Hexadec-1-ynyl)-benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 9.1 mg (18 μ mol), 33 % HPLC-MS: R_t = 2.90 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{35}H_{52}O_2$: 504.40, gef.: 504.41.

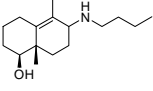
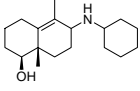
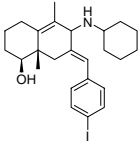
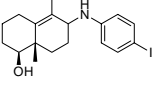
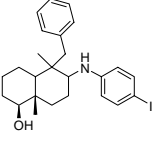
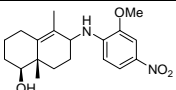
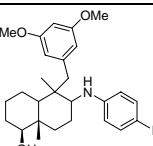
6. Experimenteller Teil

<p>685</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Hexadec-1-ynyl)-benzyliden]-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 12.1 mg (21 μmol), 38 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min 4, Reinheit: 92 % 3 Masse: ber. für $C_{41}H_{54}O_2$: 578.41, gef.: 578.42. $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ ($c = 1.09$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.22-2.10 (m, 34H), 1.91 (s, 3H), 2.33-2.64 (m, 3H), 3.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01-7.41 (m, 9H), 7.69 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.2, 14.0, 18.1, 22.9, 23.2, 24.6, 28.4, 28.5, 28.8, 29.0, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7 (3C), 29.8, 31.9, 32.3, 39.9, 43.9, 78.1, 82.4, 102.5, 121.8, 125.7, 126.3 (2C), 127.1 (2C), 128.7 (2C), 131.0, 133.1 (2C), 134.9, 139.7, 140.1, 144.7, 156.8, 188.1. E/Z-Verhältnis: 12:1 HRMS (FAB): ber. für $C_{41}H_{54}O_2$: 578.4124, gef.: 579.4215 $[M+H]^+$.</p>
<p>686</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Pent-1-ynyl)-benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 6.2 mg (18 μmol), 32 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.71$ min 4, Reinheit: 93 % 3 Masse: ber. für $C_{24}H_{30}O_2$: 350.22, gef.: 350.23.</p>
<p>687</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Pent-1-ynyl)-benzyliden]-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 12.6 mg (30 μmol), 54 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.76$ min 4, Reinheit: 91 % 3 Masse: ber. für $C_{30}H_{32}O_2$: 424.24, gef.: 424.26.</p>
<p>688</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Undec-1-ynyl)-benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 11.0 mg (25 μmol), 46 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.01$ min 4, Reinheit: 93 % 3 Masse: ber. für $C_{30}H_{42}O_2$: 434.32, gef.: 434.30.</p>
<p>689</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Undec-1-ynyl)-benzyliden]-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 12.3 mg (24 μmol), 44 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.02$ min 4, Reinheit: 89 % 3 Masse: ber. für $C_{36}H_{44}O_2$: 508.33, gef.: 508.30.</p>

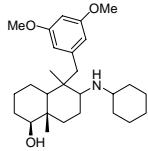
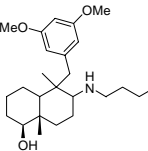
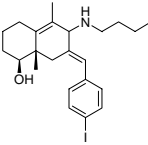
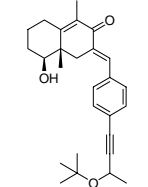
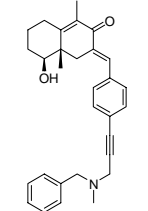
6. Experimenteller Teil

690	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Tetradec-1-ynyl)-benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(<i>1H</i>)-on</p>		1, 2, 4, 3	<p>Ausbeute: 7.6 mg (16 μmol), 29 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 3.18$ min</p> <p>Reinheit: 92 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{33}H_{48}O_2$: 476.37, gef.: 476.39.</p>
691	<p>(<i>3E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Tetradec-1-ynyl)-benzyliden]-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(<i>3H</i>)-on</p>		1, 2, 4, 3	<p>Ausbeute: 16.9 mg (31 μmol), 56 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 3.27$ min</p> <p>Reinheit: 85 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{39}H_{50}O_2$: 550.38, gef.: 550.35.</p>
692	<p>(<i>3E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-3-[(pyridin-4-yl)methylen]naphthalen-2(<i>3H</i>)-on</p>		1, 2, 3	<p>Ausbeute: 13.3 mg (36 μmol), 66 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.79$ min</p> <p>Reinheit: 91 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{24}H_{25}NO_2$: 359.19, gef.: 359.19.</p>
695	<p>(<i>3E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(2-Phenylethynyl)-benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(<i>3H</i>)-on</p>		1, 2, 4, 3	<p>Ausbeute: 13.0 mg (35 μmol), 64 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.68$ min</p> <p>Reinheit: 90 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{26}H_{24}O_2$: 368.18, gef.: 368.17.</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$ (c = 1.03, $CHCl_3$)</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.21-2.12 (m, 8H), 3.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.11-7.34 (m, 5H), 7.37-7.61 (m, 5H).</p> <p>^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 20.7, 21.5, 26.7, 31.8, 34.7, 42.4, 84.3, 91.8, 92.3, 121.9, 122.7, 124.2, 125.7 (2C), 128.5 (2C), 128.9, 132.0 (2C), 132.7 (2C), 134.7, 139.5, 144.6, 177.3, 188.2.</p> <p>E/Z-Verhältnis: $\geq 14:1$</p> <p>HRMS (FAB): ber. für $C_{26}H_{24}O_2$: 368.1776, gef.: 369.1847 $[M+H]^+$.</p>
696	<p>(<i>3E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(<i>3H</i>)-on</p>		1, 2, 4, 3	<p>Ausbeute: 6.8 mg (19 μmol), 34 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.56$ min</p> <p>Reinheit: 87 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{23}H_{28}O_2Si$: 364.19, gef.: 364.18.</p>
697	<p>(<i>3E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)ethynyl]benzyliden}-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(<i>3H</i>)-on</p>		1, 2, 4, 3	<p>Ausbeute: 5.6 mg (14 μmol), 26 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.89$ min</p> <p>Reinheit: 89 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{26}H_{30}O_3$: 390.22, gef.: 390.21.</p>

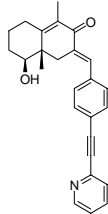
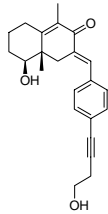
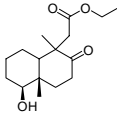
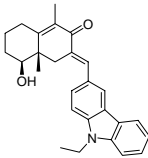
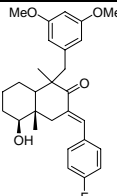
6. Experimenteller Teil

300	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6-(Butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 5, 3	Ausbeute: 12.3 mg (49 μmol), 89 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für C ₁₆ H ₂₉ NO: 251.22, gef.: 251.22.
702	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6-(Cyclohexylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 5, 3	Ausbeute: 12.8 mg (46 μmol), 84 % HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für C ₁₈ H ₃₁ NO: 277.24, gef.: 277.25.
703	(1 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-7-(4-Iodbenzyliden)-6-(cyclohexylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 5, 3	Ausbeute: 19.2 mg (39 μmol), 71 % HPLC-MS: $R_t = 3.11$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für C ₂₅ H ₃₄ INO: 491.17, gef.: 491.17.
704	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6-(4-Iodphenylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 5, 3	Ausbeute: 17.2 mg (43 μmol), 79 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für C ₁₈ H ₂₄ INO: 397.09, gef.: 397.11.
705	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6-(4-Iodphenylamino)-5-benzyl-decahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 7, 5, 3	Ausbeute: 15.1 mg (31 μmol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für C ₂₅ H ₃₂ INO: 489.15, gef.: 489.16.
706	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6-(2-Methoxy-4-nitrophenylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 5, 3	Ausbeute: 15.8 mg (46 μmol), 83 % HPLC-MS: $R_t = 2.86$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄ : 346.19, gef.: 346.21.
707	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(3,5-Dimethoxybenzyl)-6-(4-Iodphenylamino)-decahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 7, 5, 3	Ausbeute: 17.2 mg (31 μmol), 57 % HPLC-MS: $R_t = 3.31$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für C ₂₇ H ₃₆ INO ₃ : 549.17, gef.: 549.14.

6. Experimenteller Teil

709	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(3,5-Dimethoxybenzyl)-6-(cyclohexylamino)-decahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, Ausbeute: 8.0 mg (19 μ mol), 34 % 7, HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min 5, Reinheit: 86 % 3 Masse: ber. für $C_{27}H_{43}NO_3$: 429.32, gef.: 429.30. $[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$ ($c = 1.10$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.20-1.78 (m, 21H), 2.31-2.54 (m, 2H), 2.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 3.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 6.11 (s, 1H), 6.24 (s, 2H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 17.7, 18.7, 20.0, 23.1 (2C), 24.3, 25.7, 28.2, 30.1, 32.0, 34.8 (2C), 37.1, 45.2, 46.5, 48.7, 53.2, 54.1, 56.1 (2C), 76.4, 97.8, 106.2 (2C), 139.7, 160.3 (2C). HRMS (FAB): ber. für $C_{27}H_{43}NO_3$: 429.3243, gef.: 429.3230 $[M]^+$.
710	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-5-(3,5-Dimethoxybenzyl)-6-(butylamino)-decahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, Ausbeute: 10.2 mg (25 μ mol), 46 % 7, HPLC-MS: $R_t = 2.98$ min 5, Reinheit: 92 % 3 Masse: ber. für $C_{25}H_{41}NO_3$: 403.31, gef.: 403.30.
711	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-7-(4-Iodbenzyl)-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, Ausbeute: 15.7 mg (34 μ mol), 61 % 5, HPLC-MS: $R_t = 3.04$ min 3 Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{23}H_{32}INO$: 465.15, gef.: 465.17.
712	(4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3- <i>tert</i> -Butoxybut-1-ynyl)benzyl]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, Ausbeute: 8.1 mg (20 μ mol), 36 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.93$ min 4, Reinheit: 91 % 3 Masse: ber. für $C_{27}H_{34}O_3$: 406.25, gef.: 406.25.
713	(4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-{4-[3-(<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -methylamino)prop-1-ynyl]benzyl}-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, Ausbeute: 11.9 mg (27 μ mol), 49 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.07$ min 4, Reinheit: 95 % 3 Masse: ber. für $C_{30}H_{33}NO_2$: 439.25, gef.: 439.24.

6. Experimenteller Teil

714	(4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-{3-[4-(2-(Pyridin-2-yl)ethynyl)benzyl]}4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 12.9 mg (34 μ mol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.92$ min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{26}H_{25}NO_2$: 383.19, gef.: 383.20.
716	(4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(4-Hydroxybut-1-ynyl)benzyl]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 7.7 mg (22 μ mol), 40 % HPLC-MS: $R_t = 3.18$ min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{23}H_{26}O_3$: 350.19, gef.: 350.19. $[\alpha]_D^{20} = +57^\circ$ ($c = 1.18$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.23-2.11 (m, 8H), 1.93 (s, 3H), 2.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.6, 20.0, 22.4, 23.1, 28.1, 30.1, 31.3, 36.8, 39.3, 42.0, 61.4, 79.6, 85.5, 104.3, 119.5, 127.6 (2C), 130.6, 132.4 (2C), 138.9, 149.4, 204.3. HRMS (FAB): ber. für $C_{23}H_{26}O_3$: 350.1882, gef.: 350.1867 [M] $^+$.
719	Ethyl-2-[(4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-decahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-2-oxonaphthalen-1-yl]acetat		1, 7, 3	Ausbeute: 3.7 mg (13 μ mol), 24 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 98 % Masse: ber. für $C_{16}H_{26}O_4$: 282.18, gef.: 282.18.
720	(3 <i>E</i> ,4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-[(9-Ethyl-9 <i>H</i> -carbazol-3-yl)methylen]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 7.9 mg (20 μ mol), 36 % HPLC-MS: $R_t = 3.11$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{27}H_{29}NO_2$: 399.22, gef.: 399.20.
721	(<i>E</i> ,4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-3-(4-fluorbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 7, 2, 3	Ausbeute: 7.5 mg (17 μ mol), 30 % HPLC-MS: $R_t = 3.19$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{28}H_{33}FO_4$: 452.24, gef.: 452.25.

6. Experimenteller Teil

722	(<i>E,4aS,5S</i>)-3-(3,4-Dimethoxybenzyliden)-1-(3,5-dimethoxybenzyl)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 7, 2, 3	Ausbeute: 9.8 mg (20 μ mol), 36 % HPLC-MS: $R_t = 3.38$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{30}H_{38}O_6$: 494.27, gef.: 494.29.
725	(<i>E,4aS,5S</i>)-3-[(Benzofuran-2-yl)methylen]-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 7, 2, 3	Ausbeute: 12.1 mg (37 μ mol), 68 % HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{21}H_{24}O_3$: 324.17, gef.: 324.16.
359	(<i>3E,4aS,5S</i>)-Octahydro-3-[(4,5-dihydro-3-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl)methylen]-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.1 mg (31 μ mol), 57 % HPLC-MS: $R_t = 2.81$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{18}H_{27}NO_2$: 289.20, gef.: 289.20.

6.2.4.2 Kombinatorische *split-mix*-Synthese mit Hilfe des Irori-Systems (Versuche zu Kapitel 4.1.4)

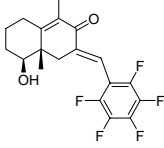
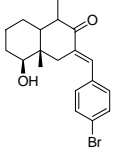
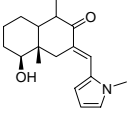
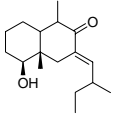
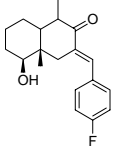
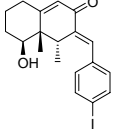
Allgemein: Ansätze mit je 80 mg Harz, Beladung: 1.0 mmol/g, entsprechend 80 μ mol Dekalin

AAV: Die Allgemeinen Arbeitsvorschriften befinden sich in Kapitel 6.2.3

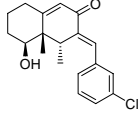
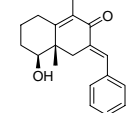
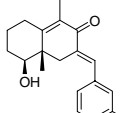
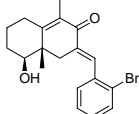
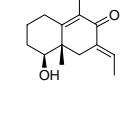
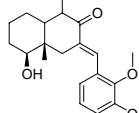
Präparative HPLC: Flussrate: 27 ml/min; $CH_3CN/H_2O/TFA$: 10/90/0.1 (0 min), auf 30/70/0.1 (2 min), auf 60/40/0.1 (15 min), auf 80/20/0.1 (25 min), auf 100/0/0.1 (26 min).

Nr.	Name	Struktur	A A V	Analytik
729	(<i>3E,4aS,5S</i>)-3-(2,4,5-Trimethoxybenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.4 mg (43 μ mol), 54 % HPLC-MS: $R_t = 3.04$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{22}H_{28}O_5$: 372.19, gef.: 372.18.

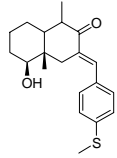
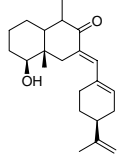
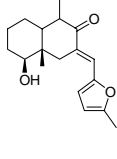
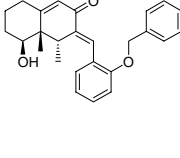
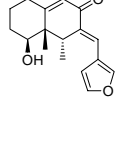
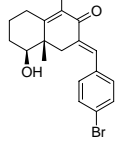
6. Experimenteller Teil

730	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>R</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-3-(perfluorbenzyliden)naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 14.6 mg (39 μmol), 49 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.83$ min 3 Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{19}H_{17}F_5O_2$: 372.11, gef.: 372.11. $[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ ($c = 1.04$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.25-2.12 (m, 8H), 1.91 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.0, 20.2, 22.7, 26.9, 28.2, 31.4, 42.1, 85.3, 110.3, 131.1, 136.8 (2C), 138.4, 143.9 (2C), 142.7, 145.8, 154.2, 188.2. HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{17}F_5O_2$: 372.1149, gef.: 373.1223 $[M+H]^+$.</p>
731	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Brombenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 19.7 mg (54 μmol), 68 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.71$ min 3 Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}BrO_2$: 362.09, gef.: 362.09.</p>
732	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-3-[(1-methyl-1<i>H</i>-pyrrol-2-yl)methylen]naphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 14.9 mg (52 μmol), 64 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.64$ min 3 Reinheit: 97 % Masse: ber. für $C_{18}H_{25}NO_2$: 287.19, gef.: 287.19.</p>
733	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-3-(2-methylbutyliden)naphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 15.2 mg (58 μmol), 72 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.35$ min 3 Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{17}H_{28}O_2$: 264.21, gef.: 264.20.</p>
734	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Fluorbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 16.9 mg (56 μmol), 70 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min 3 Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}FO_2$: 302.17, gef.: 302.18.</p>
735	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 12.7 mg (31 μmol), 70 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.83$ min 3 Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}IO_2$: 408.06, gef.: 408.07.</p>

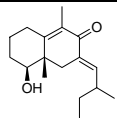
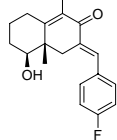
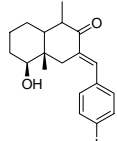
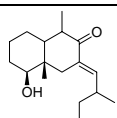
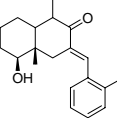
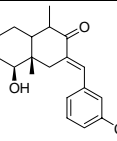
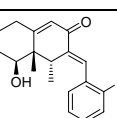
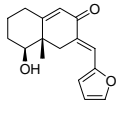
6. Experimenteller Teil

736	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Chlor-benzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 15.4 mg (49 μ mol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.75$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}ClO_2$: 316.12, gef.: 316.12.
737	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-Benzyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.5 mg (58 μ mol), 73 % HPLC-MS: $R_t = 2.44$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}O_2$: 282.16, gef.: 282.15. $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$ ($c = 1.06$, $CHCl_3$) 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.24-2.09 (m, 8H), 1.87 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12-7.35 (m, 5H), 7.54 (s, 1H). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 10.1, 19.7, 22.6, 26.4, 27.9, 31.4, 41.5, 85.2, 126.1 (2C), 128.0, 128.9 (2C), 130.2, 134.9, 138.3, 145.7, 154.2, 186.3. HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{22}O_2$: 282.1620, gef.: 283.1711 $[M+H]^+$.
738	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 18.4 mg (51 μ mol), 64 % HPLC-MS: $R_t = 2.72$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.07, gef.: 360.07.
739	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.4 mg (46 μ mol), 57 % HPLC-MS: $R_t = 2.80$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.07, gef.: 360.08.
740	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-Ethyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.3 mg (42 μ mol), 53 % HPLC-MS: $R_t = 2.30$ min Reinheit: 98 % Masse: ber. für $C_{14}H_{20}O_2$: 220.15, gef.: 220.15.
741	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Trimethoxybenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.2 mg (35 μ mol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 3.08$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{22}H_{30}O_5$: 374.21, gef.: 374.21.

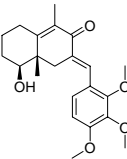
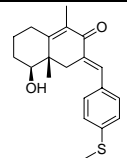
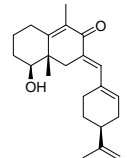
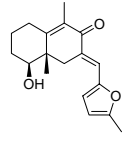
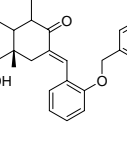
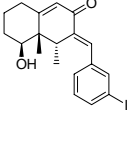
6. Experimenteller Teil

742	<i>(E,4a<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Methylthio)-benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</i>		1, 2, 3	Ausbeute: 17.4 mg (53 μ mol), 66 % HPLC-MS: $R_t = 2.88$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{20}H_{26}O_2S$: 330.17, gef.: 330.17.
743	<i>(3<i>E</i>,4a<i>S</i>,5<i>S</i>)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-3-[(<i>S</i>)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]-methylen}naphthalen-2(1<i>H</i>)-on</i>		1, 2, 3	Ausbeute: 15.5 mg (47 μ mol), 59 % HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{22}H_{32}O_2$: 328.24, gef.: 328.25.
744	<i>(E,4a<i>S</i>,5<i>S</i>)-Octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethyl-3-[(5-methylfuran-2-yl)methylen]naphthalen-2(1<i>H</i>)-on</i>		1, 2, 3	Ausbeute: 16.1 mg (56 μ mol), 70 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{18}H_{24}O_3$: 288.17, gef.: 288.16.
745	<i>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4a<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-[2-(Benzyloxy)-benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</i>		1, 2, 3	Ausbeute: 5.3 mg (14 μ mol), 17 % HPLC-MS: $R_t = 2.98$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{26}H_{28}O_3$: 388.20, gef.: 388.20.
746	<i>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4a<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-[(Furan-3-yl)-methylen]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</i>		1, 2, 3	Ausbeute: 16.1 mg (59 μ mol), 74 % HPLC-MS: $R_t = 2.66$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{17}H_{20}O_3$: 272.14, gef.: 272.15.
747	<i>(3<i>E</i>,4a<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Brombenzyliden)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</i>		1, 2, 3	Ausbeute: 20.4 mg (57 μ mol), 71 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.07, gef.: 360.07. $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ ($c = 1.07$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.24-2.12 (m, 8H), 1.92 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.1, 20.3, 23.0, 26.7, 28.1, 31.4, 42.0, 85.4, 122.1, 127.8 (2C), 131.9 (2C), 131.6, 134.8, 139.2, 144.4, 154.3, 189.1. HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.0725 und 362.0704, gef.: 360.0701 und 362.0733 $[M]^+$.

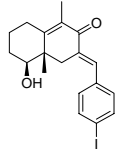
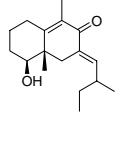
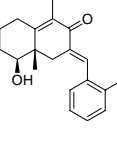
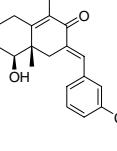
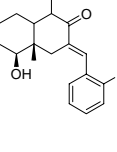
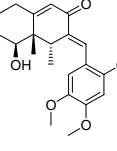
6. Experimenteller Teil

748	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-(2-methyl-butylidene)naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.2 mg (50 μ mol), 63 % HPLC-MS: $R_t = 2.31$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{17}H_{26}O_2$: 262.19, gef.: 262.20
749	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Fluorbenzylidene)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.9 mg (46 μ mol), 58 % HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}FO_2$: 300.15, gef.: 300.15.
143	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Iodbenzylidene)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.4 mg (35 μ mol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 2.83$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}IO_2$: 410.07, gef.: 410.08
750	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-Octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-(2-methyl-butylidene)naphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.6 mg (55 μ mol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 2.34$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{17}H_{28}O_2$: 264.21, gef.: 264.22.
751	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Iodbenzylidene)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 3.6 mg (8.8 μ mol), 11 % HPLC-MS: $R_t = 2.87$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}IO_2$: 410.07, gef.: 410.08.
752	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Chlorbenzylidene)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.8 mg (46 μ mol), 58 % HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}ClO_2$: 318.14, gef.: 318.15.
753	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Fluorbenzylidene)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.3 mg (34 μ mol), 43 % HPLC-MS: $R_t = 2.71$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}FO_2$: 300.15, gef.: 300.16.
754	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[(Furan-2-yl)-methylen]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.9 mg (58 μ mol), 72 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{16}H_{18}O_3$: 258.13, gef.: 258.13.

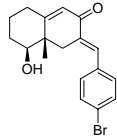
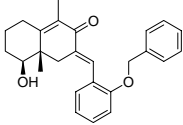
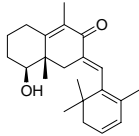
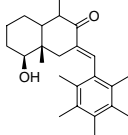
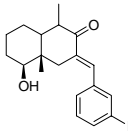
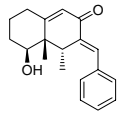
6. Experimenteller Teil

<p>755</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(2,3,4-Trimethoxybenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 11.3 mg (30 μmol), 38 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 3.04$ min</p> <p>Reinheit: 88 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{22}H_{28}O_5$: 372.19, gef.: 372.20.</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +57^\circ$ ($c = 1.09$, $CHCl_3$)</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.23-2.08 (m, 8H), 1.92 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 9H), 6.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).</p> <p>¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.2, 20.1, 22.7, 26.5, 28.2, 31.5, 41.8, 56.2, 56.5, 56.6, 85.3, 106.8, 108.5, 120.3, 130.9, 139.0, 139.8, 145.5, 149.7, 150.4, 154.1, 188.2.</p> <p>HRMS (FAB): ber. für $C_{22}H_{28}O_5$: 372.1937, gef.: 373.2030 $[M+H]^+$.</p>
<p>756</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[4-(Methylthio)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 16.8 mg (51 μmol), 64 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.88$ min</p> <p>Reinheit: 91 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O_2S$: 328.15, gef.: 328.13.</p>
<p>757</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethyl-3-[(<i>S</i>)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]methylen}-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 15.4 mg (47 μmol), 59 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.61$ min</p> <p>Reinheit: 90 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{22}H_{30}O_2$: 326.22, gef.: 326.22.</p>
<p>758</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethyl-3-[(5-methylfuran-2-yl)methylen]-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 16.7 mg (58 μmol), 73 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.72$ min</p> <p>Reinheit: 92 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{18}H_{22}O_3$: 286.16, gef.: 286.14.</p>
<p>759</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[2-(Benzyloxy)benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(1<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 18.4 mg (47 μmol), 59 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.99$ min</p> <p>Reinheit: 90 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{26}H_{30}O_3$: 390.22, gef.: 390.22.</p>
<p>760</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(3-Iodbenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 21.5 mg (53 μmol), 66 %</p> <p>HPLC-MS: $R_t = 2.85$ min</p> <p>Reinheit: 91 %</p> <p>Masse: ber. für $C_{19}H_{21}IO_2$: 408.06, gef.: 408.07.</p>

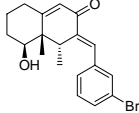
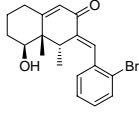
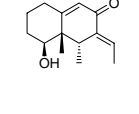
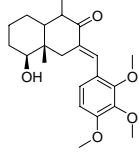
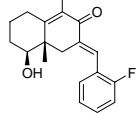
6. Experimenteller Teil

761	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 22.5 mg (55 μ mol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 2.79$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}IO_2$: 408.06, gef.: 408.04.
762	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-(2-methyl-butyliden)naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 3.6 mg (14 μ mol), 17 % HPLC-MS: $R_t = 2.29$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{17}H_{26}O_2$: 262.19, gef.: 262.18.
763	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Iodbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.0 mg (34 μ mol), 43 % HPLC-MS: $R_t = 2.87$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}IO_2$: 408.06, gef.: 408.06.
764	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Chlorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 17.4 mg (55 μ mol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}ClO_2$: 316.12, gef.: 316.13.
765	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Fluorbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.0 mg (43 μ mol), 54 % HPLC-MS: $R_t = 2.80$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}FO_2$: 302.17, gef.: 302.16. $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ (c = 1.07, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.27-2.04 (m, 9H), 2.48-2.54 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.90-7.04 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 13.7, 16.9, 20.0, 25.6, 29.2, 33.1, 41.6, 43.9, 47.1, 76.6, 114.7, 123.0, 124.1, 128.2, 129.5, 135.4, 143.8, 158.7, 204.9. E/Z-Verhältnis: $\geq 15:1$ HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{23}FO_2$: 302.1682, gef.: 302.1665 $[M]^+$.
766	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,4,5-Tri-methoxybenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.3 mg (30 μ mol), 38 % HPLC-MS: $R_t = 3.11$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{22}H_{28}O_5$: 372.19, gef.: 372.19.

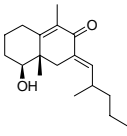
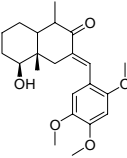
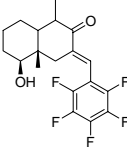
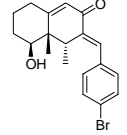
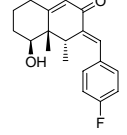
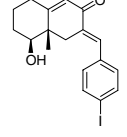
6. Experimenteller Teil

767	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 19.7 mg (57 μ mol), 71 % HPLC-MS: R_t = 2.83 min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{18}H_{19}BrO_2$: 346.06, gef.: 346.07.
768	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-(Benzyloxy)-benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 19.6 mg (50 μ mol), 63 % HPLC-MS: R_t = 3.02 min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{26}H_{28}O_3$: 388.20, gef.: 388.20.
769	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-[(2,6,6-trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)-methylen]naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 8.1 mg (25 μ mol), 31 % HPLC-MS: R_t = 2.88 min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{22}H_{30}O_2$: 326.22, gef.: 326.21.
770	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4,5,6-Pentamethylbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 4.8 mg (14 μ mol), 17 % HPLC-MS: R_t = 2.81 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{24}H_{34}O_2$: 354.26, gef.: 354.25.
771	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Iodbenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 21.0 mg (51 μ mol), 64 % HPLC-MS: R_t = 2.81 min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}IO_2$: 410.07, gef.: 410.07.
772	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-Benzyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.9 mg (60 μ mol), 75 % HPLC-MS: R_t = 2.40 min Reinheit: 95 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}O_2$: 282.16, gef.: 282.15.

6. Experimenteller Teil

773	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, Ausbeute: 19.9 mg (55 μ mol), 69 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.75$ min 3 Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.07, gef.: 360.09. $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ ($c = 1.08$, $CHCl_3$) 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.25-1.61 (m, 4H), 1.88-2.05 (m, 3H), 2.36 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.99-7.22 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 14.9, 16.4, 22.5, 24.6, 31.6, 35.1, 49.8, 82.1, 118.3, 124.5, 127.2, 128.3, 130.6, 131.9, 134.3, 136.7, 145.9, 171.2, 184.3. E/Z-Verhältnis: 3.5:1 HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.0725 und 362.0704, gef.: 360.0743 $[M]^+$ und 362.0720 $[M]^+$.
774	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, Ausbeute: 13.2 mg (37 μ mol), 46 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.79$ min 3 Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.07, gef.: 360.08.
775	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-Ethyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, Ausbeute: 6.0 mg (27 μ mol), 34 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.29$ min 3 Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{14}H_{20}O_2$: 220.15, gef.: 220.15.
776	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Trimethoxybenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, Ausbeute: 7.2 mg (19 μ mol), 24 % 2, HPLC-MS: $R_t = 3.08$ min 3 Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{22}H_{30}O_5$: 374.21, gef.: 374.20.
777	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Fluorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, Ausbeute: 9.1 mg (30 μ mol), 38 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.81$ min 3 Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}FO_2$: 300.15, gef.: 300.16.

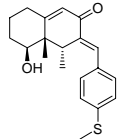
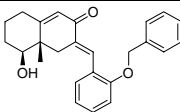
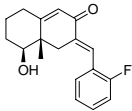
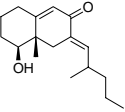
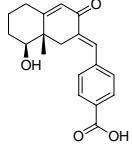
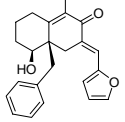
6. Experimenteller Teil

778	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-(2-methylpentyliden)-naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.4 mg (45 μ mol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.75$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{18}H_{28}O_2$: 276.21, gef.: 276.22.
779	(E,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,4,5-Trimethoxybenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 8.7 mg (23 μ mol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 3.03$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{22}H_{30}O_5$: 374.21, gef.: 374.19.
780	(E,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-Octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-3-(perfluorbenzyliden)naphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 4.2 mg (11 μ mol), 14 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{19}H_{19}F_5O_2$: 374.13, gef.: 374.14.
781	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 17.0 mg (47 μ mol), 59 % HPLC-MS: $R_t = 2.81$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}BrO_2$: 360.07, gef.: 360.09.
782	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Fluorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 15.4 mg (51 μ mol), 64 % HPLC-MS: $R_t = 2.76$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}FO_2$: 300.15, gef.: 300.15.
783	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Iodbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 22.4 mg (57 μ mol), 71 % HPLC-MS: $R_t = 2.89$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{18}H_{19}IO_2$: 394.04, gef.: 394.05. $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$ (c = 1.09, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (s, 3H), 1.25-2.08 (m, 8H), 3.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 18.7, 22.4, 26.6, 31.8, 34.2, 42.7, 84.8, 93.6, 124.1, 127.2 (2C), 134.0, 137.1 (2C), 139.9, 145.4, 173.2, 186.4. HRMS (FAB): ber. für $C_{18}H_{19}IO_2$: 394.0430, gef.: 395.0501 $[M+H]^+$.

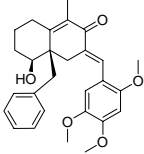
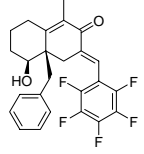
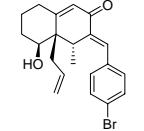
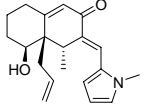
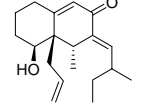
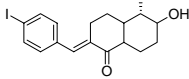
6. Experimenteller Teil

784	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4,5,6-Pentamethylbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 6.8 mg (19 μ mol), 24 % HPLC-MS: R_t = 2.74 min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{24}H_{32}O_2$: 352.24, gef.: 352.24.
785	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Iodbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 21.5 mg (53 μ mol), 66 % HPLC-MS: R_t = 2.84 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}IO_2$: 408.06, gef.: 408.07.
786	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Fluorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.7 mg (42 μ mol), 53 % HPLC-MS: R_t = 2.71 min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{19}H_{21}FO_2$: 300.15, gef.: 300.15.
787	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Brombenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 18.5 mg (51.2 μ mol), 64 % HPLC-MS: R_t = 2.79 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}BrO_2$: 362.09, gef.: 362.09.
788	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Brombenzyliden)-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.3 mg (31 μ mol), 39 % HPLC-MS: R_t = 2.83 min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}BrO_2$: 362.09, gef.: 362.09.
789	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-Ethyliden-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.7 mg (48 μ mol), 60 % HPLC-MS: R_t = 2.34 min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{14}H_{22}O_2$: 222.16, gef.: 222.17.
790	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Tri-methoxybenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.1 mg (27 μ mol), 34 % HPLC-MS: R_t = 3.10 min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{22}H_{28}O_5$: 372.19, gef.: 372.19.

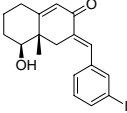
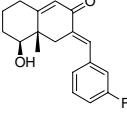
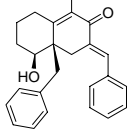
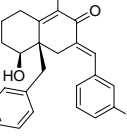
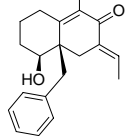
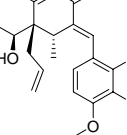
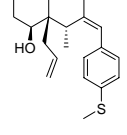
6. Experimenteller Teil

791	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Methylthio)-benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.9 mg (42.4 μmol), 53 % HPLC-MS: $R_t = 2.79$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}$: 328.15, gef.: 328.14. $[\alpha]_D^{20} = +89^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.25-1.60 (m, 4H), 1.87-2.04 (m, 3H), 2.34 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 15.0, 15.2, 16.4, 22.6, 24.5, 31.8, 35.0, 49.3, 82.4, 124.4, 126.5 (2C), 127.2 (2C), 131.2, 134.3, 135.7, 145.4, 171.0, 185.1. HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}$: 328.1497, gef.: 328.1528 $[\text{M}]^+$.
792	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-(Benzyloxy)-benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 18.3 mg (49 μmol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.98$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 374.19, gef.: 374.19.
793	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Fluorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.4 mg (33 μmol), 41 % HPLC-MS: $R_t = 2.77$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FO}_2$: 286.14, gef.: 286.14.
794	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methyl-3-(2-methylpentyliden)naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.7 mg (45 μmol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.46$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 262.19, gef.: 262.19.
795	4-{(1 <i>E</i>)-[(4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i>)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-Hexahydro-4-hydroxy-4 <i>a</i> -methyl-7-oxonaphthalen-6(7 <i>H</i>)-yliden]methyl}benzoesäure		1, 2, 3	Ausbeute: 7.7 mg (25 μmol), 31 % HPLC-MS: $R_t = 3.24$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 312.14, gef.: 312.15.
796	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Benzyl-3-[(furan-2-yl)methylen]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 20.3 mg (58 μmol), 73 % HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 348.17, gef.: 348.18.

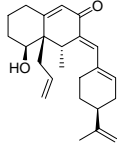
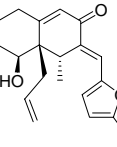
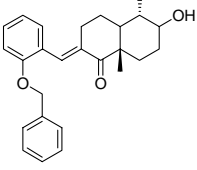
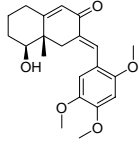
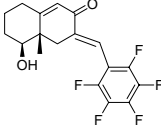
6. Experimenteller Teil

<p>797</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(2,4,5-Trimethoxybenzyliden)-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 14.7 mg (33 μmol), 41 % HPLC-MS: R_t = 3.28 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für C₂₈H₃₂O₅: 448.22, gef.: 448.22.</p>
<p>798</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-3-(perfluorbenzyliden)naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 17.9 mg (40 μmol), 50 % HPLC-MS: R_t = 3.04 min Reinheit: 92 % Masse: ber. für C₂₅H₂₁F₅O₂: 448.15, gef.: 448.16. $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ (c = 1.03, CHCl₃) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25-1.61 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.77-2.07 (m, 4H), 2.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04-7.24 (m, 5H), 7.76 (s, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 10.6, 23.3, 23.9, 28.1, 32.4, 39.7, 45.1, 83.2, 109.2, 125.8, 127.9 (2C), 128.5 (2C), 131.1, 137.1 (2C), 138.3, 139.9, 142.1, 143.4 (2C), 145.8, 164.5, 187.3. HRMS (FAB): ber. für C₂₅H₂₁F₅O₂: 448.1462, gef.: 448.1493 [M]⁺.</p>
<p>799</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Brombenzyliden)-4<i>a</i>-allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 22.2 mg (58 μmol), 72 % HPLC-MS: R_t = 3.10 min Reinheit: 93 % Masse: ber. für C₂₁H₂₃BrO₂: 386.09, gef.: 386.09.</p>
<p>800</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-[(1-methyl-1<i>H</i>-pyrrol-2-yl)methylen]naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 15.9 mg (51 μmol), 64 % HPLC-MS: R_t = 3.00 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für C₂₀H₂₅NO₂: 311.19, gef.: 311.20.</p>
<p>801</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-(2-methylbutylidene)-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 15.4 mg (54 μmol), 67 % HPLC-MS: R_t = 2.74 min Reinheit: 89 % Masse: ber. für C₁₉H₂₈O₂: 288.21, gef.: 288.21.</p>
<p>802</p>	<p>(<i>E</i>,5<i>S</i>)-2-(4-Iodbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5-methylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 22.8 mg (58 μmol), 72 % HPLC-MS: R_t = 2.86 min Reinheit: 90 % Masse: ber. für C₁₈H₂₁IO₂: 396.06, gef.: 396.07.</p>

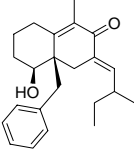
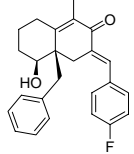
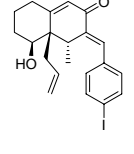
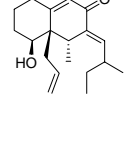
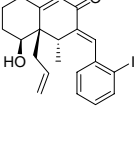
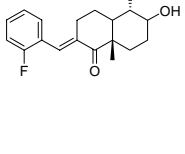
6. Experimenteller Teil

803	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Iodbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 19.9 mg (50 μmol), 63 % HPLC-MS: $R_t = 2.79$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{18}H_{19}IO_2$: 394.04, gef.: 394.03.
804	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Fluorbenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.3 mg (46 μmol), 58 % HPLC-MS: $R_t = 2.66$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{18}H_{19}FO_2$: 286.14, gef.: 286.14.
805	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Benzyl-3-benzyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 20.6 mg (58 μmol), 72 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{25}H_{26}O_2$: 358.19, gef.: 358.18.
806	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Brombenzyliden)-4 <i>a</i> -benzyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 23.7 mg (54 μmol), 68 % HPLC-MS: $R_t = 3.03$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{25}H_{25}BrO_2$: 436.10, gef.: 436.10.
807	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Benzyl-3-ethyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.4 mg (49 μmol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.65$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O_2$: 296.18, gef.: 286.18.
808	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Tri-methoxybenzyliden)-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.1 mg (28 μmol), 35 % HPLC-MS: $R_t = 3.24$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{24}H_{30}O_5$: 398.21, gef.: 398.21.
809	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Methylthio)-benzyliden]-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 18.7 mg (53 μmol), 66 % HPLC-MS: $R_t = 3.06$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{22}H_{26}O_2S$: 354.17, gef.: 354.16.

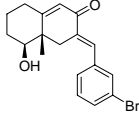

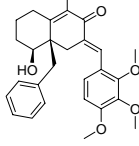
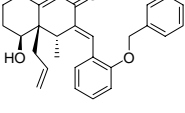
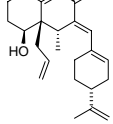
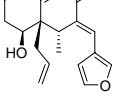
6. Experimenteller Teil

<p>810</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4a-Allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-[(<i>S</i>)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]methylene}-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 11.8 mg (34 μmol), 42 % 2, HPLC-MS: R_t = 2.98 min 3 Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{24}H_{32}O_2$: 352.24, gef.: 352.24. $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (c = 1.04, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24-2.12 (m, 14H), 1.71 (s, 3H), 2.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.94-5.06 (m, 2H), 5.58-5.73 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.23 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 15.4, 21.5, 22.7, 23.1, 28.3, 28.7, 31.2, 32.4, 35.1, 36.8, 42.7, 53.8, 76.4, 106.2, 115.9, 124.2, 124.8, 130.1, 136.4, 137.9, 146.4, 150.3, 174.6, 186.5. E/Z-Verhältnis: 3.2:1 HRMS (FAB): ber. für $C_{24}H_{32}O_2$: 352.2402, gef.: 353.2497 $[M+H]^+$.</p>
<p>811</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4a-Allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-[(5-methylfuran-2-yl)methylene]naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 17.7 mg (57 μmol), 71 % 2, HPLC-MS: R_t = 3.14 min 3 Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O_3$: 312.17, gef.: 312.18.</p>
<p>812</p>	<p>(<i>E</i>,5<i>S</i>,8<i>aS</i>)-2-(2-(Benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8<i>a</i>-dimethylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 21.8 mg (56 μmol), 70 % 2, HPLC-MS: R_t = 2.86 min 3 Reinheit: 95 % Masse: ber. für $C_{26}H_{30}O_3$: 390.22, gef.: 390.22.</p>
<p>813</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(2,4,5-Trimethoxybenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 11.7 mg (33 μmol), 41 % 2, HPLC-MS: R_t = 3.01 min 3 Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{21}H_{26}O_5$: 358.18, gef.: 358.18.</p>
<p>311</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methyl-3-(perfluorbenzyliden)naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 9.7 mg (27 μmol), 34 % 2, HPLC-MS: R_t = 2.89 min 3 Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{18}H_{15}F_5O_2$: 358.10, gef.: 358.09.</p>

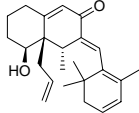
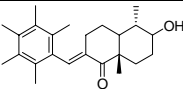
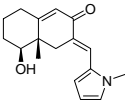
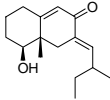
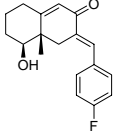
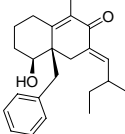
6. Experimenteller Teil

316	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Benzyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-3-(2-methylbutyliden)naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.0 mg (47 μ mol), 59 % HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{23}H_{30}O_2$: 338.22, gef.: 338.22.
814	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Fluorbenzyliden)-4 <i>a</i> -benzyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 18.0 mg (48 μ mol), 60 % HPLC-MS: $R_t = 2.87$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{25}H_{25}FO_2$: 376.18, gef.: 376.18.
815	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-Iodbenzyliden)-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 25.7 mg (59 μ mol), 74 % HPLC-MS: $R_t = 3.02$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{21}H_{23}IO_2$: 434.07, gef.: 334.06.
315	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-(2-methylbutyliden)naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.1 mg (38 μ mol), 48 % HPLC-MS: $R_t = 2.68$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{28}O_2$: 288.21, gef.: 288.20.
816	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Iodbenzyliden)-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.1 mg (23 μ mol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 3.05$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{21}H_{23}IO_2$: 434.07, gef.: 434.06.
314	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(2-Fluorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.8 mg (39 μ mol), 49 % HPLC-MS: $R_t = 2.76$ min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}FO_2$: 302.17, gef.: 302.19. $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ (c = 1.03, $CHCl_3$) ¹ H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.13-1.18 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.32-2.04 (s, 9H), 3.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.90-7.03 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H). ¹³ C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 12.5, 19.7, 25.9, 28.2, 29.0, 29.8, 40.1, 44.5, 46.3, 75.0, 112.3, 123.0, 124.5, 128.2, 129.7, 135.9, 143.8, 156.2, 209.8. HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{23}FO_2$: 302.1682, gef.: 303.1770 $[M+H]^+$.

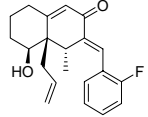
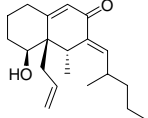
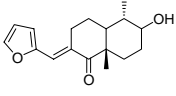
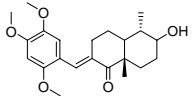
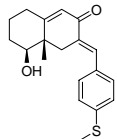
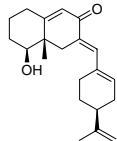
6. Experimenteller Teil

817	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Brombenzyliden)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.9 mg (49 μ mol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.79$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{18}H_{19}BrO_2$: 346.06, gef.: 346.06.
818	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-Ethyliden-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.5 mg (51 μ mol), 64 % HPLC-MS: $R_t = 2.24$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{13}H_{18}O_2$: 206.13, gef.: 206.13.
819	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4-Trimethoxybenzyliden)-4 <i>a</i> -benzyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.4 mg (23 μ mol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 3.31$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{28}H_{32}O_5$: 448.22, gef.: 448.21.
820	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-(Benzoyloxy)benzyliden]-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 18.5 mg (45 μ mol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 3.15$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{28}H_{30}O_3$: 414.22, gef.: 414.22.
821	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-[(<i>R</i>)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]-methylen}naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.4 mg (35 μ mol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 2.97$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{24}H_{32}O_2$: 352.24, gef.: 352.24.
822	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Allyl-3-[(furan-3-yl)methylen]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 17.4 mg (58 μ mol), 73 % HPLC-MS: $R_t = 3.06$ min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}O_3$: 298.16, gef.: 298.18.

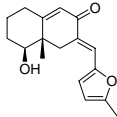
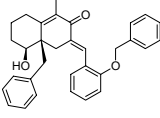
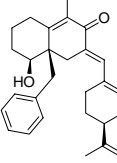
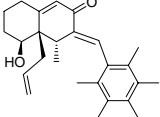
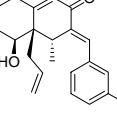
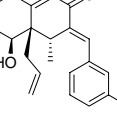
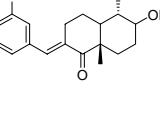
6. Experimenteller Teil

<p>823</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-[(2,6,6-trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)methylen]-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 3.4 mg (9.6 μmol), 12 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 97 % Masse: ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2$: 352.24, gef.: 352.24. $[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.25-2.14 (m, 10H), 2.36 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.94-5.06 (m, 2H), 5.66-5.94 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 7.20 (s, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 15.4, 16.8, 22.7, 23.5, 28.2, 28.3, 32.2, 33.8, 35.8, 36.9, 41.2, 50.4, 78.8, 113.4, 125.0, 126.7, 127.9, 128.2, 130.4, 137.1, 145.2, 148.3, 174.1, 186.2. HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2$: 352.2402, gef.: 352.2417 $[\text{M}]^+$.</p>
<p>824</p>	<p>(<i>E</i>,5<i>S</i>,8<i>aS</i>)-2-(2,3,4,5,6-Pentamethylbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8<i>a</i>-dimethylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 2.0 mg (5.6 μmol), 7 % HPLC-MS: $R_t = 2.76$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$: 354.26, gef.: 354.26.</p>
<p>825</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methyl-3-[(1-methyl-1<i>H</i>-pyrrol-2-yl)methylen]-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 6.3 mg (23 μmol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: 271.16, gef.: 271.16.</p>
<p>826</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methyl-3-(2-methylbutyliden)naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 13.3 mg (54 μmol), 67 % HPLC-MS: $R_t = 2.40$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$: 248.18, gef.: 248.19.</p>
<p>827</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(4-Fluorbenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 16.2 mg (57 μmol), 71 % HPLC-MS: $R_t = 2.68$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FO}_2$: 286.14, gef.: 286.12.</p>
<p>828</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-3-(2-methylbutyliden)naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 17.6 mg (52 μmol), 65 % HPLC-MS: $R_t = 2.76$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 338.22, gef.: 338.22.</p>

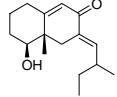
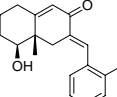
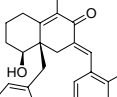
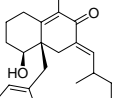
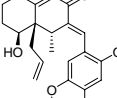
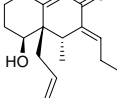
6. Experimenteller Teil

829	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Fluorbenzyliden)-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 12.3 mg (38 μ mol), 47 % HPLC-MS: $R_t = 2.88$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{21}H_{23}FO_2$: 326.17, gef.: 326.17.
830	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-(2-methylpentyliden)naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.0 mg (46 μ mol), 58 % HPLC-MS: $R_t = 2.75$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{20}H_{30}O_2$: 302.22, gef.: 302.21.
831	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-[(Furan-2-yl)methylen]-octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.2 mg (59 μ mol), 74 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{17}H_{22}O_3$: 274.16, gef.: 274.17. $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ ($c = 1.08$, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.14-1.18 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.32-2.03 (s, 9H), 3.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 12.4, 19.5, 23.9, 27.7, 29.0, 29.8, 40.0, 44.9, 46.2, 76.1, 111.0, 112.9, 119.0, 144.8, 150.3, 153.2, 207.4. HRMS (FAB): ber. für $C_{17}H_{22}O_3$: 274.1569, gef.: 274.1594 $[M]^+$.
832	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(2,4,5-Trimethoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.9 mg (26 μ mol), 33 % HPLC-MS: $R_t = 2.96$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{22}H_{30}O_5$: 374.21, gef.: 374.22.
833	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(Methylthio)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 17.3 mg (55 μ mol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 2.76$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{19}H_{22}O_2S$: 314.13, gef.: 314.14.
834	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methyl-3-[(<i>S</i>)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]methylen}naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.0 mg (42 μ mol), 52 % HPLC-MS: $R_t = 2.70$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{21}H_{28}O_2$: 312.21, gef.: 312.19.

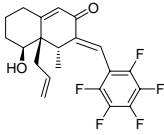
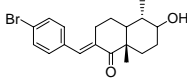
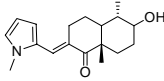
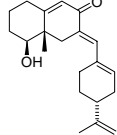
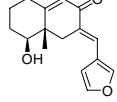
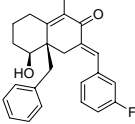
6. Experimenteller Teil

835	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methyl-3-[(5-methylfuran-2-yl)methylen]naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.1 mg (59 μ mol), 74 % HPLC-MS: $R_t = 2.73$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{17}H_{20}O_3$: 272.14, gef.: 272.14.
836	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methyl-3-[(5-methylfuran-2-yl)methylen]naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 21.9 mg (47 μ mol), 59 % HPLC-MS: $R_t = 3.04$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{32}H_{32}O_3$: 464.24, gef.: 464.24.
837	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>a</i> -Benzyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-3-[[<i>S</i>]-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]methylen} naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.8 mg (37 μ mol), 46 % HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min Reinheit: 97 % Masse: ber. für $C_{28}H_{34}O_2$: 402.26, gef.: 402.26.
838	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2,3,4,5,6-Pentamethylbenzyliden)-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 5.4 mg (14 μ mol), 18 % HPLC-MS: $R_t = 2.97$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{26}H_{34}O_2$: 378.26, gef.: 378.27.
839	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Iodbenzyliden)-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 24.0 mg (55 μ mol), 69 % HPLC-MS: $R_t = 3.08$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{21}H_{23}IO_2$: 434.07, gef.: 434.08.
840	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-Fluorbenzyliden)-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.2 mg (50 μ mol), 62 % HPLC-MS: $R_t = 3.01$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{21}H_{23}FO_2$: 326.17, gef.: 326.19.
841	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(3-Brombenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 19.7 mg (54 μ mol), 68 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}BrO_2$: 362.09, gef.: 362.09.

6. Experimenteller Teil

<p>842</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methyl-3-(2-methylbutyliden)naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 6.7 mg (27 μmol), 34 % HPLC-MS: $R_t = 2.24$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{16}H_{24}O_2$: 248.18, gef.: 248.17. $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.25-2.08 (m, 10H), 2.31-2.26 (m, 1H), 3.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 11.0, 20.4, 21.2, 22.9, 27.4, 31.2, 31.9, 34.3, 36.0, 41.4, 85.0, 123.8, 134.7, 154.9, 172.4, 189.6. HRMS (FAB): ber. für $C_{16}H_{24}O_2$: 248.1776, gef.: 248.1748 $[M]^+$.</p>
<p>843</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(2-Iodbenzyliden)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 8.2 mg (21 μmol), 26 % HPLC-MS: $R_t = 2.87$ min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{18}H_{19}IO_2$: 394.04, gef.: 394.04.</p>
<p>844</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(2-Fluorbenzyliden)-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 13.8 mg (37 μmol), 46 % HPLC-MS: $R_t = 2.95$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{25}H_{25}FO_2$: 376.18, gef.: 376.18.</p>
<p>845</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-3-(2-methylpentyliden)naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 18.3 mg (52 μmol), 65 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{24}H_{32}O_2$: 352.24, gef.: 352.23.</p>
<p>846</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(2,4,5-Tri-methoxybenzyliden)-4<i>a</i>-allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.2 mg (23 μmol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 3.22$ min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{24}H_{30}O_5$: 398.21, gef.: 334.13.</p>
<p>847</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-propylidennaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>Ausbeute: 14.6 mg (56 μmol), 70 % HPLC-MS: $R_t = 2.67$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{17}H_{24}O_2$: 260.18, gef.: 260.18.</p>

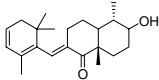
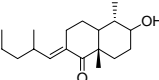
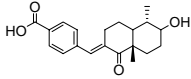
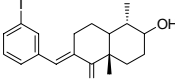
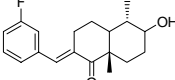
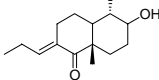
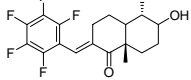
6. Experimenteller Teil

<p>848</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4<i>a</i>-Allyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methyl-3-(perfluorbenzyliden)-naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 13.0 mg (39 μmol), 30 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.89$ min 3 Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{21}H_{19}F_5O_2$: 398.13, gef.: 398.12.</p>
<p>849</p>	<p>(<i>E</i>,5<i>S</i>,8<i>aS</i>)-2-(4-Brombenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8<i>a</i>-dimethylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 20.9 mg (57 μmol), 72 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.77$ min 3 Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}BrO_2$: 362.09, gef.: 362.09.</p>
<p>850</p>	<p>(<i>E</i>,5<i>S</i>,8<i>aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8<i>a</i>-dimethyl-2-[(1-methyl-1<i>H</i>-pyrrol-2-yl)methylen]naphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 14.9 mg (52 μmol), 65 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min 3 Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{18}H_{25}NO_2$: 287.19, gef.: 287.20.</p>
<p>851</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-Hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methyl-3-[(<i>R</i>)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]methylen}naphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 9.2 mg (30 μmol), 37 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min 3 Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{21}H_{28}O_2$: 312.21, gef.: 312.21.</p>
<p>852</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[(Furan-3-yl)methylen]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4<i>a</i>-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 16.1 mg (62 μmol), 78 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.75$ min 3 Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{16}H_{18}O_3$: 258.13, gef.: 258.11. $[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (c = 1.02, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 3H), 1.24-2.10 (m, 8H), 3.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 20.2, 23.0, 26.7, 31.3, 34.7, 42.3, 84.9, 107.2, 123.1, 124.3, 139.4, 144.8, 145.2, 146.5, 172.8, 186.4. HRMS (FAB): ber. für $C_{16}H_{18}O_3$: 258.1256, gef.: 258.1274 $[M]^+$.</p>
<p>853</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-(3-Fluorbenzyliden)-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 18.9 mg (50 μmol), 63 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.91$ min 3 Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{25}H_{25}FO_2$: 376.18, gef.: 376.18.</p>

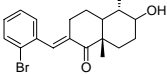
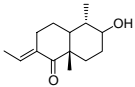
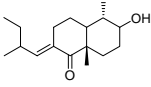
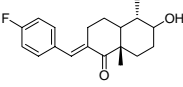
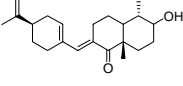
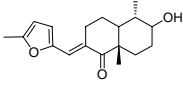
6. Experimenteller Teil

854	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-4a-Allyl-3-benzyliden-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 18.2 mg (59 μmol), 74 % HPLC-MS: $R_t = 2.83$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{21}H_{24}O_2$: 308.18, gef.: 308.17.
855	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(2,3,4-Trimethoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.4 mg (30 μmol), 38 % HPLC-MS: $R_t = 2.96$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{22}H_{30}O_5$: 374.21, gef.: 374.21.
856	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(4-(Methylthio)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.1 mg (49 μmol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{20}H_{26}O_2S$: 330.17, gef.: 330.17.
857	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-(2-methylbutyliden)naphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.1 mg (54 μmol), 67 % HPLC-MS: $R_t = 2.31$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{17}H_{28}O_2$: 264.21, gef.: 264.20.
858	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(2-Iodbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 14.4 mg (35 μmol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 2.82$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}IO_2$: 410.07, gef.: 410.09.
859	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(3-Chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 13.2 mg (42 μmol), 52 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}ClO_2$: 318.14, gef.: 318.15.
860	(2 <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-[[(<i>S</i>)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]methylen]-naphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 9.2 mg (28 μmol), 35 % HPLC-MS: $R_t = 2.68$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{22}H_{32}O_2$: 328.24, gef.: 328.24.
861	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-[(Furan-2-yl)methylen]-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 16.7 mg (61 μmol), 76 % HPLC-MS: $R_t = 2.72$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{17}H_{22}O_3$: 274.16, gef.: 274.16.

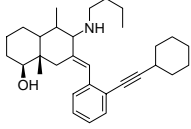
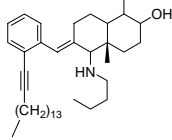
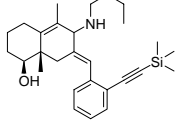
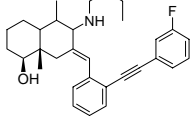
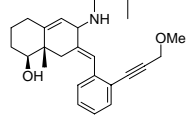
6. Experimenteller Teil

862	(2 <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethyl-2-[(2,6,6-trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)-methylen]-naphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 4.2 mg (13 μ mol), 16 % HPLC-MS: $R_t = 2.46$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{22}H_{32}O_2$: 328.24, gef.: 328.23.
863	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethyl-2-(2-methylpentyliden)naphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 7.6 mg (27 μ mol), 34 % HPLC-MS: $R_t = 2.28$ min Reinheit: 99 % Masse: ber. für $C_{18}H_{30}O_2$: 278.22, gef.: 278.22.
864	4-{(<i>E</i>)-[(1 <i>S</i> ,4 <i>aS</i>)-Octahydro-2-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl-5-oxo-naphthalen-6(1 <i>H</i>)-yliden]methyl}-benzoesäure		1, 2, 3	Ausbeute: 6.8 mg (21 μ mol), 26 % HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{20}H_{24}O_4$: 328.17, gef.: 328.15.
865	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(3-Iodbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 21.2 mg (54 μ mol), 67 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}IO_2$: 410.07, gef.: 410.06.
866	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-2-(3-Fluorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 15.5 mg (51 μ mol), 64 % HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}FO_2$: 302.17, gef.: 302.18.
867	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethyl-2-propyliden-naphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 11.5 mg (49 μ mol), 61 % HPLC-MS: $R_t = 2.27$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{15}H_{24}O_2$: 236.18, gef.: 236.19.
868	(<i>E</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethyl-2-(perfluorbenzyliden)naphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 3	Ausbeute: 10.2 mg (27 μ mol), 34 % HPLC-MS: $R_t = 2.51$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{19}H_{19}F_5O_2$: 374.13, gef.: 374.12.

6. Experimenteller Teil

869	<p>(<i>E,5S,8aS</i>)-2-(2-Brombenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 11.3 mg (31 μmol), 39 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.76$ min 3 Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}BrO_2$: 362.09, gef.: 362.09. $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ$ ($c = 1.08$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.14-1.18 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.33-2.05 (s, 9H), 3.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 12.3, 19.6, 25.9, 28.3, 29.0, 29.8, 40.1, 44.6, 46.9, 76.7, 117.4, 127.2, 128.7, 130.6, 131.2, 135.6, 136.9, 146.2, 207.0. E/Z-Verhältnis: $\geq 15:1$ HRMS (FAB): ber. für $C_{19}H_{23}BrO_2$: 362.0881 und 364.0861, gef.: 362.0912 $[M]^+$ und 364.0843 $[M]^+$.</p>
870	<p>(<i>E,5S,8aS</i>)-2-Ethyliden-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 11.7 mg (53 μmol), 66 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.24$ min 3 Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{14}H_{22}O_2$: 222.16, gef.: 222.15.</p>
871	<p>(<i>E,5S,8aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-(2-methylbutyliden)naphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 13.1 mg (50 μmol), 62 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.32$ min 3 Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{17}H_{28}O_2$: 264.21, gef.: 264.22.</p>
872	<p>(<i>E,5S,8aS</i>)-2-(4-Fluorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 16.9 mg (56 μmol), 70 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.65$ min 3 Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{19}H_{23}FO_2$: 302.17, gef.: 302.17.</p>
873	<p>(<i>2E,5S,8aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-[(<i>R</i>)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-enyl]-methylennaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 12.3 mg (38 μmol), 47 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.68$ min 3 Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{22}H_{32}O_2$: 328.24, gef.: 328.24.</p>
874	<p>(<i>E,5S,8aS</i>)-Octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-[(5-methylfuran-2-yl)methylen]naphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, Ausbeute: 16.6 mg (58 μmol), 72 % 2, HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min 3 Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{18}H_{24}O_3$: 288.17, gef.: 288.17.</p>

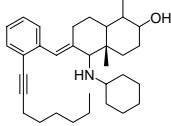
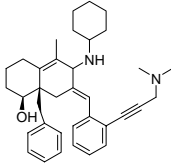
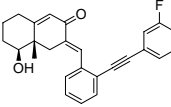
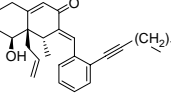
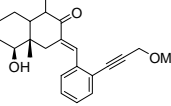
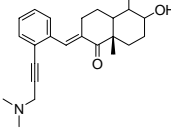
6. Experimenteller Teil

875	<i>(E,1S,8aS)</i> -7-[2-(2-Cyclohexyl-ethynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-decahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 12.2 mg (27 μmol), 34 % HPLC-MS: $R_t = 3.10$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{31}H_{45}NO$: 447.35, gef.: 447.36.
876	<i>(E,4aS)</i> -6-[2-(Hexadec-1-ynyl)benzyliden]-5-(butylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 9.4 mg (17 μmol), 21 % HPLC-MS: $R_t = 3.36$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{39}H_{63}NO$: 561.49, gef.: 561.52. $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ (c = 1.02, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.15-2.11 (m, 40H), 2.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.09-7.40 (m, 4H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 13.1, 13.9, 14.1, 18.5, 19.4, 20.1, 22.7, 27.0, 28.3, 28.4, 28.8, 29.0, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 (2C), 29.7 (2C), 29.9, 30.5, 32.0, 33.1, 37.0, 40.4, 48.1, 48.5, 70.2, 78.4, 79.7, 100.9, 121.6, 126.4, 127.9, 128.8, 130.3, 132.8, 141.7, 149.4. HRMS (FAB): ber. für $C_{39}H_{63}NO$: 561.4910, gef.: 562.4999 $[M+H]^+$.
877	<i>(1S,7E,8aS)</i> -7-{2-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]benzyliden}-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 5.6 mg (13 μmol), 16 % HPLC-MS: $R_t = 2.89$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{28}H_{41}NOSi$: 435.30, gef.: 435.29.
878	<i>(E,1S,8aS)</i> -7-[2-[2-(3-Fluorphenyl)ethynyl]benzyliden]-6-(butylamino)-decahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 13.2 mg (29 μmol), 36 % HPLC-MS: $R_t = 3.07$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{31}H_{38}FNO$: 459.29, gef.: 459.28.
879	<i>(1S,7E,8aS)</i> -7-[2-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-8a-methylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 9.1 mg (23 μmol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 2.82$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{26}H_{35}NO_2$: 393.27, gef.: 393.28.

6. Experimenteller Teil

880	(1 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-7-{2-[2-(Trimethylsilyl)ethynyl]benzyliden}-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 5.9 mg (14 μ mol), 17 % HPLC-MS: $R_t = 2.91$ min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{28}H_{41}NOSi$: 435.30, gef.: 435.30.
881	(1 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-7-[2-(2-Cyclohexylethynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-8 <i>a</i> -methylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 14.1 mg (33 μ mol), 41 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{30}H_{41}NO$: 431.32, gef.: 431.32.
882	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i>)-6-{2-[2-(3-Fluorphenyl)ethynyl]benzyliden}-5-(butylamino)-decahydro-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 13.2 mg (29 μ mol), 36 % HPLC-MS: $R_t = 2.96$ min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{31}H_{38}FNO$: 459.29, gef.: 459.28.
883	(1 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-7-[2-(2-Cyclohexylethynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 11.0 mg (25 μ mol), 31 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{31}H_{43}NO$: 445.33, gef.: 445.33.
884	(<i>E</i> ,1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-7-[2-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-decahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 5.6 mg (14 μ mol), 17 % HPLC-MS: $R_t = 2.83$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{27}H_{39}NO_2$: 409.30, gef.: 409.31.
885	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i>)-6-{2-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]benzyliden}-5-(butylamino)-decahydro-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 4.7 mg (11 μ mol), 14 % HPLC-MS: $R_t = 2.96$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{28}H_{42}N_2O$: 422.33, gef.: 422.33.
886	(1 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-7-[2-(Hex-1-ynyl)benzyliden]-6-(cyclohexylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 13.5 mg (30 μ mol), 38 % HPLC-MS: $R_t = 2.85$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{31}H_{43}NO$: 445.33, gef.: 445.32.
887	(1 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-7-[2-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]benzyliden}-6-(cyclohexylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 7.8 mg (18 μ mol), 22 % HPLC-MS: $R_t = 2.97$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{30}H_{42}N_2O$: 446.33, gef.: 446.33.

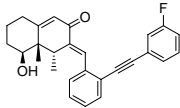
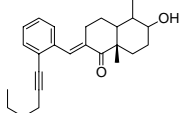
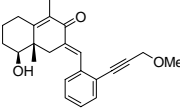
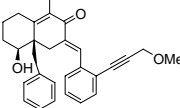
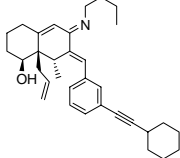
6. Experimenteller Teil

888	(E,4a <i>S</i>)-6-[2-(Oct-1-ynyl)-benzyliden]-5-(cyclohexylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 12.9 mg (27 μ mol), 34 % HPLC-MS: $R_t = 3.14$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{33}H_{49}NO$: 475.38, gef.: 475.38. $[\alpha]_D^{20} = +65^\circ$ ($c = 1.04$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.14-2.09 (m, 30H), 2.54-2.60 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.09-7.40 (m, 4H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 12.2, 14.0, 19.2, 19.5, 22.6, 23.2, 23.3, 27.1, 28.3, 28.5, 28.8, 29.3, 29.7, 30.0, 31.1, 34.3, 35.0, 37.8, 42.0, 48.0, 55.2, 66.4, 79.1, 79.5, 100.9, 122.2, 125.3, 127.1, 128.3, 129.7, 133.5, 136.4, 147.3. HRMS (FAB): ber. für $C_{33}H_{49}NO$: 475.3814, gef.: 475.3837 $[M]^+$.
889	(1 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,8 <i>aS</i>)-7-{2-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]benzyliden}-8a-benzyl-6-(cyclohexylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-5-methylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 12.1 mg (23 μ mol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 3.30$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{36}H_{46}N_2O$: 522.36, gef.: 522.37.
890	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-{2-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden}-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4a-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 13.9 mg (36 μ mol), 45 % HPLC-MS: $R_t = 2.94$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{26}H_{23}FO_2$: 386.17, gef.: 386.18.
891	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-(Hexadec-1-ynyl)benzyliden]-4a-allyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 20.3 mg (38 μ mol), 48 % HPLC-MS: $R_t = 3.27$ min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $C_{37}H_{52}O_2$: 528.40, gef.: 528.39.
892	(E,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 15.8 mg (45 μ mol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.81$ min Reinheit: 97 % Masse: ber. für $C_{23}H_{28}O_3$: 352.20, gef.: 352.19
893	(E,8 <i>aS</i>)-2-{2-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]benzyliden}-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 14.3 mg (39 μ mol), 49 % HPLC-MS: $R_t = 2.87$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{24}H_{31}NO_2$: 365.24, gef.: 365.24.

6. Experimenteller Teil

894	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 13.1 mg (33 μ mol), 41 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{27}H_{25}FO_2$: 400.18, gef.: 400.18.
895	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 9.2 mg (26 μ mol), 33 % HPLC-MS: $R_t = 2.91$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{23}H_{26}O_3$: 350.19, gef.: 350.20. $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ ($c = 1.06$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.28-1.62 (m, 4H), 1.89-2.04 (m, 2H), 2.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.09-7.41 (m, 4H), 7.78 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 14.9, 16.5, 22.9, 24.8, 31.3, 35.0, 50.9, 58.9, 62.2, 82.8, 86.0, 97.2, 124.1, 124.5, 127.0, 129.3, 130.8, 133.1, 135.0, 138.0, 145.7, 174.1, 189.3. HRMS (FAB): ber. für $C_{23}H_{26}O_3$: 350.1882, gef.: 350.1904 $[M]^+$.
896	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 18.0 mg (45 μ mol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.96$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{27}H_{27}FO_2$: 402.20, gef.: 402.19.
369	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-(Hexadec-1-ynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 18.0 mg (37 μ mol), 46 % HPLC-MS: $R_t = 3.18$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{34}H_{48}O_2$: 488.37, gef.: 488.37.
897	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 17.7 mg (41 μ mol), 52 % HPLC-MS: $R_t = 3.21$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{29}H_{27}FO_2$: 426.20, gef.: 426.21.
370	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[2-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 5.6 mg (17 μ mol), 21 % HPLC-MS: $R_t = 2.86$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{22}H_{24}O_3$: 336.17, gef.: 336.16.

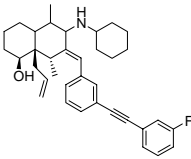
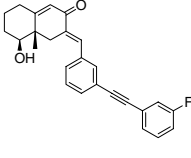
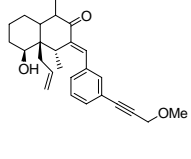
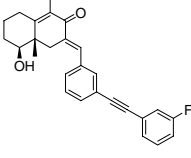
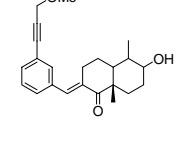
6. Experimenteller Teil

<p>898</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>R</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[2-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 12.5 mg (31 μmol), 39 % HPLC-MS: $R_t = 2.82$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{25}FO_2$: 400.18, gef.: 400.18.</p>
<p>899</p>	<p>(<i>E</i>,8<i>aS</i>)-2-[2-(Hex-1-ynyl)benzyliden]-octahydro-6-hydroxy-5,8<i>a</i>-dimethylnaphthalen-1(2<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.0 mg (25 μmol), 31 % HPLC-MS: $R_t = 2.79$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{25}H_{32}O_2$: 364.24, gef.: 364.25.</p>
<p>900</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[2-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 9.5 mg (27 μmol), 34 % HPLC-MS: $R_t = 2.83$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{23}H_{26}O_3$: 350.19, gef.: 350.20.</p>
<p>901</p>	<p>(3<i>E</i>,4<i>aS</i>,5<i>S</i>)-3-[2-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4<i>a</i>-benzyl-4,4<i>a</i>,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3<i>H</i>)-on</p>		<p>1, 2, 4, 3</p>	<p>Ausbeute: 5.8 mg (14 μmol), 17 % HPLC-MS: $R_t = 3.26$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{29}H_{30}O_3$: 426.22, gef.: 426.22. $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (c = 1.08, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25-1.61 (m, 4H), 1.74-2.08 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 2.36 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 2.64 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.04-7.31 (m, 8H), 7.36 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 10.3, 23.4, 24.6, 28.4, 32.2, 40.4, 45.1, 57.6, 60.4, 83.1, 89.7, 91.2, 124.3, 125.8, 127.4, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 128.9, 130.4, 131.6, 132.5, 138.9, 140.3, 140.5, 147.3, 164.7, 187.9. HRMS (FAB): ber. für $C_{29}H_{30}O_3$: 426.2195, gef.: 427.2254 $[M+H]^+$.</p>
<p>902</p>	<p>(1<i>S</i>,6<i>E</i>,7<i>E</i>,8<i>S</i>,8<i>aS</i>)-7-[3-(2-Cyclohexylethynyl)benzyliden]-8<i>a</i>-allyl-6-(butylimino)-1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-octahydro-8-methylnaphthalen-1-ol</p>		<p>1, 2, 4, 5, 3</p>	<p>Ausbeute: 19.1 mg (41 μmol), 51 % HPLC-MS: $R_t = 3.09$ min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{33}H_{43}NO$: 469.33, gef.: 469.34.</p>

6. Experimenteller Teil

903	(<i>E,4aS</i>)-6-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-5-(butylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 15.1 mg (37 μ mol), 46 % HPLC-MS: R_t = 2.93 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{39}NO_2$: 409.30, gef.: 409.30.
904	(<i>E,4aS</i>)-6-[3-(3-Hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)benzyliden]-5-(butylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 4.7 mg (11 μ mol), 14 % HPLC-MS: R_t = 3.11 min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{28}H_{41}NO_2$: 423.31, gef.: 423.32.
905	(<i>1S,7E,8aS</i>)-7-[3-(2-Cyclohexylethynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-8a-methylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 13.0 mg (30 μ mol), 38 % HPLC-MS: R_t = 2.84 min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{30}H_{39}NO$: 429.30, gef.: 429.31.
906	(<i>E,4aS</i>)-6-{3-[2-(2-Fluorphenyl)ethynyl]benzyliden}-5-(butylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 9.9 mg (22 μ mol), 27 % HPLC-MS: R_t = 2.89 min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{31}H_{38}FNO$: 459.29, gef.: 459.30.
907	(<i>E,4aS</i>)-6-[3-(Hex-1-ynyl)benzyliden]-5-(butylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 13.1 mg (31 μ mol), 39 % HPLC-MS: R_t = 2.77 min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{29}H_{43}NO$: 421.33, gef.: 421.33.
908	(<i>E,1S,8aS</i>)-7-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-decahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 10.1 mg (25 μ mol), 31 % HPLC-MS: R_t = 2.83 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{39}NO_2$: 409.30, gef.: 409.29.
378	(<i>E,1S,8aS</i>)-7-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-6-(cyclohexylamino)-decahydro-5,8a-dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 11.8 mg (27 μ mol), 34 % HPLC-MS: R_t = 2.87 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{29}H_{41}NO_2$: 435.31, gef.: 435.31.

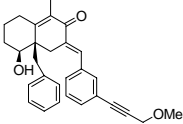
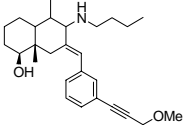
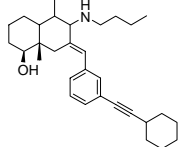
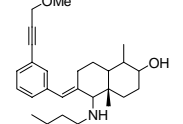
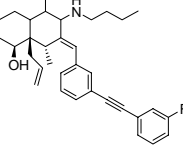
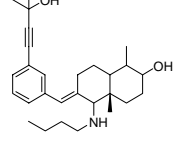
6. Experimenteller Teil

909	(E,1S,8S,8aR)-7-{3-[2-(3-Fluor-phenyl)ethinyl]benzyliden}-8a-allyl-6-(cyclohexylamino)-decahydro-5,8-dimethylnaphthalen-1-ol		<p>1, Ausbeute: 10.9 mg (21 μmol), 26 %</p> <p>2, HPLC-MS: $R_t = 3.08$ min</p> <p>4, Reinheit: 90 %</p> <p>5, Masse: ber. für $C_{36}H_{44}FNO$: 525.34, gef.: 525.34.</p> <p>3 $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$ (c = 1.05, $CHCl_3$)</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.24-2.04 (m, 20H), 2.32 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 3.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.94-5.07 (m, 2H), 5.66-5.75 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.88-7.39 (m, 7H), 7.53 (s, 1H).</p> <p>^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 14.5, 15.6, 20.3, 23.2, 23.3, 25.1, 26.9, 28.7, 32.5, 33.8, 34.8, 34.9, 35.2, 43.2, 46.1, 55.0, 61.2, 73.8, 91.4, 93.6, 115.0, 117.9, 119.0, 122.1, 122.4, 124.8, 126.9, 127.3, 128.0, 130.3, 130.4, 131.4, 135.0, 137.2, 147.9, 164.8.</p> <p>HRMS (FAB): ber. für $C_{36}H_{44}FNO$: 525.3407, gef.: 525.3431 $[M]^+$.</p>
910	(3E,4aS,5S)-3-{3-[2-(3-Fluor-phenyl)ethinyl]benzyliden}-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4a-methylnaphthalen-2(3H)-on		<p>1, Ausbeute: 17.6 mg (46 μmol), 57 %</p> <p>2, HPLC-MS: $R_t = 2.72$ min</p> <p>4, Reinheit: 91 %</p> <p>3 Masse: ber. für $C_{26}H_{23}FO_2$: 386.17, gef.: 386.17.</p>
366	(E,4R,4aR,5S)-3-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4a-allyl-octahydro-5-hydroxy-1,4-dimethylnaphthalen-2(1H)-on		<p>1, Ausbeute: 6.6 mg (17 μmol), 21 %</p> <p>2, HPLC-MS: $R_t = 3.06$ min</p> <p>4, Reinheit: 92 %</p> <p>3 Masse: ber. für $C_{26}H_{32}O_3$: 392.24, gef.: 392.23.</p>
911	(3E,4aS,5S)-3-{3-[2-(3-Fluor-phenyl)ethinyl]benzyliden}-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3H)-on		<p>1, Ausbeute: 11.2 mg (28 μmol), 35 %</p> <p>2, HPLC-MS: $R_t = 2.92$ min</p> <p>4, Reinheit: 93 %</p> <p>3 Masse: ber. für $C_{27}H_{25}FO_2$: 400.18, gef.: 400.19.</p>
912	(E,8aS)-2-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on		<p>1, Ausbeute: 15.2 mg (43 μmol), 54 %</p> <p>2, HPLC-MS: $R_t = 2.86$ min</p> <p>4, Reinheit: 90 %</p> <p>3 Masse: ber. für $C_{23}H_{28}O_3$: 352.20, gef.: 352.19.</p>

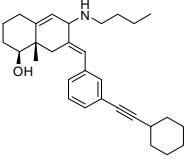
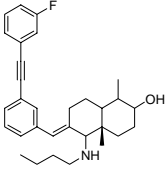
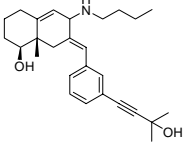
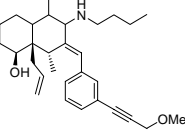
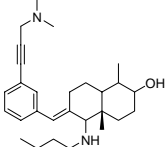
6. Experimenteller Teil

913	(E,4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-[3-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 18.0 mg (45 μ mol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.85$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{27}FO_2$: 402.20, gef.: 402.21.
371	(E,4 <i>R</i> ,4a <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-[3-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-4a-allyloctahydro-5-hydroxy-1,4-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 15.6 mg (35 μ mol), 44 % HPLC-MS: $R_t = 3.04$ min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{30}H_{31}FO_2$: 442.23, gef.: 442.23.
914	(3 <i>E</i> ,4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4a-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 13.7 mg (41 μ mol), 51 % HPLC-MS: $R_t = 2.78$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{22}H_{24}O_3$: 336.17, gef.: 336.17.
915	(3 <i>E</i> ,4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-[3-(Hexadec-1-ynyl)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 5.6 mg (11 μ mol), 14 % HPLC-MS: $R_t = 3.25$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{35}H_{50}O_2$: 502.38, gef.: 502.38. $[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$ (c = 1.05, $CHCl_3$) ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.25-2.10 (m, 34 H), 1.87 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.15-7.52 (m, 5H). ¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 10.2, 14.5, 19.2, 19.7, 23.0, 23.3, 27.2, 28.1, 28.5, 28.8, 29.0, 29.4, 29.6, 29.7 (2C), 29.8 (3C), 31.3, 31.9, 42.0, 79.1, 85.3, 101.4, 121.7, 126.4, 128.0, 130.3, 131.5, 131.9, 134.7, 140.6, 147.8, 164.2, 188.1. HRMS (FAB): ber. für $C_{35}H_{50}O_2$: 502.3811, gef.: 503.3902 $[M+H]^+$.
916	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-[3-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 15.7 mg (39 μ mol), 49 % HPLC-MS: $R_t = 2.85$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{27}H_{25}FO_2$: 400.18, gef.: 400.19.
917	(3 <i>E</i> ,4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 9.8 mg (28 μ mol), 35 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{23}H_{26}O_3$: 350.19, gef.: 350.19.

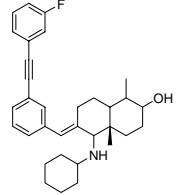
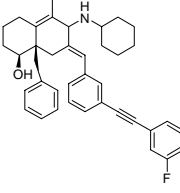
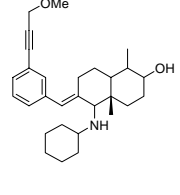
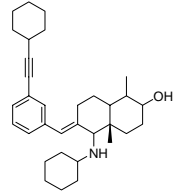
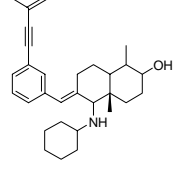
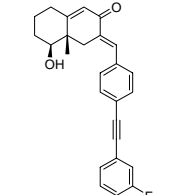
6. Experimenteller Teil

918	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[3-(3-Methoxyprop-1- inyl)benzyliden]-4 <i>a</i> -benzyl- 4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1- methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 7.5 mg (18 μ mol), 22 % HPLC-MS: R_t = 3.16 min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $C_{29}H_{30}O_3$: 426.22, gef.: 426.22.
919	(<i>E</i> ,1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-7-[3-(3-Methoxyprop-1- inyl)benzyliden]-6-(butylamino)- decahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen- 1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 11.8 mg (29 μ mol), 36 % HPLC-MS: R_t = 2.91 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{39}NO_2$: 409.30, gef.: 409.31.
920	(<i>E</i> ,1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-7-[3-(2-Cyclohexyl- ethinyl)benzyliden]-6-(butylamino)- decahydro-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen- 1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 14.7 mg (33 μ mol), 41 % HPLC-MS: R_t = 2.86 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{31}H_{45}NO$: 447.35, gef.: 447.34.
921	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i>)-6-[3-(3-Methoxyprop-1- inyl)benzyliden]-5-(butylamino)- decahydro-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen- 2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 9.8 mg (24 μ mol), 30 % HPLC-MS: R_t = 2.94 min Reinheit: 88 % Masse: ber. für $C_{27}H_{39}NO_2$: 409.30, gef.: 409.29.
922	(<i>E</i> ,1 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-7-{3-[2-(3-Fluor- phenyl)ethinyl]benzyliden}-8 <i>a</i> -allyl- 6-(butylamino)-decahydro-5,8- dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 14.8 mg (30 μ mol), 37 % HPLC-MS: R_t = 3.20 min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{34}H_{42}FNO$: 499.33, gef.: 499.33.
923	(<i>E</i> ,4 <i>aS</i>)-6-[3-(3-Hydroxy-3-methyl- but-1-ynyl)benzyliden]-5-(butyl- amino)-decahydro-1,4 <i>a</i> -dimethyl- naphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 3.0 mg (7.1 μ mol), 9 % HPLC-MS: R_t = 3.03 min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{28}H_{41}NO_2$: 423.31, gef.: 423.29.

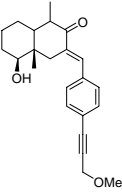
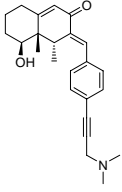
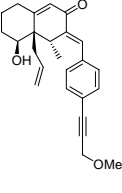
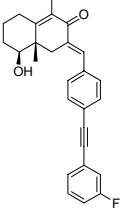
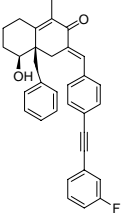
6. Experimenteller Teil

<p>924</p>	<p>(1<i>S</i>,7<i>E</i>,8<i>aS</i>)-7-[3-(2-Cyclohexylethynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-octahydro-8<i>a</i>-methyl-naphthalen-1-ol</p>		<p>1, Ausbeute: 16.6 mg (38 μmol), 48 % 2, HPLC-MS: R_t = 2.92 min 4, Reinheit: 91 % 5, Masse: ber. für $C_{30}H_{41}NO$: 431.32, 3 gef.: 431.33. $[\alpha]_D^{20}$ = +51° (c = 1.18, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.95 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.26-2.11 (m, 22H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.16-7.33 (m, 3H), 7.53 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 12.9, 19.9, 20.4, 23.0, 24.8 (2C), 26.1, 27.8, 29.7, 31.5, 33.2 (2C), 33.7, 35.6, 42.4, 48.8, 60.3, 80.7, 85.3, 97.8, 112.7, 122.4, 123.8, 126.0, 128.2, 130.4, 132.9, 135.7, 140.1, 144.8. HRMS (FAB): ber. für $C_{30}H_{41}NO$: 431.3188, gef.: 431.3217 $[M]^+$.</p>
<p>925</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>)-6-{3-[2-(3-Fluorphenyl)ethynyl]benzyliden}-5-(butylamino)-decahydro-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2-ol</p>		<p>1, Ausbeute: 12.9 mg (28 μmol), 35 % 2, HPLC-MS: R_t = 3.04 min 4, Reinheit: 92 % 5, Masse: ber. für $C_{31}H_{38}FNO$: 459.29, 3 gef.: 459.28.</p>
<p>926</p>	<p>(1<i>S</i>,7<i>E</i>,8<i>aS</i>)-7-[3-(3-Hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)benzyliden]-6-(butylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8<i>a</i>-octahydro-8<i>a</i>-methyl-naphthalen-1-ol</p>		<p>1, Ausbeute: 6.2 mg (15 μmol), 19 % 2, HPLC-MS: R_t = 3.22 min 4, Reinheit: 86 % 5, Masse: ber. für $C_{27}H_{37}NO_2$: 407.28, 3 gef.: 407.27.</p>
<p>927</p>	<p>(<i>E</i>,1<i>S</i>,8<i>S</i>,8<i>aR</i>)-7-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-8<i>a</i>-allyl-6-(butylamino)-decahydro-5,8-dimethylnaphthalen-1-ol</p>		<p>1, Ausbeute: 11.1 mg (25 μmol), 31 % 2, HPLC-MS: R_t = 3.18 min 4, Reinheit: 90 % 5, Masse: ber. für $C_{30}H_{43}NO_2$: 449.33, 3 gef.: 449.33.</p>
<p>928</p>	<p>(<i>E</i>,4<i>aS</i>)-6-{3-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]benzyliden}-5-(butylamino)-decahydro-1,4<i>a</i>-dimethylnaphthalen-2-ol</p>		<p>1, Ausbeute: 9.1 mg (22 μmol), 27 % 2, HPLC-MS: R_t = 2.97 min 4, Reinheit: 92 % 5, Masse: ber. für $C_{28}H_{42}N_2O$: 422.33, 3 gef.: 422.32.</p>

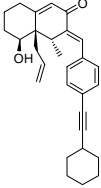
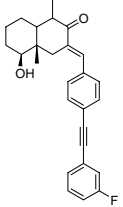
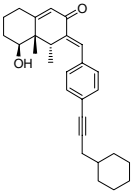
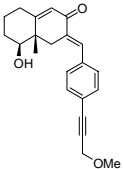
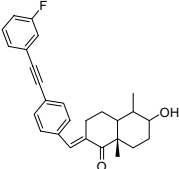
6. Experimenteller Teil

929	<i>(E,4aS)</i> -6-[3-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-5-(cyclohexylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 13.6 mg (28 μmol), 35 % HPLC-MS: $R_t = 3.12$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{FNO}$: 485.31, gef.: 485.30.
930	<i>(1S,7E,8aS)</i> -7-[3-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-8a-benzyl-6-(cyclohexylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-5-methylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 18.3 mg (33 μmol), 41 % HPLC-MS: $R_t = 3.26$ min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{FNO}$: 559.33, gef.: 559.33.
931	<i>(E,4aS)</i> -6-[3-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-5-(cyclohexylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 8.7 mg (20 μmol), 25 % HPLC-MS: $R_t = 2.84$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_2$: 435.31, gef.: 435.32.
932	<i>(E,4aS)</i> -6-[3-(2-Cyclohexylethinyl)benzyliden]-5-(cyclohexylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 15.1 mg (32 μmol), 40 % HPLC-MS: $R_t = 2.81$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}$: 473.37, gef.: 473.38.
933	<i>(E,4aS)</i> -6-[3-(3-Methylbut-3-en-1-ynyl)benzyliden]-5-(cyclohexylamino)-decahydro-1,4a-dimethylnaphthalen-2-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 4.5 mg (10 μmol), 13 % HPLC-MS: $R_t = 2.86$ min Reinheit: 90 % Masse: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}$: 431.32, gef.: 431.32.
934	<i>(3E,4aS,5S)</i> -3-[4-[2-(3-Fluorphenyl)ethinyl]benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4a-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 9.0 mg (23 μmol), 29 % HPLC-MS: $R_t = 2.91$ min Reinheit: 85 % Masse: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FO}_2$: 386.17, gef.: 386.17. $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$ ($c = 1.09$, CHCl_3) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (s, 3H), 1.26-2.08 (m, 8H), 3.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.86-7.54 (m, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 19.9, 23.0, 26.1, 31.4, 33.9, 42.1, 85.3, 91.8, 93.6, 115.4, 119.8, 122.8, 124.9, 125.1, 126.2 (2C), 128.6, 131.4, 132.7 (2C), 140.5, 147.3, 163.4, 164.8, 182.1, 188.7. HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FO}_2$: 386.1682, gef.: 386.1682 $[\text{M}]^+$.

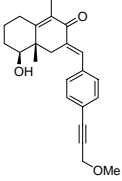
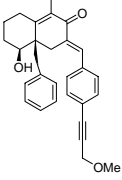
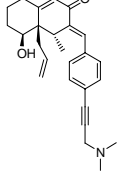
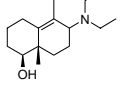
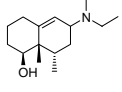
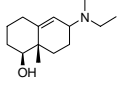
6. Experimenteller Teil

935	<i>(E,4aS,5S)</i> -3-[4-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 14.4 mg (41 μ mol), 51 % HPLC-MS: R_t = 2.96 min Reinheit: 93 % Masse: ber. für $C_{23}H_{28}O_3$: 352.20, gef.: 352.20.
936	<i>(3E,4R,4aS,5S)</i> -3-[4-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 4.4 mg (12 μ mol), 15 % HPLC-MS: R_t = 2.87 min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{24}H_{29}NO_2$: 363.22, gef.: 363.22.
937	<i>(3E,4R,4aS,5S)</i> -3-[4-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4a-allyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 9.9 mg (26 μ mol), 33 % HPLC-MS: R_t = 3.08 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{25}H_{28}O_3$: 376.20, gef.: 376.19.
938	<i>(3E,4aS,5S)</i> -3-[4-[2-(3-Fluorophenyl)ethinyl]benzyliden]-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1,4a-dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 17.3 mg (43 μ mol), 54 % HPLC-MS: R_t = 2.96 min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{27}H_{25}FO_2$: 400.18, gef.: 400.18.
939	<i>(3E,4aS,5S)</i> -3-[4-[2-(3-Fluorophenyl)ethinyl]benzyliden]-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 15.6 mg (33 μ mol), 41 % HPLC-MS: R_t = 3.16 min Reinheit: 94 % Masse: ber. für $C_{33}H_{29}FO_2$: 476.22, gef.: 476.21.

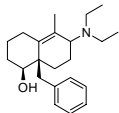
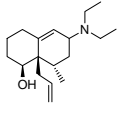
6. Experimenteller Teil

940	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(2-Cyclohexylethynyl)benzyliden]-4 <i>a</i> -allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 16.6 mg (40 μ mol), 50 % HPLC-MS: $R_t = 3.07$ min Reinheit: 87 % Masse: ber. für $C_{29}H_{34}O_2$: 414.26, gef.: 414.26. $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ ($c = 1.06$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.24-1.74 (m, 14H), 1.79-2.04 (m, 4H), 2.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 3.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.94-5.07 (m, 2H), 5.66-5.75 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 15.0, 22.4, 22.9, 24.8 (2C), 26.1, 27.8, 32.7, 33.4 (2C), 35.1, 36.9, 50.3, 79.8, 80.2, 98.2, 114.1, 122.4, 124.8, 126.3 (2C), 131.7 (2C), 133.8, 134.5, 141.9, 146.7, 174.3, 189.9. HRMS (FAB): ber. für $C_{29}H_{34}O_2$: 414.2559, gef.: 415.2630 $[M+H]^+$.
941	(E,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-[2-(3-Fluorphenyl)ethynyl]benzyliden]-octahydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(1 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 4.5 mg (11 μ mol), 14 % HPLC-MS: $R_t = 2.87$ min Reinheit: 86 % Masse: ber. für $C_{27}H_{27}FO_2$: 402.20, gef.: 402.20.
942	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3-Cyclohexylprop-1-ynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4,4 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 18.0 mg (45 μ mol), 56 % HPLC-MS: $R_t = 2.81$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{28}H_{34}O_2$: 402.26, gef.: 402.25.
943	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3-Methoxyprop-1-ynyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 11.0 mg (33 μ mol), 41 % HPLC-MS: $R_t = 2.89$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{22}H_{24}O_3$: 336.17, gef.: 336.17.
944	(E,8 <i>aS</i>)-2-[4-[2-(3-Fluorphenyl)ethynyl]benzyliden]-octahydro-6-hydroxy-5,8 <i>a</i> -dimethylnaphthalen-1(2 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 12.2 mg (30 μ mol), 38 % HPLC-MS: $R_t = 2.76$ min Reinheit: 98 % Masse: ber. für $C_{27}H_{27}FO_2$: 402.20, gef.: 402.21.

6. Experimenteller Teil

945	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3-Methoxyprop-1- inyl)benzyliden]-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexa- hydro-5-hydroxy-1,4 <i>a</i> -dimethyl- naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 13.7 mg (39 μ mol), 49 % HPLC-MS: $R_t = 2.89$ min Reinheit: 84 % Masse: ber. für $C_{23}H_{26}O_3$: 350.19, gef.: 350.18.
946	(3 <i>E</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-[4-(3-Methoxyprop-1- inyl)benzyliden]-4 <i>a</i> -benzyl- 4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1- methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 9.2 mg (22 μ mol), 27 % HPLC-MS: $R_t = 3.21$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{29}H_{30}O_3$: 426.22, gef.: 426.23.
947	(3 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i>)-3-{4-[3-(Dimethyl- amino)prop-1-ynyl]benzyliden}-4 <i>a</i> - allyl-4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8-hexahydro-5- hydroxy-4-methylnaphthalen-2(3 <i>H</i>)- on		1, 2, 4, 3	Ausbeute: 10.3 mg (26 μ mol), 33 % HPLC-MS: $R_t = 3.07$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{26}H_{31}NO_2$: 389.24, gef.: 389.23.
948	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6-(Diethylamino)- 1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5,8 <i>a</i> - dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 17.9 mg (71 μ mol), 89 % HPLC-MS: $R_t = 2.72$ min Reinheit: 92 % Masse: ber. für $C_{16}H_{29}NO$: 251.22, gef.: 251.22.
949	(1 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6-(Diethylamino)- 1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-8,8 <i>a</i> - dimethylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 13.5 mg (54 μ mol), 67 % HPLC-MS: $R_t = 2.74$ min Reinheit: 89 % Masse: ber. für $C_{16}H_{29}NO$: 251.22, gef.: 251.22. $[\alpha]_D^{20} = +91^\circ$ ($c = 1.07$, $CHCl_3$) 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.25-2.05 (m, 9H), 2.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H). ^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 13.7 (2C), 16.2, 16.8, 22.9, 26.1, 31.9, 35.8, 38.6, 47.0 (2C), 50.2, 56.1, 83.0, 113.8, 144.7. HRMS (FAB): ber. für $C_{16}H_{29}NO$: 251.2249, gef.: 252.2338 $[M+H]^+$.
950	(1 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-6-(Diethylamino)- 1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-8 <i>a</i> - methylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 15.4 mg (65 μ mol), 81 % HPLC-MS: $R_t = 2.69$ min Reinheit: 96 % Masse: ber. für $C_{15}H_{27}NO$: 237.21, gef.: 237.20.

6. Experimenteller Teil

951	(1 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-8 <i>a</i> -Benzyl-6-(diethylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-5-methylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 18.6 mg (57 μ mol), 71 % HPLC-MS: $R_t = 2.85$ min Reinheit: 91 % Masse: ber. für $C_{22}H_{33}NO$: 327.26, gef.: 327.28.
952	(1 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-8 <i>a</i> -Allyl-6-(diethylamino)-1,2,3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -octahydro-8-methylnaphthalen-1-ol		1, 2, 4, 5, 3	Ausbeute: 19.1 mg (69 μ mol), 86 % HPLC-MS: $R_t = 2.83$ min Reinheit: 95 % Masse: ber. für $C_{18}H_{31}NO$: 277.24, gef.: 277.24.

6.2.5 Biochemische Assays (Versuche zu Kapitel 4.1.5)

6.2.5.1 Allgemeines

Die biologischen Tests wurden mit sämtlichen aufgeführten Verbindungen durchgeführt. Die einzelnen Derivate wurden in DMSO gelöst und Stammlösungen mit einer Konzentration von 10 mmol/l hergestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Enzym-Assays für die Phosphatasen VHR, MPTPA und PTP1B

In einer Mikrotiterplatte werden 87 μ l Puffer, 1 μ l DTE einer 100 mM Lösung, 1 μ l Enzymlösung (VHR : Enzymlösung 1:5 verdünnt, 0.1 μ g, 0.1 mU; PTP1B : Enzymlösung 1:5 verdünnt, 0.1 μ g, 1.3 mU; MPTPA*: 23.5 μ g/ μ l) und je 1 μ l der Testverbindung in DMSO unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 μ M) vorgelegt. Nach Inkubation über 30 min bei Rt wird das Substrat, 10 μ l einer 0.5 M *p*-NPP-Lösung, zugegeben. Anschließend wird 80 min (ein Messpunkt/min) im Mikrotiterplattenreader bei 405 nm die Absorption gemessen.

Puffer VHR: 25 mM MOPS, 5 mM EDTA, pH 6.5 mit NaOH-Lösung einstellen

Puffer PTP1B, MPTPA: 25 mM HEPES-Na-Salz, 50 mM NaCl, 2.5 mM EDTA, pH 7.2

* Das Enzym wurde freundlicherweise von der Firma Axxima zur Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Kapitel 6.2.5.2 dargestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Enzym-Assays für die Phosphatase Cdc25a

In einer Mikrotiterplatte werden 78 µl Puffer (50 mM TRIS, 1 mM EDTA, 50 mM NaCl, pH 8.0 mit HCl-Lösung einstellen), 1 µl DTE einer 100 mM Lösung, 10 µl Enzymlösung (bakteriell exprimiert (ca. 10 U/ml), 0.1 U)* und je 1 µl der Testverbindung in DMSO unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 µM) vorgelegt. Nach Inkubation von 30 min bei Rt wird das Substrat, 10 µl einer 0.5 M *p*-NPP-Lösung, zugegeben. Anschließend wird 80 min (ein Messpunkt/min) im Mikrotiterplattenreader bei 405 nm die Absorption gemessen.

* Das Enzym wurde freundlicherweise von Kerstin Reinecke zur Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Kapitel 6.2.5.2 dargestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Enzym-Assays für die Phosphatasen PP1 und PP2A

In einer Mikrotiterplatte werden 80 µl Enzym/Pufferlösung (0.025 U, 40 mM TRIS, 20 mM KCl, 30 mM MgCl₂*6H₂O, 2 mM DTT, pH 8.1 mit HCl-Lösung einstellen), und je 10 µl der Testverbindung in H₂O/DMSO (10:1) unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 µM) vorgelegt. Nach Inkubation von 10 min bei Rt wird das Substrat, 10 µl einer 50 mM *p*-NPP-Lösung zugegeben und nach weiteren 15 min bei Rt die Absorption im Mikrotiterplattenreader bei 405 nm gemessen.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Kapitel 6.2.5.2 dargestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Assays für die 11β-HSDs

Die Assays zur Bestimmung der IC₅₀-Werte der Substanzen gegen 11β-HSDs wurden von Priv. Doz. Dr. Alex Odermatt durchgeführt. Hierzu werden zu 10 µl eines 11β-HSD1- bzw. 11β-HSD2-haltigen Zellextrakts (entsprechend 2 - 5 µg Protein) 2 µl der Testverbindung in H₂O/DMSO (10:1) unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-50 µM) gegeben. Nach Inkubation von 15 min bei 37 °C werden 10 µl einer Substrat-Pufferlösung [20 mM TRIS-HCl (pH 7.4), 1mM EGTA, 1mM EDTA, 1mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 20 % Glycerol, 400 µM NADPH, 30 nCi ³H-markiertes Substrat (Cortison oder Cortisol), und 12.5 nM unmarkiertes Substrat (Cortison oder Cortisol)] zugegeben. Nach Inkubation von 20 min bei 37 °C wird ein Überschuss an unmarkiertem Steroid in Methanol zugegeben. Die Steroide

werden mittels Dünnschichtchromatographie getrennt und das Verhältnis an Cortison und Cortisol mittels Szintillations-Zählung bestimmt.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Kapitel 6.2.5.3 dargestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Enzym-Assays für Acetylcholinesterase

Die Assays zur Bestimmung der IC₅₀-Werte der Substanzen gegen Acetylcholinesterase (AChE) wurden von Apotheker Marcus A. Koch durchgeführt. Hierzu werden 21 µl einer 100 mM Natrium-Phosphat-Pufferlösung (pH 7.2), die 0.25 units Enzym pro ml enthält mit dem entsprechenden Inhibitor 15 min bei Rt vorinkubiert. Anschließend werden 79 µl einer Lösung von Acetylcholiniodid und 5,5-Dithio-bis-2-nitrobenzoesäure in einer 100 mM Phosphat-Pufferlösung (pH 8.0) zugegeben, so dass das Endvolumen 100 µl und die Konzentrationen an Acetylcholiniodid 200 µM und an 5,5-Dithio-bis-2-nitrobenzoesäure 300 µM betragen. Die Änderung der Absorption bei 405 nm wird anschließend über einen Zeitraum von 5 min in 30 s-Intervallen bei einer Temperatur von 25.0 ± 0.1 °C verfolgt. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde aus der Absorptionsdifferenz zwischen 30 s und 90 s zu 0.059 ± 0.003 ΔA/min in Abwesenheit eines Inhibitors bestimmt. Nach dem Screening der Bibliothek wurden die vielversprechendsten Kandidaten (beste prozentuale Inhibition) ausgewählt und von diesen die IC₅₀-Werte bestimmt. Dazu wurden die Assays mit verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Verbindung durchgeführt und die prozentuale Inhibition aufgrund der Anwesenheit eines Inhibitors bestimmt. IC₅₀-Werte wurden aus der Darstellung der log Konzentration gegen die Inhibitionswerte bestimmt. Hierzu wurde die „IC₅₀ fit function“ verwendet, die im Programm GRAFIT Version 5.0.4 (Erithacus, Surrey, UK) implementiert ist verwendet.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Kapitel 6.2.5.3 dargestellt.

6.2.5.2 Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays bei verschiedenen Phosphatasen

Nr.	VHR	PTP1B	Cdc25a	PP1	PP2A	MPTPA
	IC ₅₀ /µmol	IC ₅₀ /µmol	IC ₅₀ /µmol	IC ₅₀ /µmol	IC ₅₀ /µmol	IC ₅₀ /µmol
386	44.0±2.4	80.0±44.6	>100	>100	-	>100
569	>100	>100	>100	>100	-	>100
570	24.0±6.1	19.2±3.4	>100	>100	-	>100

6. Experimenteller Teil

392	96.0±8.5	45.0±17.1	17.0±12.0	33.0±12.0	-	>100
571	>100	>100	>100	>100	-	>100
572	100.0±17.0	>100	>100	>100	-	>100
573	33.0±7.8	>100	>100	>100	-	>100
352	5.0±0.6	18.2±4.8	44.3±34.1	>100	-	>100
346	39.5±5.1	18.2±4.8	17.5±11.3	>100	-	>100
354	5.7±0.4	33.0±3.1	28.2±14.9	>100	-	>100
393	97.0±5.1	>100	>100	>100	-	>100
325	38.0±17.6	3.8±0.5	21.0±18.4	>100	-	58.0±23.0
394	>100	>100	>100	>100	-	>100
358	>100	40.0±5.8	>100	58.8±5.2	>100	7.6±2.4
574	>100	72.2±22.9	>100	>100	-	>100
396	>100	91.0±33.7	>100	>100	-	>100
397	>100	85.0±17.4	>100	>100	-	>100
360	30.0±8.1	66.0±11.6	>100	>100	-	>100
575	52.0±6.4	46.0±8.3	>100	47.0±17.6	-	>100
388	47.0±7.6	>100	>100	>100	-	>100
356	6.0±0.8	60.0±20.4	>100	>100	-	>100
576	44.0±24.3	>100	>100	>100	-	>100
577	>100	89.0±28.9	>100	>100	-	>100
390	>100	>100	97.0±31.8	>100	-	>100
389	>100	89.0±18.2	>100	>100	-	>100
395	29.0±9.4	36.0±7.9	19.2±6.7	>100	-	16.0±4.0
341	18.3±4.7	>100	>100	43.0±20.1	-	45.1
398	35.5±3.9	26.2±6.5	>100	20.1±9.4	>100	>100
355	37.0±5.8	18.9±3.6	>100	>100	-	>100
578	>100	>100	>100	>100	-	>100
348	>100	9.2±2.0	25.4±17.1	>100	-	>100
579	33.9±7.1	22.5±3.6	>100	>100	-	>100
399	85.1±18.0	35.5±3.0	>100	>100	-	>100

6. Experimenteller Teil

349	9.7±3.4	15.8±1.2	14.6±6.4	21.9±5.6	>100	9.8±2.2
580	37.9±7.1	16.5±3.7	>100	>100	-	>100
353	93.0±9.2	20.6±5.1	>100	>100	-	>100
581	>100	52.2±12.4	>100	>100	-	>100
335	41.7±1.6	>100	>100	5.2±1.1	>100	>100
582	>100	35.2±4.9	>100	>100	-	>100
362	16,2±3.9	23.7±6.1	5.9±2.4	32.5±13.7	-	>100
583	43.1±9.6	30.4±5.2	>100	>100	-	>100
376	27.1±4.2	29.1±5.8	46.9±16.5	20.4±9.2	>100	>100
564	>100	43.5±8.3	>100	>100	-	>100
374	>100	>100	2.6±0.8	>100	-	>100
377	32.7±7.6	41.5±9.0	>100	>100	-	>100
585	26.4±17.6	17.4±2.7	>100	>100	-	21.8
586	26.9±5.6	26.0±3.6	>100	>100	-	>100
337	32.7±8.8	38.5±7.0	7.0±2.2	10.3±3.1	>100	>100
338	23.9±3.4	32.6±5.9	>100	6.5±3.8	>100	>100
339	29.6±7.2	44.6±8.4	5.6±5.1	10.0±3.0	>100	>100
340	45.5±8.9	45.3±7.1	15.1±8.2	8.3±2.1	>100	>100
587	>100	>100	12.5±6.4	>100	-	>100
336	43.8±3.5	>100	1.2±0.5	9.7±4.0	>100	>100
372	10.2±2.0	16.4±1.4	7.1±3.1	>100	-	27.3
373	43.1±4.1	22.5±3.2	8.3±2.4	>100	-	>100
588	>100	>100	>100	>100	-	>100
589	55.9±9.3	36.5±2.4	20.2±10.9	18.1±6.1	>100	>100
590	36.1±5.6	31.2±5.6	9.2±4.8	19.7±2.9	>100	>100
365	41.7±12.1	12.7±1.8	8.6±6.2	>100	-	27.0
591	22.3±7.9	13.7±4.2	>100	>100	-	16.1±4.5
592	>100	>100	>100	>100	-	>100
593	46.8±15.7	45.5±7.5	>100	>100	-	>100
594	>100	40.0±6.1	63.9±31.7	>100	-	79.3

6. Experimenteller Teil

595	45.5±9.2	37.7±5.4	42.8±22.4	>100	-	>100
596	>100	38.0±6.8	>100	>100	-	>100
597	31.6±13.7	43.5±7.3	70.0±25.4	>100	-	>100
598	>100	36.3±4.7	>100	>100	-	>100
599	>100	40.0±8.1	42.8±13.8	>100	-	>100
384	>100	>100	60.0±19.5	>100	-	>100
600	>100	15.7±2.2	>100	>100	-	>100
295	>100	>100	71.4±23.6	48.0±18.2	-	>100
601	>100	>100	64.3±17.1	>100	-	>100
602	38.9±10.4	>100	28.4±20.0	52.0±34.6	-	>100
603	53.3±22.9	26.5±2.9	31.2±12.5	>100	-	>100
604	>100	43.0±4.6	>100	>100	-	>100
261	63.1±16.5	>100	>100	>100	-	>100
605	25.5±4.2	17.4±2.1	41.8±8.3	>100	-	>100
606	73.0±31.6	>100	21.7±7.4	>100	-	>100
139	20.0±5.3	>100	>100	>100	-	>100
385	>100	>100	>100	>100	-	>100
607	>100	>100	>100	-	-	>100
608	>100	>100	>100	-	-	>100
609	>100	>100	>100	-	-	>100
610	>100	>100	>100	-	-	>100
611	11.6±3.7	5.4±0.7	14.7±0.3	-	-	>100
612	>100	>100	16.1±2.4	-	-	>100
613	>100	>100	21.7±3.0	-	-	>100
614	31.7	>100	>100	-	-	>100
615	>100	>100	>100	-	-	>100
616	>100	>100	>100	-	-	>100
380	>100	>100	>100	-	-	>100
617	>100	>100	>100	-	-	>100
92	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

62	>100	>100	>100	-	-	>100
403	>100	>100	>100	-	-	>100
618	>100	>100	17.8±2.5	-	-	>100
619	>100	>100	15.1±1.2	-	-	>100
342	>100	>100	>100	-	-	>100
620	>100	>100	>100	-	-	>100
621	>100	>100	>100	-	-	>100
622	21.6±8.1	>100	>100	-	-	>100
623	>100	>100	>100	-	-	>100
624	>100	>100	>100	-	-	>100
319	>100	>100	>100	-	-	>100
625	>100	>100	>100	-	-	>100
626	>100	>100	>100	-	-	>100
627	>100	>100	>100	-	-	>100
628	>100	>100	>100	-	-	>100
629	>100	>100	>100	-	-	>100
630	32.4	13.9±1.4	>100	-	-	>100
404	>100	>100	>100	-	-	>100
331	10.5±2.4	>100	18.4±3.1	-	-	>100
258	>100	23.2±1.7	>100	-	-	>100
262	38.0	>100	>100	-	-	>100
631	>100	>100	>100	-	-	>100
632	>100	>100	>100	-	-	>100
633	>100	>100	>100	-	-	>100
383	>100	>100	39.3	-	-	>100
634	>100	>100	>100	-	-	>100
382	>100	>100	>100	-	-	>100
635	26.7	>100	12.7±2.2	-	-	>100
636	51.3	>100	12.4±2.9	-	-	>100
637	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

347	>100	>100	>100	-	-	>100
638	>100	>100	>100	-	-	>100
639	12.5±3.2	>100	>100	-	-	>100
640	>100	14.5±0.3	>100	-	-	>100
375	>100	>100	6.9±1.1	-	-	>100
641	61.0	>100	>100	-	-	>100
642	>100	>100	>100	-	-	>100
643	>100	>100	>100	-	-	>100
644	>100	>100	>100	-	-	>100
381	>100	>100	>100	-	-	>100
293	>100	>100	>100	-	-	>100
294	>100	>100	>100	-	-	>100
298	>100	>100	>100	-	-	>100
380	40.9	>100	5.7±1.2	-	-	>100
379	40.3	>100	4.9±0.9	-	-	>100
645	>100	>100	>100	-	-	>100
646	>100	>100	>100	-	-	>100
402	>100	>100	>100	-	-	>100
647	>100	>100	>100	-	-	>100
648	>100	21.8±1.2	>100	-	-	>100
649	>100	>100	>100	-	-	>100
650	24.9±11.4	>100	>100	-	-	>100
651	19.4±3.9	>100	>100	-	-	>100
652	>100	>100	>100	-	-	>100
653	>100	>100	>100	-	-	>100
654	15.9±5.3	20.8±1.1	>100	-	-	>100
655	>100	>100	>100	-	-	>100
656	>100	>100	>100	-	-	>100
657	>100	>100	>100	-	-	>100
658	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

659	>100	>100	>100	-	-	>100
660	>100	>100	>100	-	-	>100
661	>100	>100	>100	-	-	>100
327	>100	>100	>100	-	-	>100
328	>100	>100	>100	-	-	>100
662	20.5	>100	>100	-	-	>100
407	>100	>100	>100	-	-	>100
663	45.0	>100	>100	-	-	>100
664	>100	>100	>100	-	-	>100
665	17.3±5.1	>100	>100	-	-	>100
666	>100	>100	>100	-	-	>100
149	30.9±19.1	>100	>100	-	-	>100
148	>100	>100	>100	-	-	>100
212	20.2	>100	>100	-	-	>100
144	>100	>100	>100	-	-	>100
667	>100	>100	>100	-	-	>100
668	>100	>100	>100	-	-	>100
669	>100	>100	>100	-	-	>100
670	>100	>100	>100	-	-	>100
145	>100	>100	>100	-	-	>100
671	>100	>100	>100	-	-	>100
672	>100	>100	>100	-	-	>100
357	>100	>100	>100	-	-	>100
673	19.4±2.3	>100	>100	-	-	>100
674	>100	>100	>100	-	-	>100
675	>100	>100	>100	-	-	>100
676	>100	>100	>100	-	-	>100
677	>100	>100	>100	-	-	>100
678	>100	>100	>100	-	-	>100
679	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

351	>100	>100	>100	-	-	>100
680	>100	>100	>100	-	-	>100
681	>100	>100	>100	-	-	>100
682	24.3±5.6	>100	>100	-	-	33.8
683	36.4	>100	>100	-	-	>100
684	24.1	>100	>100	-	-	53.4
685	20.8±3.6	>100	>100	-	-	23.8
686	>100	>100	>100	-	-	>100
687	21.6	>100	>100	-	-	48.4
688	23.3	>100	>100	-	-	41.2
689	>100	>100	>100	-	-	>100
690	19.4	>100	>100	-	-	29.9
691	30.0	>100	>100	-	-	57.6
692	>100	>100	>100	-	-	>100
693	>100	>100	>100	-	-	>100
694	>100	>100	>100	-	-	>100
695	22.1	>100	>100	-	-	>100
696	>100	>100	>100	-	-	>100
697	24.7±8.8	>100	>100	-	-	>100
698	>100	>100	>100	-	-	>100
699	>100	>100	>100	-	-	>100
700	>100	>100	>100	-	-	>100
701	>100	>100	>100	-	-	>100
300	>100	>100	>100	-	-	>100
702	>100	>100	>100	-	-	>100
703	22.4	>100	>100	-	-	48.1
704	>100	>100	>100	-	-	98.0
705	18.0±11.9	>100	>100	-	-	>100
706	>100	>100	>100	-	-	>100
707	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

708	>100	>100	>100	-	-	>100
709	21.1	>100	>100	-	-	>100
710	>100	>100	>100	-	-	>100
711	>100	>100	>100	-	-	>100
712	>100	>100	>100	-	-	>100
713	>100	>100	>100	-	-	>100
714	>100	>100	>100	-	-	>100
715	>100	>100	>100	-	-	>100
716	>100	>100	>100	-	-	>100
717	>100	>100	>100	-	-	>100
718	21.7	>100	>100	-	-	>100
719	16.1	>100	>100	-	-	>100
720	>100	>100	>100	-	-	>100
721	>100	>100	>100	-	-	>100
722	>100	>100	>100	-	-	>100
279	>100	>100	>100	-	-	>100
723	46.5	>100	>100	-	-	52.6
724	15.2	12.2±1.4	>100	-	-	21.8
725	>100	>100	>100	-	-	>100
359	19.7±7.3	15.9±1.1	>100	-	-	18.4±4.1
726	>100	>100	>100	-	-	>100
727	>100	>100	>100	-	-	>100
728	>100	>100	>100	-	-	>100
313	>100	>100	>100	-	-	>100
52	25.7	32.4±3.1	>100	-	-	16.8±3.8
58	>100	>100	>100	-	-	>100
282	>100	>100	>100	-	-	>100
56	>100	>100	>100	-	-	>100
53	30.3	>100	>100	-	-	29.2
54	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

729	>100	>100	>100	-	-	>100
730	>100	>100	>100	-	-	>100
731	>100	>100	>100	-	-	64.3
732	>100	>100	>100	-	-	>100
733	>100	>100	>100	-	-	>100
734	>100	>100	>100	-	-	>100
735	>100	>100	>100	-	-	>100
736	>100	>100	>100	-	-	>100
737	18.6±0.4	>100	>100	-	-	29.1
738	>100	>100	>100	-	-	>100
739	>100	>100	>100	-	-	>100
740	>100	>100	>100	-	-	>100
741	>100	>100	>100	-	-	>100
742	>100	>100	>100	-	-	>100
743	>100	>100	>100	-	-	>100
744	>100	>100	>100	-	-	>100
745	63.1	>100	>100	-	-	>100
746	>100	>100	>100	-	-	>100
747	>100	>100	>100	-	-	>100
748	>100	>100	>100	-	-	>100
749	>100	>100	>100	-	-	>100
143	>100	>100	>100	-	-	>100
750	>100	>100	>100	-	-	>100
751	>100	>100	>100	-	-	>100
752	>100	>100	>100	-	-	>100
753	>100	>100	>100	-	-	>100
754	>100	>100	>100	-	-	>100
755	>100	>100	>100	-	-	>100
756	>100	>100	>100	-	-	>100
757	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

758	>100	>100	>100	-	-	>100
759	24.5	>100	>100	-	-	>100
760	>100	>100	>100	-	-	>100
761	>100	>100	>100	-	-	>100
762	>100	>100	>100	-	-	>100
763	>100	>100	>100	-	-	>100
764	>100	>100	>100	-	-	>100
765	>100	>100	>100	-	-	>100
766	>100	>100	>100	-	-	>100
767	20.8	>100	>100	-	-	>100
768	>100	>100	>100	-	-	>100
769	>100	>100	>100	-	-	>100
770	>100	>100	>100	-	-	>100
771	18.7	>100	>100	-	-	>100
772	30.6	>100	>100	-	-	>100
773	>100	>100	>100	-	-	>100
774	25.5	>100	>100	-	-	>100
775	>100	>100	>100	-	-	>100
776	>100	>100	>100	-	-	>100
777	>100	>100	>100	-	-	>100
778	>100	>100	>100	-	-	>100
779	>100	>100	>100	-	-	>100
780	>100	>100	>100	-	-	>100
781	>100	>100	>100	-	-	>100
782	>100	>100	>100	-	-	>100
783	>100	>100	>100	-	-	>100
784	25.8	>100	>100	-	-	>100
785	>100	>100	>100	-	-	>100
786	>100	>100	>100	-	-	>100
787	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

788	>100	>100	>100	-	-	>100
789	>100	>100	>100	-	-	>100
790	>100	>100	>100	-	-	>100
791	>100	>100	>100	-	-	>100
792	35.4	>100	>100	-	-	>100
793	>100	>100	>100	-	-	>100
794	34.5	>100	>100	-	-	>100
795	>100	>100	>100	-	-	>100
796	>100	>100	>100	-	-	>100
797	>100	>100	>100	-	-	>100
798	>100	>100	>100	-	-	>100
799	>100	>100	>100	-	-	>100
800	>100	>100	>100	-	-	>100
801	>100	>100	>100	-	-	>100
802	>100	>100	>100	-	-	>100
803	>100	>100	>100	-	-	>100
804	>100	>100	>100	-	-	>100
805	>100	>100	>100	-	-	>100
806	>100	>100	>100	-	-	>100
807	>100	>100	>100	-	-	>100
808	>100	>100	>100	-	-	>100
809	>100	>100	72.0	-	-	>100
810	29.6	>100	72.0	-	-	>100
811	48.8	>100	>100	-	-	>100
812	>100	>100	>100	-	-	>100
813	>100	>100	>100	-	-	>100
311	>100	>100	>100	-	-	>100
316	>100	>100	>100	-	-	>100
814	>100	>100	>100	-	-	>100
815	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

315	>100	>100	>100	-	-	>100
816	>100	>100	>100	-	-	>100
314	>100	>100	>100	-	-	>100
817	>100	>100	>100	-	-	>100
818	>100	>100	>100	-	-	>100
819	>100	>100	>100	-	-	>100
820	>100	>100	>100	-	-	>100
821	>100	>100	>100	-	-	>100
822	>100	>100	>100	-	-	>100
823	>100	>100	>100	-	-	>100
824	>100	>100	>100	-	-	>100
825	>100	>100	>100	-	-	>100
826	>100	>100	>100	-	-	>100
827	>100	>100	>100	-	-	>100
828	>100	>100	>100	-	-	>100
829	>100	>100	>100	-	-	>100
830	>100	>100	>100	-	-	>100
831	38.9	>100	>100	-	-	>100
832	41.8	>100	>100	-	-	>100
833	>100	>100	>100	-	-	>100
834	>100	>100	>100	-	-	>100
835	>100	>100	>100	-	-	>100
836	>100	>100	>100	-	-	>100
837	>100	>100	>100	-	-	>100
838	>100	>100	>100	-	-	>100
839	>100	>100	>100	-	-	>100
840	>100	>100	>100	-	-	>100
841	>100	>100	>100	-	-	>100
842	>100	>100	>100	-	-	>100
843	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

844	>100	>100	>100	-	-	>100
845	>100	>100	>100	-	-	>100
846	>100	>100	>100	-	-	>100
847	70.8	40.2±3.1	>100	-	-	>100
848	>100	>100	>100	-	-	>100
849	>100	>100	>100	-	-	>100
850	>100	>100	>100	-	-	>100
851	49.0	>100	>100	-	-	>100
852	>100	>100	>100	-	-	>100
853	>100	>100	>100	-	-	>100
854	>100	>100	>100	-	-	>100
855	>100	>100	>100	-	-	>100
856	>100	>100	>100	-	-	>100
857	>100	>100	>100	-	-	>100
858	>100	>100	>100	-	-	>100
859	>100	>100	>100	-	-	>100
860	>100	>100	>100	-	-	>100
861	>100	>100	>100	-	-	>100
862	>100	>100	>100	-	-	>100
863	>100	>100	>100	-	-	>100
864	>100	>100	>100	-	-	>100
865	>100	>100	>100	-	-	>100
866	>100	>100	>100	-	-	>100
867	>100	>100	>100	-	-	>100
868	>100	>100	>100	-	-	>100
869	>100	>100	>100	-	-	>100
870	>100	>100	>100	-	-	>100
871	>100	>100	>100	-	-	>100
872	>100	>100	>100	-	-	>100
873	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

874	>100	>100	>100	-	-	>100
875	>100	>100	>100	-	-	>100
876	>100	>100	>100	-	-	>100
877	>100	>100	>100	-	-	>100
878	>100	>100	>100	-	-	>100
879	>100	>100	>100	-	-	>100
880	>100	>100	>100	-	-	>100
881	>100	>100	>100	-	-	>100
882	>100	>100	>100	-	-	>100
883	>100	>100	>100	-	-	>100
884	>100	>100	>100	-	-	>100
885	>100	>100	>100	-	-	>100
886	>100	>100	>100	-	-	>100
887	>100	>100	>100	-	-	>100
888	>100	>100	40.1	-	-	>100
889	>100	>100	>100	-	-	>100
890	>100	>100	29.8	-	-	>100
891	>100	>100	25.0	-	-	>100
892	>100	>100	>100	-	-	>100
893	>100	>100	>100	-	-	>100
894	>100	>100	>100	-	-	>100
895	>100	>100	>100	-	-	>100
896	>100	>100	>100	-	-	>100
369	>100	>100	21.8±2.1	-	-	>100
897	49.0	>100	22.4±5.0	-	-	>100
370	>100	>100	10.9±3.2	-	-	>100
898	>100	>100	18.7±4.2	-	-	>100
899	>100	>100	>100	-	-	>100
900	>100	>100	>100	-	-	>100
901	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

902	>100	>100	>100	-	-	>100
903	>100	>100	>100	-	-	>100
904	>100	>100	>100	-	-	>100
905	>100	>100	>100	-	-	>100
906	>100	>100	>100	-	-	>100
907	>100	>100	>100	-	-	>100
908	>100	>100	>100	-	-	>100
378	>100	>100	13.2±1.8	-	-	>100
909	49.6	>100	>100	-	-	>100
910	>100	>100	>100	-	-	>100
366	74.2	>100	22.1±2.3	-	-	>100
911	>100	>100	31.2±2.7	-	-	>100
912	>100	>100	>100	-	-	>100
913	>100	>100	>100	-	-	>100
371	>100	>100	21.4±6.2	-	-	>100
914	>100	92.4±6.8	>100	-	-	>100
915	>100	>100	>100	-	-	>100
916	>100	>100	>100	-	-	>100
917	>100	>100	>100	-	-	>100
918	>100	>100	>100	-	-	>100
919	>100	>100	>100	-	-	>100
920	>100	>100	>100	-	-	>100
921	>100	>100	>100	-	-	>100
922	43.9	66.3±5.9	>100	-	-	>100
923	>100	>100	>100	-	-	>100
924	>100	>100	>100	-	-	>100
925	>100	>100	>100	-	-	>100
926	>100	>100	>100	-	-	>100
927	>100	>100	>100	-	-	>100
928	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

929	>100	>100	>100	-	-	>100
930	>100	>100	>100	-	-	>100
931	>100	>100	>100	-	-	>100
932	>100	>100	>100	-	-	>100
933	>100	>100	>100	-	-	>100
934	>100	>100	>100	-	-	>100
935	>100	>100	>100	-	-	>100
936	>100	>100	>100	-	-	>100
937	>100	>100	>100	-	-	>100
938	>100	>100	>100	-	-	>100
939	>100	>100	>100	-	-	>100
940	>100	>100	>100	-	-	>100
941	>100	>100	>100	-	-	>100
942	>100	>100	>100	-	-	>100
943	>100	>100	>100	-	-	>100
944	>100	>100	>100	-	-	>100
945	>100	>100	>100	-	-	>100
946	>100	>100	>100	-	-	>100
947	>100	>100	>100	-	-	>100
948	>100	>100	>100	-	-	42.0
949	>100	>100	>100	-	-	>100
950	>100	>100	>100	-	-	>100
951	>100	>100	>100	-	-	>100
952	>100	>100	>100	-	-	>100
256	>100	>100	>100	-	-	>100
953	>100	>100	>100	-	-	>100
255	>100	>100	>100	-	-	>100
954	>100	>100	>100	-	-	>100
955	>100	>100	>100	-	-	>100
956	>100	>100	>100	-	-	>100

6. Experimenteller Teil

6.2.5.3 Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays bei 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 und Acetylcholinesterase

Nr.	11 β -HSD1	11 β -HSD1	11 β -HSD2	11 β -HSD2	AChE
	IC ₅₀ / μ mol	Standardabw.	IC ₅₀ / μ mol	Standardabw.	IC ₅₀ / μ mol
386	1.54	0.05	>50	-	> 20
569	>50	-	>50	-	> 20
570	>50	-	>50	-	> 20
392	3.11	0.46	>50	-	> 20
571	>50	-	>50	-	> 20
572	>50	-	>50	-	> 20
573	>50	-	>50	-	> 20
352	>50	-	>50	-	> 20
346	>50	-	>50	-	> 20
354	>50	-	>50	-	> 20
393	1.99	0.28	>50	-	> 20
345	>50	-	>50	-	> 20
394	2.14	0.1	>50	-	> 20
358	>50	-	>50	-	> 20
574	>50	-	>50	-	> 20
396	3.62	0.32	>50	-	> 20
397	6.52	0.65	35	7	> 20
360	>50	-	>50	-	> 20
575	>50	-	>50	-	> 20
388	6.13	0.42	>50	-	> 20
356	>50	-	>50	-	> 20
576	>50	-	>50	-	> 20
577	>50	-	>50	-	> 20
390	6.77	0.72	>50	-	> 20
389	4.25	0.24	>50	-	> 20
395	4.68	0.65	>50	-	> 20

6. Experimenteller Teil

341	>50	-	>50	-	> 20
398	3.08	0.03	29	5	> 20
355	>50	-	>50	-	> 20
578	>50	-	>50	-	> 20
348	2.75	0.07	5.16	1.045	7.5±2.4
579	>50	-	>50	-	> 20
399	2.88	0.12	29	7	> 20
349	0.308	0.034	6.56	0.918	5.3±1.1
580	>50	-	>50	-	> 20
353	>50	-	>50	-	> 20
581	>50	-	>50	-	> 20
335	>50	-	>50	-	> 20
582	>50	-	>50	-	> 20
362	>50	-	>50	-	> 20
583	>50	-	>50	-	> 20
376	>50	-	>50	-	> 20
564	>50	-	>50	-	> 20
374	>50	-	>50	-	> 20
377	>50	-	>50	-	> 20
585	>50	-	>50	-	> 20
586	>50	-	>50	-	> 20
337	>50	-	>50	-	> 20
338	>50	-	>50	-	> 20
339	>50	-	>50	-	> 20
340	>50	-	>50	-	> 20
587	>50	-	>50	-	> 20
336	>50	-	>50	-	15.9±6.7
372	>50	-	>50	-	> 20
373	>50	-	>50	-	> 20
588	>50	-	>50	-	> 20

6. Experimenteller Teil

589	>50	-	>50	-	> 20
590	>50	-	>50	-	> 20
365	>50	-	>50	-	> 20
591	>50	-	>50	-	> 20
592	>50	-	>50	-	> 20
593	>50	-	>50	-	> 20
594	>50	-	>50	-	> 20
595	>50	-	>50	-	> 20
596	>50	-	>50	-	> 20
597	>50	-	>50	-	> 20
598	>50	-	>50	-	> 20
599	>50	-	>50	-	> 20
384	13.3	0.1	>50	-	> 20
600	>50	-	>50	-	> 20
295	>50	-	>50	-	> 20
601	>50	-	>50	-	> 20
602	>50	-	>50	-	> 20
603	>50	-	>50	-	> 20
604	4.25	0.49	>50	-	> 20
261	>50	-	>50	-	> 20
605	>50	-	>50	-	> 20
606	>50	-	>50	-	> 20
139	>50	-	>50	-	> 20
385	>50	-	>50	-	> 20
607	>50	-	>50	-	> 20
608	>50	-	>50	-	> 20
609	>50	-	>50	-	> 20
610	>50	-	>50	-	> 20
611	>50	-	>50	-	> 20
612	>50	-	>50	-	> 20

6. Experimenteller Teil

613	>50	-	>50	-	> 20
614	>50	-	>50	-	> 20
615	>50	-	>50	-	> 20
616	>50	-	>50	-	> 20
380	>50	-	>50	-	> 20
617	>50	-	>50	-	> 20
92	>50	-	>50	-	> 20
62	>50	-	>50	-	> 20
403	2.83	0.25	>50	-	> 20
618	>50	-	>50	-	> 20
619	>50	-	>50	-	> 20
342	2.37	0.19	>50	-	> 20
620	>50	-	>50	-	> 20
621	>50	-	>50	-	> 20
622	>50	-	>50	-	> 20
623	>50	-	>50	-	> 20
624	>50	-	>50	-	> 20
319	1.63	0.29	>50	-	> 20
625	>50	-	>50	-	> 20
626	>50	-	>50	-	> 20
627	>50	-	>50	-	> 20
628	>50	-	>50	-	> 20
629	>50	-	>50	-	> 20
630	>50	-	>50	-	> 20
404	1.57	0.21	>50	-	> 20
331	>50	-	>50	-	> 20
258	2.2	0.3	>50	-	> 20
262	>50	-	>50	-	> 20
631	>50	-	>50	-	> 20
632	>50	-	>50	-	> 20

6. Experimenteller Teil

633	>50	-	>50	-	> 20
383	2.49	0.39	>50	-	> 20
634	>50	-	>50	-	> 20
382	0.74	0.105	>50	-	> 20
635	>50	-	>50	-	> 20
636	>50	-	>50	-	> 20
637	>50	-	>50	-	> 20
347	>50	-	>50	-	> 20
638	>50	-	>50	-	> 20
639	>50	-	>50	-	> 20
640	>50	-	>50	-	> 20
375	>50	-	>50	-	> 20
641	>50	-	>50	-	> 20
642	>50	-	>50	-	> 20
643	>50	-	>50	-	> 20
644	>50	-	>50	-	> 20
381	>50	-	>50	-	> 20
293	0.354	0.043	>50	-	> 20
294	2.04	0.28	>50	-	> 20
298	>50	-	>50	-	> 20
380	>50	-	>50	-	> 20
379	>50	-	>50	-	> 20
645	>50	-	>50	-	> 20
646	>50	-	>50	-	> 20
402	0.63	0.122	>50	-	> 20
647	>50	-	>50	-	> 20
648	>50	-	>50	-	> 20
649	>50	-	>50	-	> 20
650	>50	-	>50	-	> 20
651	>50	-	>50	-	> 20

6. Experimenteller Teil

652	>50	-	>50	-	> 20
653	>50	-	>50	-	> 20
654	>50	-	>50	-	> 20
655	>50	-	>50	-	> 20
656	>50	-	>50	-	> 20
657	>50	-	>50	-	> 20
658	>50	-	>50	-	> 20
659	>50	-	>50	-	> 20
660	>50	-	>50	-	> 20
661	>50	-	>50	-	> 20
327	1.03	0.09	2.02	0.37	> 20
328	>50	-	>50	-	> 20
662	>50	-	>50	-	> 20
407	>50	-	>50	-	3.7±0.4
663	>50	-	>50	-	> 20
664	>50	-	>50	-	> 20

6.3 Versuche zu Kapitel 4.2

6.3.1 Versuche zu Kapitel 4.2.2

Darstellung von (4*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methylhexadecanoyl]-4-isopropyl-1,3-oxazolidinon (**424**)

Zu einer Lösung von 1.0 g (5.4 mmol) (4*S*)-3-Propionyl-4-isopropyl-1,3-oxazolidinon (**421**) in 10 ml Dichlormethan werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 15 min 5.9 ml (1 M Lösung, 5.9 mmol) Di-*n*-butylbortriflat und 1.10 ml (6.50 mmol, 0.84 g) DIPEA zugegeben. Es wird zunächst 20 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, es werden langsam 1.26 g (5.90 mmol) Tetradecanal (**422**) zuzugegeben und schließlich 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Darauf werden langsam 5.4 ml Phosphatpuffer (pH 7), 9 ml MeOH und 5.7 ml eines 1:1 Gemisches aus MeOH und H₂O₂ (30 %) zugegeben. Anschließend wird 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und gerührt und dann 9 ml Wasser

zugegeben. Nachdem die beiden Phasen getrennt wurden, wird die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 10 ml 5%iger NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 1.86 g, 86 % , (de = 97 %)

R_F-Wert: 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v).

$[\alpha]_D^{20}$: + 43.6 ° (c = 0.70, Chloroform)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.18-1.28 (m, 25H), 1.31-1.50 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 3.71 (dd, *J*₁ = 2.7 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.15-4.27 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H).

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 8.5, 14.1, 17.9, 18.0, 22.7, 26.0, 29.6 (3C), 29.7 (6C), 31.9, 33.8, 42.0, 58.3, 63.4, 74.8, 153.6, 177.9.

MS (70 eV), *m/z* (%): 397 (0.3), 380 (1.8), 382 (0.6), 250 (2.2), 214 (18.9), 185 (100), 130 (32), 85 (11.9), 57.1 (7.8).

HRMS (EI): ber. für C₂₃H₄₃NO₄: 397.3192, gef.: 397.3186 [M]⁺.

Darstellung von (4*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexadecanoyl]-4-isopropyl-1,3-oxazolidinon (425)

Zu einer Lösung von 1.60 g (4.02 mmol) des Alkohols **424** in 35 ml Dichlormethan werden bei 0 °C 0.56 g (5.23 mmol) 2,6-Lutidin und 1.28 g (4.83 mmol) *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluor-methansulfonat zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1.5 h gerührt, bevor 15 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben werden. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.5 M wässriger NaHSO₄ gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 2.14 g, 99 %

R_F-Wert: 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v).

$[\alpha]_D^{20}$: + 44.5 ° (c = 0.75, Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3 H), 0.02 (s, 3H), 0.86-0.93 (m, 18H), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.16-1.28 (m, 22H), 1.30-1.49 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8, -4.1, 12.3, 14.1, 18.0, 18.1, 22.7, 25.7, 25.9, 26.9, 29.4, 29.6$ (4C), 29.7 (5C), 29.9, 31.9, 35.7, 42.7, 58.2, 63.2, 72.7, 153.7, 175.4.

MS (70 eV), m/z (%): 511 (0.03), 456 (8.2), 455 (32.3), 454 (100), 328 (5.0), 327 (16.2), 325 (10), 299 (2.0), 251 (6.0), 243 (6.8), 242 (42.7), 199 (4.9), 75 (6.2), 73 (10.8).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{57}\text{NO}_4\text{Si}$: 511.4061, gef.: 511.4056 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*R*,3*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-2-methyl-hexadecan-1-ol (426)

Zu einer Lösung von 1.0 g (1.95 mmol) des (4*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-2-methyl-hexadecanoyl]-4-isopropylloxazolidinon (**425**) in 30 ml THF werden bei 0 °C 3.96 ml (7.92 mmol) Lithiumborhydrid (2 M Lösung in Hexan) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei Rt gerührt, anschließend werden bei 0 °C 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung zugetropft. Die wässrige Phase wird viermal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 8:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 0.55 g, 73 %

R_f -Wert: 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: +2.8 ° (c = 0.5, Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.79-0.86 (m, 12H), 1.22-1.28 (m, 22H), 1.31-1.44 (m, 2H), 1.90-2.0 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7, -4.4, 12.0, 14.1, 18.0, 22.7, 25.9$ (3C), 26.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7 (4C), 29.8, 31.9, 32.3, 39.5, 66.1, 76.0.

MS (70 eV), m/z (%): 329 (7.6), 305 (11.7), 304 (25.1), 303 (100), 263 (11.6), 261 (5.1), 257 (6.6), 205 (12.3), 189 (10.7), 173 (14.85), 147 (39.2) 131 (6.1) 120 (5.0), 75 (15.1), 73 (58.9), 57 (14.7).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{Si}$: 386.3580, gef.: 329.2875 $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-2-methyl-hexadecanal (540).

Zu einer Lösung von 0.13 ml (1.53 mmol) Oxalylchlorid in 20 ml Dichlormethan werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 10 min 0.22 ml (3.10 mmol) DMSO zugetropft. Nach 5 min wird eine Lösung von 200 mg (0.52 mmol) des Alkohols (**426**) in 5 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Es wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann werden 1.10 ml (7.70 mmol) Triethylamin zugegeben 1 h bei Rt gerührt. Es werden 10 ml Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und danach über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Gelbliches Öl

Ausbeute: 0.2 g, quantitativ

R_f -Wert: 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85-0.88 (m, 12H), 1.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23-1.30 (m, 22H), 1.40-1.52 (m, 2H), 2.39-2.46 (m, 1H), 4.08 (dt, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 1H), 9.75 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.7, -4.2, 10.5, 14.1, 18.0, 22.7, 25.8$ (3C), 26.9, 29.6 (2C), 29.7 (4C), 29.8, 29.9, 31.9, 34.6, 51.2, 72.1, 205.5.

Darstellung von (4*S*)-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-octadecanoyl-4-isopropyl-oxazolidinon (428)

Zu einer Lösung von 72 mg (0.39 mmol) des Oxazolidinons **36** in 0.35 ml Dichlormethan werden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 79 μl (59 mg, 0.46 mmol) DIPEA und 0.46 ml (1 M Lösung, 0.46 mmol) Di-*n*-butylbortriflat zugetropft. Nachdem die Lösung für 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wird diese auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. In einem separaten Kolben werden zu einer Lösung aus 0.52 ml (1 M Lösung, 0.52 mmol) Diethylaluminiumchlorid in 0.35 ml Dichlormethan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 100 mg (0.26 mmol) des Aldehyds **540** in 0.5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 5 min wird das zuvor generierte Boron-Enolat zugetropft und es wird mit 0.5 ml Dichlormethan nachgespült. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, wobei die Lösung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ auftaut. Nachdem nochmals 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde, wird eine Lösung aus 8 ml MeOH/30%iger H_2O_2 -Lösung (5:1) zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend werden 10 ml H_2O zugegeben und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 10 ml Dichlormethan

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je dreimal mit 10 ml ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung extrahiert, sowie über MgSO₄ getrocknet. Schließlich wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Stearinsäurederivat **428** konnte nach Abtrennung eines weiteren Diastereomers mittels Chromatographie an Kieselgel als isomerenreines Produkt erhalten werden (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1 v/v). Verhältnis der beiden Diastereomere: 85:15, es wurde nur das Hauptprodukt analysiert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 39 mg, 26 %

R_f-Wert: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.84-0.91 (m, 18H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.27 (m, 22H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.82 (dd, *J*₁ = 2.5 Hz, *J*₂ = 8.6 Hz, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ = -4.6, -3.8, 6.8, 14.1, 14.4, 14.7, 18.0, 22.7, 25.1, 25.9, 28.4, 29.3, 29.6 (3C), 29.7 (3C), 29.9 (2C), 31.9, 34.6, 37.8, 40.4, 58.9, 63.2, 76.3, 77.3, 154.3, 177.3.

Darstellung von Propionsäure-*tert*-butylthioester (431)

Zu einer Lösung von 3.51 ml (5.0 g, 50 mmol) *tert*-Butylmercaptan in 100 ml Et₂O werden bei 0 °C 15.4 ml (11.2 g, 110 mmol) Triethylamin und 6.78 ml (7.18 g, 70 mmol) Propionylchlorid zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 48 h bei Rt gerührt wurde, werden 50 ml H₂O zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Destillation gereinigt.

Sdp.: 45-50 °C, p = 20 mbar

Gelbliches Öl

Ausbeute: 5.01 g, 49 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 9.5, 29.8 (3C), 37.8, 47.6, 201.2.

Darstellung von (2R,3R,4S,5R)-5-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-octadecan-säure-S-tert-butylthioester (430)

Zu einer Lösung von 5.84 ml (1 M Lösung in Hexan, 5.84 mmol) Chlor-dicyclohexylboran in 7 ml Et₂O werden bei 0 °C 4.58 ml Triethylamin (32.9 mmol) und 5.96 g (40.8 mmol) Propionsäure-*tert*-butylthioester (**431**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 0 °C für 2 h gerührt, dann auf –78 °C abgekühlt und anschließend eine Lösung des Aldehyds **427** (0.68 g, 1.79 mmol) in 7 ml Et₂O zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, wobei die Lösung auf –20 °C auftaut. Nachdem die gelbe Reaktionslösung nochmals 3 h bei 0 °C gerührt wurde, werden 100 ml Phosphat-Puffer (pH 7, 66 mM; hergestellt durch Mischen von ca. 82 Teilen einer 66 mM Na₂HPO₄-Stammlösung und ca. 18 Teilen einer 66 mM KH₂PO₄-Stammlösung) zugegeben und dreimal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Öl wird in 40 ml MeOH/Puffer-Gemisch (5:1) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 20 ml 30%iger H₂O₂-Lösung wird die Suspension 1 h bei 0 °C gerührt. Nun werden 20 ml H₂O zugegeben und es wird dreimal mit je 80 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 0.85 g, 90 % (de >98 %)

R_f-Wert: 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: –18.6 ° (c = 0.52, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.84-0.89 (m, 15H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22-1.29 (m, 22H), 1.43-1.47 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H), 2.70 (pquint, J = 7.0 Hz, 1H), 3.76-3.82 (m, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = –4.5, –3.8, 7.0, 14.1, 15.5, 18.1, 22.7, 25.4, 25.9 (3C), 29.3, 29.6 (3C), 29.7 (6C), 29.8, 31.9, 34.7, 38.2, 48.1, 51.5, 75.9, 76.2, 204.9.

HRMS (FAB): ber. für C₃₀H₆₃O₃SSi: 531.4189, gef.: 531.4238 [M]⁺.

Darstellung von (2R,3R,4S,5R)-5-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethyloctadecansäure (423) aus (4S)-(2R,3R,4S,5R)-5-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-octadecanoyl-4-isopropyl-oxazolidinon (428)

Zu einer Lösung von 39 mg (68 μmol) des Oxazolidinons **428** in 1.4 ml THF/H₂O (4:1) werden bei 0 °C 46 μl (0.41 mmol) einer 30 %igen H₂O₂-Lösung und 5.7 mg (0.14 mmol) LiOH·H₂O zugegeben. Es wird 1.5 h bei 0 °C gerührt, woraufhin 5 ml 1.5 N Na₂SO₃-Lösung zugegeben werden. Nachdem die Reaktionslösung mit 1 N HCl auf pH = 1-2 eingestellt wurde, wird die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 1:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 27 mg, 87 %

R_f-Wert: 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: +36.4 ° (c = 0.24, Chloroform)

Weitere analytische Daten siehe unten.

Darstellung von (2R,3R,4S,5R)-5-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethyloctadecansäure (423) aus (2R,3R,4S,5R)-5-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-octadecansäure-S-tert-butylthioester (430)

Zu einer Lösung des Thioester **430** (0.50 g, 0.94 mmol) in 5 ml Dioxan werden bei Rt 1.88 ml NaOH-Lösung (1 M Lösung, 1.88 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 50 ml H₂O gegeben, mit wässriger HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und dreimal mit je 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 1:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 0.41 g, 94 %

R_f-Wert: 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: +36.0 ° (c = 0.25, Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.08$ (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.84-0.90 (m, 15H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.21-1.28 (m, 22H), 1.43-1.60 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 3.85 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.5, -3.5, 5.0, 13.8, 14.1, 18.0, 22.7, 25.4, 25.8$ (3C), 29.3, 29.5 (2C), 29.6 (4C), 29.7, 31.9, 34.7, 36.5, 42.7, 77.3, 78.1, 177.8.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}$: 458.3791, gef.: 459.3863 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-Hydroxy-3,5-dimethyl-6-tridecyl-tetrahydro-pyranon (432)

Zu einer Lösung von 583 mg (1.09 mmol) des Thioesters 430 in 25 ml THF/ H_2O (4:1) werden bei 0 °C 0.74 ml (6.58 mmol) einer 30%igen H_2O_2 -Lösung und 92 mg (2.19 mmol) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ zugegeben. Es wird 3 h bei 0 °C gerührt und 20 ml 1.5 N Na_2SO_3 -Lösung zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung mit 1 N HCl auf pH = 1-2 eingestellt wurde, wird die wässrige Phase viermal mit je 20 ml Et_2O extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 15 ml Pufferlösung (pH 7, siehe 430) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 248 mg, 70 %

R_f -Wert: 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: +43.0 ° (c = 0.40, Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.21-1.27 (m, 22H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.66-1.85 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.62 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 3.90 (pt, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.70-4.76 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.1, 12.1, 14.1, 22.6, 25.4, 29.3, 29.5$ (4C), 29.6 (3C), 31.9, 32.0, 36.5, 36.9, 72.8, 78.3, 174.1.

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_3$: 326.2821, gef.: 349.2721 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Darstellung von (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2,4-Dimethyl-octadecan-1,3,5-triol (433)

Zu einer Lösung von 0.10 g (0.19 mmol) des Thioester 430 in 3.5 ml THF werden bei 0 °C 0.75 ml (1.5 mmol) einer 2 M Lithiumborhydridlösung in THF zugetropft. Die Reaktions-

mischung wird 48 h bei Rt gerührt und anschließend werden bei 0 °C 2 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugetropft. Die wässrige Phase wird viermal mit je 3 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird wiederum in 5 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 178 mg (0.56 mmol) TBAF wird die Reaktionsmischung 2 h bei Rt gerührt und anschließend 5 ml H₂O zugegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 5 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dreimal mit je 5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der Rückstand wird nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck chromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 18.7 mg, 30 %

R_f-Wert: 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: +14.1 ° (c = 0.25, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 22H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.95 (brs, 1H), 3.37 (brs, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.72 (dd, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 9.4 Hz, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.42 (brs, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 4.1, 13.2, 14.1, 22.7, 25.6, 26.0, 29.3 (2C), 29.6 (3C), 29.7 (2C), 31.9, 35.5, 37.3, 37.8, 69.1, 77.7, 83.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[99]

Darstellung von racemischem (3)-Hydroxy-(2)-methyl-hexadecansäure-*S*-*tert*-butylthioester (434)

Zu einer Lösung von 23.3 ml (1 M in Hexan, 23.3 mmol) Chlor-dicyclohexylboran in 24 ml Et₂O werden bei 0 °C 18.0 ml (130 mmol) Triethylamin und 19.5 g (134 mmol) Propionsäure-*tert*-butyl-thioester (**431**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 0 °C für 2 h gerührt, dann auf -78 °C abgekühlt und anschließend eine Lösung des Aldehyds **422** (1.46 g, 7.06 mmol) in 24 ml Et₂O zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, wobei die Lösung auf -20 °C auftaut. Nachdem die gelbe Reaktionslösung nochmals 3 h bei 0 °C gerührt wurde, werden 200 ml Phosphat-Puffer (pH 7) zugegeben und dreimal mit je 100 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck abdestilliert. Das erhaltene Öl wird in 160 ml MeOH/Puffer-Gemisch (5:1) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach vorsichtiger Zugabe von 80 ml 30%iger H₂O₂-Lösung wird die Suspension 1 h bei 0 °C gerührt. Nun werden 80 ml H₂O zugegeben und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je dreimal mit 50 ml ges. NaCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 v/v).

Gelbliches Öl

Ausbeute: 2.17 g, 86 % (Racemat)

R_f-Wert: 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.0, 3H), 1.20-1.31 (m, 22H), 1.43 (s, 9H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 15.5, 22.8, 25.7, 29.5, 29.6, 29.7 (3C), 29.8 (6C), 32.0, 35.2, 48.4, 53.6, 74.1, 204.9.

HRMS (FAB): ber. für C₂₁H₄₂O₂S: 358.2907, gef.: 359.2985 [M+H]⁺.

Darstellung von (3)-Hydroxy-(2)-methyl-hexadecansäure (435) aus racemischem (3)-Hydroxy-(2)-methyl-hexadecansäure-*S*-*tert*-butylthioester (434)

Zu einer Lösung des Thioester 434 (100 mg, 0.28 mmol) in 2 ml Dioxan werden bei Rt 0.56 ml einer 1 N NaOH-Lösung (0.56 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 10 ml H₂O gegeben, mit wässriger 1 M HCl-Lösung ein pH-Wert von 2 eingestellt und dreimal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 → Dichlormethan/Methanol 10:1 v/v).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 72 mg, 90 %

R_f-Wert: 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

Smp: 45-47 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 25H), 1.42-1.51 (m, 2H), 2.55 (pq, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3, 14.4, 22.8, 25.6, 29.5, 29.7$ (3C), $29.8, 29.9$ (2C), $32.0, 34.7, 45.2, 58.7, 73.3, 180.7$.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3$: 286.2508, gef.: 286.2518 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-valyl-*O*-benzyl-L-threonin-benzylester (**541**)

Zu einer Lösung von 0.73 g (3.34 mmol) *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-valin (**542**) in 10 ml Dichlormethan wird 1.00 g (3.34 mmol) des zuvor mit einem Equivalent Triethylamin versetzten *O*-Benzyl-L-threonin-benzylesteroxalats (**543**) zugegeben. Danach werden 0.61 ml (0.50 g, 4.00 mmol) DIC und 0.68 g (5.00 mmol) HOBt zugegeben. Zunächst wird die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C und anschließend 15 h bei Rt gerührt. Nachdem der entstandene Niederschlag abgetrennt wurde, wird das Gemisch mit je 3 ml H_2O , ges. Na_2CO_3 und 1 N Zitronensäure gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 1.07 g, 64 %

Smp: 96 °C

R_f -Wert: 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -27.7° ($c = 0.5$, MeOH)

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.04 - 2.13 (m, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 1H), 4.16 (dq, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 5.04 - 5.12 (m, 2H), 6.41 (bd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 10H).

Darstellung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-valyl-L-threonin (**468**)

Zu einer Suspension von 100 mg des Palladiumkatalysators auf Kohle (10 % Pd) in 50 ml Ethanol wird bei 0 °C eine Lösung von 1.54 g (3.09 mmol) des Dipeptids **541** in 20 ml Ethanol zugegeben. Es wird 1.5 h unter H_2 -Atmosphäre gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch über Celite filtriert. Zuletzt wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Weißer Feststoff

Ausbeute: 0.98 g, quantitativ

Smp: 160-162 °C

R_f-Wert: 0.28-0.52 (Dichlormethan/MeOH 4:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -11.6 ° (c = 0.30, MeOH)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.49 (s, 9 H), 2.07-2.17 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 17.8, 19.0, 19.4, 28.1 (3C), 30.8, 57.3, 60.0, 67.9, 80.1, 156.3, 172.5, 172.6.

HRMS (FAB): ber. für C₁₄H₂₆N₂O₆: 318.1791, gef.: 341.1665 [M+Na]⁺.

Darstellung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-acetyl-L-serin (**544**)

Zu einer Lösung von 5.00 g (24.4 mmol) *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-serin (**545**) in 50 ml Dichlormethan werden bei 0 °C 4.60 ml (4.97 g, 48.7 mmol) Essigsäureanhydrid und 5.95 ml (5.78 g, 73.1 mmol) Pyridin zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt und dann dreimal mit je 30 ml 1 N HCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase viermal mit je 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird angesäuert (pH = 2) und viermal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung für die weiteren Umsetzungen verwendet.

Gelbliches Öl

Ausbeute: 5.82 g, 97 %

R_f-Wert: 0.14 (Ethylacetat/MeOH 3:1)

$[\alpha]_D^{20}$: +2.8 ° (c = 0.87, MeOH)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 4.35 (dd, *J*₁ = 4.8 Hz, *J*₂ = 9.4 Hz, 1H), 4.42-4.57 (m, 2H), 4.90 (brs, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 20.7, 27.8 (3C), 52.8, 64.4, 80.4, 155.4, 173.4, 176.5.

HRMS (FAB): ber. für C₁₀H₁₇NO₆: 247.1056 gef.: 270.0962 [M+Na]⁺.

Darstellung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-acetyl-L-serin-allylester (**546**)

Zu einer Lösung von 1.0 g (4.06 mmol) *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-acetyl-L-serin (**544**) in 15 ml DMF werden unter Rühren bei Rt 1.32 g (4.06 mmol) Cäsiumcarbonat zugegeben. Nach 15 min werden 0.70 ml (0.98 g, 8.12 mmol) Allylbromid zugegeben und die

Reaktionsmischung nochmals 1 h gerührt. Die anorganischen Salze werden abfiltriert und das DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Et₂O aufgenommen und dreimal mit je 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 0.86 g, 74 %

R_F-Wert: 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$[\alpha]_D^{20}$: +15.1 ° (c = 0.80, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9H), 2.03 (s, 3H), 4.31 (dd, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 11.3$ Hz, 1H), 4.55-4.61 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 2H), 5.21-5.35 (m, 2H), 5.82-5.93 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 20.6, 28.2 (3C), 52.9, 64.3, 66.3, 80.3, 118.9, 131.3, 155.1, 169.5, 170.4.

HRMS (FAB): ber. für C₁₃H₂₁NO₆: 287.1369 gef.: 288.1476 [M+H]⁺.

Darstellung von *O*-Acetyl-L-serin-allylester (547)

Zu einer Lösung von 150 mg (0.52 mmol) der Boc-geschützten Aminosäure **546** in 5 ml Dichlormethan werden 5 ml Trifluoressigsäure zugetropft und die Lösung 30 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 5 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung für die weiteren Umsetzungen verwendet.

Farbloses Öl

Ausbeute: 156 mg, quantitativ

R_F-Wert: 0.02-0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)

$[\alpha]_D^{20}$: +7.3 ° (c = 0.66, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.06 (s, 3H), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 2H), 4.79-4.84 (m, 2H), 5.40-5.48 (m, 2H), 5.94-6.09 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 20.2, 52.6, 61.2, 67.7, 120.1, 130.3, 166.5, 170.7.

HRMS (FAB): ber. für C₈H₁₃NO₄: 187.0845 gef.: 187.0862 [M]⁺.

Darstellung von *N*-tert-Butyloxycarbonyl-L-valyl-L-threonyl-O-acetyl-L-serin-allylester (548)

Zu einer Lösung von 158 mg (0.50 mmol) des Dipeptids 468, 150 mg (0.50 mmol) der Aminosäure **86** und 92 mg (0.60 mmol) HOBt in 25 ml Dichlormethan/THF (5:1) werden bei 0 °C 0.11 ml (81 mg, 0.62 mmol) DIPEA, sowie 115 mg (0.60 mmol) EDC zugegeben. Nachdem die Lösung über Nacht bei Rt gerührt hat, extrahiert man die Reaktionsmischung je dreimal mit 10 ml ges. NaHCO₃-, 0.5 N HCl- und ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:3 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 191 mg, 80 %

R_f-Wert: 0.48 (Ethylacetat)

$[\alpha]_D^{20}$: -19.0 ° (c = 0.60, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 2.07 (s, 3 H), 2.09-2.17 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.67-4.67 (m, 2H), 4.81-4.86 (m, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 5.35-5.42 (m, 2H), 5.93-6.04 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 18.9, 20.3, 21.0 (2C), 29.1 (3C), 32.0, 53.5, 60.1, 62.3, 64.8, 67.6, 68.8, 81.1, 114.0, 119.3, 133.5, 170.6, 172.6, 172.7, 175.1.

HRMS (FAB): ber. für C₂₂H₃₇N₃O₉: 487.2530, gef.: 487.2522 [M]⁺.

Darstellung von L-valyl-L-threonyl-O-acetyl-L-serin-allylester (549)

Zu einer Lösung von 0.64 g (1.31 mmol) des Boc-geschützten Tripeptids **548** in 5 ml Dichlormethan werden 5 ml Trifluoressigsäure zugetropft und die Lösung 30 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 5 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung für die weiteren Umsetzungen verwendet.

Gelbliches Öl

Ausbeute: 657 mg, quantitativ

R_f-Wert: 0.45-0.62 (Dichlormethan/MeOH 4:1)

$[\alpha]_D^{20}$: +6.5 ° (c = 0.49, Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.68-4.72 (m, 2H), 4.82-4.86 (m, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 5.35-5.42 (m, 2H), 5.94-6.04 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.8, 20.1, 21.0$ (2C), 32.1, 53.4, 60.1, 60.9, 62.3, 64.8, 68.8, 114.0, 119.3, 170.6, 172.6, 172.7, 175.1.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$: 387.2006, gef.: 387.2017 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethyloctadecanoyl-L-valyl-L-threonyl-*O*-acetyl-L-serin-allylester (550)

Zu einer Lösung von 183 mg (0.39 mmol) der Säure **423**, 195 mg (0.39 mmol) des Tripeptids **549** und 73 mg (0.48 mmol) HOBt in 20 ml Dichlormethan/THF (1:1) werden bei 0 °C 85 μl (64 mg, 0.49 mmol) DIPEA sowie 92 mg (0.48 mmol) EDC zugegeben. Nachdem die Lösung über Nacht bei Rt gerührt hat, extrahiert man die Reaktionsmischung je dreimal mit 10 ml ges. NaHCO_3 -, 0.5 N HCl- und ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 183 mg, 57 %

R_f -Wert: 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -26.1° ($c = 0.30$, Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.84-0.88 (m, 15H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.22-1.27 (m, 22H), 1.40-1.59 (m, 2H), 1.66-1.72 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.75 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.35-4.46 (m, 4H), 4.62-4.66 (m, 2H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.22-5.26 (m, 1H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.82-5.93 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.6, -3.5, 5.1, 13.8, 14.1, 17.6, 18.0, 18.3, 19.4, 20.7, 22.7, 25.5, 25.8$ (3C), 29.3, 29.5, 29.6 (4C), 29.7 (2C), 30.1, 31.9, 34.8, 36.6, 44.3, 52.0, 57.2, 59.1, 63.4, 66.5, 66.6, 77.1, 78.0, 119.1, 131.3, 168.7, 170.8 (2C), 172.4, 176.4.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Si}$: 827.5691, gef.: 828.5783 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von (2R,3R,4S,5R)-5-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2,4-dimethyl-octadecanoyl-L-valyl-L-threonyl-O-acetyl-L-serin (454)

Zu einer Lösung von 100 mg (0.12 mmol) des Allylesters **550** und 0.11 ml (105 mg, 1.2 mmol) Morpholin in 3.8 ml sauerstofffreiem THF werden bei Rt 14 mg (12 μ mol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 1 h bei Rt gerührt wurde, werden 30 ml Ethylacetat zugegeben und mit ges. NaCl-Lösung, die mit KHSO₄ auf pH = 3 eingestellt wird, gewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/MeOH 5:1 → 4:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 75 mg, 79 %

R_f-Wert: 0.36 (Dichlormethan/MeOH 4:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -17.5 ° (c = 0.40, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.79-0.85 (m, 15H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.17-1.25 (m, 22H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 3.69 (dd, J_1 = 2.9 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.21-4.33 (m, 3H), 4.40-4.45 (m, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = -4.4, -3.4, 5.0, 14.3 (2C), 17.5, 18.1, 18.3, 19.5, 21.0, 22.8, 25.6, 26.0 (3C), 29.5 (2C), 29.6 (4C), 29.8 (2C), 30.1, 32.0, 34.9, 36.4, 44.1, 51.9, 57.2, 59.4, 63.5, 66.8, 77.2, 78.0, 168.7, 170.8 (2C), 173.4, 177.4.

HRMS (FAB): ber. für C₄₀H₇₇N₃O₁₀Si: 787.5378, gef.: 810.5234 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2R,3R,4S,5R)-3,5-dihydroxy-2,4-dimethyl-octadecanoyl-L-valyl-L-threonyl-O-acetyl-L-serin (439)

Zu einer Lösung von 35 mg (44 μ mol) der Verbindung 454 in 4 ml Dichlormethan werden 0.4 ml Trifluoressigsäure zugetropft und die Lösung 20 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 4 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet.

Farbloses Öl

Ausbeute: 36 mg, quantitativ

R_f-Wert: 0.14 (Dichlormethan/MeOH 4:1)

$[\alpha]_D^{20}$: -4.6 ° (c = 0.26, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98-1.00 (m, 6H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.26-1.34 (m, 22H), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.68 (pquint, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.81 (dd, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 10.8 Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 2H), 4.32-4.49 (m, 2H), 4.32-4.99 (m, 3H), 4.65-4.69 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 4.7, 13.9, 14.3, 18.9, 19.0, 20.4, 22.6, 25.3, 25.6, 29.2 (2C), 29.4 (2C), 29.6 (4C), 31.8, 35.1, 36.9, 37.6, 43.9, 52.4, 58.4, 60.2, 63.5, 66.9, 76.1, 78.0, 171.2, 171.5, 172.2, 173.2, 177.7.

HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_R: 25.5 min/ [M-1]⁻: 672.5.

HRMS (FAB): ber. für C₃₄H₆₃N₃O₁₀Na: 673.4513, gef.: 673.4531 [M]⁺.

6.3.2 Versuche zu Kapitel 4.2.3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Anknüpfung (Beladung) von *N*-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Aminosäuren an die feste Phase (AAV 12)

Zu einer Lösung von 5 Äq *N*-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Aminosäuren in DMF werden 10 Äq DIPEA zugegeben und für einige min geschüttelt. Anschließend wird dieses Gemisch zu in 2 ml DMF gequollenem Chlortrityl-Harz (1.30 g, Beladung: 1.60 mmol/g) zugegeben und für 3 h geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert, dreimal mit je 5 ml DMF, Dichlormethan sowie Ethylacetat/MeOH (1:1 v/v) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zum *Capping* der nicht umgesetzten Funktionalitäten am Chlortrityl-Harz (AAV 13)

Zur Blockade der verbleibenden nicht umgesetzten Funktionalitäten wird das Harz mit einer Lösung von 4 ml DIPEA/MeOH (1:1 v/v) in 10 ml Dichlormethan für 30 min geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert, dreimal mit je 5 ml DMF, Dichlormethan sowie Ethylacetat : MeOH = 1:1 (v/v) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bestimmung des Belegungsgrades mittels UV-Spektroskopie (AAV 14)

Eine definierte Menge Harz zwischen 5 und 10 mg wird mit 10 ml einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF versetzt und für 30 min geschüttelt. Es werden 3 ml der Lösung entnommen und damit UV-spektroskopisch die Absorption bei 301 nm bestimmt. Die Konzentration und damit der Belegungsgrad lassen sich mit Hilfe des Lambert-Beerschen-Gesetzes berechnen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Spaltung der *N*-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Schutzgruppe an der festen Phase (AAV 15)

Das Harz wird zweimal mit je 5 ml einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF versetzt und für 30 min geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert, dreimal mit je 5 ml DMF und Dichlormethan gewaschen, sowie im Hochvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur *N*-terminalen Anknüpfung von *N*-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Aminosäuren an die feste Phase (AAV 16)

Zu einer Lösung von 5 Äq der *N*-9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Aminosäuren, 7 Äq HOBt und 4.5 Äq HBTU in DMF werden 10 Äq DIPEA zugegeben und für einige min geschüttelt. Anschließend wird dieses Gemisch zu in 1 ml DMF gequollenem Polymer zugegeben und 1 h geschüttelt. Das Polymer wird abfiltriert, dreimal mit je 5 ml DMF und Dichlormethan gewaschen, sowie im Hochvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu *N*-terminalen Anknüpfung der Fettsäuren an die feste Phase (AAV 17)

Zu einer Lösung von 2 bzw. 5 Äq der Fettsäure, 2.8 bzw. 7 Äq HOBt und 1.8 bzw. 4.5 Äq HBTU in 0.5 bzw. 1 ml DMF werden 4 bzw. 10 Äq DIPEA zugegeben und für einige min geschüttelt. Anschließend gibt man dieses Gemisch zu gequollenem Polymer und schüttelt für 3-4 h. Das Polymer wird abfiltriert, dreimal mit je 5 ml DMF und Dichlormethan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Derivate von der festen Phase (AAV 18)

Nach Quellen des Harzes in 2 ml Dichlormethan für 5 min wird das Lösungsmittel entfernt und mit 2 ml TFA/Dichlormethan (10:1 v/v) Lösung versetzt. Nach Schütteln für 15 min wird die Lösung abgesaugt und der Vorgang nochmals wiederholt. Das Polymer wird abfiltriert und fünfmal mit je 2 ml Dichlormethan gewaschen. Die Lösung wird dreimal mit je 2 ml Toluol koevaporiert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Sofern nicht anders angegeben erfolgt die Reinigung mittels präparativer HPLC (Flussrate: 15 ml/min, CH₃CN/H₂O/TFA: 10/90/0.1 (0 min), auf 30/70/0.1 (10 min), auf 40/70/0.1 (20-30 min), auf 60/40/0.1 (40 min), auf 100/0/0.1 (41 min)).

Darstellung von polymergebundenem Fluorenylmethoxycarbonyl-*O*-Benzyl-L-Serin (551)

Gemäß AAV 12 werden 4.34 g (10.4 mol) Fluorenylmethoxycarbonyl-*O*-benzyl-L-Serin (437), 3.56 ml (2.68 g, 20.8 mmol) DIPEA und 1.30 g Chlortritylharz in 20 ml DMF umgesetzt. Das anschließende *Capping* wird nach AAV 13 durchgeführt. Die Bestimmung der Beladung gemäß AAV 3 ergab einen Wert von 0.93 mmol/g.

Darstellung von polymergebundenem Fluorenylmethoxycarbonyl-L-Phenylalanin (552)

Gemäß AAV 12 werden 4.03 g (10.4 mol) Fluorenylmethoxycarbonyl-L-Phenylalanin (553), 3.56 ml (2.68 g, 20.8 mmol) DIPEA und 1.30 g Chlortritylharz in 20 ml DMF umgesetzt. Das anschließende *Capping* wird nach AAV 13 durchgeführt. Die Bestimmung der Beladung gemäß AAV 3 ergab einen Wert von 0.95 mmol/g.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,5-Dihydroxy-2,4-dimethyl-octadecanoyl-L-valyl-L-threonyl-L-phenylalanin (440)

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-L-Phenylalanin (552) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 µmol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt. Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Threonin (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Valin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 wird das *N*-terminal entschützte Tripeptid am Harz

erhalten. Die Anknüpfung der Fettsäure 423 (0.056 mmol) erfolgt gemäß AAV 16 und anschließende Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert das gewünschte Produkt 440.

Weißer Feststoff

Ausbeute: 14 mg, 74 %

$[\alpha]_D^{20}$: +21.3 ° (c = 0.15, MeOH)

Smp: 170-173 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.88-0.98 (m, 12H), 1.08 (d, J = 7.0, 3H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28-1.40 (m, 22H), 1.41-1.55 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.63 (pquint, J = 7.2 Hz, 1H), 3.04 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 13.9 Hz, 1H), 3.18 (dd, J_1 = 5.7 Hz, J_2 = 13.7 Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.80 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H). HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_R : 27.0 min/ $[\text{M}-1]^-$: 690.7.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_8$: 691.4772, gef.: 691.4765 $[\text{M}]^+$.

(2R,3R,4S,5R)-3,5-Dihydroxy-2,4-dimethyl-octadecanoyl-L-valyl-L-threonyl-O-benzyl-L-serin (441)

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-*O*-Benzyl-L-Serin (**551**) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 μmol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt. Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Threonin (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Valin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 wird das *N*-terminal entschützte Tripeptid am Harz erhalten. Die Anknüpfung der Fettsäure 423 (0.056 mmol) gemäß AAV 16 und die anschließende Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert das gewünschte Produkt 441.

Farbloses Öl

Ausbeute: 15 mg, 74 %

$[\alpha]_D^{20}$: -3.8 ° (c = 0.60, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.87-0.98 (m, 12H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 22H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44-4.59 (m, 1H), 4.61-4.68 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 5H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.0, 14.1, 14.7, 18.4, 19.1, 22.6, 25.4, 26.1, 29.3, 29.5$ (3C), 29.6 (2C), 29.7, 30.8, 31.9, 35.0, 36.5, 36.9, 44.0, 50.4, 52.8, 59.0, 67.8, 69.2, 73.2, 78.4, 127.5, 127.6 (2C), 127.7, 127.8, 128.4, 137.3, 170.5, 172.5, 174.2, 176.8.

HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_{R} : 27.2 min/ $[\text{M}-1]^-$: 720.6.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_9$: 721.4877, gef.: 721.4892 $[\text{M}]^+$.

(2R,3R,4S,5R)-3,5-Dihydroxy-2,4-dimethyl-octadecanoyl-L-tyrosyl-L-threonyl-O-benzyl-L-serin (442)

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-O-Benzyl-L-Serin (**551**) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 μmol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt. Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Threonin (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Tyrosin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 wird das N-terminal entschnittene Tripeptid am Harz erhalten. Die Anknüpfung der Fettsäure 423 (0.056 mmol) gemäß AAV 16 und die anschließende Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert das gewünschte Produkt 442.

Farbloses Öl

Ausbeute: 6 mg, 27 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +3.1 ° (c = 0.13, MeOH)

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.94$ (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.31-1.39 (m, 22H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 1H), 2.56 (pquint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 14.1$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J_1 = 5.3$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.95 (dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 2H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.51-4.69 (m, 4H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H).

HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_{R} : 26.7 min/ $[\text{M}-1]^-$: 684.8.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$: 785.4826, gef.: 785.4802 $[\text{M}]^+$.

(2R,3R,4S,5R)-3,5-Dihydroxy-2,4-dimethyl-octadecanoyl-L-valyl-L-tyrosyl-O-benzyl-L-serin (443)

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-O-Benzyl-L-Serin (**551**) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 μmol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt.

Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Tyrosin (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Valin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 wird das *N*-terminal entschützte Tripeptid am Harz erhalten. Die Anknüpfung der Fettsäure 423 (0.056 mmol) gemäß AAV 16 und die anschließende Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert das gewünschte Produkt 443.

Weißer Feststoff

Ausbeute: 10 mg, 46 %

$[\alpha]_D^{20}$: -1.4° ($c = 0.29$, MeOH)

Smp: 144-145 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88\text{-}1.00$ (m, 9H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.30-1.41 (m, 22H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.60 (pquint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 14.1$ Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.82 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 3H), 4.69-4.79 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) 7.26-7.38 (m, 5H).

HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_R : 27.6 min/ $[\text{M}-1]^-$: 782.7.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_9$: 783.5034, gef.: 783.5172 $[\text{M}]^+$.

(2R,3R,4S,5R)-3,5-Dihydroxy-2,4-dimethyl-octadecanoyl-L-valyl-L-asparagyl-O-benzyl-L-serin (444)

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-*O*-Benzyl-L-Serin (**551**) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 μmol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt. Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Asparaginsäure (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Valin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 erhält man das *N*-terminal entschützte Tripeptid am Harz. Die Anknüpfung der Fettsäure 423 (0.056 mmol) gemäß AAV 16 und die anschließende Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert das gewünschte Produkt 444.

Weißer Feststoff

Ausbeute: 10 mg, 49 %

$[\alpha]_D^{20}$: -2.9° ($c = 0.17$, MeOH)

Smp: 122-124 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96-1.10 (m, 9H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.39 (m, 22H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.65 (pquint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 17.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J*₁ = 6.1 Hz, *J*₂ = 17.0 Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.78 (dd, *J*₁ = 3.7 Hz, *J*₂ = 9.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*₁ = 4.3 Hz, *J*₂ = 9.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 3H), 4.84-4.93 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H).

HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_R: 27.0 min/ [M-1]⁻: 734.5.

HRMS (FAB): ber. für C₃₉H₆₆N₄O₉: 734.4830, gef.: 734.4839 [M]⁺.

Tetradecanoyl-L-tyrosyl-L-threonyl-O-benzyl-L-serin (445)

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-*O*-Benzyl-L-Serin (**551**) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 μmol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt. Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Threonin (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Tyrosin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 wird das *N*-terminal entschützte Tripeptid am Harz erhalten. Die Anknüpfung der Tetradecansäure (436) (0.14 mmol) gemäß AAV 16 und die anschließende Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert das gewünschte Produkt 445.

Weißer Feststoff

Ausbeute: 14 mg, 75 %

[α]_D²⁰: +18.2 ° (c = 0.11, MeOH)

Smp: 99-101 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.27-1.40 (m, 20H), 1.48-1.56 (m, 2H), 2.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.82 (dd, *J*₁ = 9.8 Hz, *J*₂ = 14.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*₁ = 5.0 Hz, *J*₂ = 14.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J*₁ = 4.3 Hz, *J*₂ = 9.8 Hz, 1H), 4.19-4.25 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H).

HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_R: 26.0 min/ [M-1]⁻: 668.6.

HRMS (FAB): ber. für C₃₇H₅₅N₃O₈: 669.3989, gef.: 669.3996 [M]⁺.

Tetradecanoyl-L-valyl-L-tyrosyl-O-benzyl-L-serin (446)

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-*O*-Benzyl-L-Serin (**551**) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 μ mol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt. Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Tyrosin (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Valin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 wird das *N*-terminal entschützte Tripeptid am Harz erhalten. Die Anknüpfung der Tetradecansäure (**77**) (0.14 mmol) gemäß AAV 16 und die anschließende Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert das gewünschte Produkt 446.

Weißer Feststoff

Ausbeute: 11 mg, 58 %

$[\alpha]_D^{20}$: -12.0° (c = 0.04, MeOH)

Smp: 157-161 $^\circ$ C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29-1.39 (m, 20H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.86 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 14.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, J_1 = 5.1 Hz, J_2 = 14.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.51-4.60 (m, 2H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.70-4.76 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.39 (m, 5H).

HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_R : 27.4 min/ $[\text{M}-1]^-$: 666.4.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_7$: 667.4197, gef.: 667.4182 $[\text{M}]^+$.

Tetradecanoyl-L-valyl-L-threonyl-O-benzyl-L-serin (563).

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-*O*-Benzyl-L-Serin (**551**) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 μ mol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt. Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Threonin (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Valin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 wird das *N*-terminal entschützte Tripeptid am Harz erhalten. Die Anknüpfung der Tetradecansäure (**436**) (0.14 mmol) gemäß AAV 16 und die anschließende Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert das gewünschte Produkt **447**.

Weißer Feststoff

Ausbeute: 12 mg, 71 %

$[\alpha]_D^{20}$: -4.2° (c = 0.59, MeOH)

Smp: 184-185 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.28-1.40 (m, 20H), 1.60-1.69 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 9.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J_1 = 4.3 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.52-4.62 (m, 2H), 4.64-4.69 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H).

HPLC/MS: Säule/Gradient: a), t_R : 27.1 min/ $[\text{M}-1]^-$: 604.4.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_7$: 604.3961, gef.: 604.3994 $[\text{M}]^+$.

(2R,3R)-3-Hydroxy-2-methyl-hexadecanoyl-L-valyl-L-threonyl-O-benzyl-L-serin (448)
und (2S,3S)-3-Hydroxy-2-methyl-hexadecanoyl-L-valyl-L-threonyl-O-benzyl-L-serin (449)

Gemäß AAV 15 wird polymergebundenes Fmoc-*O*-Benzyl-L-Serin (**551**) (30 mg, 0.95 mmol/g, 28 μmol) mit einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF behandelt. Anschließend liefert die Anknüpfung von Fmoc-L-Threonin (0.14 mmol) gemäß AAV 16 das polymergebundene Dipeptid. Durch nochmalige Durchführung der Arbeitszyklen AAV 15, AAV 16 mit Fmoc-L-Valin (0.14 mmol) und wiederum AAV 15 wird das *N*-terminal entschützte Tripeptid am Harz erhalten. Die Anknüpfung der Fettsäure **435** (0.056 mmol) gemäß AAV 16 und anschließende die Abspaltung vom Polymer nach AAV 18 liefert die gewünschten Produkte **448** und **449**.

(*R,R*)-Diastereomer **448**: Weißer Feststoff

Ausbeute: 6 mg, 32 %

$[\alpha]_D^{20}$: -10.6° (c = 0.17, MeOH)

Smp: 183-185 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21-1.31 (m, 22H), 1.34-1.50 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 1H), 3.71 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1H), 3.91 (dd, J_1 = 3.7 Hz, J_2 = 9.8 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 2H), 4.64-4.69 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H).

HPLC/MS: Säule/Gradient: b), t_R : 10.0 min/ $[M+1]^+$: 664.3.

HRMS (FAB): ber. für $C_{36}H_{61}N_3O_8$: 663.4459, gef.: 663.4471 $[M]^+$.

(*S,S*)-Diastereomer **449**: Weißer Feststoff

Ausbeute: 6 mg, 32 %

$[\alpha]_D^{20}$: +2.8 ° (c = 0.13, MeOH)

Smp: 170-172 °C

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.17-1.30 (m, 22H), 1.38-1.52 (m, 2H), 2.12-2.40 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.79 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J_1 = 5.9 Hz, J_2 = 10.2 Hz, 1H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

HPLC/MS: Säule/Gradient: b), t_R : 10.4 min/ $[M+1]^+$: 664.3.

HRMS (FAB): ber. für $C_{36}H_{61}N_3O_8$: 663.4459, gef.: 663.4443 $[M]^+$.

(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-hexadecanoyl-L-valyl-L-threonyl-O-benzyl-L-serin (448) aus 452 (stereoselektiv)

Gemäß oben geschilderter Arbeitsvorschrift wurde das Derivat 448 stereoselektiv ausgehend von polymergebundenem Fmoc-*O*-Benzyl-L-Serin (**551**) (60 mg, 0.95 mmol/g, 56 μ mol) durch Anknüpfung von Fmoc-L-Threonin (0.28 mmol), Fmoc-L-Valin (0.28 mmol) und der Hydroxysäure 452 (0.11 mmol) erhalten.

Weißer Feststoff

Ausbeute: 28 mg, 75 %

$[\alpha]_D^{20}$: -11.2 ° (c = 0.5, MeOH)

Smp: 182-183 °C

Weitere analytische Daten siehe oben.

Darstellung von (4*S*)-(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-hexadecanoyl-4-isopropyl-oxazolidinon (451)

Zu einer Lösung von 100 mg (0.54 mmol) des Oxazolidinons 421 in 1.0 ml Dichlormethan werden bei 0 °C 0.11 ml (84 mg, 0.64 mmol) DIPEA und 0.64 ml (1 M Lösung, 0.64 mmol)

Di-*n*-butylbortriflat zugegeben. Nachdem die Lösung für 2 h bei 0 °C gerührt wurde, wird auf –78 °C gekühlt. In einem separaten Kolben werden zu einer Lösung aus 1.08 ml (1 M Lösung, 1.08 mmol) Diethylaluminiumchlorid in 1.0 ml Dichlormethan bei –78 °C 115 mg (0.54 mmol) Tetradecanal (422) in 1.0 ml Dichlormethan zugegeben. Nach 5 min wird das zuvor generierte Boron-Enolat zugegeben und mit 1.0 ml Dichlormethan nachgespült. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, wobei die Lösung auf –20 °C auftaut. Nachdem nochmals 2 h bei 0 °C gerührt wurde, wird eine Lösung aus 10 ml MeOH/30%ige H₂O₂-Lösung (5:1) zugegeben und 1 h bei Rt gerührt. Anschließend werden 10 ml H₂O zugegeben und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je dreimal mit 20 ml ges. NaHCO₃-, NaCl-Lösung extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das gewünschte Produkt 451 konnte nach Abtrennung eines weiteren Diastereomers (*syn*) mittels Chromatographie an Kieselgel als isomerenreines Produkt erhalten werden (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 5:1 v/v).

Verhältnis der Diastereomere: 13:4.

Farbloses Öl

Ausbeute: 52 mg, 24 %

R_F-Wert: 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v)

[α]_D²⁰: +37.9 ° (c = 1.0, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.90 (m, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.19-1.32 (m, 22H), 1.39-1.55 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 1H), 2.50 (brs, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.88 (pq, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.15-4.26 (m, 2H), 4.37-4.45 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 14.5, 14.7, 18.0, 22.8, 25.5, 28.4, 29.2, 29.4, 29.6 (2C), 29.7 (4C), 32.0, 35.2, 43.0, 58.7, 63.2, 74.7, 153.9, 176.5.

HRMS (FAB): ber. für C₂₃H₄₃NO₄: 397.3192 gef.: 397.3171 [M]⁺.

Darstellung von (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-hexadecansäure (452) aus (4*S*)-(2*R*, 3*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-hexadecanoyl-4-isopropyl-oxazolidinon (451)

Zu einer Lösung von 113 mg (0.28 mmol) des Oxazolidinons 451 in 5 ml THF/H₂O (4:1) werden bei 0 °C 0.19 ml (1.68 mmol) einer 30%igen H₂O₂-Lösung und 24 mg (0.56 mmol) LiOH·H₂O zugegeben. Es wird 3 h bei 0 °C gerührt und dann werden 10 ml 1.5 N Na₂SO₃-Lösung zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung mit 1 N HCl auf pH = 1-2 eingestellt wurde, wird die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 → Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 37 mg, 46 %

R_F-Wert: 0.30 (Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: + 3.3 ° (c = 0.58, Chloroform)

Smp: 46-47 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 25H), 1.42-1.51 (m, 2H), 2.55 (pq, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.3, 14.4, 22.8, 25.6, 29.5, 29.7 (3C), 29.8, 29.9 (2C), 32.0, 34.7, 45.2, 58.7, 73.3, 180.7.

HRMS (FAB): ber. für C₁₇H₃₄O₃: 286.2508, gef.: 286.2532 [M]⁺.

6.3.3 Versuche zu Kapitel 4.2.4

Darstellung von 2-Methyl-3-oxy-(fluorenylmethoxycarbonyl-*O*-benzyl-L-seryl)-hexadecansäure-*S*-*tert*-butylthioester (Diastereomerengemisch) (465)

Zu einer Lösung von 1.16 g (2.79 mmol) Fluorenylmethoxycarbonyl-*O*-benzyl-L-Serin (**551**) und 1.0 g (2.79 mmol) des Thioesters (434) in 40 ml Dichlormethan werden bei 0 °C 0.48 ml (0.38 g, 3.07 mmol) DIC und 34 mg (0.28 mmol) DMAP zugegeben. Nachdem über Nacht bei Rt gerührt wurde, werden 100 ml Et₂O zugegeben und jeweils dreimal mit je 20 ml 1 N HCl-, ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 10 :1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 1.73 g, 82 % (Diastereomerengemisch)

R_F-Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t_a, *J*_a = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (t_b, *J*_b = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (d_a, *J*_a = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d_b, *J*_b = 7.0 Hz, 3H), 1.16-1.34 (m, 22H), 1.43 (s_a, 9H), 1.45 (s_b, 9H), 1.55-1.63 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.75 (dd, *J*₁ = 3.1 Hz, *J*₂ = 9.4 Hz, 1H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.30-4.41 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 3H), 5.15-5.22 (m, 1H), 5.70 (bd,

$J = 8.4$ Hz, 1H), 5.73 (bd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 7H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8, 14.2, 22.8, 25.3, 29.4, 29.5, 29.7$ (2C), 29.8 (6C), 30.6, 30.9, 32.0, 47.2, 48.2, 51.7, 54.6, 67.2, 70.1, 73.3, 76.3, 119.8, 125.0, 126.9, 127.3, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 127.7 (2C), 128.2, 128.3, 128.8, 137.3, 141.1 (2C), 143.6, 143.8, 155.7, 170.8, 200.6.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{NO}_7\text{S}$: 771.4169, gef.: 771.4174 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*S*,3*S*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl)-hexadecansäure-*S*-*tert*-butylthioester (466) und (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl)-hexadecansäure-*S*-*tert*-butylthioester (467)

Zu einer Lösung des Esters (465) in 35 ml Dichlormethan werden bei Rt tropfenweise 8.75 ml Diethylamin zugegeben. Nachdem 3.5 h gerührt wurde wird dreimal mit je 30 ml Toluol koevaporiert und anschließend das Lösungsmittel vollständig unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 2:1 v/v).

(*S,S*)-Diastereomer 466: Gelbliches Öl

Ausbeute: 519 mg, 42.5 %

R_f -Wert: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: +19.2 ° (c = 0.13, Chloroform)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19-1.32 (m, 22H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.85 (pquint, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 2H), 4.50-4.55 (m, 2H), 5.11-5.17 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.3, 14.2, 22.8, 25.0, 29.4, 29.5$ (2C), 29.6, 29.7 (3C), 29.8 (4C), 30.9, 32.0, 48.1, 51.6, 55.1, 72.0, 73.3, 75.5, 127.5 (3C), 128.2 (2C), 137.6, 172.5, 200.6.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{S}$: 549.3488, gef.: 549.3479 $[\text{M}]^+$.

(*R,R*)-Diastereomer 467: Gelbliches Öl

Ausbeute: 510 mg, 41.7 %

R_f -Wert: 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -18.2 ° (c = 1.29, Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16-1.32 (m, 22H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.65 (m, 2H), 2.83 (pquint, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.72 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H), 4.50-4.55 (m, 2H), 5.11-5.17 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 13.5, 14.2, 22.8, 25.0, 29.4, 29.5 (2C), 29.7 (4C), 29.8 (4C), 31.0, 31.9, 48.1, 51.8, 54.9, 71.8, 73.3, 75.6, 127.4, 127.5, 128.2 (3C), 137.6, 172.5, 200.8.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{S}$: 549.3488, gef.: 549.3471 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-hexadecansäure (452) aus (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl)-hexadecansäure-*S*-*tert*-butylthioester (467)

Zu einer Lösung von 50 mg (93 μmol) des Esters 467 in 1.5 ml Dioxan werden bei Rt 186 μl (186 μmol) einer 1 N NaOH-Lösung zugegeben und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 10 ml H_2O gegeben, mit wässriger HCl-Lösung ein pH-Wert von 2 eingestellt und dreimal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 \rightarrow Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 14 mg, 53 %

R_f -Wert: 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

Smp: 45-47 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20}$: +4.0 $^\circ$ (c = 0.70, Chloroform)

Die spektroskopischen Daten (siehe Kap. 7.3.2; 452 aus 451) stimmen überein.

Darstellung von (2*S*,3*S*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl-*L*-threonyl-*tert*-butyloxy-carbonyl-*L*-valin)-hexadecansäure-*S*-*tert*-butylthioester (469)

Zu einer Lösung von 308 mg (0.97 mmol) des Dipeptids (468), 519 mg (0.97 mmol) des Thioesters 466 und 178 mg (1.16 mmol) HOBt in 35 ml Dichlormethan/DMF (10:1) werden bei 0 $^\circ\text{C}$ 0.21 ml (156 mg, 1.21 mmol) DIPEA, sowie 0.18 ml (147 mg, 1.16 mmol) DIC zugegeben. Nachdem die Lösung über Nacht bei Rt gerührt hat, extrahiert man die

Reaktionsmischung je dreimal mit 15 ml ges. NaHCO₃-, 0.5 N HCl- und ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v).

Gelbes Öl

Ausbeute: 570 mg, 70 %

R_f-Wert: 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 v/v)

[α]_D²⁰: -10.0 ° (c = 0.55, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.19-1.30 (m, 22H), 1.42 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.51-1.60 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.65 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J_1 = 3.7 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.34 (dq, J_1 = 2.7 Hz, J_2 = 6.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 2H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.01 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 6.80 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (bd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 12.8, 14.2, 17.8, 18.0, 19.3, 22.7, 25.2, 28.3 (3C), 29.4 (5C), 29.7 (3C), 29.8 (3C), 30.6, 31.0, 32.0, 48.1, 51.4, 52.8, 57.0, 59.9, 66.8, 69.5, 73.2, 76.2, 79.7, 127.3, 127.5, 127.6, 128.2 (2C), 137.1, 155.6, 169.0, 170.0, 172.1, 200.3.

HRMS (FAB): ber. für C₄₅H₇₇N₃O₉S: 835.5381, gef.: 835.5374 [M]⁺.

Darstellung von (2S,3S)-2-Methyl-3-oxy-(O-benzyl-L-seryl-L-threonyl-tert-butyloxy-carbonyl-L-valin)-hexadecansäure (470)

Zu einer Lösung von 10 mg (12 μ mol) des Thioesters 469 in 0.1 ml THF/H₂O (4:1) werden bei Rt 3 mg (17 μ mol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Nach 3 h werden nochmals 3 mg (17 μ mol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und für weitere 5 h bei Rt gerührt. Anschließend werden 2 ml 0.2 M Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase viermal mit je 3 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 3 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v → Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 6.5 mg, 70 %

R_f-Wert: 0.41 (Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -11.9 ° (c = 0.43, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84-0.96 (m, 9H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.16-1.32 (m, 25H), 1.42 (s, 9H), 1.49-1.68 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.90 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 2H), 4.52-4.59 (m, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 5.06-5.16 (m, 1H), 5.35 (bd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H), 7.39 (brs, 1H), 9.55 (brs, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.4, 14.2, 17.9, 18.3, 19.3, 22.7, 25.4, 28.3 (3C), 29.4 (5C), 29.7 (3C), 30.9, 31.6, 31.9, 43.2, 52.9, 57.2, 59.9, 67.0, 69.5, 73.1, 75.9, 79.7, 127.5 (3C), 128.2 (2C), 137.1, 155.7, 169.2, 170.3, 172.6, 178.6.

HRMS (FAB): ber. für C₄₁N₃H₆₉O₁₀: 763.4985, gef.: 786.4892 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2*S*,3*S*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-L-seryl-L-threonyl-L-valin)-hexadecansäure (471)

Zu einer Lösung von 335 mg (0.44 mmol) der Säure **470** in 8 ml Dichlormethan werden 8 ml Trifluoressigsäure zugetropft und 30 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 8 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet.

Farbloses Öl

Ausbeute: 342 mg, quantitativ

$[\alpha]_D^{20}$: -5.5 ° (c = 0.28, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.39 (m, 28H), 1.61-1.69 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 3.76 (dd, *J*₁ = 3.5 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*₁ = 4.1 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 3H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.5, 14.1, 17.8, 18.1, 18.9, 22.7, 24.6, 29.3 (2C), 29.5 (4C), 29.6, 29.7, 30.2, 31.2, 31.9, 43.2, 49.2, 53.6, 58.8, 68.1, 69.3, 73.2, 76.7, 127.4 (2C), 127.6, 128.1 (2C), 136.9, 161.4, 169.1, 170.0, 179.3.

HRMS (FAB): ber. für C₃₆H₆₁N₃O₈: 663.4459, gef.: 663.4442 [M]⁺.

Darstellung von Cyclo-(2*S*,3*S*)-2-methyl-3-oxo-(*O*-benzyl-L-seryl-L-threonyl-L-valyl)-hexadecansäureamid (463)

Methode 1

Zu einer Lösung von 27 mg (52 μ mol) PyBOP und 18 μ l (13.3 mg, 0.10 mmol) DIEPA in 20 ml Dichlormethan/DMF (20:1) wird bei Rt über 3 h tropfenweise eine Lösung aus 20 mg (26 μ mol) der Säure **471** in 2 ml Dichlormethan zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei Rt gerührt wurde, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Flussrate: 25 ml/min, CH₃CN/H₂O/TFA: 20/80/0.1 (0-2 min), auf 35/65/0.1 (7-9 min), auf 70/30/0.1 (11-17 min), auf 100/0/0.1).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 1.9 mg, 11 %

Analytische Daten siehe unten!

Methode 2

Zu einer Lösung von 26.8 mg (52 μ mol) PyAOP, 3.5 mg (52 μ mol) HOAt und 18 μ l (13.3 mg, 0.1 mmol) DIEPA in 20 ml Dichlormethan/DMF (20:1) wird bei Rt über 3 h tropfenweise eine Lösung aus 20 mg (26 μ mol) der Säure **471** in 2 ml Dichlormethan zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei Rt gerührt wurde, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Flussrate: 25 ml/min, CH₃CN/H₂O/TFA: 20/80/0.1 (0-2 min), auf 35/65/0.1 (7-9 min), auf 70/30/0.1 (11-17 min), auf 100/0/0.1).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 2.7 mg, 16 %.

Analytische Daten siehe unten!

Methode 3

Zu einer Lösung von 39 mg (0.10 mmol) HBTU und 18 μ l (13.3 mg, 0.10 mmol) DIEPA in 40 ml Dichlormethan/DMF (20:1) wird bei Rt über 3 h tropfenweise eine Lösung aus 40 mg (52 μ mol) der Säure **471** und 18 μ l (13.3 mg, 0.10 mmol) DIPEA in 4 ml Dichlormethan zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei Rt gerührt wurde, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt und der Rückstand mittels

präparativer HPLC gereinigt (Flussrate: 25 ml/min, CH₃CN/H₂O/TFA: 20/80/0.1 (0-2 min), auf 35/65/0.1 (7-9 min), auf 70/30/0.1 (11-17 min), auf 100/0/0.1).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 14.2 mg, 42 %

Analytische Daten siehe unten!

Methode 4

Zu einer Lösung von 7.8 mg (31 µmol) 2-Chloro-*N*-methyl-pyridiniumiodid und 6.7 µl (4.9 mg, 48.3 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan/DMF (20:1) wird bei Rt über 3 h tropfenweise eine Lösung aus 20 mg (26 µmol) der Säure **471** und 11.2 µl (3.1 mg, 80 µmol) Triethylamin in 2 ml Dichlormethan zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei Rt gerührt wurde, extrahiert man dreimal mit je 5 ml H₂O, trocknet die organische Phase über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Flussrate: 25 ml/min, CH₃CN/H₂O/TFA: 20/80/0.1 (0-2 min), auf 35/65/0.1 (7-9 min), auf 70/30/0.1 (11-17 min), auf 100/0/0.1).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 2 mg, 12 %

R_F-Wert: 0.44 (Dichlormethan/MeOH 10:1)

HPLC: t_R: 7.1 min

[α]_D²⁰: -47.8 ° (c = 0.12, Chloroform)

Smp: 171-174 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD/10 % CDCl₃): δ = 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21-1.40 (m, 25H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 3.72 (dd, *J*₁ = 5.5 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*₁ = 3.9 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.54-4.62 (m, 3H), 4.95-5.01 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.3, 15.4, 19.4, 20.2, 20.4, 22.8, 24.1, 29.5 (2C), 29.8 (2C), 29.9 (4C), 30.2, 31.2, 32.0, 44.1, 53.7, 61.3, 63.8, 65.8, 69.5, 73.2, 76.1, 127.3, 127.5 (2C), 128.2 (2C), 137.2, 168.0, 171.0, 174.2, 175.8.

HRMS (FAB): ber. für C₃₆H₅₉N₃O₇: 645.4355, gef.: 668.4296 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-L-seryl-L-threonyl-*tert*-butyloxy-carbonyl-L-valin)-hexadecansäure-*S-tert*-butylthioester (473)

Zu einer Lösung von 282 mg (0.88 mmol) des Dipeptids 468, 475 mg (0.88 mmol) des Thioesters 467 und 163 mg (1.06 mmol) HOBt in 28 ml Dichlormethan/DMF (10:1) werden bei 0 °C 0.19 ml (143 mg, 1.10 mmol) DIPEA sowie 0.17 ml (134 mg, 1.06 mmol) DIC zugegeben. Nachdem die Lösung über Nacht bei Rt gerührt hat, wird die Reaktionsmischung je dreimal mit 15 ml ges. NaHCO₃-, 0.5 N HCl- und ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 559 mg, 76 %

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v)

[α]_D²⁰: -25.0 ° (c = 1.24, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.89 (m, 9H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12-1.28 (m, 25H), 1.38 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.58 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.82 (pquint, J = 6.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 2H), 4.55 (dd, J_1 = 2.9 Hz, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 5.08-5.16 (m, 1H), 5.46 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.29 (m, 6H), 7.56 (bd, J = 8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 12.8, 14.1, 17.9 (2C), 19.3, 22.7, 24.8, 28.3 (3C), 29.4, 29.5 (2C), 29.6 (5C), 29.7 (3C), 30.6, 31.0, 31.9, 48.0, 51.4, 52.6, 57.1, 59.7, 66.9, 69.6, 73.2, 76.2, 79.5, 127.2, 127.3, 127.4, 128.2 (2C), 137.1, 155.6, 168.8, 169.8, 172.1, 200.4.

HRMS (FAB): ber. für C₄₅H₇₇N₃O₉S: 835.5383, gef.: 835.5359 [M]⁺.

Darstellung von (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-L-seryl-L-threonyl-*tert*-butyloxy-carbonyl-L-valin)-hexadecansäure (554)

Zu einer Lösung von 559 mg (0.66 mmol) des Thioesters 473 in 5.5 ml THF/H₂O (4:1) werden bei Rt 178 mg (1.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Nach 3 h werden nochmals 178 mg (1.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und für weitere 5 h bei Rt gerührt. Anschließend werden 20 ml 0.2 M Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und die Lösung viermal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 20 ml

ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v → Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 353 mg, 70 %

R_f-Wert: 0.33 (Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -17.7 ° (c = 0.13, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.91 (m, 9H), 1.09-1.28 (m, 28H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.65 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.68 (pquint, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J*₁ = 3.1 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 2H), 4.59-4.70 (m, 2H), 5.09-5.17 (m, 1H), 5.67 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.68 (brs, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.4, 14.1, 17.9, 18.2, 19.3, 22.6, 24.8, 28.3 (3C), 29.3, 29.5 (5C), 29.6 (2C), 31.0, 31.2, 31.9, 43.6, 52.8, 57.1, 59.8, 67.2, 69.2, 73.1, 76.4, 79.5, 127.2, 127.4 (2C), 128.1 (2C), 137.0, 155.7, 168.9, 170.5, 172.7, 178.7.

HRMS (FAB): ber. für C₄₁H₆₉O₁₀N₃: 763.4985, gef.: 786.4864 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl-*L*-threonyl-*L*-valin)-hexadecansäure (474)

Zu einer Lösung von 353 mg (0.46 mmol) der Säure **554** in 8 ml Dichlormethan werden 8 ml Trifluoressigsäure zugetropft und die Lösung 30 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 8 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet.

Gelbliches Öl

Ausbeute: 358 mg, quantitativ

$[\alpha]_D^{20}$: -4.7 ° (c = 1.63, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95-1.04 (m, 6H), 1.15-1.39 (m, 28H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.45-4.54 (m, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 5.11-5.22 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 6H), 7.84-8.10 (brs, 3H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0, 14.2, 17.3, 18.1, 18.5, 22.8, 24.4, 29.4$ (2C), 29.5 (5C), 29.7, 30.4, 31.4, 32.0, 43.4, 53.2 (2C), 58.9, 68.3, 68.8, 73.4, 76.7, 127.4 (2C), 127.7, 128.0, 128.2, 136.9, 161.4, 169.0, 170.4, 178.9.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_8$: 663.4461, gef.: 664.4540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von Cyclo-(2*R*,3*R*)-2-methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl-*L*-threonyl-*L*-valyl)-hexadecansäureamid (464)

Zu einer Lösung von 39 mg (0.10 mmol) HBTU und 18 μl (13.3 mg, 0.1 mmol) DIEPA in 40 ml Dichlormethan/DMF (20:1) wird bei Rt über 3 h tropfenweise eine Lösung aus 40 mg (52 μmol) der Säure 474 und 18 μl (13.3 mg, 0.1 mmol) DIPEA in 4 ml Dichlormethan zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht gerührt wurde, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Flussrate: 25 ml/min, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$: 20/80/0.1 (0-2 min), auf 35/65/0.1 (7-9 min), auf 70/30/0.1 (11-17 min), auf 100/0/0.1).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 6.3 mg, 19 %.

R_f -Wert: 0.53 (Dichlormethan/MeOH 10:1)

HPLC: t_R : 7.2 min

$[\alpha]_D^{20}$: -65.1° ($c = 0.41$, Chloroform)

Smp: 149-151 $^\circ\text{C}$

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.26-1.40 (m, 22H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 3.88 (dd, $J_1 = 3.1$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 3H), 4.65-4.71 (m, 1H), 4.91-5.02 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3, 15.7, 18.8, 19.7, 20.5, 22.8, 24.8, 27.9, 29.5$ (2C), 29.8 (6C), 32.0, 32.5, 43.0, 53.8, 63.6, 66.0, 68.5, 69.7, 73.4, 77.2, 127.7, 127.9 (2C), 128.0, 128.3, 137.2, 168.7, 170.1, 172.7, 173.1.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_7$: 645.4355, gef.: 668.4296 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Darstellung von Cyclo-(2*R*,3*R*)-2-methyl-3-oxy-(L-seryl-L-threonyl-L-valyl)-hexadecansäureamid (475)

Zu einer Suspension von 2 mg des Palladiumkatalysators auf Kohle (10 % Pd) in 1 ml MeOH wird bei 0 °C das Derivat 464 (6 mg, 9.3 µmol), das zuvor in 0.5 ml MeOH gelöst wurde, zugegeben. Es wird 7 d unter H₂-Atmosphäre gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Flussrate: 25 ml/min, CH₃CN/H₂O/TFA: 20/80/0.1 (0-2 min), auf 35/65/0.1 (7-9 min), auf 70/30/0.1 (11-17 min), auf 100/0/0.1).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 3 mg, 58 %

R_f-Wert: 0.27 (Dichlormethan/MeOH 10:1)

HPLC: t_R: 6.3 min

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.18-1.30 (m, 28H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 4.36-4.46 (m, 2H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.79-4.84 (m, 1H).

HRMS (FAB): ber. für C₂₉H₅₃N₃O₇Na: 555.3886, gef.: 578.3766 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methylhexadecansäure (476)

Zu einer Lösung von 0.5 g (1.26 mmol) des Oxazolidinons 424 in 8 ml THF/H₂O (4:1) werden bei 0 °C 0.57 ml (5.03 mmol) einer 30%igen H₂O₂-Lösung und 105 mg (2.52 mmol) LiOH·H₂O zugegeben. Es wird 1.5 h bei 0 °C gerührt, dann werden 10 ml 1.5 N Na₂SO₃-Lösung zugeben. Nachdem Reaktionslösung mit 1 N HCl auf pH = 1-2 eingestellt wurde, wird die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/MeOH 20:1 v/v).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 215 mg, 60 %

R_f-Wert: 0.12 (Dichlormethan/MeOH 20:1 v/v)

[α]_D²⁰: +7.6 ° (c = 1.48, Chloroform)

Smp: 69 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 22H), 1.39-1.53 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.5, 14.2, 22.8, 25.9, 29.6, 29.7$ (5C), 29.8 (2C), 32.0, 33.7, 44.2, 71.8, 181.1.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3$: 286.2508, gef.: 286.2522 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methylhexadecansäure-*S*-benzylthioester (167)

Zu einer Lösung von 378 mg (1.32 mmol) der Säure 476 und 243 mg (1.58 mmol) HOBt in 20 ml Dichlormethan/DMF (10:1) werden bei 0 °C 282 μl (213 mg, 1.65 mmol) DIPEA sowie 245 μl (200 mg, 1.58 mmol) DIC zugegeben. Nach 10 min werden 156 μl (164 mg, 1.32 mmol) Benzylmercaptan (477) zugegeben und dann über Nacht bei Rt gerührt. Die Reaktionsmischung wird je dreimal mit 10 ml 0.5 N HCl-, ges. NaHCO_3 -, und NaCl-Lösung extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 333 mg, 64 %

R_f -Wert: 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: +15.2 ° (c = 1.25, Chloroform)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 22H), 1.30-1.49 (m, 2H), 2.66 (dq, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 7.16-7.28 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.5, 14.2, 22.8, 25.7, 29.5, 29.6, 29.7$ (6C), 32.0, 33.2, 34.2, 52.9, 72.0, 127.2 (2C), 128.5 (2C), 128.6, 137.1, 202.9.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}$: 392.2749, gef.: 392.2755 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*tert*-butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-seryl)-hexadecansäure-*S*-benzylthioester (555)

Zu einer Lösung von 353 mg (1.19 mmol) *tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-Serin (487) und 469 mg (1.19 mmol) des Thioesters (478) in 16 ml Dichlormethan werden bei 0 °C 0.20 ml (0.17 g, 1.31 mmol) DIC und 15 mg (0.12 mmol) DMAP zugegeben. Nachdem über Nacht bei Rt gerührt wurde, werden 50 ml Et_2O zugegeben und jeweils dreimal mit je 20 ml 1 N

HCl-, ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 10 :1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 0.67 g, 82 %

R_f-Wert: 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: +8.3 ° (c = 1.18, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25-1.35 (m, 22H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.68 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.68 (dd, *J*₁ = 3.1 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 2H), 5.17-5.23 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 10H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.8, 14.3, 22.8, 25.2, 28.4 (3C), 29.4 (2C), 29.5, 29.7 (6C), 32.0, 33.2, 51.7, 54.2, 70.2, 73.3, 75.8, 79.8, 127.1 (2C), 127.4 (2C), 127.6 (2C), 128.2, 128.4 (2C), 128.6, 137.2, 137.3, 155.1, 169.8, 199.5.

HRMS (FAB): ber. für C₃₉H₅₉NO₆S: 669.4065, gef.: 692.3981 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl)-hexadecansäure-*S*-benzylthioester (479)

Zu einer Lösung von 649 mg (0.96 mmol) des Benzylthioesters (**555**) in 10 ml Dichlormethan werden 10 ml Trifluoressigsäure zugetropft und die Lösung 30 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 10 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet.

Farbloses Öl

Ausbeute: 657 mg, quantitativ

$[\alpha]_D^{20}$: +7.1 ° (c = 1.15, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17-1.36 (m, 22H), 1.48-1.61 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 7.14-7.33 (m, 10H), 8.67 (brs, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.2, 14.3, 22.8, 25.3, 29.4, 29.5, 29.7 (2C), 29.8 (4C), 31.7, 32.0, 33.3, 51.1, 53.4, 66.6, 73.6, 77.7, 127.2 (2C), 127.7 (2C), 128.0, 128.3 (2C), 128.5, 128.6, 128.9, 136.2, 137.0, 166.6, 199.4.

HRMS (FAB): ber. für C₃₄H₅₁NO₄S: 569.3539 gef.: 570.3587 [M+H]⁺.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-L-seryl-L-threonyl-*tert*-butyloxy-carbonyl-L-valin)-hexadecansäure-*S*-benzylthioester (480)

Zu einer Lösung von 314 mg (0.99 mmol) des Dipeptids 468, 674 mg (0.99 mmol) des Thioesters 479 und 181 mg (1.18 mmol) HOBt in 30 ml Dichlormethan/DMF (10:1) werden bei 0 °C 0.21 ml (159 mg, 1.23 mmol) DIPEA sowie 0.18 ml (149 mg, 1.18 mmol) DIC zugegeben. Nachdem die Lösung über Nacht bei Rt gerührt hat, wird die Reaktionsmischung je dreimal mit 15 ml ges. NaHCO₃-, 0.5 N HCl- und ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 529 mg, 61 %

R_f-Wert: 0.11 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v)

[α]_D²⁰: -8.9 ° (c = 1.42, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83-0.96 (m, 9H), 1.11-1.30 (m, 28H), 1.41 (s, 9H), 1.48-1.57 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.62 (dd, *J*₁ = 3.1 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 9.4 Hz, 1H), 4.05-4.12 (m, 3H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 2H), 4.57 (dd, *J*₁ = 3.1 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H), 4.60-4.76 (m, 1H), 5.15-5.21 (m, 1H), 5.43 (bd, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 11H), 7.57 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.8, 14.2, 17.9 (2C), 19.3, 22.7, 25.2, 28.3 (3C), 29.3, 29.4 (3C), 29.6 (5C), 31.0, 31.9, 33.1, 51.6, 52.8, 57.1, 59.8, 66.8, 69.4, 73.2, 76.1, 79.6, 127.0, 127.3 (2C), 127.5 (2C), 128.1, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 137.0, 137.1, 155.6, 169.0, 170.0, 172.1, 199.3.

HRMS (FAB): ber. für C₄₈H₇₅N₃O₉S: 869.5226, gef.: 892.5128 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-L-seryl-L-threonyl-*tert*-butyloxy-carbonyl-L-valin)-hexadecansäure (556)

Zu einer Lösung von 202 mg (0.23 mmol) des Thioesters 480 in 2 ml THF/H₂O (4:1) werden bei Rt 62 mg (0.35 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Nach 3 h werden nochmals 62 mg (0.35 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und für weitere 5 h bei Rt gerührt. Anschließend

werden 10 ml 0.2 M Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und die Lösung viermal mit je 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v → Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 146 mg, 82 %

R_F-Wert: 0.31 (Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -9.4 ° (c = 1.43, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83-0.96 (m, 9H), 1.11-1.30 (m, 28H), 1.39 (s, 9H), 1.48-1.65 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.84 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 1H), 5.22-5.28 (m, 1H), 5.55 (bd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.56-7.68 (m, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 11.2, 14.1, 17.8, 18.1, 19.3, 22.7, 25.4, 28.3 (3C), 29.3, 29.4, 29.5 (4C), 29.6 (2C), 31.0, 31.6, 31.9, 42.6, 52.8, 57.1, 60.3, 67.1, 69.0, 73.2, 75.6, 79.6, 127.3, 127.5 (2C), 128.1 (2C), 137.0, 155.7, 169.1, 170.5, 172.7, 177.5.

HRMS (FAB): ber. für C₄₁H₆₉N₃O₁₀: 763.4985, gef.: 786.4871 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2S,3R)-2-Methyl-3-oxy-(O-benzyl-L-seryl-L-threonyl-L-valin)-hexadecansäure (481)

Zu einer Lösung von 145 mg (0.19 mmol) der Säure **556** in 4 ml Dichlormethan werden 4 ml Trifluoressigsäure zugetropft und die Lösung 30 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 4 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet.

Farbloses Öl

Ausbeute: 148 mg, quantitativ

$[\alpha]_D^{20}$: +11.1 ° (c = 1.10, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.03 (pt, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.16-1.38 (m, 25H), 1.51-1.62 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.72 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 3H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.61, 14.2, 17.6, 18.1, 18.5, 22.7, 25.5, 29.4$ (2C), 29.5 (5C), 29.7 (2C), 30.2, 32.0, 42.0, 53.1, 53.0, 58.9, 68.3, 68.5, 73.3, 75.6, 127.4 (2C), 127.6, 128.2 (2C), 136.9, 161.3, 168.9, 170.3, 179.0.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_8$: 663.4459, gef.: 664.4544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Darstellung von Cyclo-(2*S*,3*R*)-2-methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl-*L*-threonyl-*L*-valyl)-hexadecansäureamid (482)

Zu einer Lösung von 39 mg (0.10 mmol) HBTU und 18 μl (13.3 mg, 0.1 mmol) DIEPA in 40 ml Dichlormethan/DMF (20:1) wird bei Rt über 3 h tropfenweise eine Lösung aus 40 mg (52 μmol) der Säure 481 und 18 μl (13.3 mg, 0.1 mmol) DIPEA in 4 ml Dichlormethan zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht gerührt wurde, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Flussrate: 25 ml/min, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$: 20/80/0.1 (0-2 min), auf 35/65/0.1 (7-9 min), auf 70/30/0.1 (11-17 min), auf 100/0/0.1).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 7.5 mg, 22 %.

R_f -Wert: 0.50 (Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v)

HPLC: t_R : 7.5 min

$[\alpha]_D^{20}$: -37.8° ($c = 0.25$, Chloroform)

Smp: 218-221 $^\circ\text{C}$

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.25-1.46 (m, 22H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.57 (dq, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 9.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 5H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.0, 14.3, 18.6, 19.5, 20.6, 22.8, 26.3, 28.3, 29.5, 29.7, 29.8$ (6C), 30.4, 32.0, 42.5, 53.4, 60.2, 63.4, 66.0, 70.1, 73.9, 77.2, 127.4, 127.6 (2C), 128.2, 128.4, 137.3, 167.7, 170.9, 173.4, 173.9.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$: 645.4355, gef.: 668.4282 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Darstellung von (4R)-3-Propionyl-4-benzyl-1,3-oxazolidinon (557)

Zu einer Lösung von 1.00 g (5.60 mmol) (4R)-4-Benzyl-2-oxazolidinon (484) in 15 ml THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 15 min 3.9 ml (6.20 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan zugegeben. Die Lösung wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend mit 0.55 ml Propionylchlorid (486) versetzt. Nach 3 h Rühren bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 10 ml einer 1 M K_2CO_3 -Lösung zugegeben. Danach wird die Lösung auf ein Volumen von ca. 10 ml eingengt. Das Konzentrat wird viermal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann dreimal mit je 5 ml ges. K_2CO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Essigester 5:1 v/v).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 1.19 g, 90 %

R_f -Wert: 0.19 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -103 ° ($c = 1.00$, Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.76 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 2.86-3.03 (m, 2H), 3.30 (dd, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 13.5$ Hz, 1H), 4.13-4.20 (m, 2H), 4.63-4.69 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.4, 29.2, 37.9, 55.1, 66.2, 127.1$ (2C), 128.8 (2C), 129.2, 135.1, 153.2, 173.7.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[137]

Darstellung von (4R)-3-[(2R,3S)-3-Hydroxy-2-methylhexadecanoyl]-4-benzyl-1,3-oxazolidinon (485)

Zu einer Lösung von 1.18 g (5.06 mmol) (4R)-3-Propionyl-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (557) in 10 ml Dichlormethan werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 15 min. 5.56 ml (5.56 mmol, 1 M Lösung) Di-*n*-butylbortriflat und 0.85 ml (0.61 g, 6.07 mmol,) Triethylamin zugegeben. Es wird zunächst 20 min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, gibt langsam 1.18 g (5.56 mmol) Tetradecanal (37) zu, rührt 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Daraufhin werden langsam 5 ml Phosphatpuffer (pH 7), 8 ml Methanol, 5 ml eines 1:1 Gemisches aus Methanol und Wasserstoffperoxid (30 %) zugegeben. Anschließend wird 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mit 8 ml Wasser versetzt.

Nachdem beiden Phasen getrennt wurden, wird wässrige Phase viermal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 10 ml 5%iger NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Essigester 5:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 1.91 g, 85 % , (de = 97 %)

R_F-Wert: 0.21 (Cyclohexan/Essigester 5:1 v/v).

$[\alpha]_D^{20}$: -42.3 ° (c = 1.30, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.34 (m, 25H), 1.46-1.60 (m, 2H), 2.79 (dd, *J*₁ = 9.6 Hz, *J*₂ = 13.3 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J*₁ = 2.9 Hz, *J*₂ = 13.5 Hz, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 4.62-4.76 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 10.5, 14.2, 22.8, 26.1, 29.4 (2C), 29.7 (6C), 32.0, 33.9, 37.9, 42.1, 55.1, 66.2, 71.5, 127.3 (2C), 128.8 (2C), 129.3, 134.9, 152.8, 177.3.

HRMS (FAB): ber. für C₂₇H₄₃NO₄: 445.3192 gef.: 445.3198 [M]⁺.

Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-2-methylhexadecansäure (558)

Zu einer Lösung von 1.0 g (2.24 mmol) des Oxazolidinons 485 in 13 ml THF/H₂O (4:1) werden bei 0 °C 0.92 ml (8.97 mmol) einer 30%igen H₂O₂-Lösung und 188 mg (4.49 mmol) LiOH·H₂O zugegeben. Es wird 1.5 h bei 0 °C gerührt und anschließend werden 20 ml 1.5 N Na₂SO₃-Lösung zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung mit 1 N HCl auf pH 1-2 eingestellt wurde, wird die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/MeOH 20:1 v/v).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 409 mg, 64 %

R_F-Wert: 0.11 (Dichlormethan/MeOH 20:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -8.1 ° (c = 1.20, Chloroform)

Smp: 70-72 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.33 (m, 22H), 1.38-1.51 (m, 2H), 2.50 (dq, *J*₁ = 3.2 Hz, *J*₂ = 7.2 Hz, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4, 14.2, 22.8, 26.1, 29.5, 29.6, 29.7$ (4C), 29.8 (2C), $32.0, 33.7, 44.2, 71.8, 181.1$.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3$: 286.2510, gef.: 309.2408 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Darstellung von (2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-2-methylhexadecansäure-*S*-benzylthioester (486)

Zu einer Lösung von 400 mg (1.40 mmol) der Säure **558** und 257 mg (1.67 mmol) HOBt in 20 ml Dichlormethan/DMF (10:1) werden bei 0 °C 299 μl (226 mg, 1.65 mmol) DIPEA sowie 260 μl (211 mg, 1.67 mmol) DIC zugegeben. Nach 10 min werden 165 μl (173 mg, 1.40 mmol) Benzylmercaptan (477) zugegeben und dann über Nacht bei Rt gerührt. Die Reaktionsmischung wird je dreimal mit 10 ml 0.5 N HCl-, ges. NaHCO_3 -, und NaCl-Lösung extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 460 mg, 84 %

R_f -Wert: 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -17.0° ($c = 1.13$, Chloroform)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24-1.32 (m, 22H), 1.39-1.51 (m, 2H), 2.69 (dq, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.5, 14.3, 22.8, 26.0, 29.5, 29.6, 29.7$ (4C), 29.8 (2C), $32.0, 33.2, 34.2, 52.9, 72.0, 127.2$ (2C), 128.5 (2C), $128.6, 137.1, 202.9$.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{S}$: 392.2749, gef.: 392.2762 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*tert*-butyloxycarbonyl-*L*-seryl)-hexadecansäure-*S*-benzylthioester (559)

Zu einer Lösung von 346 mg (1.17 mmol) *tert*-Butyloxycarbonyl-*O*-benzyl-*L*-Serin (487) und 460 mg (1.17 mmol) des Thioesters 486 in 16 ml Dichlormethan werden bei 0 °C 0.20 ml (0.16 g, 1.29 mmol) DIC und 14 mg (117 μmol) DMAP zugegeben. Nachdem über Nacht bei Rt gerührt wurde, werden 50 ml Et_2O zugegeben und jeweils dreimal mit je 20 ml 1 N HCl-, ges. NaHCO_3 - und NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4

getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 10 :1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 0.71 g, 91 %

R_F-Wert: 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -9.9° (c = 1.05, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 22H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.59 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 1H), 3.68 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, J_1 = 3.3 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.40-4.53 (m, 3H), 5.18-5.22 (m, 1H), 5.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 10H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.8, 14.3, 22.8, 25.2, 28.4 (3C), 29.4 (2C), 29.5, 29.7 (6C), 32.0, 33.2, 51.9, 54.1, 70.1, 73.2, 75.9, 79.8, 127.1, 127.4 (2C), 127.6 (2C), 128.2 (2C), 128.5 (2C), 128.6, 137.1, 137.3, 155.2, 169.8, 199.4.

HRMS (FAB): ber. für C₃₉H₅₉NO₆S: 669.4065, gef.: 692.3935 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl)-hexadecansäure-*S*-benzylthioester (560)

Zu einer Lösung von 713 mg (1.06 mmol) des Benzylthioesters **559** in 10 ml Dichlormethan werden 10 ml Trifluoressigsäure zugetropft und die Lösung 30 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 10 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet.

Farbloses Öl

Ausbeute: 725 mg, quantitativ

$[\alpha]_D^{20}$: -7.6° (c = 0.92, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18-1.34 (m, 22H), 1.48-1.62 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 2H), 5.20-5.28 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 10H), 8.70 (brs, 2H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.0, 14.3, 22.8, 25.3, 29.4, 29.5, 29.7 (2C), 29.8 (4C), 31.7, 32.0, 33.3, 51.1, 53.4, 66.6, 73.6, 77.8, 127.3 (2C), 127.9 (2C), 128.0, 128.4 (2C), 128.5, 128.6, 128.9, 136.2, 136.9, 166.5, 199.2.

HRMS (FAB): ber. für C₃₄H₄₉NO₅S: 583.3331, gef.: 583.3347 [M]⁺.

Darstellung von (2R,3S)-2-Methyl-3-oxy-(O-benzyl-L-seryl-L-threonyl-tert-butyloxy-carbonyl-L-valin)-hexadecansäure-S-benzylthioester (489)

Zu einer Lösung von 330 mg (1.04 mmol) des Dipeptids 468, 709 mg (1.04 mmol) des Thioesters **560** und 190 mg (1.24 mmol) HOBt in 30 ml Dichlormethan/DMF (10:1) werden bei 0 °C 0.22 ml (168 mg, 1.29 mmol) DIPEA, sowie 0.19 ml (157 mg, 1.24 mmol) DIC zugegeben. Nachdem die Lösung über Nacht bei Rt gerührt wurde, wird die Reaktionsmischung je dreimal mit 15 ml ges. NaHCO₃-, 0.5 N HCl- und ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 558 mg, 64 %

R_F-Wert: 0.11 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v)

[α]_D²⁰: -26.8 ° (c = 1.74, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84-0.96 (m, 9H), 1.14-1.34 (m, 28H), 1.41 (s, 9H), 1.49-1.59 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 3.62 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J_1 = 3.5 Hz, J_2 = 9.4 Hz, 1H), 3.98-4.07 (m, 3H), 4.32 (dq, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 6.5 Hz, 1H), 4.44-4.51 (m, 3H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.12-5.21 (m, 2H), 6.99 (bd, J = 7.0 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 10H), 7.37 (bd, J = 8.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 13.4, 14.2, 17.8, 18.0, 19.3, 22.8, 25.3, 28.4 (3C), 29.3, 29.4 (3C), 29.7 (5C), 31.0, 32.0, 33.2, 51.6, 52.8, 57.0, 59.9, 66.8, 69.3, 73.2, 76.2, 79.9, 127.1, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 128.2, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 137.0, 137.1, 155.6, 169.0, 170.2, 172.1, 199.3.

HRMS (FAB): ber. für C₄₈H₇₅N₃O₉S: 869.5226, gef.: 892.5137 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2R,3S)-2-Methyl-3-oxy-(O-benzyl-L-seryl-L-threonyl-tert-butyloxy-carbonyl-L-valin)-hexadecansäure (561)

Zu einer Lösung von 488 mg (0.56 mmol) des Thioesters 489 in 5 ml THF/H₂O (4:1) werden bei Rt 150 mg (0.84 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Nach 3 h werden nochmals 150 mg (0.84 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und für weitere 5 h bei Rt gerührt. Anschließend werden 20 ml 0.2 M Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und viermal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 30 ml ges.

NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 v/v → Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v).

Farbloses Öl

Ausbeute: 256 mg, 60 %

R_f-Wert: 0.41 (Dichlormethan/MeOH 10:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20}$: -21.9 ° (c = 1.65, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.94 (m, 9H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.17-1.30 (m, 22H), 1.37 (s, 9H), 1.48-1.65 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 1H), 2.55-2.68 (m, 1H), 3.64 (dd, *J*₁ = 3.3 Hz, *J*₂ = 9.4 Hz, 1H), 4.06-4.12 3.85 (dd, *J*₁ = 3.7 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.52-4.58 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 5.19-5.24 (m, 1H), 5.48 (bd, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.45 (bd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.72 (brs, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 11.4, 14.1, 17.8, 18.3, 19.3, 22.7, 25.4, 28.3 (3C), 29.3, 29.5 (5C), 29.6 (2C), 31.0, 31.6, 31.9, 42.5, 52.9, 57.2, 59.9, 67.1, 69.4, 73.1, 75.9, 79.7, 127.5 (2C), 128.1 (3C), 137.1, 155.7, 169.2, 170.3, 172.7, 178.6.

HRMS (FAB): ber. für C₄₁H₆₉N₃O₁₀: 763.4985, gef.: 786.4885 [M+Na]⁺.

Darstellung von (2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-*L*-seryl-*L*-threonyl-*L*-valin)-hexadecansäure (562)

Zu einer Lösung von 256 mg (0.34 mmol) der Säure **561** in 7 ml Dichlormethan werden 7 ml Trifluoressigsäure zugetropft und 30 min bei Rt gerührt. Anschließend wird dreimal mit je 7 ml Toluol koevaporiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand 2 h im Hochvakuum getrocknet.

Farbloses Öl

Ausbeute: 265 mg, quantitativ

$[\alpha]_D^{20}$: -1.1 ° (c = 1.93, Chloroform)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 0.94 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (pt, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.42 (m, 25H), 1.59-1.70 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 3.77 (dd, *J*₁ = 3.7 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*₁ = 4.1 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.53-4.60 (m, 2H), 4.70-4.75 (m, 1H), 5.21-5.27 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 8.35 (bd, *J* = 8.0 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.1, 14.2, 17.7, 18.1, 18.8, 22.7, 25.5, 29.4$ (2C), 29.5 (5C), 29.7 (2C), 30.3, 32.0, 42.1, 53.1, 53.0, 58.8, 68.2, 69.4, 73.2, 76.4, 127.6 (3C), 128.2 (2C), 136.9, 161.3, 168.8, 170.0, 179.1.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_8$: 663.4461, gef.: 686.4341 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Darstellung von Cyclo-(2*R*,3*S*)-2-methyl-3-oxy-(*O*-benzyl-L-seryl-L-threonyl-L-valyl)-hexadecansäureamid (490)

Zu einer Lösung von 39 mg (0.10 mmol) HBTU und 18 μl (13.3 mg, 0.1 mmol) DIEPA in 40 ml Dichlormethan/DMF (20:1) wird bei Rt über 3 h tropfenweise eine Lösung aus 40 mg (52 μmol) der Säure **562** und 18 μl (13.3 mg, 0.1 mmol) DIPEA in 4 ml Dichlormethan zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht gerührt wurde, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Flussrate: 25 ml/min, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$: 20/80/0.1 (0-2 min), auf 35/65/0.1 (7-9 min), auf 70/30/0.1 (11-17 min), auf 100/0/0.1).

Weißer Feststoff

Ausbeute: 10.3 mg, 31 %.

R_f -Wert: 0.47 (Dichlormethan/MeOH 10:1)

HPLC: t_R : 7.3 min

$[\alpha]_D^{20}$: -45.6° ($c = 0.50$, Chloroform)

Smp: 159-160 $^\circ\text{C}$

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (pt, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 25H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.07-2.21 (m, 1H), 2.73 (dq, $J_1 = 3.13$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.27 (dq, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, 1H), 4.46-4.58 (m, 3H), 5.14-5.19 (m, 1H), 6.80 (bd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.87 (bd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (bd, $J = 8.6$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.0, 14.3, 19.4, 20.5, 22.8, 25.3, 29.2, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8$ (6C), 30.4, 32.0, 42.5, 54.1, 60.2, 63.4, 65.9, 69.3, 73.1, 77.2, 127.4, 127.6 (2C), 128.2, 128.4, 137.1, 167.8, 170.9, 173.6, 173.9.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_7$: 645.4355, gef.: 668.4275 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

6.3.4 Versuche zu Kapitel 4.2.5

Die biologischen Tests wurden mit folgenden Verbindungen durchgeführt:

439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 463, 464, 475, 482, 490.

Die einzelnen Derivate wurden in DMSO gelöst und Stammlösungen mit einer Konzentration von 10 mmol/l hergestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Enzym-Assays für die Phosphatasen VHR, MPTPA und PTP1B

In einer Mikrotiterplatte werden 87 μl Puffer, 1 μl DTE einer 100 mM Lösung, 1 μl Enzymlösung (VHR : Enzymlösung 1:5 verdünnt, 0.1 μg , 0.1 mU; PTP1B : Enzymlösung 1:5 verdünnt, 0.1 μg , 1.3 mU; MPTPA*: 23.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) und je 1 μl der Testverbindung in DMSO unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 μM) vorgelegt. Nach Inkubation über 30 min bei Rt wird das Substrat, 10 μl einer 0.5 M pNPP-Lösung, zugegeben. Anschließend wird 80 min (ein Messpunkt/min) im Mikrotiterplattenreader bei 405 nm die Absorption gemessen.

Puffer VHR: 25 mM MOPS, 5 mM EDTA, pH 6.5 mit NaOH-Lösung einstellen

Puffer PTP1B, MPTPA: 25 mM HEPES-Na-Salz, 50 mM NaCl, 2.5 mM EDTA, pH 7.2

* Das Enzym wurde freundlicherweise von der Firma Axxima zur Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Tabelle 25 (Kap. 4.2.5.1) und Tabelle 26 (Kap. 4.2.5.1) dargestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Enzym-Assays für die Phosphatase Cdc25a

In einer Mikrotiterplatte werden 78 μl Puffer (50 mM TRIS, 1 mM EDTA, 50 mM NaCl, pH 8.0 mit HCl-Lösung einstellen), 1 μl DTE einer 100 mM Lösung, 10 μl Enzymlösung (bakteriell exprimiert (ca. 10 U/ml), 0.1 U)* und je 1 μl der Testverbindung in DMSO unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 μM) vorgelegt. Nach Inkubation von 30 min bei Rt wird das Substrat, 10 μl einer 0.5 M pNPP-Lösung, zugegeben. Anschließend wird 80 min (ein Messpunkt/min) im Mikrotiterplattenreader bei 405 nm die Absorption gemessen.

* Das Enzym wurde freundlicherweise von Kerstin Reinecke zur Verfügung gestellt.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Tabelle 25 (Kap. 4.2.5.1) und Tabelle 26 (Kap. 4.2.5.1) dargestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Enzym-Assays für die Phosphatase CD45

Der Assay wird mit dem kommerziell erhältlichen BIOMOL GREEN[®] CD 45 Tyrosine Phosphatase Assay Kit durchgeführt.

In einer Mikrotiterplatte werden 23 μ l Puffer (KI-131-assay puffer: 50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.05 % NP 40, pH 7.2), 5 μ l Enzymlösung (Verdünnung mit Puffer 5:95, 15 U/ μ l) und je 4 μ l der Testverbindung in H₂O/DMSO (10:1) unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 μ M) vorgelegt. Nach Inkubation von 20 min bei Rt werden 8 μ l des Substrates, pp60^{c-src} Peptid (1mM), zugegeben. Nach 60 min Reaktionszeit bei Rt werden 100 μ l BIOMOL GREEN[™] zugegeben, die Farbe 20 min entwickelt und die Absorption im Mikrotiterplattenreader bei 620 nm gemessen.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Tabelle 25 (Kap. 4.2.5.1) und Tabelle 26 (Kap. 4.2.5.1) dargestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Enzym-Assays für die Phosphatase PP1

In einer Mikrotiterplatte werden 80 μ l Enzym/PufferLösung (0.025 U, 40 mM TRIS, 20 mM KCl, 30 mM MgCl₂*6H₂O, 2 mM DTT, pH 8.1 mit HCl-Lösung einstellen), und je 10 μ l der Testverbindung in H₂O/DMSO (10:1) unterschiedlicher Konzentration (Endkonzentration 0-100 μ M) vorgelegt. Nach Inkubation von 10 min bei Rt wird das Substrat, 10 μ l einer 50 mM pNPP-Lösung zugegeben und nach weiteren 15 min bei Rt die Absorption im Mikrotiterplattenreader bei 405 nm gemessen.

Die Ergebnisse der *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Tabelle 25 (Kap. 4.2.5.1) und Tabelle 26 (Kap. 4.2.5.1) dargestellt.

Arbeitsvorschrift zur Durchführung des Zytotoxizitätstests (MTT-Test)

In einer Mikrotiterplatte werden Dickdarmtumorzellen SW480 mit einer Dichte von 10⁴ Zellen/100 μ l PBS mit 100 μ l Puffer-Lösung (2 % DMSO), in der die Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen (Endkonzentration 0-100 μ M) gelöst sind 24 h bei 37 °C inkubiert. Anschließend werden je 20 μ l MTT-Lösung (500 mg 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-

2,5-diphenyltetrazoliumbromid in 100 ml PBS) zugegeben und die Zellen werden weitere 2 h bei 37 °C inkubiert. Durch Zugabe von 150 µl 0.04 N HCl in Isopropanol werden die Zellen lysiert und die Lösungen mit der Mehrkanalpipette gut durchmischt. Die Mikrotiterplatte wird 1 h geschüttelt und danach am Mikrotiterplattenreader bei 570 nm gegen 630 nm als Referenz gemessen.

Zur Bereitstellung der Inhibitorlösungen unterschiedlicher Konzentration wurde auf einer separaten Mikrotiterplatte die Verdünnungsreihe der Substanzen aus der Stammlösung (10 mmol/l) erstellt (Abbildung 26).

Die Ergebnisse des Zell-Assays sind Tabelle 28 (Kap. 4.2.5.2) dargestellt.

6. Experimenteller Teil

	200 μ M	160 μ M	140 μ M	120 μ M	100 μ M	50 μ M
	1	2	3	4	5	6
A	5 μ l Inh.1 + 245 μ l Med.	2 μ l Inh.1 + 123 μ l Med.	2 μ l Inh.1 + 141 μ l Med.	2 μ l Inh.1 + 165 μ l Med.	125 μ l A1 + 125 μ l Med.	125 μ l A5 + 125 μ l Med.
B	5 μ l Inh.1 + 245 μ l Med.	2 μ l Inh.1 + 123 μ l Med.	2 μ l Inh.1 + 141 μ l Med.	2 μ l Inh.1 + 165 μ l Med.	125 μ l B1 + 125 μ l Med.	125 μ l B5 + 125 μ l Med.
C	5 μ l Inh.2 + 245 μ l Med.	2 μ l Inh.2 + 123 μ l Med.	2 μ l Inh.2 + 141 μ l Med.	2 μ l Inh.2 + 165 μ l Med.	125 μ l C1 + 125 μ l Med.	125 μ l C5 + 125 μ l Med.
D	5 μ l Inh.2 + 245 μ l Med.	2 μ l Inh.2 + 123 μ l Med.	2 μ l Inh.2 + 141 μ l Med.	2 μ l Inh.2 + 165 μ l Med.	125 μ l D1 + 125 μ l Med.	125 μ l D5 + 125 μ l Med.
E	5 μ l Inh.3 + 245 μ l Med.	2 μ l Inh.3 + 123 μ l Med.	2 μ l Inh.3 + 141 μ l Med.	2 μ l Inh.3 + 165 μ l Med.	125 μ l E1 + 125 μ l Med.	125 μ l E5 + 125 μ l Med.
F	5 μ l Inh.3 + 245 μ l Med.	2 μ l Inh.3 + 123 μ l Med.	2 μ l Inh.3 + 141 μ l Med.	2 μ l Inh.3 + 165 μ l Med.	125 μ l F1 + 125 μ l Med.	125 μ l F5 + 125 μ l Med.
G	5 μ l Inh.4 + 245 μ l Med.	2 μ l Inh.4 + 123 μ l Med.	2 μ l Inh.4 + 141 μ l Med.	2 μ l Inh.4 + 165 μ l Med.	125 μ l G1 + 125 μ l Med.	125 μ l G5 + 125 μ l Med.
H	5 μ l Inh.4 + 245 μ l Med.	2 μ l Inh.4 + 123 μ l Med.	2 μ l Inh.4 + 141 μ l Med.	2 μ l Inh.4 + 165 μ l Med.	125 μ l H1 + 125 μ l Med.	125 μ l H5 + 125 μ l Med.

25 μ M	12.5 μ M	6.25 μ M			
7	8	9	10	11	12
125 μ l A6 + 125 μ l Med.	125 μ l A7 + 125 μ l Med.	125 μ l A8 + 125 μ l Med.			
125 μ l B6 + 125 μ l Med.	125 μ l B7 + 125 μ l Med.	125 μ l B8 + 125 μ l Med.			
125 μ l C6 + 125 μ l Med.	125 μ l C7 + 125 μ l Med.	125 μ l C8 + 125 μ l Med.			
125 μ l D6 + 125 μ l Med.	125 μ l D7 + 125 μ l Med.	125 μ l D8 + 125 μ l Med.			
125 μ l E6 + 125 μ l Med.	125 μ l E7 + 125 μ l Med.	125 μ l E8 + 125 μ l Med.			
125 μ l F6 + 125 μ l Med.	125 μ l F7 + 125 μ l Med.	125 μ l F8 + 125 μ l Med.			
125 μ l G6 + 125 μ l Med.	125 μ l G7 + 125 μ l Med.	125 μ l G8 + 125 μ l Med.			
125 μ l H6 + 125 μ l Med.	125 μ l H7 + 125 μ l Med.	125 μ l H8 + 125 μ l Med.			
25 μ M	12.5 μ M	6.25 μ M			

Abbildung 50: Erstellung der Verdünnungsreihe.

6.4 Versuche zu Kapitel 4.3

6.4.1 Versuche zu Kapitel 4.3.2

Darstellung von Methyl-(2R)-3-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methylpropionat (499)

Zu einer Lösung aus 10.0 ml (90.2 mmol) (*R*)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat (498) in 50 ml wasserfreiem DMF werden bei Rt 18.7 g (273 mmol) Imidazol und 52.9 ml (147 mmol) einer 50 %igen Lösung von *tert*-Butyldimethylchlorsilan in Toluol gegeben. Anschließend wird bei Rt 3 d gerührt. Die Lösung wird mit 200 ml Wasser und 200 ml Diethylether versetzt und viermal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml einer 5 %igen NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 20.8 g, 90.0 mmol, quantitativ

R_f-Wert: 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +18.1^\circ$ (c = 4.00, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.43-2.54 (m, 1H), 3.22-3.46 (m, 2H), 3.56 (s, 3H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[64] überein.

Darstellung von Methyl-(2S)-3-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (497)

Zu einer Lösung aus 19.40 g (84.0 mmol) Methyl-(2R)-3-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methylpropionat (499) in 250 ml THF werden bei -78 °C 185.0 ml einer 1.0 M Lösung aus Diisobutylaluminiumhydrid in Heptan langsam zugegeben. Es wird 2 h bei -78 °C und weitere 15 h bei Rt gerührt. Anschließend wird auf -78 °C abgekühlt und 40 ml Methanol, sowie 15 ml einer ges. NaCl-Lösung zugegeben. Es wird 1 h bei Rt gerührt und über MgSO₄ getrocknet. Der entstandene weiße Niederschlag wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 17.6 g, 80.6 mmol, 96 %

R_f-Wert: 0.64 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ$ (c = 2.01, Dichlormethan)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.02 (s, 6H), 0.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.89-2.04 (m, 1H), 2.68 (brs, 1H), 3.29-3.74 (m, 4H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[93] überein.

Darstellung von 2-Methyl-1,3-propandiol (501)

Zu einer Lösung von 21.7 g (125 mmol) Methylmalonsäurediethylester (**500**) in 200 ml THF werden bei 0 °C 21.2 g (500 mmol) Lithiumchlorid, 18.9 g (500 mmol) Natriumborhydrid und 350 ml Ethanol zugegeben. Es wird 3 h bei 0 °C und 1 d bei Rt gerührt. Anschließend wird 1 d unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird so viel 10 %ige Zitronensäurelösung zugegeben bis die Lösung aufklart. Anschließend wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Der entstandene weiße Rückstand wird in 250 ml Wasser aufgenommen und viermal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 9.8 g, 109 mmol, 87 %

R_f-Wert: 0.14 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 1H), 3.40-3.63 (m, 4H), 3.71 (brs, 2H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[61] überein.

Darstellung von 3-(Acetyloxy)-2-methylpropyl-acetat (502)

Zu einer Lösung von 1.0 g (11.0 mmol) 2-Methyl-1,3-propandiol (**501**) in 20 ml THF werden 16.6 g (54.5 mmol) Essigsäureanhydrid und 6.6 ml (82 mmol) Pyridin gegeben. Es wird 2 h bei Rt gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der entstandene weiße Rückstand wird in 30 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 1.83 g, 10.4 mmol, 95 %

R_f-Wert: 0.67 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.01 (s, 6H) 2.14-2.21 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[61] überein.

Darstellung von (2*R*)-Essigsäure-3-hydroxy-2-methyl-propylester (503)

Zu einer Suspension von 1.83 g (10.4 mmol) 3-(Acetyloxy)-2-methylpropyl-acetat (**502**) in 100 ml Phosphatpuffer (0.1 M, pH = 7) werden 900 mg *Pseudomonas fluorescens* Lipase immobilisiert auf Sol-Gel-AK^[65] gegeben und bei 30 °C 2.5 h gerührt. Anschließend werden 100 ml Diethylether zugesetzt und die entstehende Lösung wird filtriert, wobei die Lipase zurückgewonnen wird. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 430 mg, 3.26 mmol, 31 %, ee > 95 %

R_f-Wert: 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +7.1^\circ$ (c = 0.90, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 4.01-4.12 (m, 2H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[61] überein.

Darstellung eines racemischen Gemischs aus (2*S*)- und (2*R*)-Essigsäure-3-hydroxy-2-methyl-propylester (503)

Zu einer Lösung von 89 mg (0.99 mmol) 2-Methyl-1,3-propandiol (**501**) in 5 ml THF werden 53 µl (0.56 mmol) Essigsäureanhydrid und 68 µl (0.84 mmol) Pyridin gegeben und die Lösung 2 h bei Rt gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der entstandene weiße Rückstand wird in 10 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 111 mg, 0.84 mmol, 85 %

R_f-Wert: 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 4.01-4.12 (m, 2H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[61] überein.

Darstellung von (2*R*)-3-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methylpropylacetat (504)

Zu einer Lösung aus 430 mg (3.26 mmol) (2*R*)-Essigsäure-3-hydroxy-2-methyl-propylester (503) in 1.5 ml wasserfreiem DMF werden 600 mg (9.8 mmol) Imidazol und 1.7 ml (4.7 mmol) einer 50 %igen Lösung von *tert*-Butyldimethylchlorsilan in Toluol gegeben. Anschließend wird 2 d bei Rt gerührt. Die Lösung wird mit 20 ml Wasser und 30 ml Diethylether versetzt und viermal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 5 %igen NaHCO₃-Lösung, sowie einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 795 mg, 3.23 mmol, 99 %

R_f-Wert: 0.60 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

[α]_D²⁰ = +5.0° (c = 0.89, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 4.01-4.12 (m, 2H).

250 MHz ¹H-NMR (CDCl₃-*d*₁): δ = 0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.97-1.03 (m, 3H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87-4.02 (m, 2H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[95] überein.

Darstellung von (2*S*)-3-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (497)

Zu einer Lösung aus 749 mg (3.04 mmol) (2*R*)-3-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methylpropylacetat (504) in 5 ml Methanol werden 5 ml einer 10 %igen wäßrigen Lösung von Kaliumcarbonat gegeben. Es wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der entstandene weiße Rückstand wird

in 50 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 428 mg, 2.10 mmol, 69 %

R_f-Wert: 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ$ (c = 1.20, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.02 (s, 6H), 0.84 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.89-2.04 (m, 1H), 2.68 (brs, 1H), 3.29-3.74 (m, 4H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[93] überein.

6.4.2 Versuche zu Kapitel 4.3.3

Darstellung von (2R)-3-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methylpropanal (505)

Zu einer Lösung von 0.67 ml (7.8 mmol) Oxalylchlorid in 50 ml Dichlormethan werden bei -78 °C 0.74 ml (10.4 mmol) DMSO gegeben. Nach 5 min werden 1.05 g (5.17 mmol) (2S)-3-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (**497**) zugegeben. Nachdem weitere 30 min bei -78 °C gerührt wurde werden 5.1 ml (36.2 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wird 1 h bei Rt gerührt. Die Reaktionsmischung wird wieder auf -78 °C gekühlt und es werden 50 ml Wasser zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Rt werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 710 mg, 3.51 mmol, 68 %

R_f-Wert: 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +25.5^\circ$ (c = 2.20, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.06 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.42-2.48 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 9.63 (s, 1H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[96] überein.

Darstellung von (2R)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-3-pentanol (506)

Zu einer Mischung von 1.6 g (65 mmol) Magnesiumspänen in 10 ml Diethylether werden zuerst ca. 5 % von insgesamt 7.1 g (65 mmol) Bromethan in 20 ml Diethylether zugegeben. Nach dem Eintrüben der Lösung wird langsam das restliche Bromethan zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 6.62 g (32.6 mmol) (2R)-3-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methylpropanal (**505**) in 15 ml Diethylether zugegropft. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eis gegeben. Anschließend wird so viel Essigsäure zugegeben, bis sich das restliche Magnesium aufgelöst hat. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 7.41 g, 30.7 mmol, 94 %

R_f-Wert: 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +25.5^\circ$ (c = 2.20, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.02 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.89-0.92 (m, 3H), 0.93-0.97 (m, 3H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 2.85 (brs, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H).

¹³C-NMR (125.6 MHz, CDCl₃): δ -0.1 (2C), 9.9, 10.6, 13.8, 26.9 (3C), 27.9, 39.3, 67.1, 76.0.

GCMS, m/z (rel Int. %): 232 (3) [M⁺], 205 (2), 190 (15), 189 (95), 147 (13), 131 (18), 117 (8), 89 (16), 83 (11), 75 (5), 73 (12), 71 (25), 59 (100), 57 (47), 55 (13), 43 (34), 42 (50), 41 (36).

HRMS (FAB): ber. für C₁₂H₂₈O₂Si: 232.1859, gef.: 232.1879 [M]⁺.

Darstellung von (2R)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-3-pentanon (496)

Zu einer Suspension von 6.91 g (29.8 mmol) (2R)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-3-pentanol (**506**), 6.11 g (44.7 mmol) 4-Methylmorpholinoxid und 15 g Molekularsieb in 100 ml Dichlormethan werden 104 mg (0.29 mmol) Tetrapropylammoniumperthathat gegeben. Die Reaktionsmischung wird 22 h bei Rt gerührt und anschließend über Celite filtriert. Die erhaltene braune Lösung wird mit je 100 ml einer ges. Lösung von Na₂SO₃, NH₄Cl, NaCl und CuSO₄ gewaschen. Die organische Phase wird anschließend über MgSO₄

getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 5.36 g, 23.2 mmol, 78 %

R_f-Wert: 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +4.3^\circ$ (c = 1.07, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.01 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.99-1.03 (m, 6H), 2.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.74-2.79 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H).

¹³C-NMR (125.6 MHz, CDCl₃): δ -5.6 (2C), 7.4, 13.1, 18.2, 25.8 (3C), 35.9, 48.3, 65.7, 214.4.

GCMS, m/z (rel Int. %): 230 (8) [M⁺], 215 (3), 189 (31), 174 (12), 173 (100), 147 (13), 143 (17), 131 (10), 115 (34), 99 (4), 75 (63), 73 (25), 69 (11), 57 (12).

HRMS (FAB): ber. für C₁₂H₂₆O₂Si: 230.1702, gef.: 230.1691 [M]⁺.

6.4.3 Versuche zu Kapitel 4.3.4

Darstellung von *tert*-Butyl-dimethylsilyl-(2*R*)-3-iod-2-methyl-propylether (507)

Zu einer Lösung von 1.11 g (5.50 mmol) Methyl-(2*S*)-3-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-1-propanol (**497**) in 30 ml Toluol werden 2.2 g (8.3 mmol) Triphenylphosphin, 1.1 g (16.5 mmol) Imidazol und 1.9 g (7.6 mmol) Iod gegeben. Die Reaktionsmischung wird mit Aluminiumfolie vor Lichteinfall geschützt und 1 d bei Rt gerührt. Die erhaltene Flüssigkeit wird abdekantiert und der bronzefarbene Feststoff dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-, Natriumthiosulfat- und NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 1.71 g, 5.47 mmol, quantitativ

R_f-Wert: 0.84 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +12.2^\circ$ (c = 0.86, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.96 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.47-1.59 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 2H).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[97] überein.

Darstellung von *tert*-Butyl-dimethylsilyl-(2*S*)-2,4-dimethyl-4-pentenylether (509)

a) Darstellung von Isopropylidenmagnesiumbromid (508)

Zu einer Mischung aus 170 mg (6.9 mmol) Magnesium in 5 ml Diethylether werden 0.83 g (6.85 mmol) 2-Brompropen in 7 ml THF so zugegeben, daß die Temperatur 50 °C nicht übersteigt. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt.

b) Darstellung von *tert*-Butyl-dimethylsilyl-(2*S*)-2,4-dimethyl-4-pentenylether (509)

Zu einer Lösung von 0.86 g (2.75 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilyl-(2*R*)-3-iod-2-methylpropylether (**507**) in 10 ml THF werden 60 mg (0.30 mmol) Kupfer(I)iodid sowie 1.33 ml (10.9 mmol) 1,3-Dimethyltetrahydro-2-pyrimidinon gegeben und auf -20 °C gekühlt. Anschließend wird binnen 30 min das gemäß a) frisch erzeugte Isopropylidenmagnesiumbromid (**508**) zugegeben. Nach weiteren 2 h bei -20 °C wird noch 1 h bei 0 °C gerührt. Daraufhin werden 30 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 50 ml einer ges. Lösung von Ethylendiamintetraessigsäure und NaCl gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Farbloses Öl

Ausbeute: 581 mg, 2.54 mmol, 93 %

R_f -Wert: 0.89 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = -3.4^\circ$ (c = 0.89, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.02 (s, 6H), 0.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 4.65 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H).

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturdaten^[98] überein.

Darstellung von (2S)-2,4-Dimethyl-4-penten-1-ol (510)

Zu einer Lösung von 6.57 g (28.8 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilyl-(2S)-2,4-dimethylpentenylether (**509**) in 10 ml THF werden unter Rühren 85 ml (85 mmol) einer 1.0 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF, 11.0 g Molekularsieb, 4.8 g (59 mmol) Natriumacetat und 5 g feine Glassplitter zugegeben. Anschließend wird 2 d bei Rt gerührt und über Celite filtriert. Zur erhaltenen trüben Lösung werden 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 50 ml einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über einer Kaliumcarbonat/Magnesiumsulfat-Mischung im Massenverhältnis 1 : 2 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt bei 42 °C und einem Druck von 3 mbar destilliert.

Farbloses Öl

Ausbeute: 2.36 g, 20.7 mmol, 72 %

R_f-Wert: 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = -3.9^\circ$ (c = 0.78, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.62 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[99] überein.

Darstellung von (2S)-2,4-Dimethyl-4-pentenal (495)

Zu einer Lösung von 0.67 ml (7.77 mmol) Oxalylchlorid in 60 ml Dichlormethan werden bei -78 °C 0.74 ml (10.4 mmol) DMSO gegeben. Nach 5 min werden 0.59 g (5.17 mmol) (2S)-2,4-dimethyl-4-penten-1-ol (**510**) zugegeben. Nachdem weitere 30 min bei -78 °C gerührt wurde, werden 5.1 ml (36.2 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wird 1 h bei Rt gerührt. Die Reaktionsmischung wird wieder auf -78 °C gekühlt und es werden 50 ml Wasser zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Rt werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 435 mg, 3.88 mmol, 75 %

R_f-Wert: 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +3.3^\circ$ (c = 2.20, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.06-2.33 (m, 2H), 2.43-2.61 (m, 1H), 4.83 (d, *J* = 23.0 Hz, 2H), 9.63 (s, 1H).

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten^[99] überein.

6.4.4 Versuche zu Kapitel 4.3.5

Darstellung von (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-2,4,6,8-tetramethyl-8-nonen-3-on (514) und (2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-2,4,6,8-tetramethyl-8-nonen-3-on (515)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 1.39 g (6.00 mmol) (2*R*)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-2-methyl-3-pentanon (**496**) in 70 ml Dichlormethan werden 18 ml (18 mmol) einer 1.0 M Lösung von TiCl₄ in Dichlormethan gegeben. Nach 30 min werden 2.21 ml (13.0 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin zugetropft. Nach weiteren 70 min werden 0.60 g (5.36 mmol) (2*S*)-2,4-dimethyl-4-pentalenal (**495**) in 5 ml Dichlormethan zugegeben. Nach 1 h bei -78 °C wird die Reaktionsmischung langsam auf -5 °C erwärmt. Es werden 15 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung und 20 ml einer Pufferlösung (pH 7) zugegeben, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 100 ml ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die Diastereomere werden per HPLC getrennt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 860 mg, 2.51 mmol, 47 % (**514**)

478 mg, 1.40 mmol, 26 % (**515**)

R_f-Wert: 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +14.1^\circ$ (c = 1.30, CHCl₃), (**514**), -13.4° (c = 1.36, CHCl₃), (**515**).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.91-0.92 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.16-1.18 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.02-2.04 (m, 3H), 2.07 (dd, *J* = 7.4, 14.2 Hz, 1H), 2.66-2.68 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.68-3.69 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.69 (s, 1H).

^{13}C -NMR (125.6 MHz, CDCl_3): δ -5.6 (2C), 13.1, 14.2, 17.7, 19.4, 22.2, 25.7 (3C), 28.3, 41.5, 42.4, 48.3, 65.2, 65.7, 112.2, 143.0, 214.5.

GCMS, m/z (rel Int. %): 342 (1) [M^+], 327 (2), 285 (4), 271 (15), 259 (3), 227 (2), 201 (6), 185 (60), 174 (13), 173 (100), 169 (1), 115 (7), 113 (22), 81 (12), 75 (25) 73 (16), 57 (9).

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$: 342.2590, gef.: 342.258 [M^+].

(2R,4S,5R,6S)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-2,4,6,8-tetramethyl-8-nonen-3-(1,3)dioxolan (516)

Zu einer Lösung von 240 mg (0.70 mmol) (2R,4S,5R,6S)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-2,4,6,8-tetramethyl-8-nonen-3-on (**514**) in 10 ml Ethylenglycol werden 0.89 ml (0.76 g, 7.01 mmol) Chlorotrimethylsilan gegeben und die resultierende Lösung wird über Nacht bei Rt gerührt. 15 ml einer 5 %igen NaHCO_3 -Lösung werden zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 227 mg (0.59 mmol), 84 %

R_f -Wert: 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +24.4^\circ$ (c = 2.59, MeOH)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.02 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.91-0.92 (m, 3H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.02-2.04 (m, 3H), 2.07 (dd, $J = 7.4$ Hz und 14.2 Hz, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.74 (s, 1H).

^{13}C -NMR (125.6 MHz, CDCl_3): δ -5.1 (2C), 17.0, 17.9, 18.5, 22.3, 25.9, 26.1 (3C), 33.4, 37.9, 42.1, 49.2, 63.9, 64.0, 64.3 (2C), 112.6, 122.1, 142.9.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$: 386.2852, gef.: 386.2876 [M^+].

(2R,4S,5R,6S)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-5-methoxymethoxy-2,4,6,8-tetramethyl-8-nonen-3-(1,3)dioxolan (517)

Zu einer Lösung von 81 mg (0.19 mmol) (2R,4S,5R,6S)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-2,4,6,8-tetramethyl-8-nonen-3-(1,3)dioxolan (**516**) in 3 ml Dichlormethan werden

0.33 ml (1.9 mmol) *N,N*-Diisopropylamin und 72 μ l (0.95 mmol) Chlormethylmethylether zugegeben und die Lösung über Nacht bei Rt gerührt. 10 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung werden zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 23 mg (55 μ mol), 29 %

R_F-Wert: 0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +21.3^\circ$ (c = 2.33, MeOH)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.08 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.92-0.93 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 7.4 Hz und 14.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.64-3.67 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 5.47 (s, 2H),

¹³C-NMR (125.6 MHz, CDCl₃): δ -5.3 (2C), 17.3, 18.5, 18.8, 22.5, 25.2, 25.3 (3C), 31.5, 38.1, 42.4, 45.5, 53.2, 62.7, 64.0, 64.3 (2C), 112.6, 113.9, 122.9, 143.0,

HRMS (FAB): ber. für C₂₃H₄₆O₅Si: 430.3115, gef.: 430.3137 [M]⁺.

6.4.5 Versuche zu Kapitel 4.3.6

Darstellung von (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1,5-Dihydroxy-2,4,6,8-tetramethylnon-8-en-3-on (518)

Zu einer Lösung von 71 mg (0.21 mmol) (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-2,4,6,8-tetramethyl-8-nonen-3-on (514) in 10 ml THF werden 95 mg (0.30 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid gegeben und über Nacht bei Rt gerührt. Daraufhin werden 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 34.1 mg (0.15 mmol), 72 %

R_F-Wert: 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = +6.3^\circ$ (c = 1.47, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.91-0.94 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.14-1.17 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.00-2.05 (m, 3H), 2.08 (dd, $J = 7.5, 14.0$ Hz, 1H), 2.63-2.66 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.69 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.6 MHz, CDCl_3): δ 13.4, 14.0, 17.9, 22.1, 28.5, 41.9, 44.6, 48.2, 66.1, 67.3, 111.7, 144.6, 215.8.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 228.1725, gef.: 228.1741 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-1,5-Dihydroxy-2,4,6,8-tetramethylnon-8-en-3-on (520)

Zu einer Lösung von 41 mg (0.12 mmol) (2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-1-[(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)oxy]-5-hydroxy-2,4,6,8-tetramethyl-8-nonen-3-on (**515**) in 10 ml THF werden 95 mg (0.30 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid gegeben und über Nacht bei Rt gerührt. Daraufhin werden 50 ml Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 19.4 mg (85 μmol), 71 %

R_f -Wert: 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

$[\alpha]_D^{20} = -5.8^\circ$ ($c = 1.35$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.90-0.93 (m, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.14-1.16 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.99-2.08 (m, 3H), 2.10 (dd, $J = 7.5, 14.0$ Hz, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 1H), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.70 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.6 MHz, CDCl_3): δ 13.5, 14.1, 17.6, 22.5, 28.3, 42.3, 44.9, 48.4, 66.3, 67.2, 111.9, 144.4, 215.2.

HRMS (FAB): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 228.1725, gef.: 228.1709 $[\text{M}]^+$.

Darstellung von (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2,4,6,8-Tetramethylnon-8-en-1,3,5-triol (519)

Zu einer Lösung von 12.1 mg (53 μmol) (2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-1,5-Dihydroxy-2,4,6,8-tetramethylnon-8-en-3-on (**518**) in 2 ml abs. THF werden bei 0 °C 0.1 ml (0.1 mmol) einer 1.0 M Lösung von BH_3 in THF zugetropft. Die Lösung wird 2 h bei Rt gerührt. Anschließend werden 2 ml Wasser zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

abdestilliert. Der Feststoff wird in 20 ml Diethylether gelöst, dreimal mit je 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Gelbes Öl

Ausbeute: 8.3 mg (36 µmol), 68 %

R_F-Wert: 0.10 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 v/v)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.91-1.06 (m, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.81-2.09 (m, 5H), 3.14-3.22 (m, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.67 (s, 1H).

¹³C-NMR (125.6 MHz, CDCl₃): δ 13.8, 14.1, 16.2, 20.9, 31.1, 37.8, 40.4, 52.6, 65.3, 68.9, 69.5, 114.1, 144.9.

HRMS (FAB): ber. für C₁₃H₂₆O₃: 230.1882, gef.: 230.1917 [M]⁺.

Die Ergebnisse des *in vitro* Inhibitions-Assays sind in Tabelle 20 (Kap. 4.3.7) dargestellt.

7. Literatur

- [1] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Robert, J. D. Watson, *Molekularbiologie der Zelle*, 3. Auflage, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] Für Übersichtsartikel siehe z. B.: a) A. F. Bridges, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2541-2571; b) Z.-Y. Zhang, *Curr. Opin. in Chem. Biol.* **2001**, *5*, 416-423.
- [3] a) L. A. Wessjohann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 303-309; b) D. G. Hall, S. Manku, F. Wang, *J. Com. Chem.* **2001**, *3*, 125-150.
- [4] R. P. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002-3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890.
- [5] E. H. Fischer, D. J. Graves, E. R. S. Crittenden, E. G. Krebs, *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1698-1704.
- [6] R. H. van Huijsduijnen, A. Bombrun, D. Swinnen, *DDT* **2002**, *7*, 1013-1019.
- [7] M.-P. Egloff, P. T. W. Cohen, P. Reinemer, D. Barford, *J. Mol. Biol.* **1995**, *254*, 942-959.
- [8] A. McCluskey, A. T. R. Sim, J. A. Sakoff, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1151-1175.
- [9] S. Zolnierowitz, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 1225-1235.
- [10] W. Kolch, *Biochem. J.* **2000**, *351*, 289-305.
- [11] A. Wittinghofer, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4192-4214.
- [12] D. Abraham, K. Podar, M. Pacher, M. Kubicek, N. Welzel, H. Mischak, B. A. Hemmings, W. Kolch, M. Baccarini, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 22300-22304.
- [13] D. Abraham, K. Podar, M. Pacher, M. Kubicek, N. Welzel, H. Mischak, B. A. Hemmings, W. Kolch, M. Baccarini, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 22300-22304.
- [14] N. Gomez, P. Cohen, *Nature* **1991**, *353*, 170-173.
- [15] Y. Yan, M. C. Mumby, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 31917-31924.
- [16] A. Schönthal, J. R. Feramisco, *Oncogene* **1993**, *8*, 433-441.
- [17] V. Janssens, J. Goris, *Biochem. J.* **2001**, *353*, 417-439.
- [18] Y. Wang, J. E. Dixon, Z. -Y. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **1994**, *91*, 1624-1627.
- [19] N. K. Tonks, K. A. Walsh, E. H. Fischer, H. Charbonneau, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, *85*, 7182-7186.
- [20] A. R. Schievella, C. A. Jost, R. L. Erikson, B. G. Nell, J. Chernoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, *87*, 2735-2739.
- [21] S. Broyles, J. E. Dixon, K. L. Guan, *Nature*, **1991**, *350*, 359-361.
- [22] C. D. Diltz, E. H. Fischer, N. K. Tonks, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 6722-6730.

- [23] Z. Jia, D. Barford, A. J. Flint, N. K. Tonks, *Science* **1995**, 268, 1754-1758.
- [24] D. Barford, A. J. Flint, N. K. Tonks, *Science* **1994**, 263, 1397-1403.
- [25] T. O. Johnson, J. Ermolieff, M. R. Jirousek, *Nature Rev.* **2002**, 1, 696-709.
- [26] R. Sinah, *N. Engl., J. Med.* **2002**, 346, 802-810.
- [27] A. P. Rocchini, *N. Engl., J. Med.* **2002**, 346, 854-855.
- [28] A. R. Saltiel, J. E. Pessin, *Trends Cell Biol.* **2002**, 12, 65-71.
- [29] N. J. Bryant, R. Govers, D. E. James, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, 3, 267-277.
- [30] U. Smith, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **2002**, 26, 897-904.
- [31] A. Cheng, N. Dube, F. Gu, M. L. Tremblay, *Eur. J. Biochem.* **2002**, 269, 1050-1059.
- [32] A. Koul, A. Choidas, M. Treder, A. K. Tyagi, K. Drlica, Y. Singh, A. Ullrich, *J. Bact.* **2000**, 182, 5425-5432.
- [33] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- [34] S. C. Cowley, R. Babakaiff, Y. Av-Gay, *Research in Microbiology* **2002**, 153, 233-241.
- [35] I. S. Trowbridge, M. L. Thomas, *Annul. Rev. Immunol.* **1994**, 12, 85-116.
- [36] M. Fortin, A.-M. Steff, J. Fellberg, I. Ding, B. Schraven, P. Johnson, P. Hugo, *J. Immunol.* **2002**, 168, 6084-6089.
- [37] A. L. Lazarovits, S. Poppema, Z. Zhang, M. Khandaker, C. E. Le Feuvre, S. K. Singhai, B. M. Gracia, N. Ogasa, A. M. Jevnikar, M. H. White, *Nature* **1996**, 380, 717-720.
- [38] D. O. Morgan, *Nature*, **1995**, 374, 131-134.
- [39] J. Gautier, M. J. Solomon, R. N. Booher, J. F. Bazan, M. W. Kirschner, *Cell*, **1991**, 64, 903-914.
- [40] I. Hoffmann, G. Draetta, E. Karsenti, *EMBO J.*, **1994**, 13, 4302-4310.
- [41] K. Galaktionov, A. K. Lee, J. Eckstein, G. Draetta, J. Meckler, M. Loda, D. Beach, *Science* **1995**, 269, 1575-1577.
- [42] D. Gasparotto, R. Maestro, S. Piccinin, T. Vukosavljevic, L. Barzan, S. Sulfaro, M. Boiocchi, *Cancer Res.* **1997**, 57, 2366-2368.
- [43] Y. Kudo, W. Yasui, T. Ue, S. Yamamoto, H. Yokozaki, H. Nikai, E. Tahara, *Jpn. J. Cancer Res.* **1997**, 88, 947-952.
- [44] a) I. Takemasa, H. Yamamoto, M. Sekimoto, M. Ohue, S. Noura, Y. Miyake, T. Matsumoto, T. Tomohiko, N. Tomita, Y. Tamaki, I. Sakita, N. Kikkawa, N. Matsuura, H. Shiozaki, M. Monden, *Cancer Res.* **2000**, 60, 3043-3050; b) D. Dixon, T. Moyana, M. J. King, *Exp. Cell Res.* **1998**, 240, 236-243.

- [45] W. Wu, Y. H. Fan, B. L. Kemp, G. Walsh, L. Mao, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 4082-4085.
- [46] M. Broggin, G. Buraggi, A. Brenna, L. Riva, A. M. Codegoni, V. Torri, A. A. Lissoni, C. Mangoioni, M. D'Incacchi, *Anticancer Res.* **2000**, *20*, 4835-4840.
- [47] S. Hernandez, L. Hernandez, S. Bea, M. Cazorla, P. L. Fernandez, A. Nadal, J. Muntane, C. Mallofre, E. Montserrat, A. Cardesa, E. Campo, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 1762-1767.
- [48] B. Lemon, P. Traktman, K. Liu, *J. Virol.*, **1995**, *69*, 7823-7834.
- [49] G. Zhou, J. M. Denu, L. Wu, J. E. Dixon, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 28084-28090.
- [50] L. Wu, L. Chen., Z. -Y. Zhang, *Biochemistry* **1995**, *34*, 16088-16096.
- [51] A. Theodosiou, A. Ashworth, *Gen. Biol.* **2002**, *3*, 1-10.
- [52] J. L. Todd, K. G. Tanner, J. M. Denu, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 13271-13280.
- [53] A. Alonso, M. Saxena, S. Williams, T. Mustelin, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 4766-4771.
- [54] J. L. Todd, J. D. Rigas, L. A. Rafty, J. M. Denu, *Oncogene* **2002**, *21*, 2573-2583.
- [55] M. A. Koch, L.-O. Wittenberg, S. Basu, D. A. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, A. Odermatt, H. Waldmann, *PNAS* **2004**, *101*, 16721-16726.
- [56] J. L. Sussman, M. Harel, F. Frolow, C. Oefner, A. Goldman, L. Toker, I. Silman, *Science* **1991**, *253*, 872-879.
- [57] G. Benzi, A. Moretti, *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *346*, 1-13.
- [58] R. B. Walker, J. R. Seckl, *Expert Opin. Ther. Targets* **2003**, *7*, 771-783.
- [59] Chrousos, G. P. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 6329-6330.
- [60] H. Masuzaki, J. Paterson, H. Shinyama, N. M. Morton, J. J. Mullins, J. R. Seckl, J. R., J. S. Flier, *Science* **2001**, *294*, 2166-2170.
- [61] R. A. S. Schweizer, A. G. Atanasov, B. M. Frey, A. Odermatt, A. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2003**, *212*, 41-49.
- [62] H. Masuzaki, J. S. Flier, *Curr. Drug Targets: Immune, Endocr. Metab. Disord.* **2003**, *3*, 255-262.
- [63] J. M. Paterson, N. M. Morton, C. Fievet, C. J. Kenyon, M. C. Holmes, B. Staels, J. R. Seckl, J. J. Mullins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 7088-7093.
- [64] P. Alberts, L. Engblom, N. Edling, M. Forsgren, G. Klingström, C. Larsson, Y. Rönquist-Nii, B. Öhman, L. Abrahmsén, *Diabetologia* **2002**, *45*, 1528-1532.
- [65] S. A. Ross, E. A. Gulve, M. Wang, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1255-1282.
- [66] T. C. Sandeep, J. L. W. Yau, A. M. J. MacLulich, J. Noble, I. J. Deary, B. R. Walker, J. R. Seckl, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 6734-6739.
- [67] M. I. New, R. C. Wilson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 12790-12797.

- [68] S. Mitsuhashi, H. Shima, N. Tanuma, N. Matsuura, M. Takekawa, T. Urano, T. Kataoka, M. Ubukata, K. Kikuchi, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 82-88.
- [69] C.-M. Gauss, J. E. Sheppeck, II, A. C. Nairn, R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1751-1773.
- [70] M. T. Goldfarb, A. K. Gupta, M. A. Gupta, W. S. Sawchuk, *Dermatologic Clinics* **1991**, *9*, 287.
- [71] K. Tachibana, P. J. Scheuer, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, D. Van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469-2471.
- [72] F. J. Schmitz, R. S. Prasad, Y. Gopichand, M. B. Hossain, D. van der Helm, P. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2467-2468.
- [73] M. Kumagai, T. Yanagi, M. Murata, T. Yasumoto, M. Kat, P. Lassus, J. A. Rodriguez-Vazquez, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2853-2857.
- [74] J. J. Fernandez, M. L. Candenias, M. L. Souto, M. M. Trujillo, M. Norte, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 229-262.
- [75] A. Takai, M. Murata, K. Torigoe, M. Isobe, G. Mieskes, T. Yasumoto, *Biochem. J.* **1992**, *284*, 539-544.
- [76] L. Bialy, H. Waldmann, *Chemistry-A European Journal* **2004**, *10*, 2759-2780.
- [77] C. Wiesmann, K. J. Barr, J. Kung, J. Zhu, D. A. Erlanson, W. Shen, B. J. Fahr, M. Zhong, L. Taylor, M. Randal, R. S. McDowell, S. K. Hansen, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2004**, *11*, 730.
- [78] Z. Xin, T. K. Oost, C. Abad-Zapatero, P. J. Hajduk, Z. Pei, B. G. Szczepankiewicz, C. W. Hutchins, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, T. Lubben, J. M. Trevillyan, M. R. Jirouseka, G. Liua, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1887-1890.
- [79] R. H. van Huijsduijnen, A. Bombrun, D. Swinnen, *DDT* **2002**, *7*, 1013-1019.
- [80] C. K. Lau, C. I. Bayly, J. Y. Gauthier, C. S. Li, M. Therien, E. Asante-Appiah, W. Cromlish, Y. Boie, F. Forghani, S. Desmarais, Q. Wang, K. Skorey, D. Waddleton, P. Payette, C. Ramachandran, B. P. Kennedy and G. Scapinc, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1043-1048.
- [81] A. Y. Tsai, M. Itoh, M. Streuli, T. Thai, H. Saito, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 10534-10543.
- [82] K. Ueda, T. Usui, H. Nakayama, M. Ueki, K. Takio, M. Ubukata, H. Osada, *FEBS Letters* **1998**, *525*, 48-52.
- [83] D. Barford, A. K. Das, M. P. Egloff, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1998**, *27*, 133-164.

-
- [84] T. Hamaguchi, A. Takahashi, A. Manaka, M. Sato, H. Osada, *Int Arch Allergy Immunol* **2001**, *126*, 318-324.
- [85] T. Hamaguchi, A. Takahashi, T. Kagamizono, A. Manaka, M. Sato, H. Osada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2657-2660.
- [86] J.-I. Bessho, Y. Shimotsu, S. Mizumoto, N. Mase, H. Yoda, K. Takabe, *Heterocycles* **2004**, *63*, 1013-1016.
- [87] S. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. Kelly-Borges, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759-8760.
- [88] S. Danishefsky, S. R. Magnuson, N. Rosen, Patent WO 99/40079, **1999**.
- [89] D. Brohm, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 307-311.
- [90] J. S. Lazo, K. Nemoto, K. E. Pestell, K. Cooley, E. C. Southwick, D. A. Mitchell, W. Furey, R. Gussio D. W. Zaharevitz, B. Joo, P. Wipf, *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 720-728.
- [91] R. E. Cebula, J. L. Blanchard, M. D. Boisclair, K. Pal, N. Bockovich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2015-2020.
- [92] K. Dodo, M. Takahashi, Y. Yamada, Y. Sugimoto, Y. Hashimoto, R. Shirai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 615-617.
- [93] H. Peng, L. H. Zalkow, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4677-4680.
- [94] H. Peng, W. Xie, D.-I. Kim, L. H. Zalkow, G. Powis, D. M. Otterness, R. T. Abraham, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 299-306.
- [95] H. Peng, D. M. Otterness, R. T. Abraham, L. H. Zalkow, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1891-1896.
- [96] T. Hamaguchi, T. Sudo, H. Osada, *FEBS Letters* **1995**, *372*, 54-58.
- [97] H. Kogen, T. Kiho, M. Nakajama, Y. Furukawa, T. Kinoshita, M. Inukai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10214-10215.
- [98] T. Hamaguchi, A. Masuda, T. Morino, H. Osada, *Chem. Biol.*, **1997**, *4*, 279-286.
- [99] T. Morino, K. Shimada, A. Masuda, N. Yamashita, M. Nishimoto, T. Nishikiori, S. Saito, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 564-568.
- [100] K. Shimada, T. Morino, A. Masuda, M. Sato, M. Kitagawa, S. Saito, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 569-574.
- [101] T. Morino, A. Masuda, M. Yamada, M. Nishimoto, T. Nishikiori, S. Saito, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1341-1343.

- [102] T. Morino, K. Shimada, A. Masuda, M. Nishimoto, S. Saito, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1049-1051.
- [103] R. J. Capon, A. U. Rahman (Ed.) *Studies in Natural Products Chemistry* **1995**, *15*, 289-325, Elsevier Science B.V.
- [104] T. Hamamoto, S. Gunji, H. Tsuji, T. Beppu, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 639-650.
- [105] R. A. Houghten, D. B. Wilson, C. Pinilla, *DDT* **2000**, *5*, 276-285.
- [106] E. J. Moran, S. Sarshar, J. F. Cargill, M. M. Shahbaz, A. Lio, A. M. M. Mjalli, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10787-10788.
- [107] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 9333-9336.
- [108] M. A. Lyon, A. P. Ducruet, P. Wimpf, J. L. Lazo, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 961-976.
- [109] H. Hagiwara, H. Uda, *J. Org. Chem.* **1987**, *53*, 2308-2311.
- [110] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [111] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493.
- [112] J. S. Dutcher, J. G. Macmillan, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2663-2669.
- [113] J. A. Dale, D. L. Dull, H. A. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.
- [114] C. B. C. Boyce, J. S. Whitehurst, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2680-2686.
- [115] H. Kawano, M. Itoh, T. Katoh, S. Tereshima, *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 7769-7772.
- [116] G. Majetich, Y. Zhang, T. L. Feltman, V. Belfoure, *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 441-444.
- [117] P. W. Scott, I. T. Harrison, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1914-1915.
- [118] G. Bauduin, Y. Pietrasanta, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4225-4231.
- [119] J. B. P. Wijnberg, L. H. D. Jenniskens, G. A. Brunekreef, A. de Groot, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 941-948.
- [120] T. Voigt, H. Waldmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [121] B. L. van Duuren, B. M. Goldschmidt, C. Katz, L. Langseth, G. Mercado, A. Sivak, *Arch. Environ. Health* **1968**, *16*, 472-476.
- [122] S. Hanessian, J. Ma, W. Wang, *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 4631-4634.
- [123] J. K. Young, J. C. Nelson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10841 – 10842.
- [124] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4469.
- [125] R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345-390.
- [126] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [127] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 1152-1156.
- [128] Petra Stahl, *Dissertation* **2000**, Universität Karlsruhe.
- [129] E. Piers, A.V. Gavai, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2380-2390.

- [130] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
- [131] R. Sarges, J. R. Tretter, S. S. Tenen, A. Weissman, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1003-1011.
- [132] K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4987-4990.
- [133] F. Y. Kwong, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, 4, 581-584.
- [134] A. Hosomi, M. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673-1675.
- [135] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179-2181.
- [136] A. Yanagisawa, S. Habaue, K. Yasue, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6130-6141.
- [137] S. Li, S. Yamamura, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8691-8710.
- [138] M. Manger, *Dissertation* **2003**, Universität Dortmund.
- [139] S. Chammaa, F. J. Lopez-Herrera, F. Sarabia, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2961-2965.
- [140] M. A. Lyon, A. P. Ducruet, P. Wimpf, J. L. Lazo, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 961-976.
- [141] K. Shen, Y. Keng, L. Wu, X. Guo, D. S. Lawrence, *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, 47311-47319.
- [142] M. Manger, *Diplomarbeit*, Karlsruhe **1999**.
- [143] J. Bartroli, T. L. Shih, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127-2129.
- [144] G. van Look, *Silylating Agents*, Fluka Chemie AG, **1988**.
- [145] K. Iseki, S. Oishi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 71-84.
- [146] J. D. White, G. L. Bolton, A. P. Dantanarayana, C. M. Fox, R. N. Hiner, R. W. Jackson, K. Sakuma, U. S. Warriar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 1908-1939.
- [147] M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5747-5750.
- [148] R. K. Dhar, R. K. Bakshi, P. K. Pandiarajan, B. Singaram, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3441-3442.
- [149] T. C. Britton, J. A. Ellman, D. A. Evans, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6141-6144.
- [150] S. Yoshida, T. Ogiku, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1310-1316.
- [151] A. N. Hulme, I. Paterson, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3288-3300.
- [152] F. Z. Dörwald *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [153] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2091-2157.
- [154] H. Benz, *Synthesis*, **1994**, 337-358.
- [155] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1927-1930.

- [156] M. Bartra, F. Urpi, J. Vilarrasa: *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products* (Hrsg. G. Lukas), Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1993**, 2, 42-65.
- [157] C. Watson, K. Yeung, R. A. Ward, P. A. Wallace, I. Paterson, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 11955-11970.
- [158] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2394-2395.
- [159] M. K. Gurjar, B. R. Nallaganchu, A. Bhandari, R. Rao, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7085-7088.
- [160] M. Nagarajan, V. Satish Kumar, B.V. Rao, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12349-12360.
- [161] N. J. Anthony, A. Armstrong, M. G. Brasca, T. Clarke, D. Culshaw, C. Greck, P. Grice, A. B. Jones, B. Lygo, A. Madin, R. N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, S. V. Ley, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 7161-7194.
- [162] D. H. Hua, B. Pan, S. P. Seitz, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6818-6820.
- [163] J. Diago-Meseguer, A. L. Palomo-Coll, J. R. Fernandez-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis*, **1980**, 547-551.
- [164] Q. Meng, M. Hesse, *Topics Curr. Chem.*, **1991**, 161, 107-176.
- [165] S. Poenaru, J. R. Lamas, G. Folkers, J. A. Lopez de Castro, D. Seebach, D. Rognan, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2318-2331.
- [166] S. J. Chung, S. Chung, H. S. Lee, E. Kim, K. S. Oh, H. S. Choi, K. S. Kim, Y. J. Kim, J. H. Hahn, D. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6462-6471.
- [167] K. A. Scheidt, J. N. Johnston, M. C. Willis, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4480-4491.
- [168] K. Takeda, T. Miura, M. Kobayashi, H. Minato, *Chem. Lett.*, **1977**, 1095-1098.
- [169] J. Coste, D. Lenguyen B. Castro, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 205-208.
- [170] F. Albericio, M. Cases, J. Alsina, S. A. Triolo, L. A. Carpino, S. A. Kates, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4853-4856.
- [171] E. Harthfritschy, D. Cantacuzene, *Int. J. Pept. Prot. Res.*, **1997**, 50, 415-420.
- [172] J. C. Stinson, W. B. McCombs, C. E. McCoy, K. C. Mazur, N. D. Mabry, A. Leibovitz, *Cancer Res.*, **1976**, 36, 4562-4569.
- [173] D. Gelier, N. Thomasset, *J. Immunol. Methods*, **1986**, 94, 57-63.
- [174] T. Hammamoto, S. Gunji, H. Tsuji, T. Beppu. *J. Antibiot.* **1983**, 36, 639-646.
- [175] T. Hammamoto, S. Gunji, H. Tsuji, T. Beppu. *J. Antibiot.* **1983**, 36, 646-650.
- [176] T. Hamamoto, T. Uozumi, T. Beppu, *J. Antibiot.*, **1985**, 38, 1573-1580.
- [177] M. Yoshida, M. Nishikawa, K. Nishi, K. Abe, S. Horinouchi, T. Beppu, *Exp. Cell Res.*, **1990**, 187, 150-156.

- [178] B. Wolff, J.-J. Sanglier, Y. Wang, *Chem. & Biol.*, **1997**, *4*, 139-147.
- [179] N. Kudo, N. Matsumori, H. Taoka, D. Fujiwara, E. P. Schreiner, B. Wolff, M. Yoshida, S. Horinouchi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 9112-9117.
- [180] J. K. Stille, *Angew. Chem.*, **1986**, *98*, 504-519.
- [181] M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 373-376.
- [182] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis*, **1994**, *7*, 639-666.
- [183] S. B. Buck, C. Hardouin, S. Ichikawa, D. R. Soenen, C.-M. Gauss, I. Hwang, M. R. Swingle, K. M. Bonness, R. E. Honkanen, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694-15695.
- [184] M. Schuster, N. Lucas, S. Blechert, *Chem Commun.* **1997**, *9*, 823-824.
- [185] A. N. Semenov, K. Y. Gordeev, *Int. J. Pept. Prot. Res.*, **1995**, *45*, 303-304.

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Menschen beigetragen, bei denen ich mich an dieser Stelle ausdrücklich bedanken möchte.

Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann danke ich für die interessante Themenstellung, die stete Unterstützung und die anregenden Diskussionen während der Durchführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank für die schöne Zeit im Labor gilt meinen Laborkolleginnen und -kollegen Catherine Katzka, Maria Lumbierres, Claudia Rosenbaum, Michael Manger und Tobias Voigt. Nicole Borgböhmer danke ich für ihre engagierte Mitarbeit.

Des weiteren gebührt mein Dank dem gesamten Arbeitskreis für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die zahlreichen Tipps und Ideen, die diese Arbeit vorangetrieben haben.

Für die Unterstützung bei der kombinatorischen Synthese bedanke ich mich bei Johannes Köbberling, Carmen Müller und Uwe Appel von der Bayer Healthcare AG.

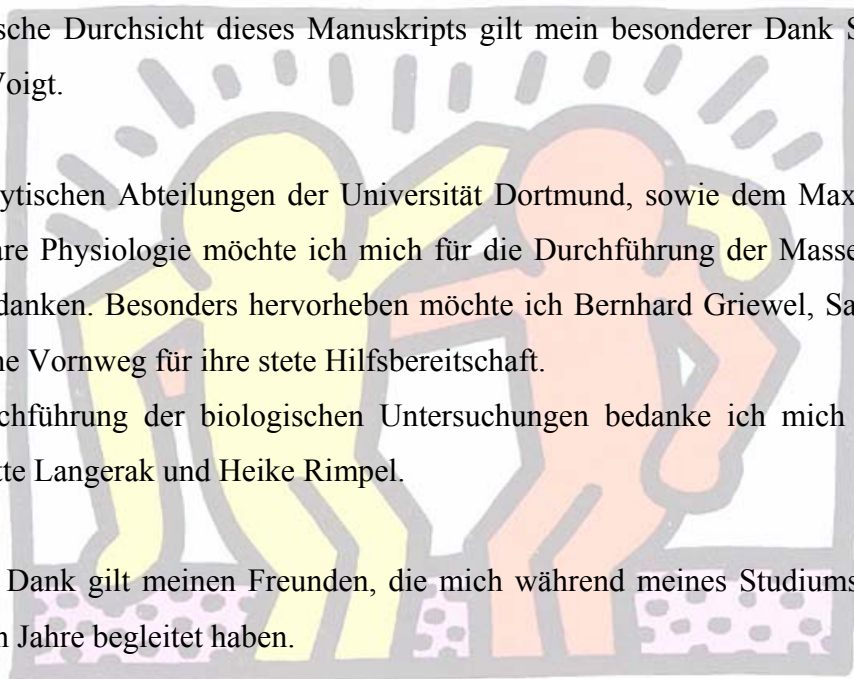
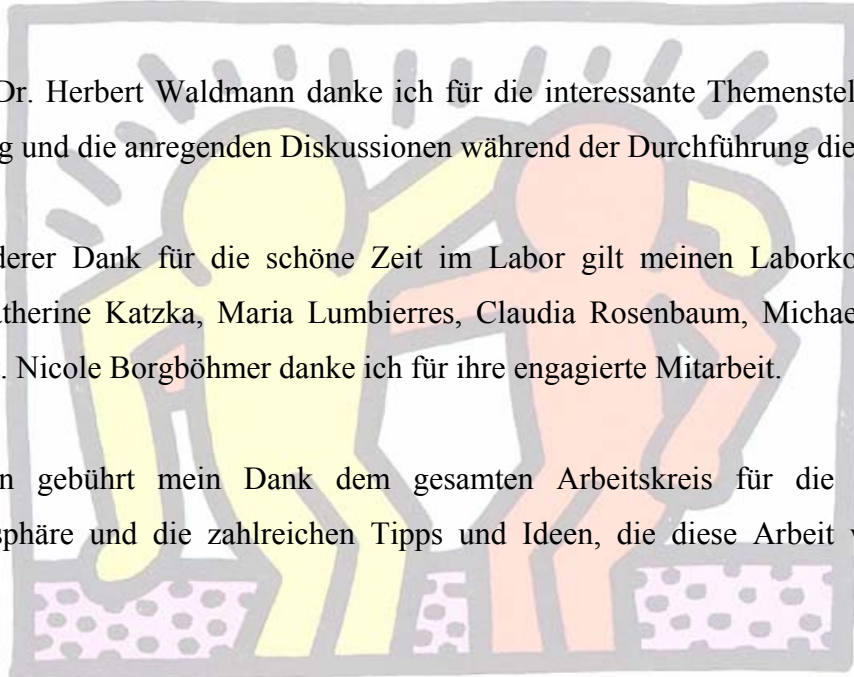
Für die kritische Durchsicht dieses Manuskripts gilt mein besonderer Dank Svenja Röttger und Tobias Voigt.

Bei den analytischen Abteilungen der Universität Dortmund, sowie dem Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie möchte ich mich für die Durchführung der Massen- und NMR-Analysen bedanken. Besonders hervorheben möchte ich Bernhard Griewel, Sandra Eichhorn und Christiane Vornweg für ihre stete Hilfsbereitschaft.

Für die Durchführung der biologischen Untersuchungen bedanke ich mich bei Walburga Hecker, Anette Langerak und Heike Rimpel.

Mein großer Dank gilt meinen Freunden, die mich während meines Studiums und während der folgenden Jahre begleitet haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Frau Annette für ihre verständnisvolle Rücksichtnahme und liebevolle Unterstützung während der gesamten Zeit.



Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Michael Scheck
Geburtsdatum/-ort: 26.06.1973 in Baden-Baden
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

08/79 - 07/83 Grundschule, Sinzheim
08/83 - 06/89 Lothar-von-Kübel-Realschule, Sinzheim
08/89 - 06/92 Technisches Gymnasium Bühl, Bühl

07/92 - 09/93 Gebirgsjägerbataillon 233, Mittenwald

Universitätsausbildung:

10/93 - 12/99 Studium der Chemie (Diplomstudiengang) an der Universität
Karlsruhe (TH)
06/99 - 12/99 Diplomarbeit an der Universität Karlsruhe (TH) im Arbeitskreis
von Prof. Dr. Herbert Waldmann: „Synthese des C₁₅ - C₂₃
Fragments von Leptomycin A“
01/00 - 04/00 Forschungsaufenthalt an der Harvard University, Cambridge,
MA, USA im Arbeitskreis von Prof. Dr. George M. Whitesides:
„Trimeres Vancomycin: Ein System mit größerer
Bindungsaffinität als Avidin/Biotin“
05/00 – 02/05 Promotion am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie,
Dortmund im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herbert Waldmann:
„Synthese von Naturstoff-Analoga und ihre biologische
Evaluierung als Phosphataseinhibitoren“

Industriepraktikum:

02/98 - 04/98 Henkel KGaA, Düsseldorf

Außeruniversitäres Engagement:

05/99 - 05/00 Vorsitzender des Jungchemikerforums Karlsruhe
12/00 - 05/03 Logistik-Koordinator der Konaktiva Dortmund, der
Unternehmenskontaktmesse der Universität Dortmund

Dortmund, Februar 2005