

**Totalsynthese von (-)-Salicylhalamid und
Studien zur Totalsynthese von
Nakadomarin A**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund

vorgelegt von

Thorsten Dierkes
aus Ibbenbüren

2003

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. A. Fürstner

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. N. Krause

Tag der mündlichen Prüfung:

Wenn das Liebesleben beendet ist, nimmt das ganze Leben etwas Konventionelles und Gezwungenes an. Man behält die menschliche Form bei, das übliche Verhalten, ein gewisses Gerüst; aber man ist nicht mehr, wie man so schön sagt, mit dem Herzen bei der Sache.

Michel Houellebecq, Plattform

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Mai 2000 bis Mai 2003.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Fürstner für die interessante und herausfordernde Themenstellung, die Freiheit bei der Gestaltung der Arbeit, sein stetig gezeigtes Interesse, seinen wissenschaftlichen Rat und die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. N. Krause, Universität Dortmund, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften sei für die Gewährung eines Promotionsstipendiums gedankt.

Den Leitern der analytischen Abteilungen und ihren Mitarbeitern am hiesigen Institut danke ich für die Durchführung zahlreicher Analysen und ihre Hilfe bei der Auswertung.

Den Herren Dr. O. Thiel und Herrn Dr. G. Blanda bin ich wegen ihrer wichtigen Vorarbeiten bei der Synthese von (-)-Salicylilalamid zu großem Dank verpflichtet. Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. R. Glen bedanken, die im Rahmen ihres Post-Doc-Aufenthalts eine große Hilfe bei der Synthese von Nakadomarin A war. Ebenfalls bedanke ich mich bei Dr. O. Guth und Dr. A. Düffels, die die Totalsynthese von Nakadomarin A zuvor bearbeiteten. Ihnen allen sei von ganzem Herzen für ihr großes Engagement, viele Anregungen und die hervorragende Zusammenarbeit gedankt.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit sei Frau Dipl.-Chem. M. Wuchrer und Herrn Dipl.-Chem. S. Prühs gedankt.

Allen Arbeitskreismitgliedern danke ich für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima.

Allen Institutsangehörigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, gilt mein herzlicher Dank.

Vor allem sei an dieser Stelle aber meinen Eltern und meiner Schwester Sandra für ihre große Unterstützung und ihr Verständnis während dieser Zeit gedankt.

Abkürzungen

α	Drehwert
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalente
BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
<i>ber.</i>	berechnet
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
<i>br</i>	breit
Bs	Benzylsulfonyl
Bu	Butyl
CI	Chemische Ionisation
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
δ	Chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-en
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan- <i>p</i> -benzochinon
de	Diastereomerenüberschuß
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DiBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N'</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Phosphorsäurediphenylazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphin)-ferrocen
ee	Enantiomerenüberschuß
EI	Elektronenstoß Ionisation (Electron Ionisation)
<i>ent</i>	enantiomer
ESI	Elektrospray Ionisation (Electrospray Ionisation)
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
fl.	flüssig
FT	Fourier-Transformation
GC	Gaschromatographie
<i>gef.</i>	gefunden
GI	Wachstumsinhibierung (Growth Inhibition)
h	Stunde(n)
HOAc	Essigsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IC	Inhibierungskonzentration
Icr	Isocaranyl
IR	Infrarot

kat.	katalytisch
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid
LC	Flüssigkeitschromatographie (Liquid Chromatography)
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDL	low density lipoprotein
LiHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid
<i>m</i>	Multipllett
[M ⁺]	Molekül-Ion
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
Me	Methyl
MIC	minimale Inhibierungskonzentration
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
NCI	National Cancer Institute
NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
NMP	<i>N</i> -Methyl-pyrrolidinon
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -Toluolsulfonat
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
py	Pyridin
q	Quartett
R	Organischer Rest
RCAM	Ringschlussalkinmetathese (Ring Closing Alkyne Metathesis)
RCM	Ringschlußmetathese (Ring Closing Metathesis)
RT	Raumtemperatur
<i>s</i>	Singulett
<i>sek.</i>	sekundär
Sdp.	Siedepunkt
sept.	Septett
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	Tripllett
<i>tert.</i>	tertiär
TBAF	<i>tert.</i> -Butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
TC	Thiophencarboxylat
Teoc	Trimethylsilylethyloxycarbonyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluyl

TPAP
Ts
UV

Tetrapropylammoniumperruthenat
p-Toluolsulfonyl
Ultraviolett

Inhaltsverzeichnis

1 Synthese von (-)-Salicylhalamid

1.1 Einleitung	1
1.1.1 Salicylhalamid und seine biologische Wirkung	1
1.1.2 Literaturbekannte Synthesen	5
1.1.2.1 Synthese nach De Brabander <i>et al.</i>	5
1.1.2.2 Synthese nach Labrecque <i>et al.</i>	8
1.1.2.3 Synthese nach Smith <i>et al.</i>	9
1.1.2.4 Synthese nach Snider <i>et al.</i>	11
1.2 Ergebnisse und Diskussion	15
1.2.1 Retrosynthetische Betrachtung	15
1.2.2 Synthese der Salicylsäure-Einheit	15
1.2.3 Aufbau der Stereozentren an C12 und C13	16
1.2.4 Aufbau des Stereozentrums an C15	18
1.2.5 Aufbau des Makrozyklus von (-)-Salicylhalamid	21
1.2.6 Aufbau der labilen Enamid-Einheit	24
1.2.6.1 Modellstudien zur Kupplung eines Vinylodids mit einem Amid	24
1.2.6.2 Synthese von Amathamid A	32
1.2.7 Abschluss der Synthese von (-)-Salicylhalamid	34
1.3 Zusammenfassung	36

2 Studien zur Totalsynthese von Nakadomarin A

2.1 Einleitung	37
2.1.1 Nakadomarin A, ein neuartiger Vertreter der Manzamine	37
2.1.2 Literaturbekannte Studien zur Darstellung der Manzamine	39
2.2 Ergebnisse und Diskussion	47
2.2.1 Retrosynthetische Betrachtungen	47

2.2.2	Synthese des spirozyklischen AD-Ringsystems	51
2.2.3	Versuche zum Aufbau des ABCD-Grundkörpers	56
2.2.4	Verwendung von Pyroglutaminol als Startmaterial	64
2.2.4.1	Versuche zum Aufbau des ABCD-Grundkörpers	64
2.2.4.2	Einfluss verschiedener Schutzgruppen auf die intramolekulare Michael-Addition	69
2.2.5	Funktionalisierung der Pyroglutaminsäureeinheit	73
2.2.5.1	Einführung einer Vinylgruppe	73
2.2.5.2	Versuche zum Aufbau des Furans durch eine Thio-Aldolreaktion	76
2.2.5.3	Versuche zum Aufbau des Furans durch eine Lacton-Reduktion	80
2.2.6	Synthese und Verwendung des Aldehyd 157	85
2.2.7	Darstellung des Furans durch eine zweistufige Reduktions-Oxidations-Sequenz	89
2.2.8	Änderung der Schutzgruppenstrategie	91
2.3	Zusammenfassung und Ausblick	93
3	Übersicht	97
4	Experimenteller Teil	99
4.1	Allgemeine Hinweise	99
4.2	Analytische Methoden	99
4.3	Synthese von (-)-Salicylihalamid	101
4.4	Synthese von Nakadomarin A	131
5	Literaturverzeichnis	204

1 Synthese von (-)-Salicylihalamid

1.1 Einleitung

1.1.1 Salicylihalamid und seine biologische Wirkung

Boyd et al. konnten 1997 aus dem Schwamm *Haliclona* sp. (-)-Salicylihalamid A (**1**) und B (**2**) isolieren (Abb.1).¹ Sie entdeckten damit die ersten Vertreter einer äußerst interessanten Naturstoffklasse, der so genannten Benzolactonenamide.

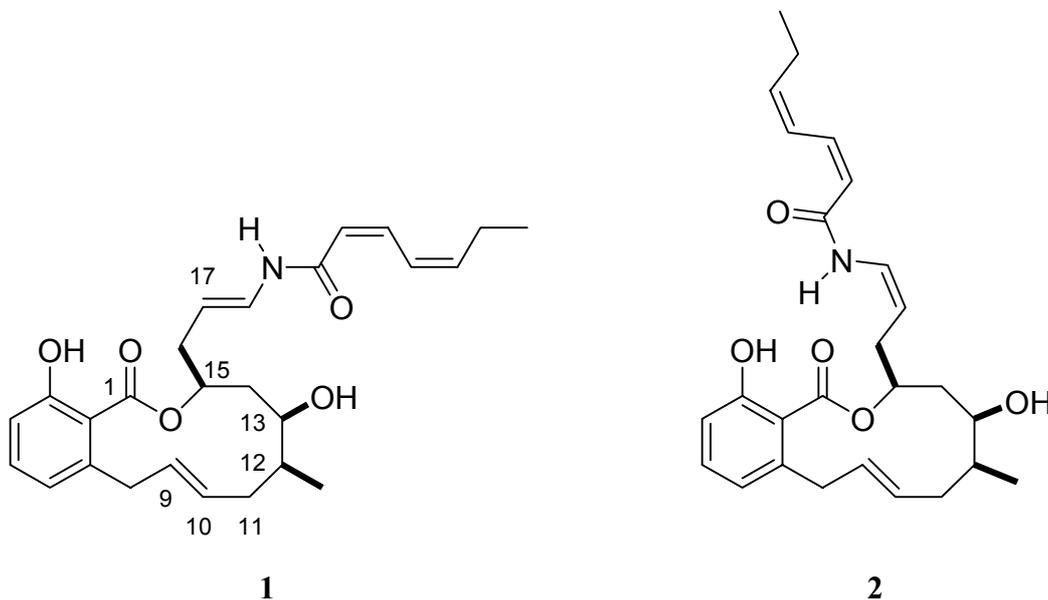


Abb. 1: (-)-Salicylihalamid A (**1**) und (-)-Salicylihalamid B (**2**).

Kurz darauf kamen mit den Oximidinen (Oximidin I (**3**) und Oximidin II (**4**),² den Apicularenen (Apicularen A (**5**)),³ den Lobatamiden (Lobatamid C (**6**)),⁴ dem CJ-12,950 (**7**) und dem CJ-13,357⁵ weitere Vertreter hinzu (Abb.2).

Charakteristische Strukturmerkmale der Benzolactonenamide sind eine Salicylsäure-Einheit, einen sich in Substitutionsmuster, Sättigungsgrad und Ringgröße unterscheidenden Makrolactonring, und eine Enamid-Seitenkette.

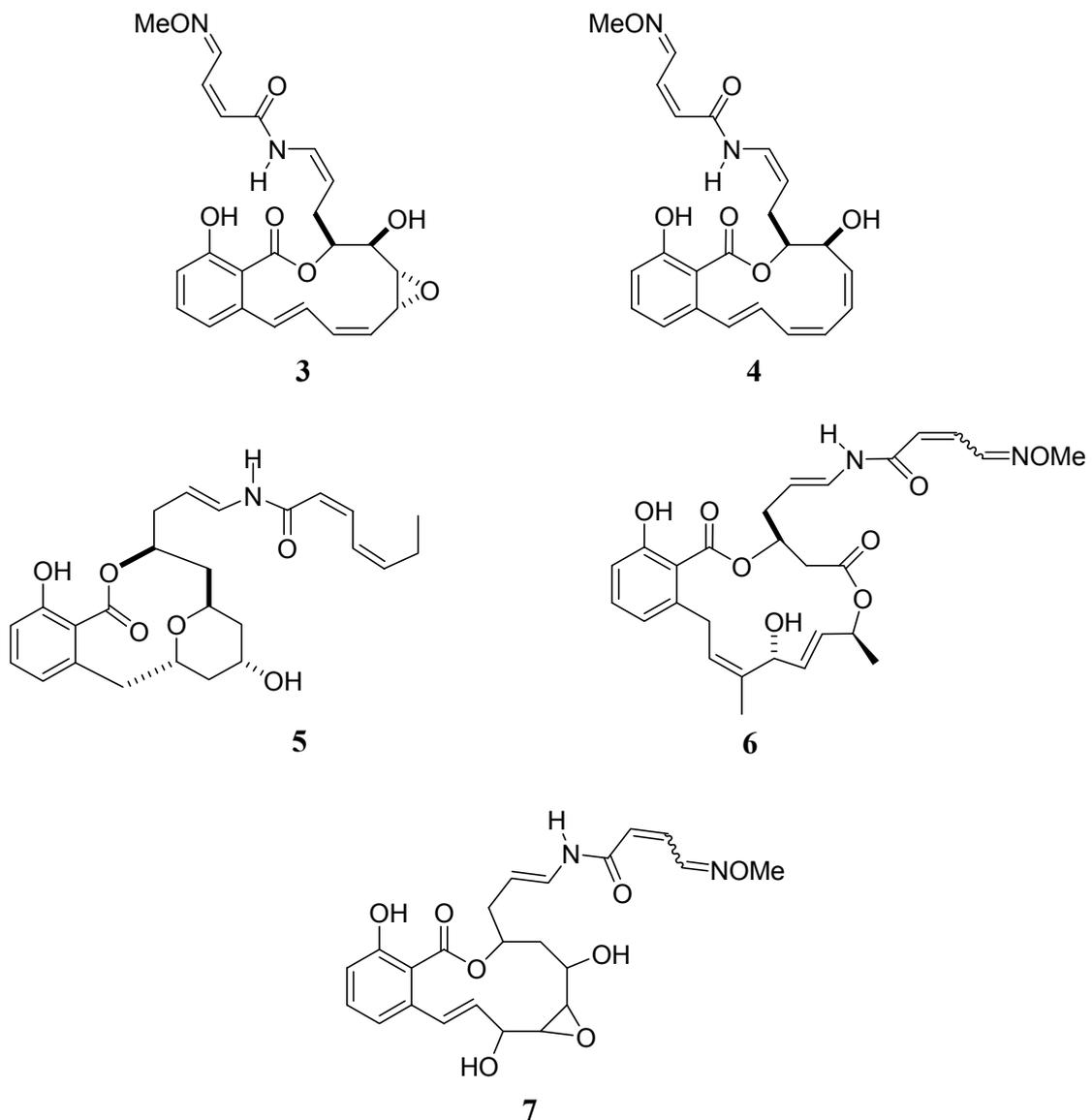


Abb. 2: Charakteristische Vertreter der Benzolactonenamide.

Breites Interesse lösten die Salicylhalamide aus, da es sich bei ihnen um hochwirksame zytotoxische Makrolide mit einer mittleren GI_{50} Konzentration von ca. 15 nM im NCI 60 Human-Zelllinien-Tumorassay handelt. Darüber hinaus weisen sie ein Aktivitätsprofil auf, das in der NCI-Datenbank bis dahin einzigartig war. Auch alle anderen Benzolactonenamide besitzen eine hohe zytotoxische Wirkung. In Tabelle 1. sind die Ergebnisse der jeweiligen Assays dargestellt.⁶

Tabelle 1. Biologische Aktivität der Benzolactonenamide

<i>Substanz</i>	<i>Quelle</i>	<i>Wirksamkeit/Test</i>
Salicylihalamid A + B	Meeresschwamm <i>Haliclona</i> sp.	GI ₅₀ 15 nM NCI 60 Zelllinien-Assay
Apicularen A + B	Myxobakterie <i>Chondromyces robustus</i>	IC ₅₀ 0.3-3 ng/ml menschliche Krebszellen
Oximidin I + II	<i>Pseudomonas</i> sp. Q52002	IC ₅₀ 9-62 ng/ml onkogen transformierte Zellen
Lobatamide A-F	Manteltier <i>Aplidium lobatum</i>	GI ₅₀ 1.6 nM NCI 60 Zelllinien-Assay
YM-75518 = Lobatamid A	<i>Pseudomonas</i> sp.	siehe Lobatamide
CJ-12,950 + CJ-13-357	Zygomycet <i>Mortierella verticillata</i>	100 nM LDL Erhöhung

Interessanterweise zeigen alle Naturstoffe eine ähnlich starke Wirkung, obwohl sie aus sehr verschiedenen Quellen, wie Meeresschwämmen, Bakterien oder Manteltieren isoliert wurden (Tabelle 1). Besonders im 60 Human-Zelllinien-Tumorassay zeigen Salicylihalamid A, Lobatamid A und Oximidin II ein ähnliches Aktivitätsprofil, das bis dahin unbekannt war. In diesem Assay werden Naturstoffe auf Hemmung des Wachstums von 60 verschiedenen Krebszellkulturen getestet.⁷

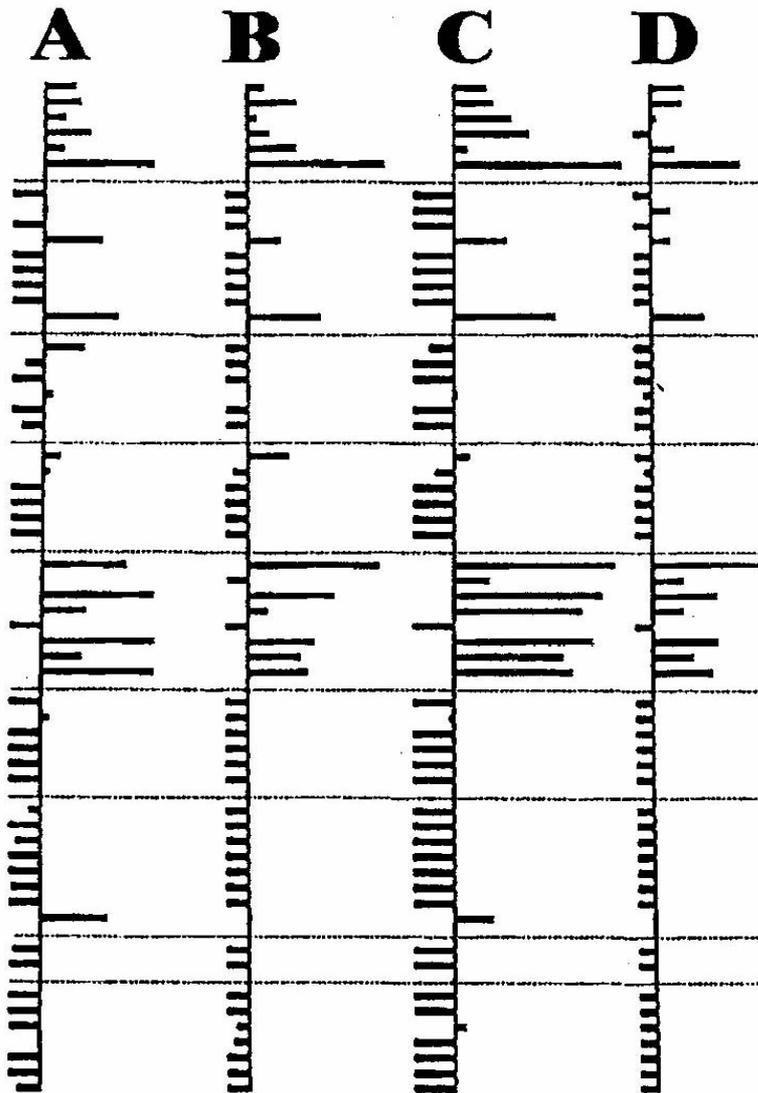


Abb. 3: Profil von Bafilomycin A₁ (8), Salicylhalamid A (1), Lobatamid A (6) und Oximidin II (4) im 60 Human-Zelllinien-Tumorassay des NCI.

Die waagerechten Balken stellen die Abweichung der Empfindlichkeit einzelner Zellkulturen gegenüber der durchschnittlichen Empfindlichkeit der Zellkulturen (senkrechte Linie) dar. Dabei bedeutet ein Balken nach rechts eine stärkere und ein Balken nach links eine geringere Empfindlichkeit. Die waagerechten Linien teilen den Assay in die einzelnen Zelltypen auf (von oben nach unten): Leukämie, Lungen-, Darm-, Hirn-, Haut-, Eierstock-, Nieren-, Prostata- und Brustkrebs.

Durch den Vergleich der Aktivitätsprofile der Benzolactonenamide (Abb. 3) mit denen aller bisher bekannten Verbindungen konnte gezeigt werden, dass eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Profil von Bafilomycin A₁ (**8**) besteht (Abb. 4).⁸

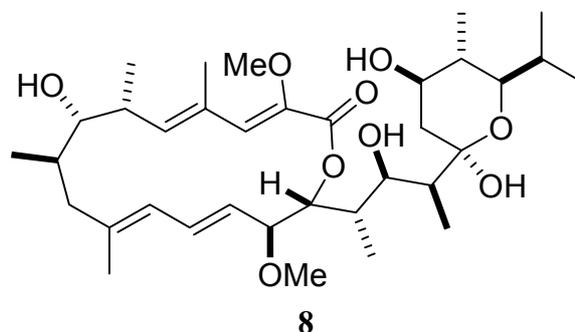


Abb. 4: Struktur von Bafilomycin A₁ (**8**).

Diese Substanz ist als Inhibitor der vakuolaren (H⁺)-ATPase (V-ATPase) bekannt. Mittlerweile wurde die Inhibition der V-ATPase durch Salicylihalamid auch experimentell bestätigt.⁹ Dabei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass dieser Naturstoff nur die V-ATPase in Säugetieren selektiv inhibiert.

1.1.2 Literaturbekannte Synthesen

1.1.2.1 Synthese nach De Brabander *et al.*

Die Arbeitsgruppe um J. K. De Brabander konnte die erste Totalsynthese von Salicylihalamid veröffentlichen und darüber hinaus zeigen, dass es sich bei dem Naturstoff um das Enantiomer der ursprünglich publizierten Struktur handelt.¹⁰ Das natürlich vorkommenden (-)-Salicylihalamid besitzt somit eine 12*S*, 13*R*, 15*S*-Konfiguration an den Stereozentren.

Ausgehend von PMB-geschützten Propanal **9**, das in einer enantioselektiven Brown-Allylierung umgesetzt wird, erhält man den Homoallylalkohol **10** (Abb. 4). Dieser wird nach Schützen der Hydroxygruppe als Silylether, Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid und Glykolspaltung mit Natriumperiodat in den Aldehyd **11** überführt. Durch eine Aldolreaktion mit dem aus dem Acylsultam **12** erhaltenen *Z*-(*O*)-Titanenolat und Aldehyd **11** können die Stereozentren an C12 und C13 enantioselektiv aufgebaut werden. Nach Schützen der

Hydroxygruppe in Verbindung **13** als MOM-Acetal, Entfernung des Oppolzer-Auxiliars durch Reduktion, Tosylierung, Reduktion des Tosylats und Abspalten der TBDMS-Schutzgruppe wird das Polyol-Fragment **14** erhalten.

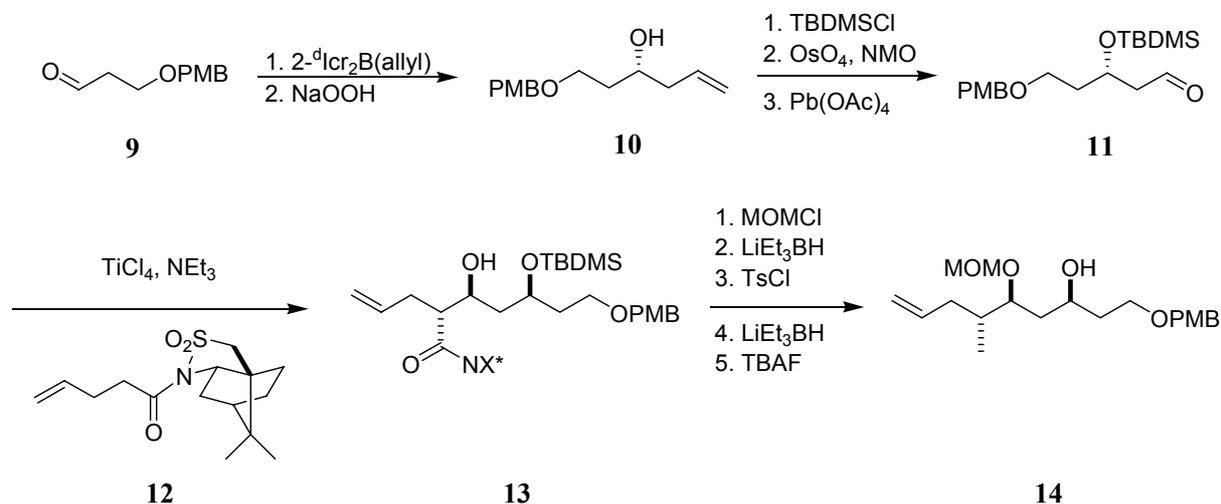
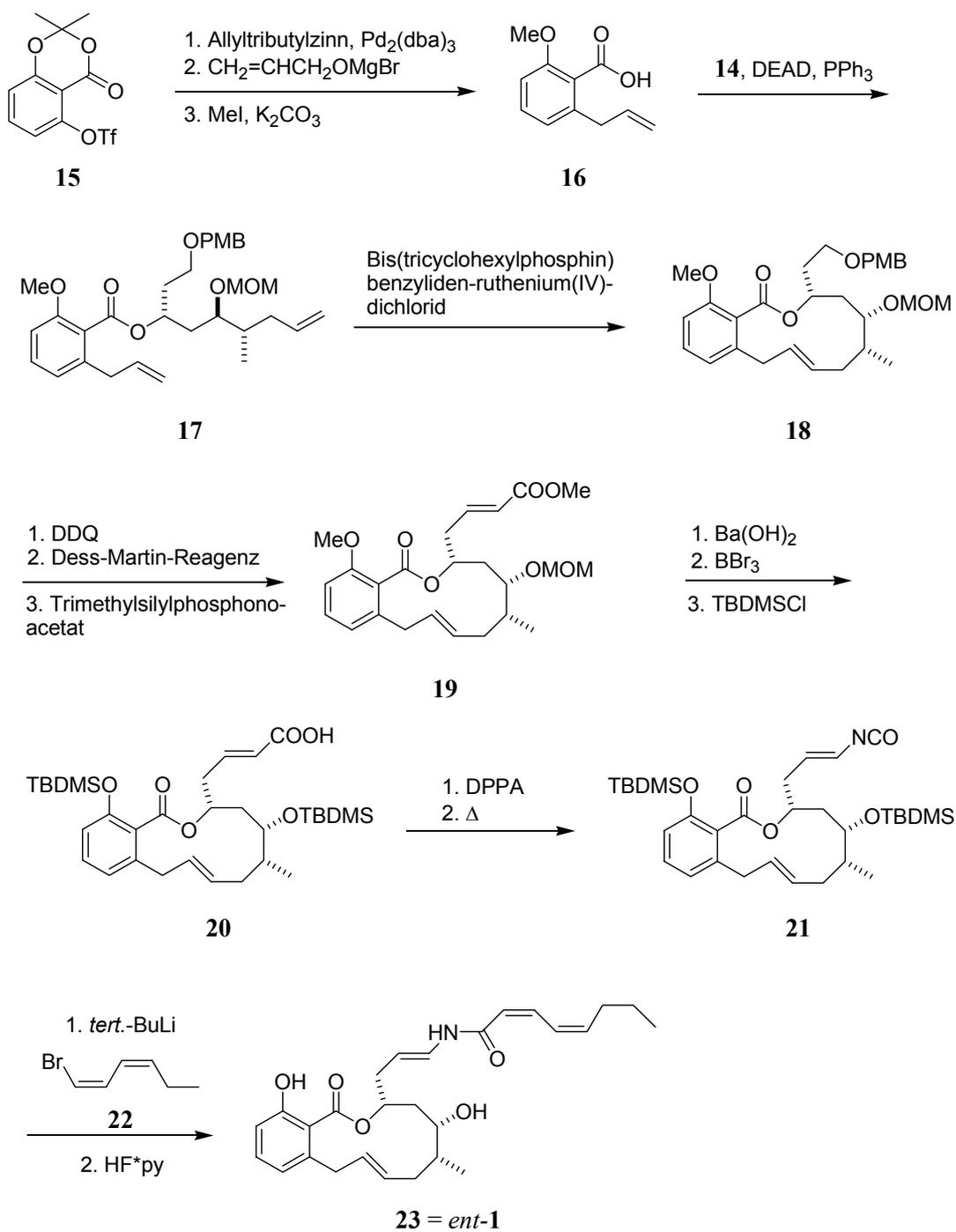


Abb. 4: Synthese des Polyol-Fragments **14** nach De Brabander *et al.*¹⁰ ($X^* = \text{Bornansultam}$)

Die Synthese des aromatischen Grundkörpers beginnt ausgehend von Dihydroxybenzoesäure, die in zwei Schritten in das als Acetonid geschützte Triflat **15** umgewandelt wird (Abb. 5). Nach Stille-Kupplung mit Allyltributylzinn, Abspaltung des Acetonids und Schützen der phenolischen Hydroxygruppe als Methylether wird der aromatische Grundkörper **16** erhalten, der mit dem Polyol-Fragment **14** durch eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen verknüpft wird. Der Makrolactonring wird durch eine Ringschlussmetathese geschlossen, die mit einer Selektivität von 10:1 zur gewünschten (*E*)-konfigurierten Doppelbindung in **18** führt.

Nach dem Abspalten der PMB-Schutzgruppe und Oxidation des entstandenen primären Alkohols zum Aldehyd wird die Seitenkette durch eine Wittig-Reaktion zum Methylester **19** verlängert. Anschließend werden der Ester verseift und die Methoxy- und die MOM-Schutzgruppe durch TBDMS-Gruppen ersetzt. Die Säure **20** wird durch eine Curtius-Umlagerung in das Isocyanat **21** überführt. Durch Reaktion von **21** und Hexadienyllithium, das *in situ* aus dem Bromid **22** und *tert.*-BuLi gebildet wird, lässt sich die Enamid-Funktion einführen. Abschließend wurden die Silylschutzgruppen entfernt. Durch den Vergleich des Drehwertes mit dem in der Literatur bekannten Wert und der Kristallisation eines Derivates, konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem natürlich vorkommenden (-)-Salicylihalamid um das Enantiomer der dargestellten Verbindung **23** handelt.


 Abb. 5. Totalsynthese von (+)-Salicylihalamid A (**23**) nach De Brabander *et al.*¹⁰

1.1.2.2 Synthese nach Labrecque *et al.*

In der Synthese von Labrecque *et al.*¹¹ wurde das literaturbekannte Epoxid **24** in das geschützte 1,3-Diol **25** überführt (Abb. 6). Das Diol **25** wurde anschließend mit DiBAL-H umgesetzt und der erhaltene primäre Alkohol durch Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagenz in den entsprechenden Aldehyd überführt. Die Stereozentren an den Kohlenstoff C12 und C13 wurden durch Umsetzung des entstandenen Aldehyds mit (*S,S*)-Diisopropyltartrat-(*E*)-crotylboronat aufgebaut, was das gewünschte Produkt **26** mit einem Diastereomerenverhältnis von ca. 3:1 liefert. Nach Hydroborierung und reduktiver Aufarbeitung konnte das Diol **27** dargestellt werden. Eine sich anschließende selektive Oxidation zum Aldehyd und Wittig-Reaktion führte zu Verbindung **28**.

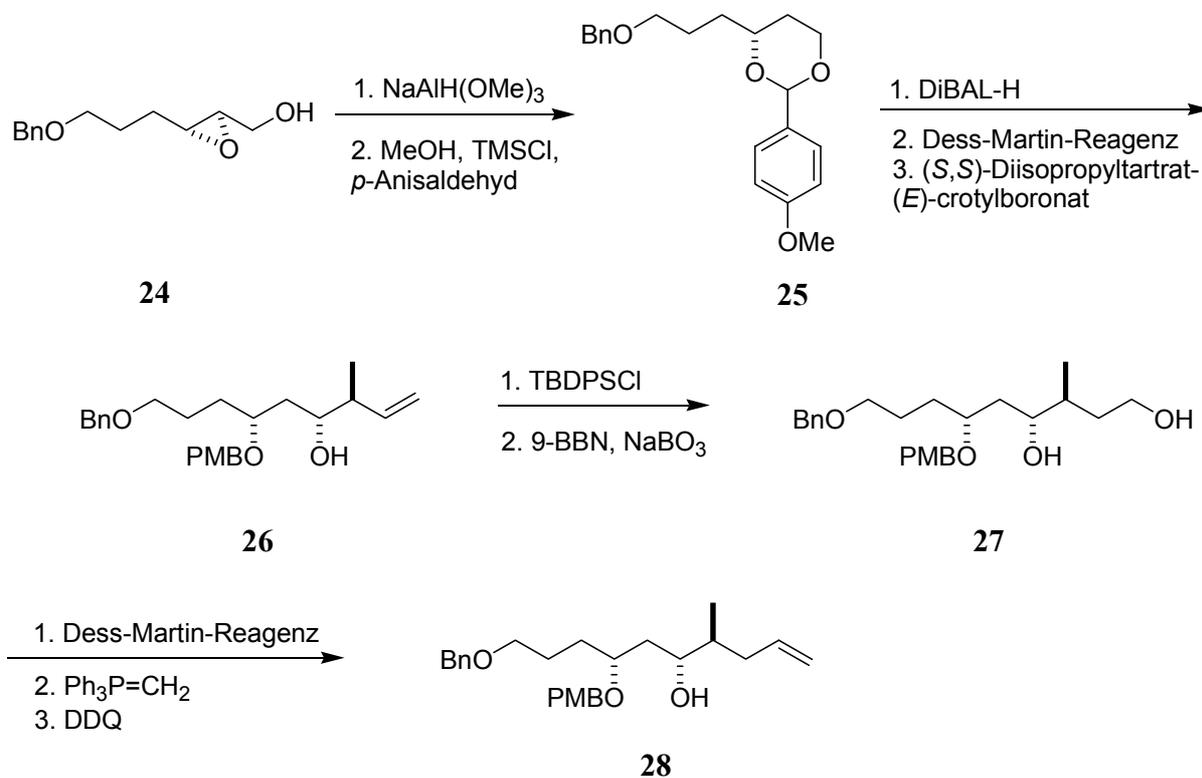


Abb. 6: Synthese des Polyol-Fragments **28** nach Labrecque *et al.*¹¹

Das Salicylsäurederivat **16** wurde durch eine *ortho*-dirigierende Metallierung der *o*-Methoxybenzoesäure (**29**) mit *sek.*-BuLi und Allylbromid erhalten (Abb. 7). Nach Verknüpfung der Bausteine **16** und **28** durch Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen zu Dien **30** wurde der Makrolactonring **31** wiederum durch eine Ringschlussmetathese gebildet.

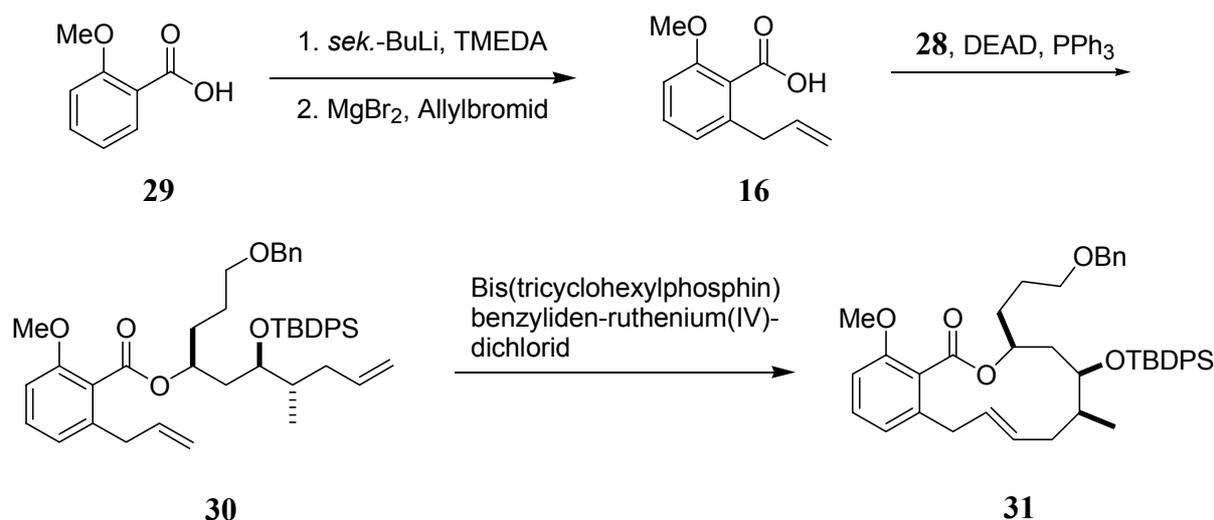


Abb. 7: Synthese des Makrozykluses **31** nach Labrecque *et al.*¹¹

Vor der Einführung der Enamid-Seitenkette wurden die PMB- und Methoxy-Schutzgruppen abgespalten, die phenolische Hydroxygruppe als TIPS-Ether geschützt und der primäre Alkohol zum Aldehyd **32** oxidiert (Abb. 8). Dieser wurde mit der Amid-Seitenkette **33** zum Bisaminal **34** umgesetzt, aus dem nach Eliminierung einer Amid-Seitenkette und Abspaltung der Schutzgruppen (-)-Salicylihalamid A und B im Verhältnis 1:1 gewonnen werden konnten.

1.1.2.3 Synthese nach Smith *et al.*

Die Synthese der Arbeitsgruppe um Smith¹² beginnt mit dem literaturbekannten Aldehyd **35**, der durch eine Crotylborierung mit (*S,S*)-Diisopropyltartrat-(*E*)-crotylboronat in den Homoallylalkohol **36** überführt wurde (Abb. 9). Der Diastereomerenüberschuß betrug in diesem Fall 90 %. Nach Schützung der freien Hydroxygruppe konnte die Kette durch eine Sequenz aus Hydroborierung, Swern-Oxidation und Wittig-Methylenierung verlängert werden. Das entstandene Acetal **37** wurde mit Trifluoressigsäure entschützt und in das Epoxid **38** überführt. Öffnung des Epoxids mit dem Vinylgrignard-Reagenz **39** liefert das Polyol-Fragment **40**.

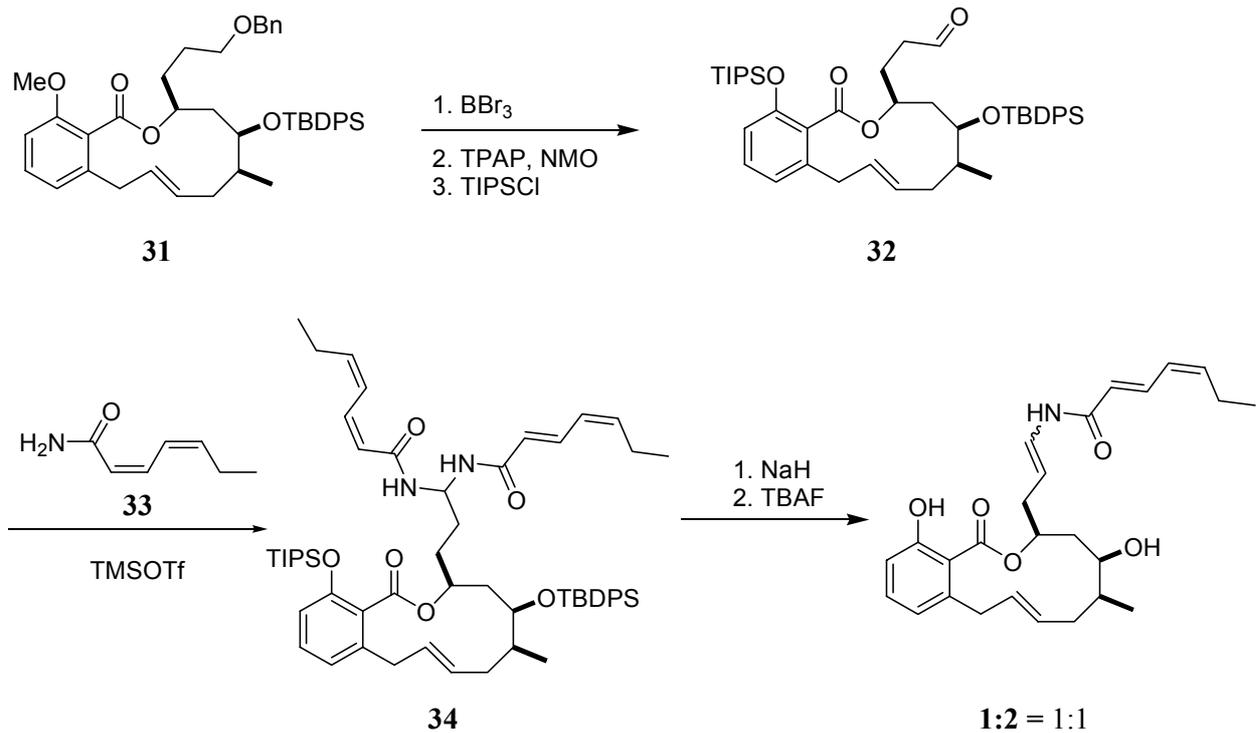


Abb. 8: Abschluss der Synthese von (-)-Salicylhalamid A (**1**) und B (**2**) nach Labrecque *et al.*¹¹

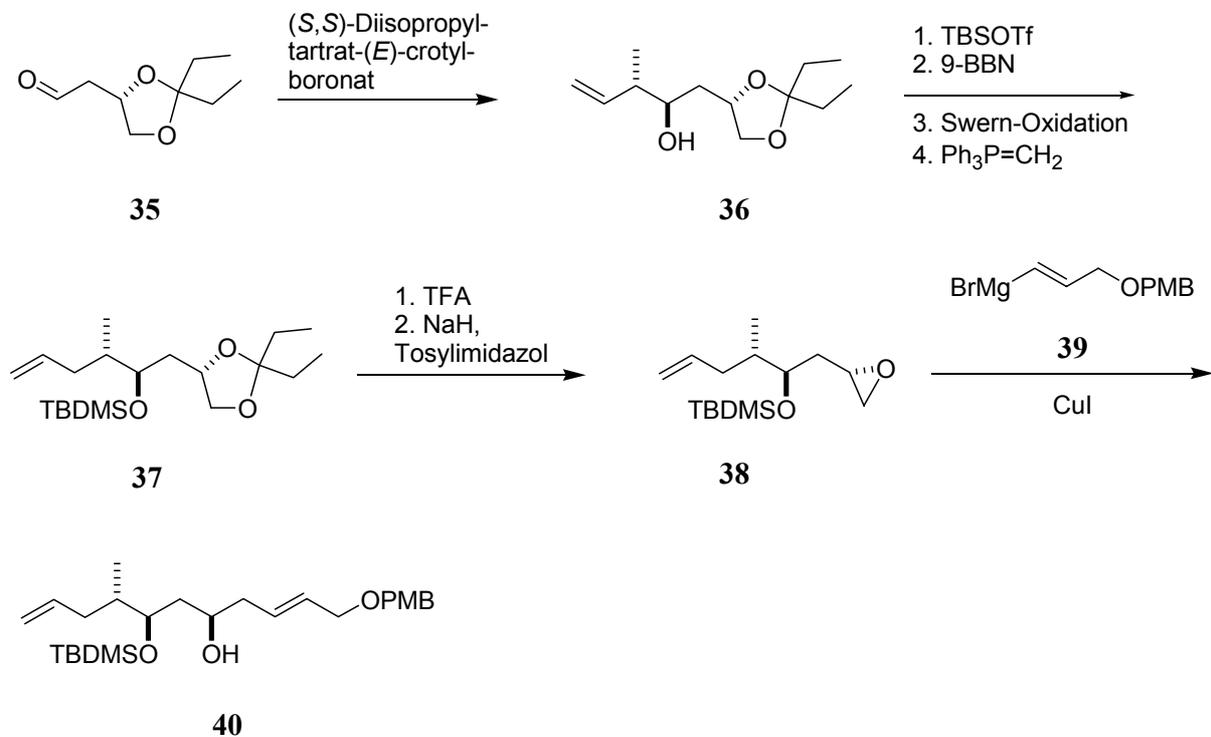


Abb. 9: Synthese des Polyol-Fragments **40** nach Smith *et al.*¹²

Die aromatische Einheit **16** wurde durch eine *ortho*-dirigierende Metallierung von *o*-Methoxybenzoesäurediethylamid (**41**) und Allylbromid (Abb. 10), anschließende Iodolactonisierung und Lactonöffnung durch die Behandlung mit Zink in Essigsäure erhalten. Die Verknüpfung der Bausteine **16** und **40** führte durch eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen zu Dien **42**. Der Makrozyklus **43** wurde durch eine Ringschlussmetathese geschlossen, in der das gewünschte (*E*)-Isomer im Verhältnis von 10:1 erhalten wurde. Nach Entfernen der PMB-Schutzgruppe, Oxidation des primären Alkohol zum Aldehyd mit dem Dess-Martin-Reagenz, Entschützen der phenolischen Hydroxygruppe, weitere Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure und Schützung der freien Hydroxygruppe als Silylether wurde Verbindung **44** erhalten. Diese wurde in ein Säurechlorid umgewandelt, das durch Behandlung mit Azid und anschließender Curtius-Umlagerung das entsprechende Isocyanat ergab, welches *in situ* durch die Behandlung mit 2-(Trimethylsilyl)-ethanol in das Encarbamat **45** umgewandelt werden konnte. Die Umsetzung von **45** mit Bis(trimethylsilyl)-natriumamid und Säurechlorid **46** und anschließende Abspaltung der Schutzgruppen ergab (-)-Salicylihalamid A (**1**).

1.1.2.4 Synthese nach Snider *et al.*

Die Synthese von Snider *et al.*¹³ begann mit einer asymmetrischen Alkylierung der Verbindung **47**, die das chirale Auxiliar (-)-Pseudoephedrin enthält (Abb. 11), mit Allyliodid. Nach reduktiver Abspaltung des Auxiliars mit LiNH_2BH_3 wurde der entstandene Alkohol zum Aldehyd **48** oxidiert. Durch eine asymmetrische Aldolreaktion des literaturbekannten Dienylsilylether **49** mit Aldehyd **48** unter Verwendung von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, (*S*)-Tol-BINAP und $(\text{Bu}_4\text{N})\text{Ph}_3\text{SiF}_3$ konnte die Verbindung **50** mit einem Diastereomerenüberschuß von ca. 4:1 dargestellt werden. Nach Spaltung des Acetals mit Methanol, Reduktion des β -Ketoesters **51** mit Et_2BOMe und NaBH_4 zum *syn*-Diol und anschließender Lactonisierung mit katalytischen Mengen HF in Acetonitril wurde Hydroxy-Lacton **52** erhalten. Dieses wurde zum Lactol reduziert und anschließend als Methylether **53** geschützt.

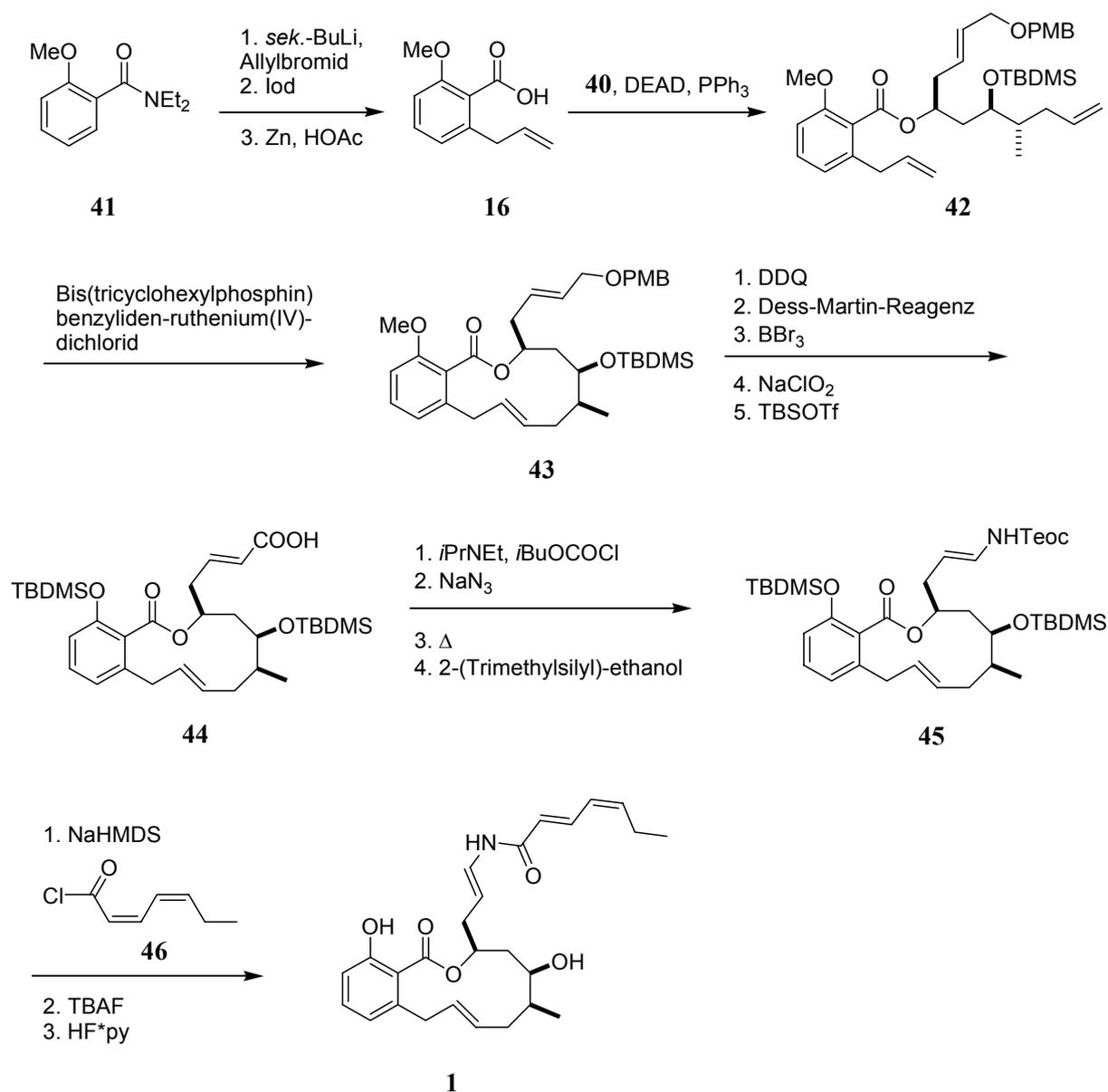


Abb. 10: Abschluss der Totalsynthese von (-)-Salicylihalamid nach Smith *et al.*¹²

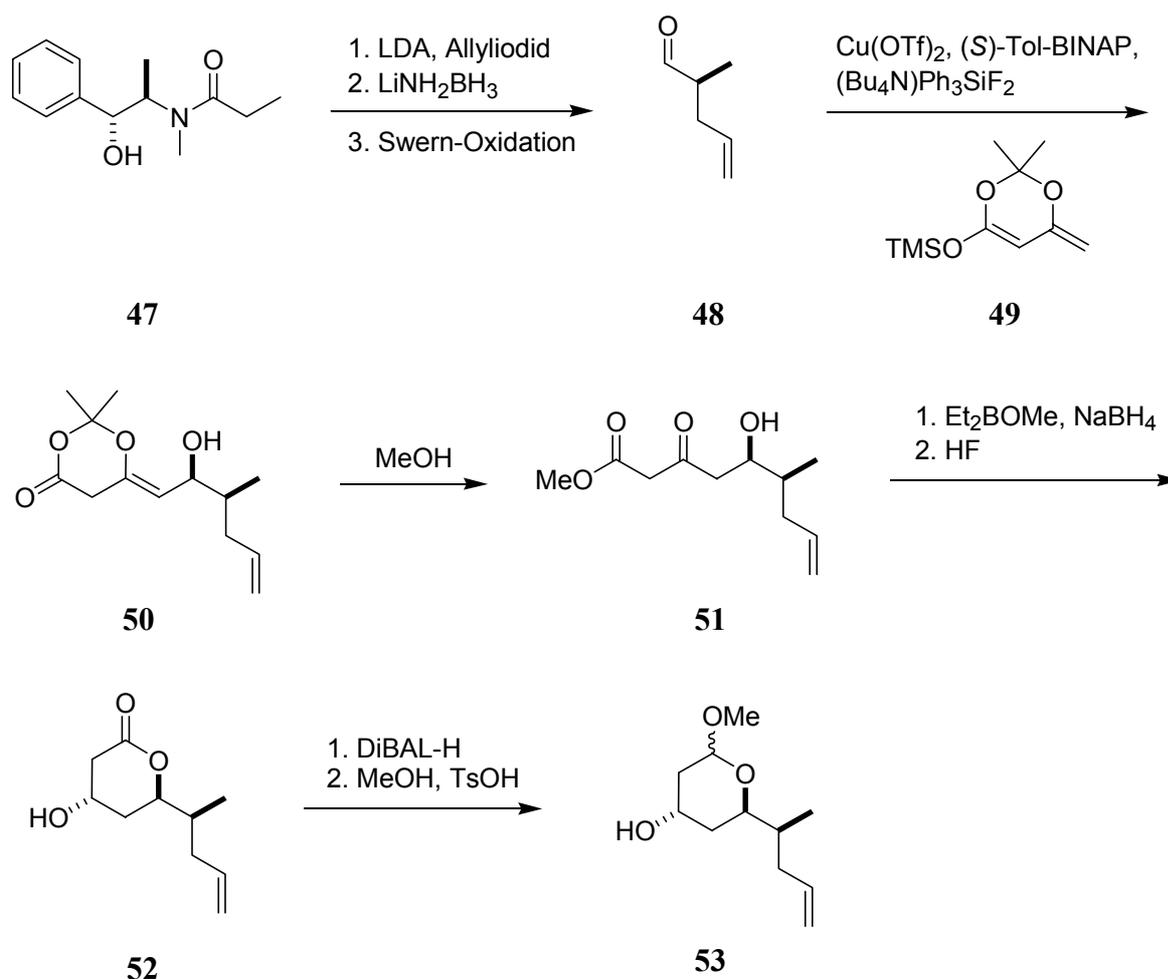


Abb. 11: Synthese des Polyol-Fragments **53** nach Snider *et al.*¹³

Die aromatische Einheit **16** wurde durch eine Stille-Kupplung des Triflats **15** mit Tributylallylzinn und anschließende Hydrolyse des Acetals dargestellt (Abb. 12). Nach Verknüpfung der Bausteine **15** und **53** durch eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen zu Dien **54** konnte in diesem Fall das Makrolacton nicht durch eine Ringschlussmetathese geschlossen werden. Nach Spaltung des Acetals, Verlängerung der Seitenkette durch eine Wittig-Reaktion und Schützung der freien Hydroxygruppe als Silylether war die Ringschlussmetathese hingegen erfolgreich und führte mit einer Selektivität von 4:1 zum gewünschten (*E*)-Isomer **56**. Verseifung des Methylesters, Umwandlung der Säure zum Acylazid und anschließende Umlagerung ergab Isocyanat **57**. Dieses wurde mit einem Überschuss (1*Z*,3*Z*)-Hexadienylcuprat umgesetzt, das *in situ* aus EtLi , $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ und Acetylen¹⁴ hergestellt wurde. Nach Abspaltung der Schutzgruppen konnten Snider *et. al.* auf diesem Weg (-)-Salicylhalamid A (**1**) erhalten.

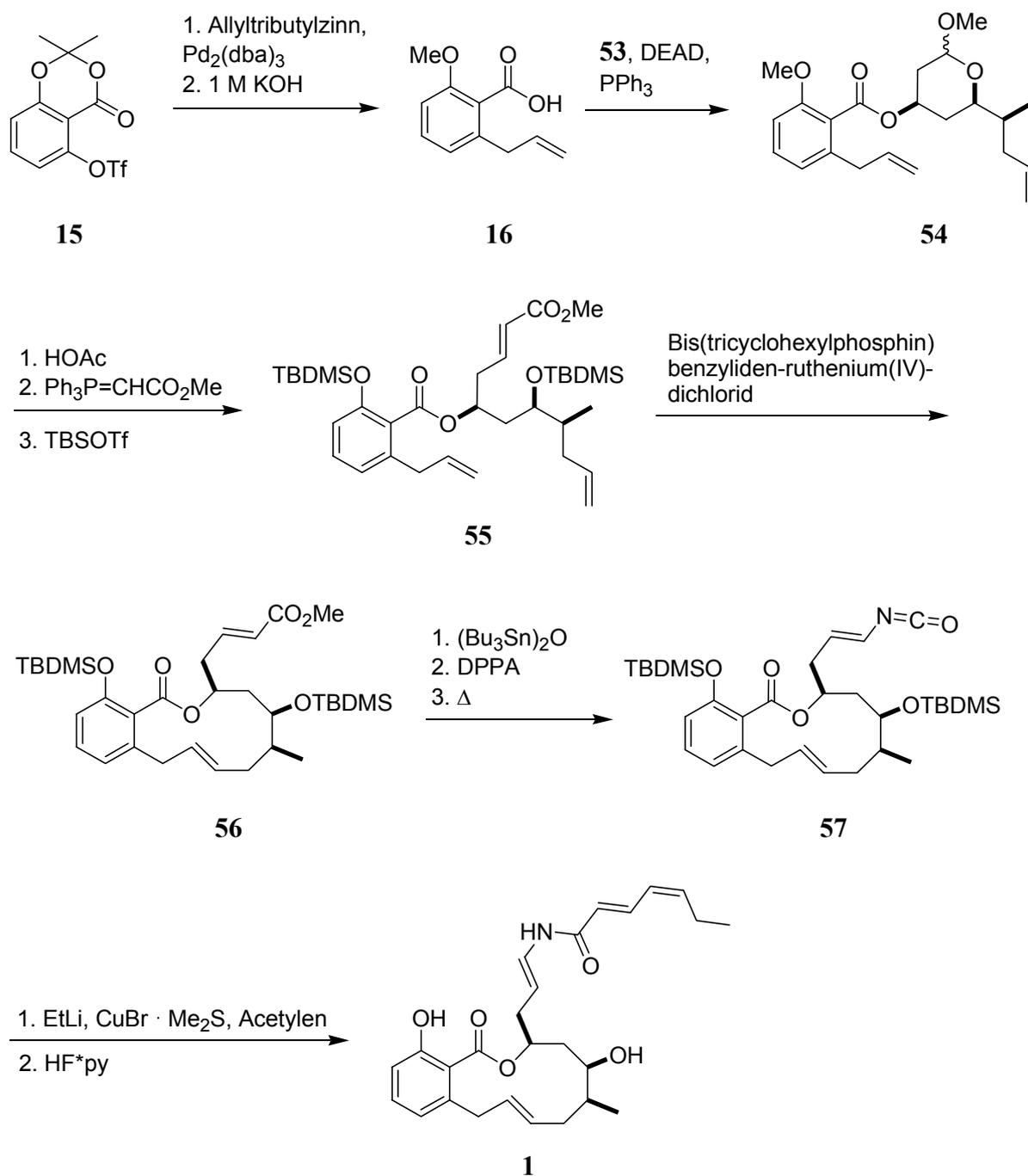


Abb. 12: Abschluss der Totalsynthese von (-)-Salicylihalamid (**1**) nach Snider *et al.*¹³

1.2 Ergebnisse und Diskussion

1.2.1 Retrosynthetische Betrachtung

Salicylihalamid (**1**) lässt sich retrosynthetisch in drei Synthone zerlegen. Aufgrund der Labilität der Enamid-Seitenkette und ihrer großen Neigung zur Isomerisierung unter sauren Bedingungen sollte diese erst am Ende der Synthese aufgebaut werden. Wir planten für die Darstellung der Enamid-Funktion, die kuperkatalysierte Substitution des Vinyljodids **58** durch das Amid **33** zu nutzen (Abb. 13).¹⁵ Allerdings war diese Reaktion zu Beginn unserer Synthese noch an keinem komplexen Substrat erprobt worden. Um die Anwendungsbreite dieser Reaktion zu testen, waren daher zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese mehrere Modellstudien nötig.

Der 12-gliedrige Makrozyklus sollte durch eine Ringschlussmetathese geschlossen werden. Dazu sollte das Dien **59** eingesetzt werden, das neben einer terminalen auch eine dimethylsubstituierte Doppelbindung besitzt. Makrozyklisierungen durch Ringschlussmetathese wurden bisher jedoch nur mit zwei terminalen Olefinen erfolgreich genutzt. In der Synthese von Salicylihalamid wird aber eine dimethylsubstituierte Doppelbindung benötigt, da nur so die Stereochemie an den Stereozentren C15 und C13 durch asymmetrische Hydrierungen von β -Ketoestern aufgebaut werden kann. Die retrosynthetische Zerlegung des Diens **59** an der Esterfunktion führt zur substituierten Benzoesäure **61** und dem Polyol-Fragment **60**, dessen drei Hydroxygruppen durch geeignete Wahl der Schutzgruppen differenziert werden müssen.

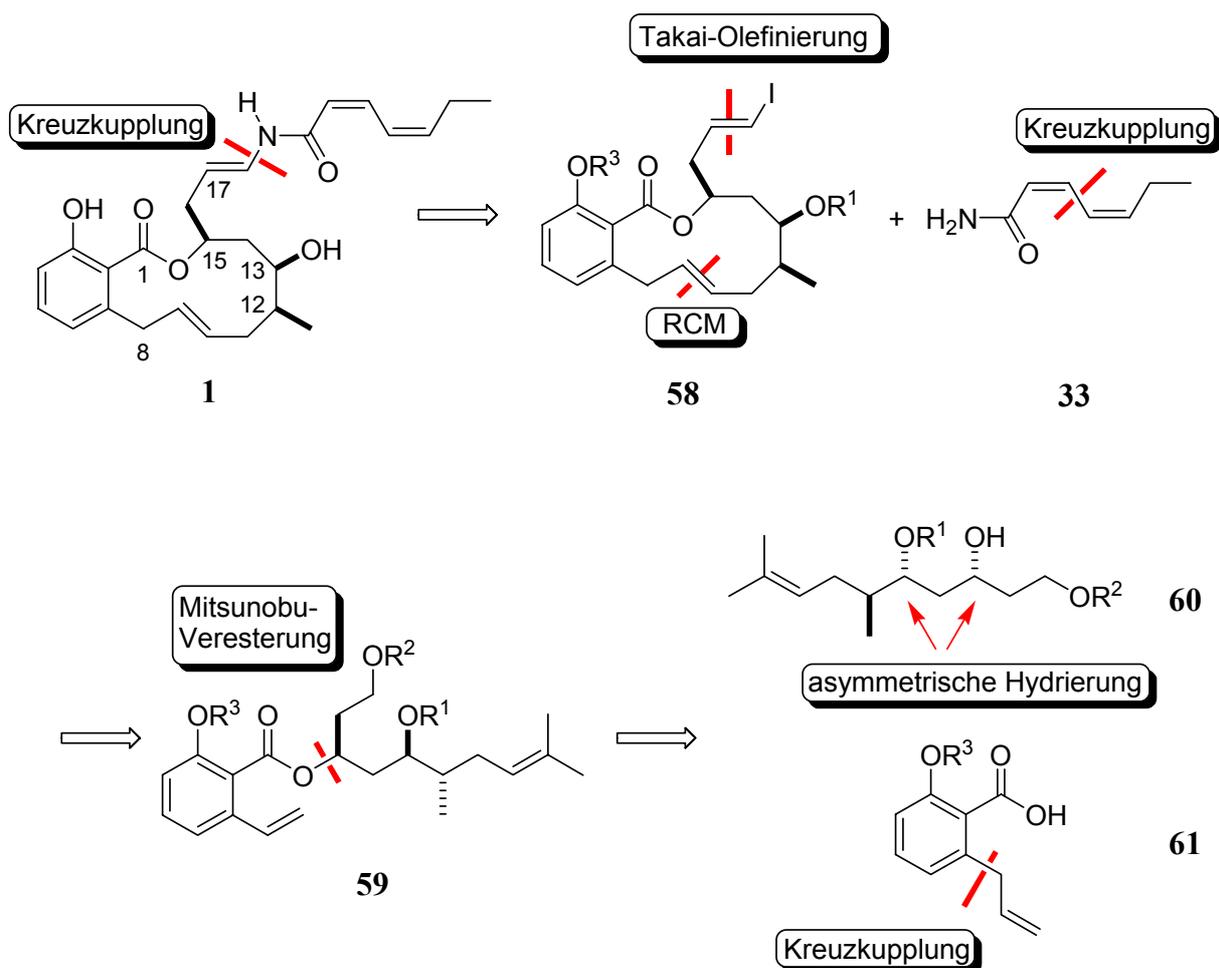


Abb. 13: Retrosynthetische Betrachtung von (-)-Salicylihalamid A (**1**).

1.2.2 Synthese der Salicylsäure-Einheit

Um bei der Wahl der Schutzgruppe an der Salicylsäure-Einheit eine möglichst große Flexibilität zu besitzen, wurden zwei verschiedene Synthesen entwickelt.

In der ersten Synthese wird 2,6-Dihydroxybenzoesäure (**62**) zuerst in das Isopropylidengeschützte Derivat **63**¹⁶ überführt (Abb. 14), das durch anschließende Reaktion mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid unter Standardbedingungen in das Triflat **15**¹⁷ umgewandelt wird. Die Allylseitenkette lässt sich anschließend durch eine modifizierte Suzuki-Reaktion¹⁸ einführen. Dazu wird 9-Allyl-9-BBN durch Behandlung mit Kaliummethylat in eine Mischung von Boratkomplexen überführt, die in Anwesenheit

katalytischer Mengen PdCl₂(dppf) die Allylgruppe effektiv auf den Aromaten übertragen.¹⁹ Anschließend wird die Isopropyliden-Schutzgruppe von **64** durch Behandlung mit Bortrichlorid nahezu quantitativ entfernt. Die freie Hydroxygruppe in **30** lässt sich nun mit verschiedenen Schutzgruppen versehen.

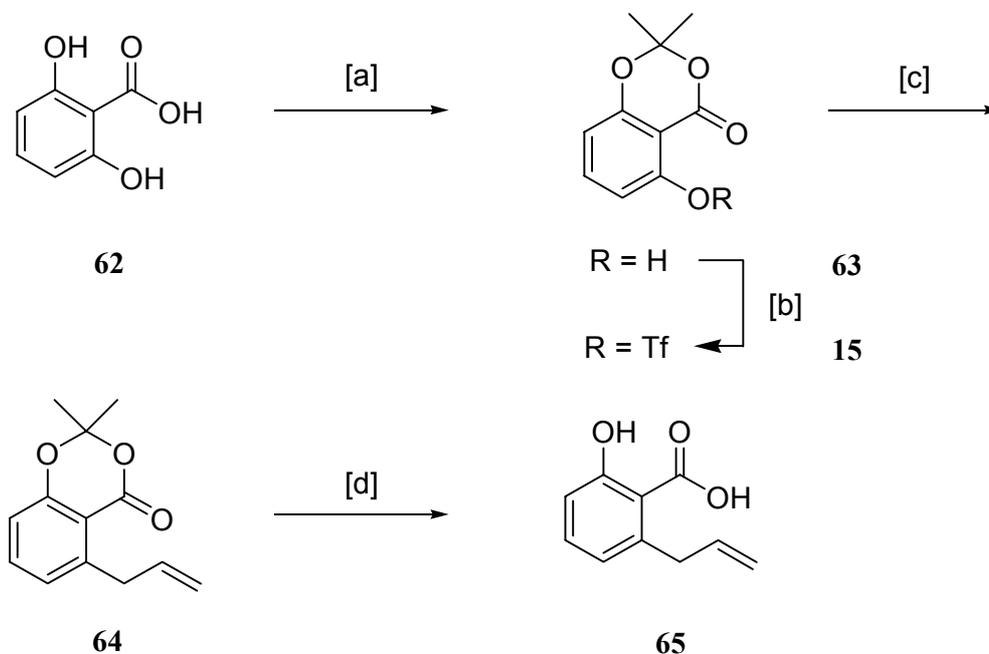


Abb. 14: Synthese von **30**. [a] Aceton, SOCl₂, DMAP, DME, RT, 14 h, 96 %; [b] Tf₂O, Pyridin, 0 °C, 3 h, 85 %; [c] 9-Allyl-9-BBN, KOMe, PdCl₂(dppf) (3 Mol-%), THF, Rückfluß, 1 h, 83 %; [d] BCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 h, 96 %.

Alternativ lässt sich die als Methylether geschützte Salicylsäure-Einheit **16** leicht in einem Schritt durch *ortho*-dirigierende Metallierung von 2-Methoxybenzoesäure (**29**) erhalten (Abb. 15).²⁰ Dazu wird Verbindung **29** zuerst mit zwei Äquivalenten *sek.*-BuLi behandelt, die entstandene Aryllithium-Verbindung mit Kupfer(I)cyanid und Lithiumchlorid in ein Cuprat überführt und dieses anschließend mit Allylbromid bei tiefen Temperaturen abgefangen. Die Ausbeute bei dieser Reaktion ist zwar nur mäßig, dafür aber ist der Zugang zur geschützten Salicylsäure-Einheit **16** überaus kurz.

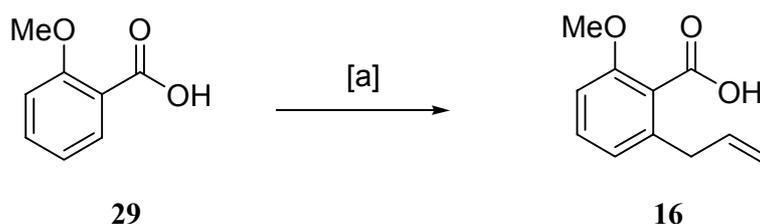


Abb. 15: Synthese von **16**. [a] *sek.*-BuLi (2 Äquiv.), CuCN (1.1 Äquiv.), LiCl (2.2 Äquiv.), Allylbromid, THF/TMEDA, -90 °C → RT, 48 %.

1.2.3 Aufbau der Stereozentren an C12 und C13

Die erste Herausforderung bei der Totalsynthese von (-)-Salicylhalamid ist die Kontrolle der Stereochemie im Polyol-Fragment **60** (Abb. 16).

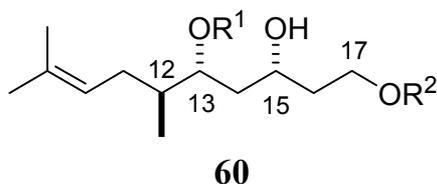


Abb. 16: Synthon **60**.

Das Stereozentrum an C12 wird durch die asymmetrische Allylierung des Bornansultams **66** (Oppolzer-Auxiliar) mit Dimethylallylbromid aufgebaut (Abb. 17).²¹ Das Alkylierungsprodukt **67** lässt sich nach Kristallisation diastereomerenrein erhalten. Nach hydrolytischer Abspaltung des Auxiliars mit Lithiumhydroxid und Wasserstoffperoxid in einem THF/Wasser-Lösungsmittelgemisch erhält man die Carbonsäure **68**. Diese lässt sich durch Verwendung des von Ghosez entwickelten Chlorenamins **69** unter neutralen Bedingungen in das Säurechlorid **70** umwandeln,²² das ohne weitere Reinigung direkt mit dem Lithiumenolat von Methylacetat in den β -Ketoester **71** überführt werden kann.²³ Das Stereozentrum an C13 wird anschließend durch asymmetrische Hydrierung mit [(*S*)-BINAP·RuCl₂]₂·NEt₃ als Katalysator aufgebaut.^{24,25} Die Reaktion verläuft mit exzellenter Diastereoselektivität (*de* > 99 %) und führt zum Alkohol **72**. Es wurde in diesem Fall keine Hydrierung der trisubstituierten Doppelbindung beobachtet.²⁶ Anschließend wurde die freie Hydroxygruppe unter Standardbedingungen als MOM-Acetal **73** geschützt.

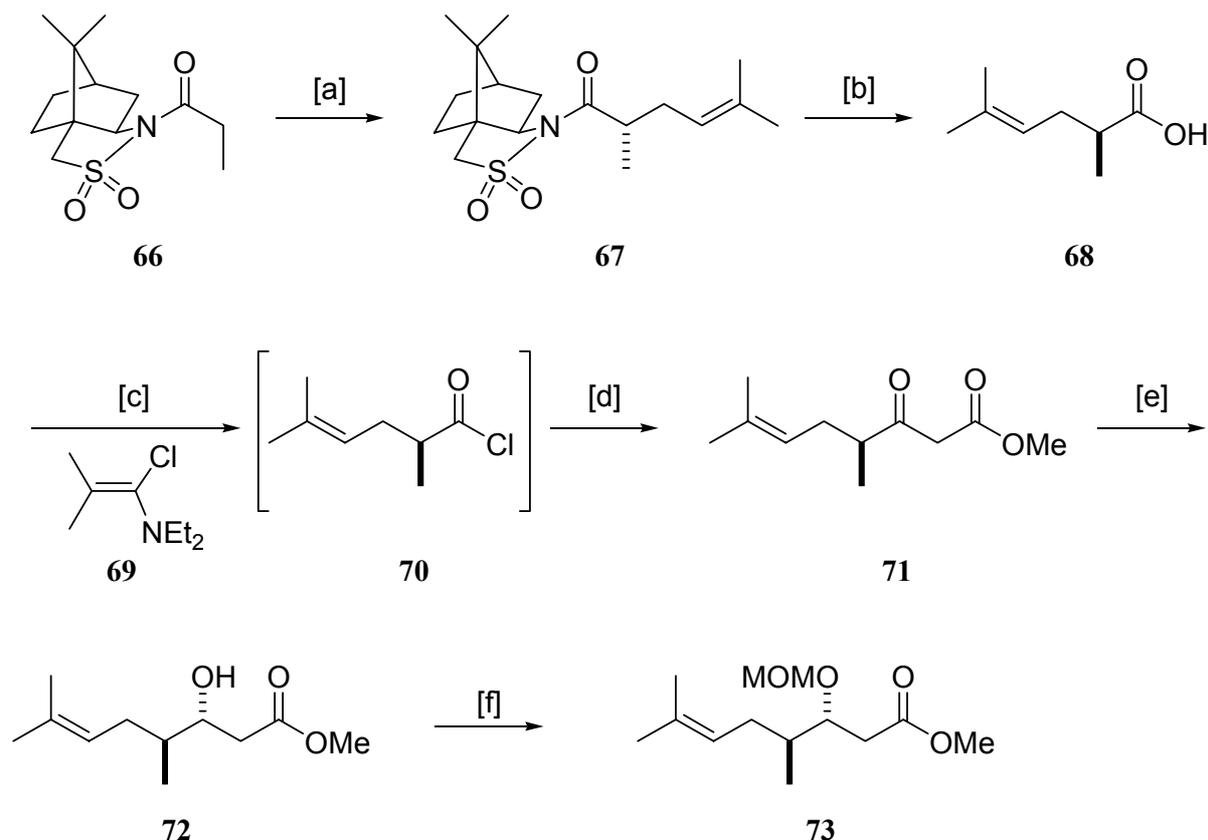


Abb. 17: Synthese des Methyl ester **73**. [a] (i) Lithiumcyclohexylisopropylamid, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 60 min; (ii) Dimethylallylbromid, HMPA, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 85 %; [b] LiOH, H_2O_2 , THF/ H_2O 4:1, 24 h, 95 %. [c] Chlorenamin **69**, CH_2Cl_2 , RT, 90 min; [d] (i) LDA, Methylacetat, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h; (ii) Zugabe von **70**, RT, 2 h, 81 %. [e] [(*S*)-BINAP· RuCl_2] $_2$ · NEt_3 (0.4 Mol-%), MeOH, H_2 (4 atm), $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4 h, 94 %, de > 99 %. [f] MOMCl, *i*Pr $_2$ NEt, DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , 40 h, 89 %.

1.2.4 Aufbau des Stereozentrum an C15

Anschließend musste das dritte Stereozentrum im Polyol-Fragment **60** aufgebaut werden. Die beiden Hydroxygruppen an C13 und C15 befinden sich auf der gleichen Seite der Kohlenstoffkette, weshalb man diese Struktureinheit auch als 1,3-*syn*-Diol bezeichnet. Für den stereoselektiven Aufbau dieser Funktionalität ausgehend von β -Ketoestern existieren in der Literatur einige etablierte Verfahren, die mit hervorragender Diastereoselektivität

verlaufen.²⁷ Allerdings erweist sich in allen Fällen die nachträgliche Differenzierung der Alkoholfunktionen durch unterschiedliche Schutzgruppen als schwierig.

Deshalb wurde versucht, das Stereozentrum an C15 durch erneute ligandenkontrollierte Noyori-Reduktion eines an C13 geschützten β -Ketoesters einzuführen. Dazu wurde Methylester **73** durch Kettenverlängerung mit dem Lithiumenolat von *tert.*-Butylacetat in den β -Ketoester **74** überführt (Abb. 18).²⁸ Ausgehend von **74** lässt sich der MOM-geschützte Alkohol **75** in sehr guter Ausbeute und mit hervorragender Diastereoselektivität ($de > 98\%$) durch erneute Noyori-Hydrierung mit leicht modifizierten Reaktionsbedingungen herstellen. In diesem Fall sind ein erhöhter Wasserstoffdruck (80 atm) und eine geringere Temperatur (25 °C) in Bezug auf Ausbeute und Diastereoselektivität vorteilhaft.

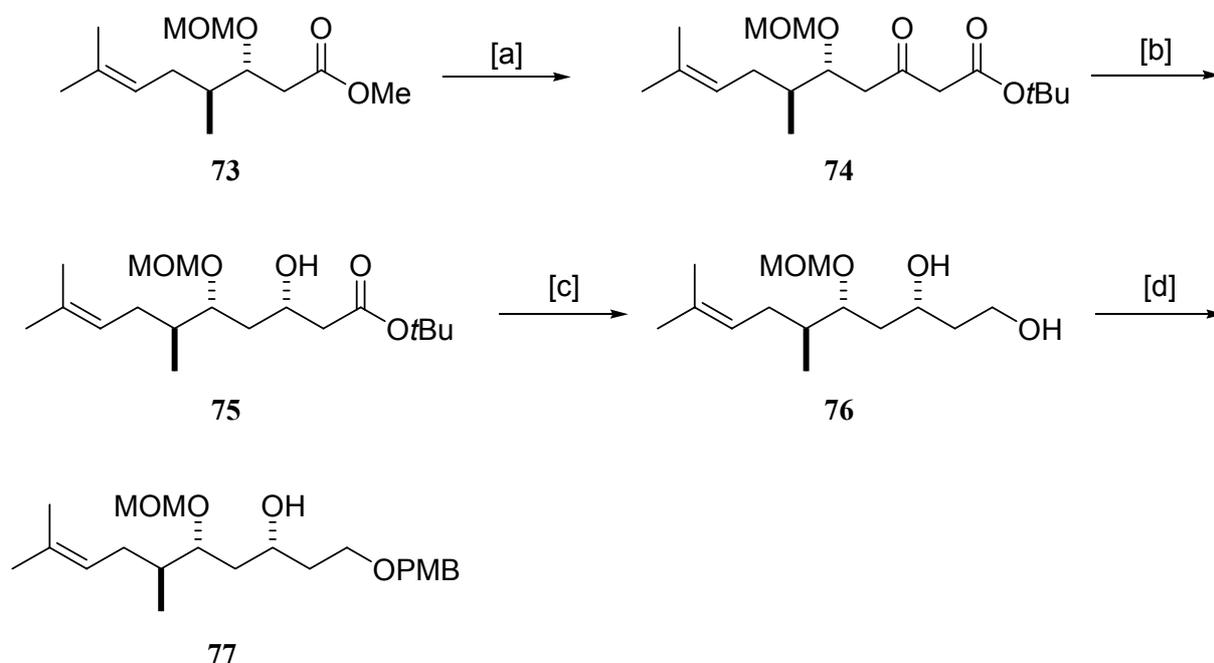


Abb. 18: Synthese des Alkohols **77**. [a] (i) LiHMDS, *tert.*-Butylacetat, THF, -40 °C, 40 min; (ii) Zugabe von **73**, -30 °C, 3 h, 93 %; [b] [(*S*)-BINAP·RuCl₂]₂·NEt₃ (1.2 Mol-%), MeOH, H₂ (80 atm), 25 °C, 6.5 h, 94 %, $de > 98\%$. [c] LiAlH₄, Et₂O, 0 °C, 6 h, 90 %; [d] NaH, PMBCl, DMF, RT, 90 min, 76 %.

Prinzipiell ließe sich Alkohol **75** nun mit der Salicylsäure-Einheit **16** durch eine Veresterung verknüpfen. Um die richtige Konfiguration am Kohlenstoffzentrum C15 zu erhalten, müssten dafür die Bedingungen nach Mitsunobu verwendet werden,²⁹ die zu einer Inversion der Konfiguration am Kohlenstoff führen, der die Alkoholfunktion trägt. Da sich jedoch

eliminierungsempfindliche Substrate wie **75** nur schlecht für eine Mitsunobu-Veresterung eignen,³⁰ musste zunächst die Esterfunktion an C17 in eine niedrigere Oxidationsstufe überführt und die beiden Hydroxygruppen an C15 und C17 differenziert werden. Es war vorgesehen, eine zur MOM-Gruppe an C13 orthogonale Schutzgruppe zu verwenden. Hierfür schien ein PMB-Ether geeignet, der sich oxidativ abspalten lässt.

Zunächst wird dazu Ester **75** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **76** reduziert. Der primäre Alkohol lässt sich selektiv als PMB-Ether **77** schützen, indem das Diol **76** durch die Verwendung eines Überschusses Natriumhydrid in das entsprechende Dianion überführt und mit einem Äquivalent *p*-Methoxybenzylchlorid umgesetzt wird.³¹

Somit ist der Aufbau der drei Stereozentren in Polyol-Fragment **77** hoch flexibel und alle acht möglichen Diastereomere ließen sich durch die geeignete Wahl des Auxiliars bei der Alkylierung bzw. der BINAP-Liganden bei der reagenzkontrollierten Hydrierung auf dem selben Weg erhalten.

1.2.5 Aufbau des Makrozyklus von (-)-Salicylihalamid

Nach Entwicklung einer Synthese, die beide Fragmente **77** und **61** im Multigramm-Mengen lieferte, konnte mit dem Aufbau des Makrozyklus begonnen werden (Abb. 19).

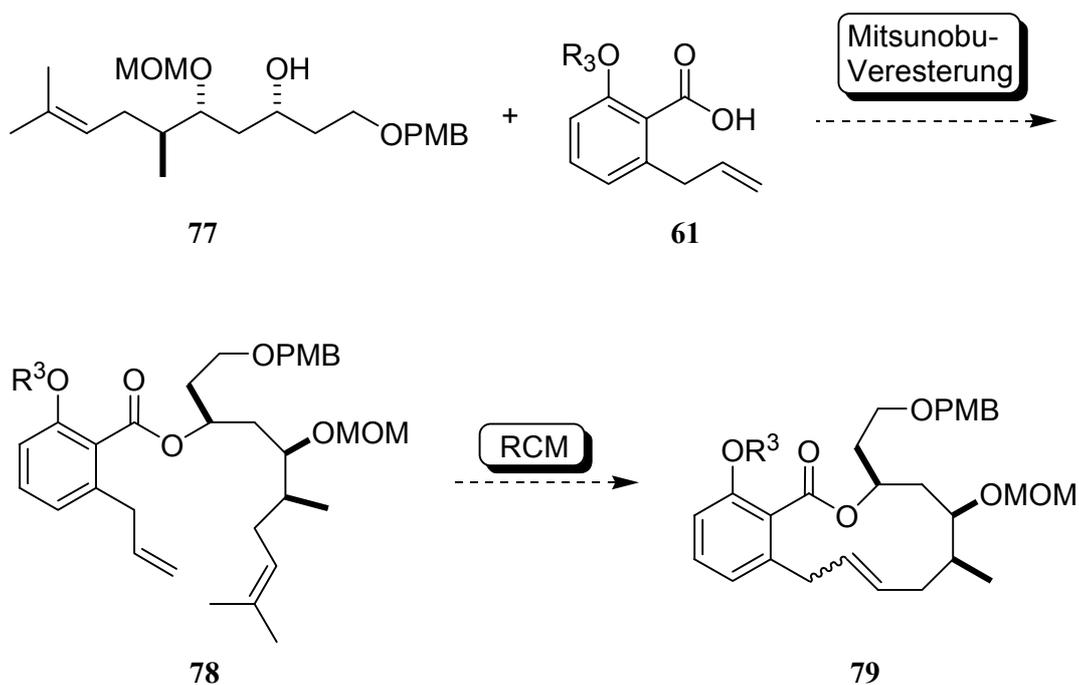


Abb. 19: Geplanter Aufbau des Makrozyklus **79**.

Dafür war vorgesehen, das Polyol-Fragment **77** mit der Salicylsäure-Einheit **61** durch eine Mitsunobu-Veresterung zum Dien **78** zu verknüpfen und anschließend den Makrozyklus **79** durch die Anwendung einer Ringschlussmetathese³² aufzubauen. In einer vorherigen Modelluntersuchung wurden dabei interessante Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen der Schutzgruppe R^3 am Salicylsäurefragment **61** und der (*E/Z*)-Selektivität der Ringschlussmetathese gemacht.³³

Um diese Reaktion mit einem Substrat, das eine trisubstituierte Doppelbindung besitzt, erfolgreich durchführen zu können, muss als Präkatalysator ein Ruthenium-Carben-Komplex der „zweiten Generation“ verwendet werden.³⁴ Diese Komplexe enthalten neben einem Phosphanliganden als zweiten neutralen Liganden ein *N*-heterocyclisches Carben (NHC), was zu einer erhöhten Aktivität und Anwendungsbreite führt. Für die RCM wird in diesem Fall der Ruthenium-Carben-Komplex **80** benutzt, in dem ein *N,N'*-Bis(mesityl)imidazol-2-yliden-Ligand enthalten ist.³⁵

Unter Verwendung von Komplex **80** wurden Diene vom Typ **78** mit verschiedenen Schutzgruppen R^3 an der phenolischen Hydroxygruppe in einer Olefinmetathese zyklisiert (Abb. 20).

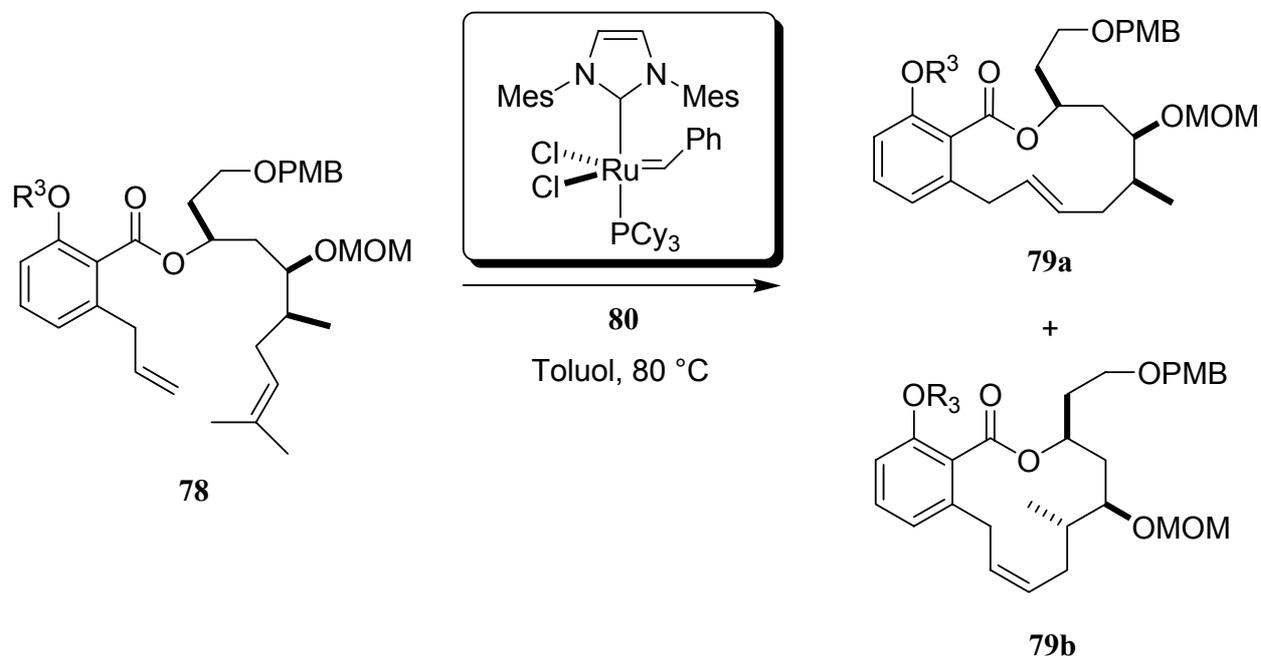


Abb. 20: RCM zum Aufbau des Makrozyklus **79**.

Bei der Umsetzung des Substrats mit freier Hydroxygruppe ($R^3 = H$) wurde dabei ausschließlich das (*Z*)-Isomer **79b** erhalten (Tabelle 2). Dieses Ergebnis war überraschend, da bei der RCM-Makrozyklisierung in der Regel (*E/Z*)-Gemische gebildet werden, in denen das (*E*)-Isomer überwiegt.³⁶ Insbesondere bei Verwendung der aktiveren Ruthenium-Carben-Komplexe der zweiten Generation sollte sich das thermodynamisch bevorzugte Produkt, also in diesem Fall das (*E*)-Isomer, aufgrund der Reversibilität der RCM anreichern. Da im vorliegenden Fall aber das Verhältnis der (*E/Z*)-Isomere nach der RCM-Makrozyklisierung in keinem Zusammenhang zur thermodynamischen Stabilität der beiden Isomere steht, wurde untersucht, ob die Schutzgruppe R^3 einen Einfluss auf das (*E/Z*)-Verhältnis hat.

Durch die Einführung von phenolischen Schutzgruppen in Verbindung **78** ließen sich fast quantitative Ausbeuten bei der RCM erreichen. Darüber hinaus änderte sich die Selektivität der Makrozyklisierung erheblich. In den Fällen, in denen als Schutzgruppen Methyl-Ether bzw. Methoxymethyl-Acetal verwendet wurden, wurde bevorzugt das (*E*)-Isomer **79a** gebildet. Bei dem als Silylether geschützten Substrat ($R^3 = TBS$) hingegen erhielt man bevorzugt das (*Z*)-Isomer **79b**.

Tabelle 2. RCM zur Synthese von Makrozyklus **79**.^[a]

$R^3 =$	t [h]	Ausbeute [%]	(<i>E/Z</i>)-Verhältnis
H	20	69	0:100
Me	1.5	93	66:34
MOM	3	91	68:32
TBS	1	91	40:60

[a] **80** (5 Mol-%), Toluol, 80 °C.

Die unterschiedliche Selektivität der Makrozyklisierung in Abhängigkeit von der phenolischen Schutzgruppe lässt sich dabei durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem phenolischen Wasserstoffatom und der Esterfunktionalität erklären. Dadurch nimmt das Dien **78** bevorzugt eine Konformation an, die in der Ringschlussmetathese ausschließlich zum (*Z*)-Isomer führt. Das Phänomen, dass vom Ort der Ringschlussmetathese entfernte Substituenten einen Einfluss auf die (*E/Z*)-Selektivität haben, wurde mittlerweile von mehreren Arbeitsgruppen an anderen Substraten ebenfalls beobachtet.³⁷

Der 12-gliedrige Makrozyklus **82** von (-)-Salicylihalamid kann somit durch die Verknüpfung des Polyol-Fragments **77** und der leicht zugänglichen Salicylsäure-Einheit **16** in einer Mitsunobu-Veresterung und anschließende Ringschlussmetathese dargestellt werden (Abb. 21). Die in dieser Reaktion entstehenden (*E/Z*)-Isomere lassen sich durch konventionelle Säulenchromatographie trennen und können einfach in das Zielmolekül **1** überführt werden.

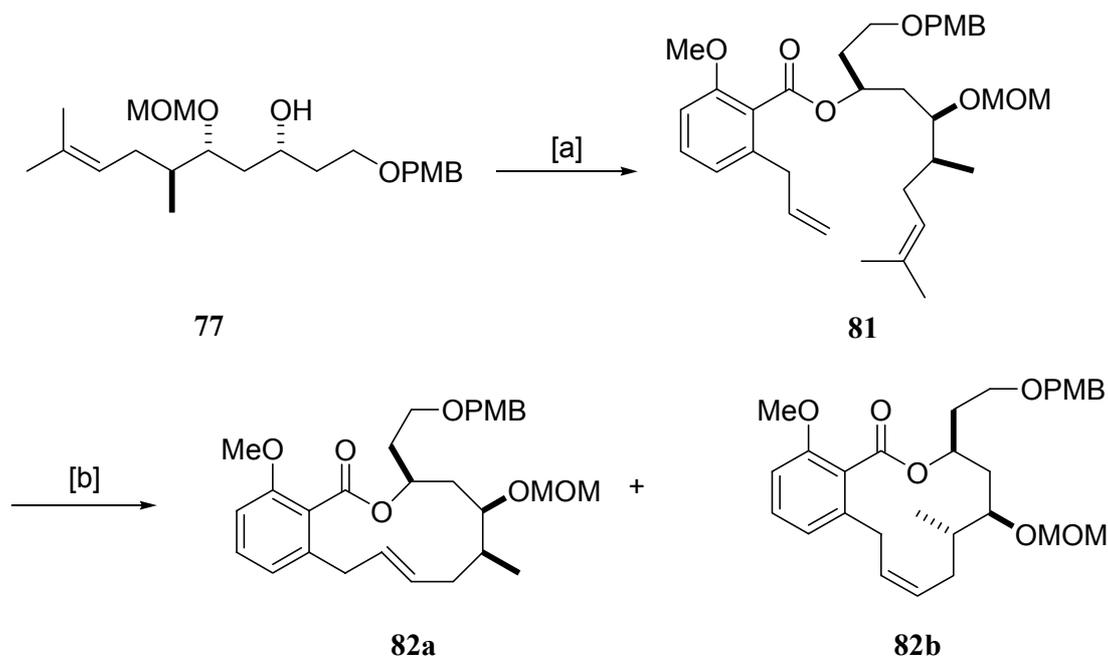


Abb. 21: Synthese des Makrozyklus **82**. [a] Säure **16**, PPh₃, DEAD, Et₂O, 20 h, 93 %. [b] **80** (5 Mol-%), Toluol, 80 °C, 1.5 h, 93 %, **82a:82b** = 66:34.

1.2.6 Aufbau der labilen Enamid-Einheit

1.2.6.1 Modellstudien zur Kupplung eines Vinyliodids mit einem Amid

Die literaturbekannten Methoden zur Darstellung von Enamiden sind bisher auf einfache, unfunktionalisierte Substrate begrenzt und leiden meist auch unter Tatsache, dass sie nur mit schlechten Ausbeuten ablaufen. Darüber hinaus war bis vor kurzem auch keine Methode bekannt, mit der sich die Stereochemie der Enamid-Einheit kontrollieren lässt.

Die Entdeckung verschiedener Naturstoffe mit einer Enamid-Funktion, darunter die Benzolactonenamide und verschiedene azyklische und zyklische Peptide,³⁸ führte zu einem

verstärkten Interesse an dieser Klasse von Naturstoffen. Darauf folgende biologische Untersuchungen konnten zeigen, dass die Enamid-Einheit für deren biologische Wirkung essentiell ist.

Im Folgenden werden kurz einige ausgewählte Methoden zum Aufbau von Enamiden dargestellt (Abb. 22). Bei der Methode **I** wird eine Organolithiumverbindung oder ein Grignard-Reagenz an ein Isocyanat addiert. Allerdings verläuft diese Reaktion nicht stereoselektiv, d. h. es wird eine Mischung der (*E/Z*)-Isomere erhalten.³⁹ In Methode **II** wird ebenfalls ausgehend von einem Isocyanat 2-Trimethylsilylethanol addiert und ein Teoc-geschütztes Enamin erhalten. Nach Acylierung des Carbamats mit einem Säurechlorid und Abspalten der Teoc-Schutzgruppe wird das gewünschte Enamid erhalten.⁴⁰ Durch Anwendung dieser Synthesesequenz erfolgt keine Isomerisierung der Doppelbindungsgeometrie. Die Methode **III** wurde von Fürstner *et al.* entwickelt.⁴¹ Hier werden Vinylsilane zuerst epoxidiert und anschließend mit einem Azid geöffnet. Nach Reduktion zum Amin wird mit einem Säurechlorid gekuppelt und zum Enamid eliminiert. Mit dieser Methode lässt sich die Stereochemie der Doppelbindung des Vinylsilans in die Stereochemie des entsprechenden Enamids überführen. Bei der Methode **IV** handelt es sich um eine kupferkatalysierte Kupplung eines Vinyljods mit einem Amid.¹⁵ Auch in diesem Fall bleibt die Stereochemie an der Doppelbindung erhalten. Die Addition von disilylierten Amiden an Aldehyde (Methode **V**) findet sich mit einfachen Beispielen bei Boa *et al.*⁴² Von Würthwein *et al.* wurde Synthese **VI** beschrieben,⁴³ in der ein Silylimin mit ungesättigten Säurechloriden zu einem Amidin reagiert, das anschließend zu einem Enamid umlagern kann. Die Methode **VII** wurde von Labrecque *et al.* in deren Totalsynthese von Salicylihalamid angewendet.¹¹ Sie kondensierten einen Aldehyd mit einem Amid zur entsprechenden bisacetylierten Verbindung, aus der sich durch Eliminierung ein Gemisch der (*E/Z*)-Isomere des Enamids erhalten lässt. Schließlich konnte von Hesse *et al.* gezeigt werden,⁴⁴ dass sich Allylamide durch Erhitzen mit Fe(CO)₅ in ein Gemisch der entsprechenden (*E/Z*)-Enamide umlagern lassen. Von Danishefsky *et al.* wurde Methode **IX** entwickelt,⁴⁵ bei der ein vicinales Silylamin zuerst acyliert wird. Das Acylierungsprodukt lässt sich anschließend in einer En-Reaktion umlagern. Nach Hydrolyse des entstandenen Silylimidats wird ein (*Z*)-Enamid als einziges Produkt erhalten.

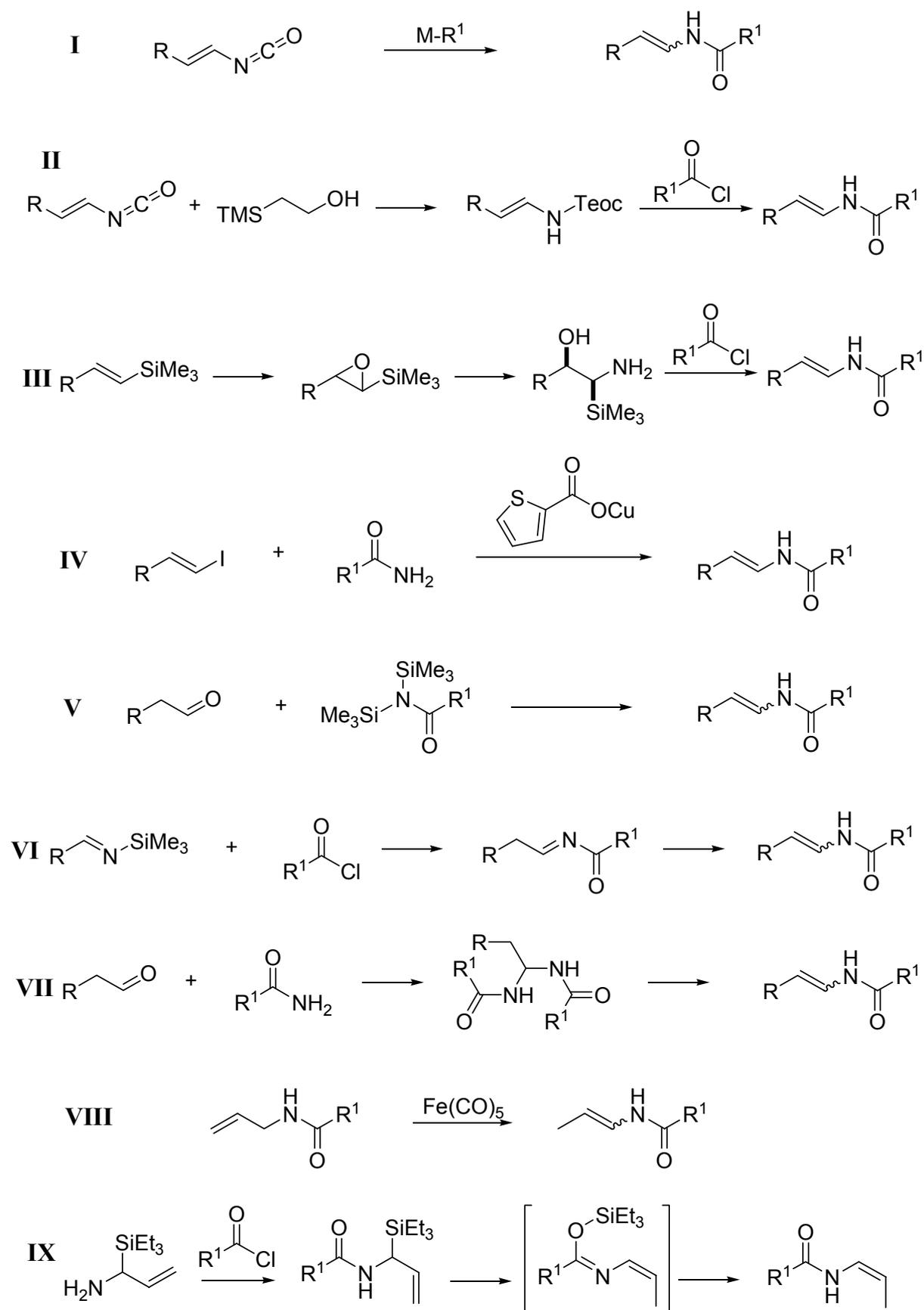


Abb. 22: Ausgewählte Methoden zum Aufbau von Enamiden.

Für die Verknüpfung des makrozyklischen Grundgerüsts von Salicylihalamid mit der ungesättigten Seitenkette und damit die Darstellung des Enamids planen wir die kupferkatalysierte Kreuzkupplung des Vinyljodids **58** mit dem Amid **33** zu verwenden (Abb. 23). Die für diese Kupplung benötigte Verbindung **58** lässt sich aus dem makrozyklischen Vorläufer **82a** leicht erhalten. Darüber hinaus ließen die von Porco Jr. *et al.* durchgeführten Modellstudien erwarten, dass die Kupplung stereoselektiv verläuft. Allerdings war zu dem damaligen Zeitpunkt ungewiss, inwieweit unter den Kupplungsbedingungen die funktionellen Gruppen toleriert werden und welche Schutzgruppenstrategie damit für den Abschluss der Synthese zu wählen wäre. Dies ist auch in Anbetracht des Aufbaus der säurelabilen Enamid-Einheit von großer Bedeutung. Deshalb sollte zuerst in einer Modellstudie die Kreuzkupplung von Vinyljodiden mit Amiden näher untersucht werden.

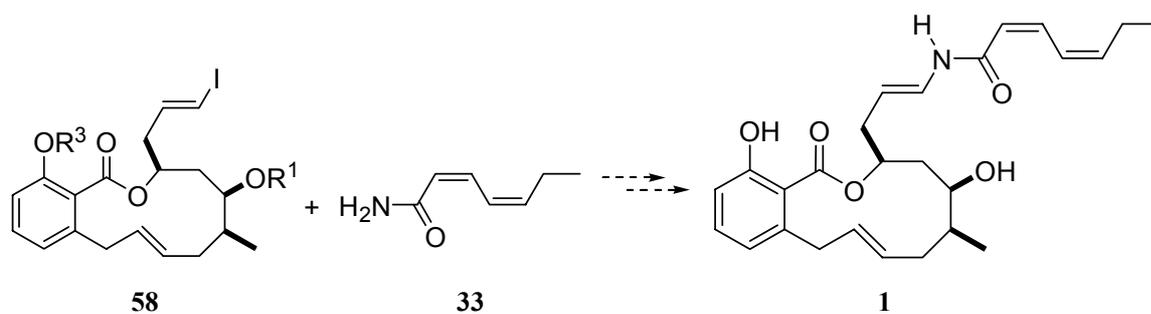


Abb. 23: Geplante Verknüpfung von **58** und **33** zum Aufbau der Enamid-Einheit.

Um insbesondere die Anwendung auf zweifach ungesättigte (*Z,Z*)-konfigurierte Amide zu untersuchen, wurde zuerst das Amid **33** dargestellt (Abb. 24). Dazu lässt sich Methylpropionat (**83**) mit Lithiumiodid und Essigsäure in Acetonitril in den (*Z*)-3-Iodacrylsäuremethylester (**84**) umwandeln.⁴⁶ Die Kettenverlängerung erfolgt durch eine Negishi-Kupplung mit Butylzinkchlorid und katalytischen Mengen Pd(PPh₃)₄.⁴⁷ Das konjugierte Enin **85** kann mit Hilfe einer Lindlar-Reduktion in den (*Z,Z*)-konfigurierten Ester **86** überführt werden, aus dem sich durch Aminolyse in Ammoniumhydroxid-Lösung das entsprechende Amid **33** erhalten lässt.

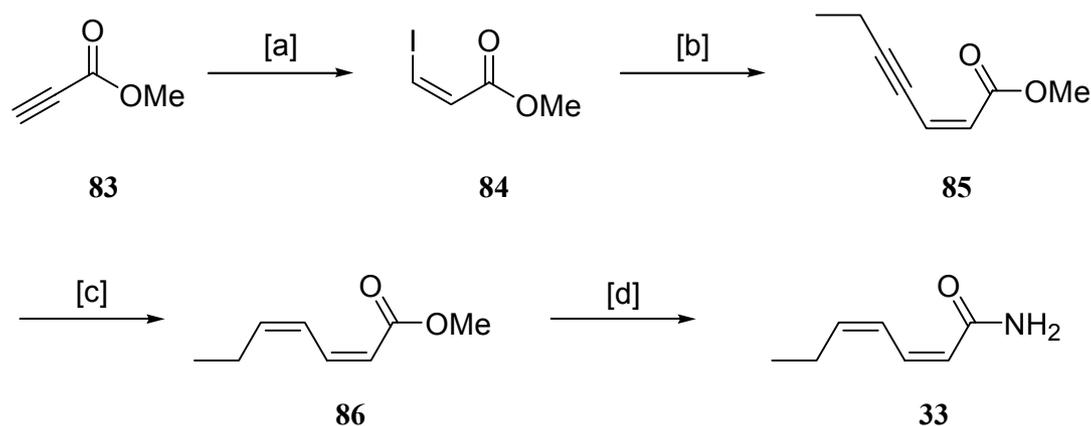


Abb. 24: Synthese des Amids **33**. [a] LI, MeCN, HOAc, 70 °C, 12 h, 80 %. [b] Butinylzinkchlorid, Pd(PPh₃)₄ (kat.), THF, RT, 3 h, 90 %. [c] Lindlar-Katalysator (kat.), Chinolin, H₂ (1 atm), CH₂Cl₂, RT, 50 min, 80 %. [d] NH₄OH, NH₄Cl, RT, 4 Tage, 62 %.

In der folgenden Modellstudie sollte nun untersucht werden, ob die funktionellen Gruppen, des zu kuppelnden Vinyljodids **58** mit den Bedingungen für die kupferkatalysierte Kreuzkupplung kompatibel sind, um dadurch festzustellen, welche Schutzgruppenstrategie für den Abschluss der Synthese zu wählen wäre.

Das Vinyljodid **87**, das als funktionelle Gruppe einen sekundären Ester besitzt, kann ausgehend von kommerziell erhältlichem 10-Undecensäurechlorid (**88**) erhalten werden (Abb. 25). Dieses lässt sich durch Behandlung mit Isopropanol in den Ester **89** überführen.⁴⁸ Nach Dihydroxylierung der Doppelbindung mit NMO in Anwesenheit katalytischer Mengen Osmiumtetroxid und Spaltung des entstandenen Diol mit Natriumperodat in einem Schritt wird der Aldehyd **90** erhalten,⁴⁹ der in einer Takai-Olefinierung durch die Umsetzung mit Chrom(II)chlorid und Iodoform in das (*E*)-konfigurierte Vinyljodid **87** umgewandelt wird.⁵⁰ Unter den gleichen Bedingungen kann 3-Methoxy-benzaldehyd (**91**) mit guter Ausbeute in das entsprechende Vinyljodid **92** überführt werden. 3-Hydroxy-benzaldehyd (**93**) reagiert dagegen mit nur mäßiger Ausbeute zum Vinyljodid **94**. In allen Fällen ist bei der Takai-Olefinierung laut NMR-Spektren nur das (*E*)-konfigurierte Doppelbindungsisomer entstanden.

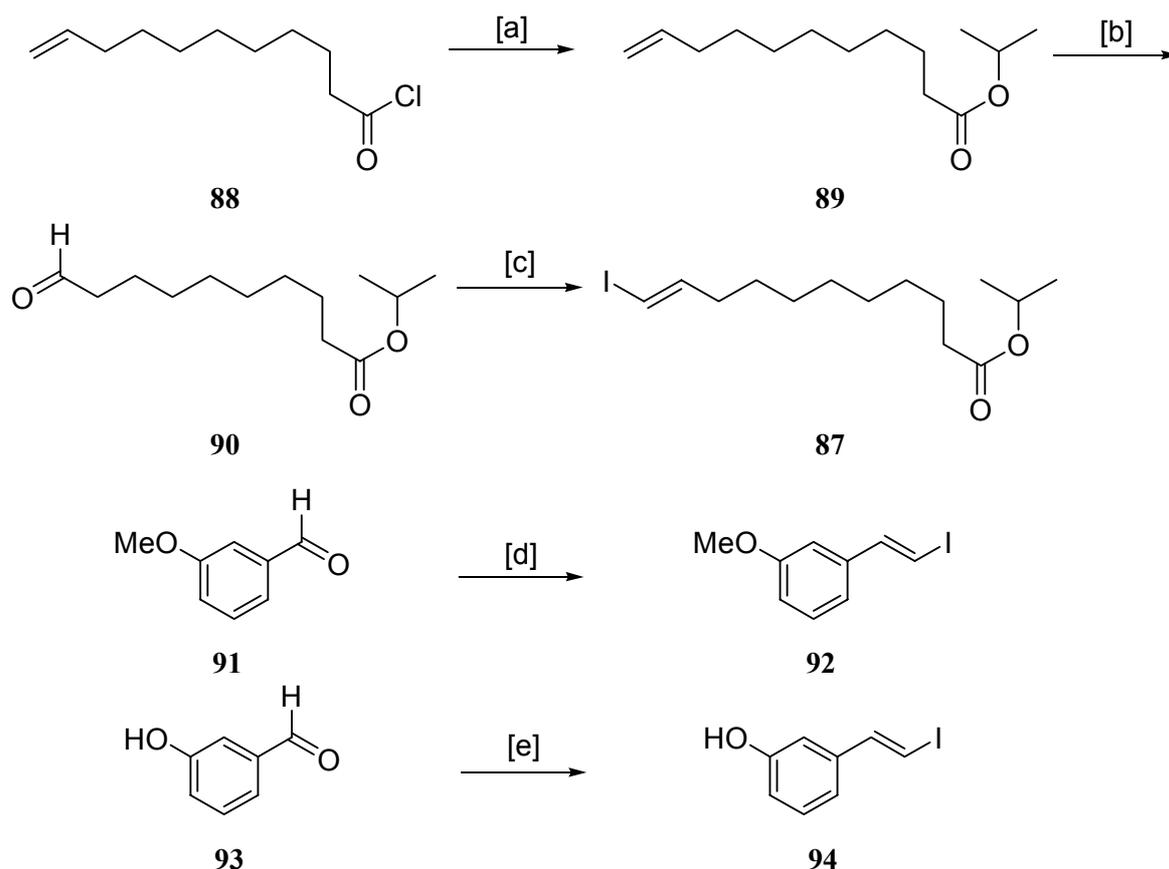


Abb. 25: Darstellung von (*E*)-Vinyljodiden als Modellsubstrate für die kupferkatalysierte Kupplung mit einem Amid. [a] Isopropanol, Pyridin (kat.), RT, 1 h, 73 %. [b] NaIO₄, NMO, OsO₄ (kat.), Aceton/H₂O, RT, 2 h, 51 %. [c] CHI₃, CrCl₂, THF/1,4-Dioxan 1:1.5, RT, 14 h, 89 %. [d] CrCl₂, THF/1,4-Dioxan 1:1.5, RT, 18 h, 60 %. [e] CrCl₂, THF/1,4-Dioxan 1:1.5, RT, 18 h, 37 %.

Das Vinyljodid **87**, das als funktionelle Gruppe eine Estergruppe besitzt, lässt sich unter den von Porco Jr. *et al.* beschriebenen Bedingungen mit Benzamid zum Enamid **96** kuppeln (Abb. 26). Für die Kupplung werden Kupferthiophencarboxylat (**95**)⁵¹ und eine anorganische Base, in diesem Fall Cäsiumcarbonat, in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie DMSO, NMP oder DMA benötigt. Ebenso lässt sich das zweifach ungesättigte (*Z,Z*)-konfigurierte Amid **33** unter Erhalt seiner Doppelbindungsgeometrie an das Methylether-geschützte Substrat **92** kuppeln. Allerdings ist in diesem Fall ein Überschuss der Base Rubidiumcarbonat nötig, um das Substrat vollständig umzusetzen. Weiterhin lässt sich die Verbindung **94**, die eine ungeschützte phenolische Hydroxygruppe enthält, unter den gleichen Bedingungen in sehr guter Ausbeute mit Amid **33** zum Enamid **98** verknüpfen.

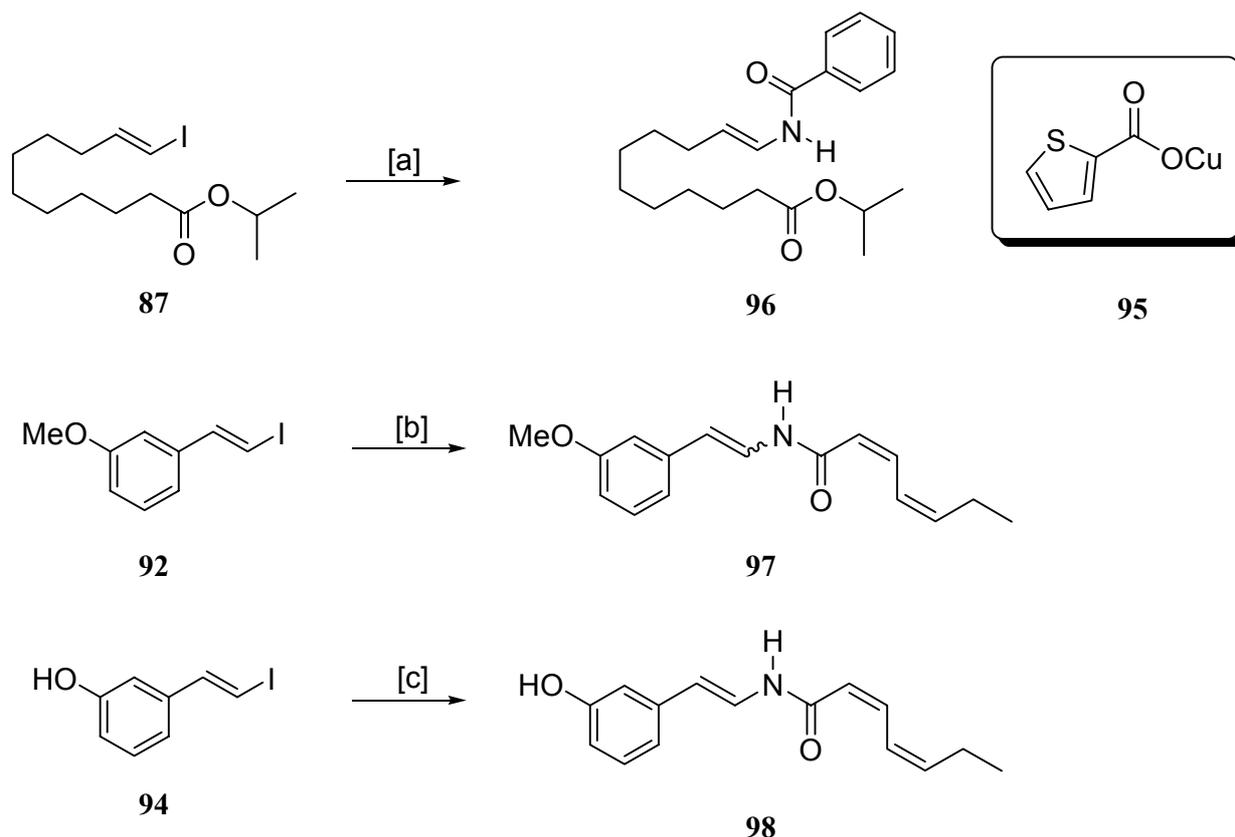


Abb. 26: Kupferkatalysierte Kupplung von Vinyljodiden und Amiden. [a] Benzamid (7 Äquiv.), Kupferthiophencarboxylat (**95**) (30 Mol-%), Cs_2CO_3 (1.5 Äquiv.), NMP, 90 °C, 2 h, 70 %. [b] Amid **33** (5 Äquiv.), Kupferthiophencarboxylat (**95**) (50 Mol-%), Rb_2CO_3 (3 Äquiv.), DMA, 90 °C, 2 h, 89 %, *E:Z* = 2:1. [c] Amid **33** (5 Äquiv.), Kupferthiophencarboxylat (**95**) (50 Mol-%), Rb_2CO_3 (3 Äquiv.), DMA, 90 °C, 2 h, 86 %.

Der Mechanismus der kupferkatalysierten vinyllischen Substitution eines Iodids mit einem Amid ist bisher nicht geklärt. Es kommen aber grundsätzlich zwei Szenarien in Betracht (Abb. 27). Im ersten möglichen Mechanismus (**I**) reagiert Cäsiumcarboxamid (**A**), das aus dem Amid durch Deprotonieren mit Cäsiumcarbonat entsteht, mit Kupferthiophencarboxylat zu einem Cuprat-artigen Intermediat (**B**). Aus diesem kann das Enamid durch *ipso*-Substitution des vinyllischen Iodids gebildet werden.⁵²

Alternativ könnte das Kupferthiophencarboxylat in einer oxidativen Addition in die Kohlenstoff-Iod-Bindung inserieren (**A**) (Mechanismus **II**). Anschließend wird das Iodid durch das Carboxamid ersetzt (**B**) und nach reduktiver Eliminierung Kupferthiophencarboxylat zurückerhalten und das Enamid gebildet.

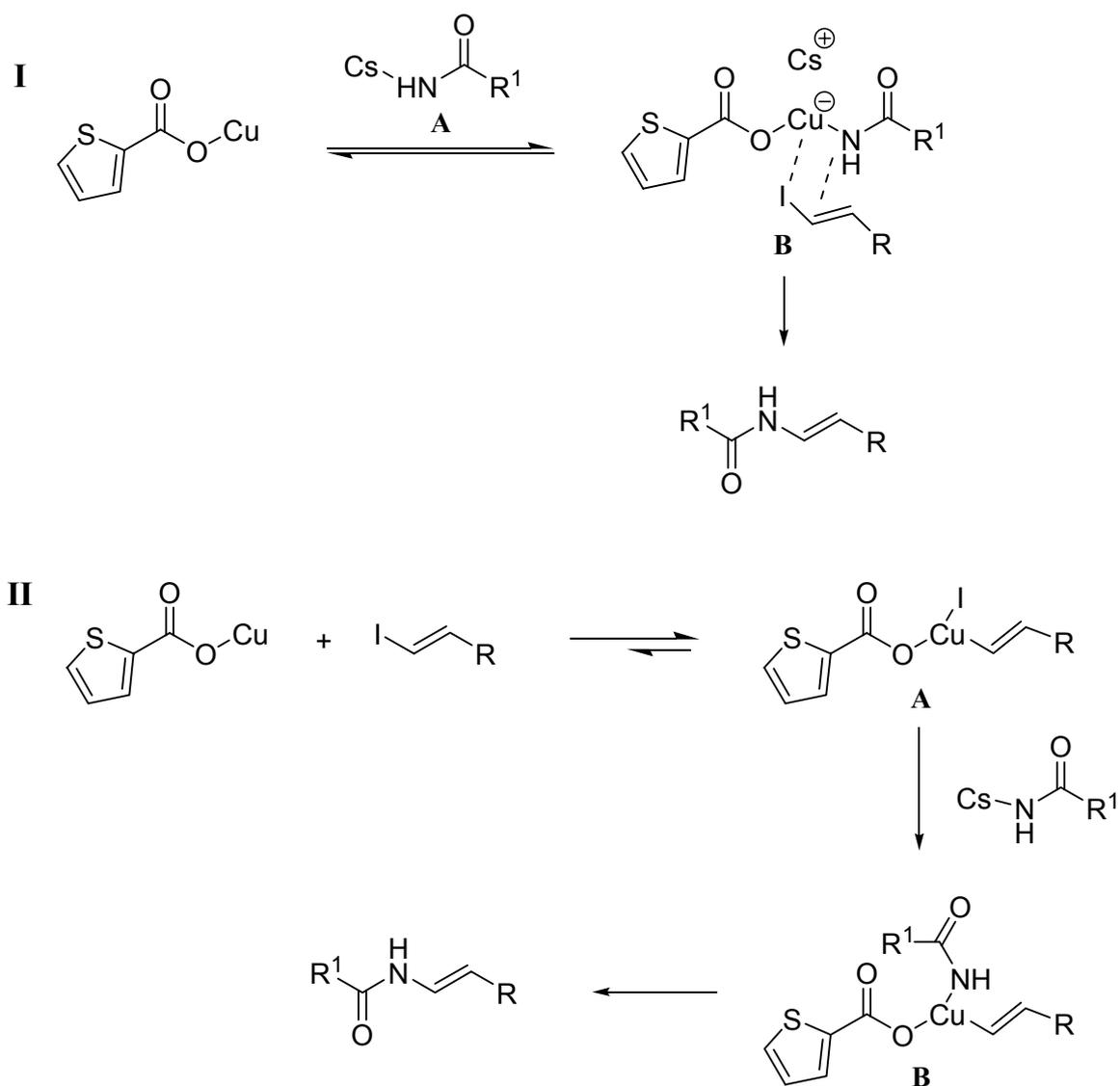


Abb. 27: Postulierte Mechanismen der kupferkatalysierten Kupplung eines Vinyljodids mit einem Amid.

1.2.6.2 Synthese von Amathamid A

Die aus den Modellstudien gewonnenen Kenntnisse über die Kreuzkupplung von Vinyliodiden mit Amiden veranlassten uns dazu, eine kurze und flexible Synthese von Amathamid A (**99**) durchzuführen.

Dieser Naturstoff wurde von Blackman *et al.* aus der Meeresalge *Amathia wilsoni* Kirkpatrick, die vor der Küste Australiens vorkommt, isoliert.⁵³ Es wird angenommen, dass dieses Alkaloid in der Alge ausgehend von Phenylalanin synthetisiert wird, das enzymatisch bromiert und mit Prolin acyliert wird.

Amathamid A lässt sich retrosynthetisch in zwei Synthone zerlegen und sollte durch Kreuzkupplung des Vinyliodids **100** mit dem Amid **101** erhalten werden (Abb. 28).

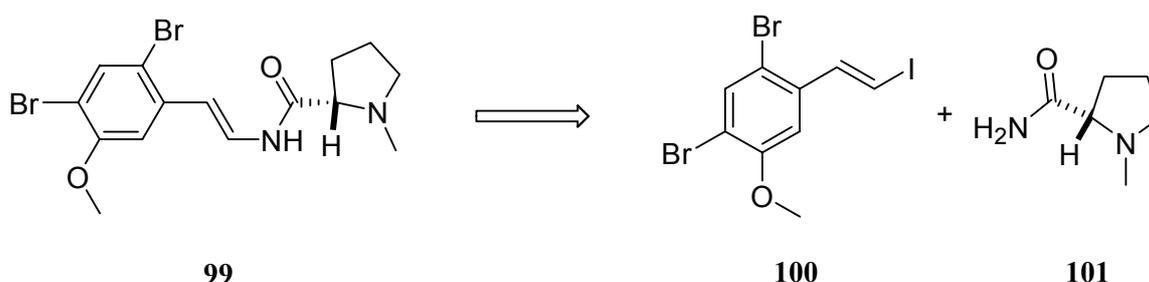


Abb. 28: Retrosynthetische Betrachtung von Amathamid A (**99**).

Durch Bromierung von 3-Hydroxybenzaldehyd (**93**) erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute den substituierten Aromaten **102** (Abb. 29). Die phenolische Gruppe wird als Methylether **103** geschützt und anschließend die Aldehyd-Funktion durch Takai-Olefinierung in das Vinyliodid **104** überführt. Durch diese Synthesesequenz lässt sich Baustein **100** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 76 % erhalten. Das *N*-methylierte Amid **101** wird durch reduktive Aminierung von (*L*)-Prolin (**104**) erhalten.⁵⁴

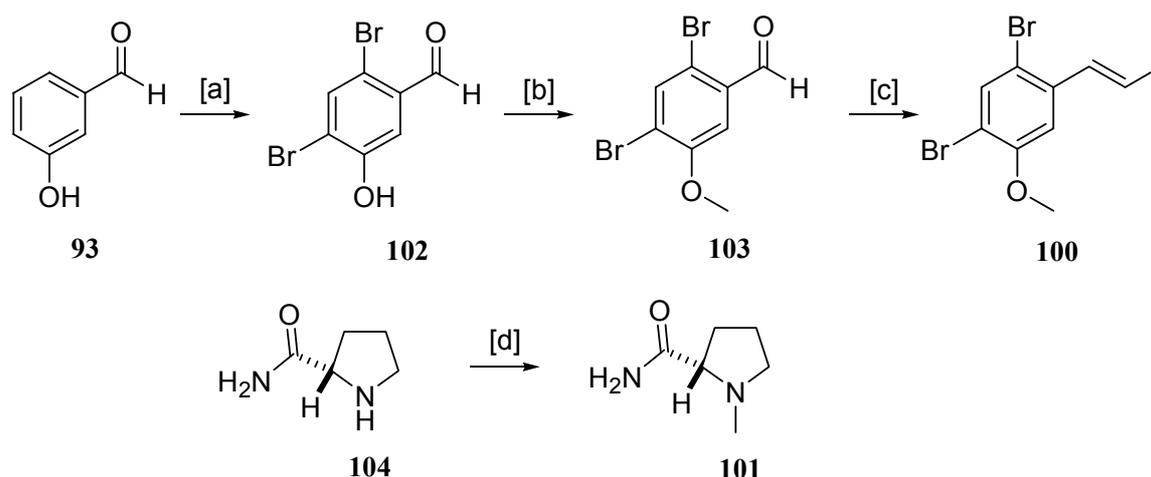


Abb. 29: Darstellung der Synthese für die Darstellung von Amathamid A (**99**). [a] Br_2 , CHCl_3 , RT, 16 h, 92 %. [b] MeI, K_2CO_3 , DMF, RT, 4 h, 95 %. [c] CHI_3 , CrCl_2 , THF/1,4-Dioxan 1:6, RT, 18 h, 87 %. [d] Paraformaldehyd, Pd/C (kat.), MeOH, H_2 (1 atm), RT, 16 h, 82 %.

Durch kupferkatalysierte Kupplung des Vinyljodids **100** mit dem Amid **101** lässt sich Amathamid A (**99**) in guter Ausbeute erhalten (Abb. 30). Interessanterweise tritt die als Konkurrenzreaktion mögliche kupferkatalysierte Substitution der Arylbromide mit dem Amid nicht auf. Diese Reaktion, die auch als Goldberg-Reaktion bezeichnet wird, wurde kürzlich von Buchwald *et al.* optimiert und unter ähnlichen Bedingungen (10 Mol-% CuI, 2 Äquiv. K_2CO_3 , 10 Mol-% *N,N'*-Dimethylethylendiamin, 1,4-Dioxan) durchgeführt.⁵⁵

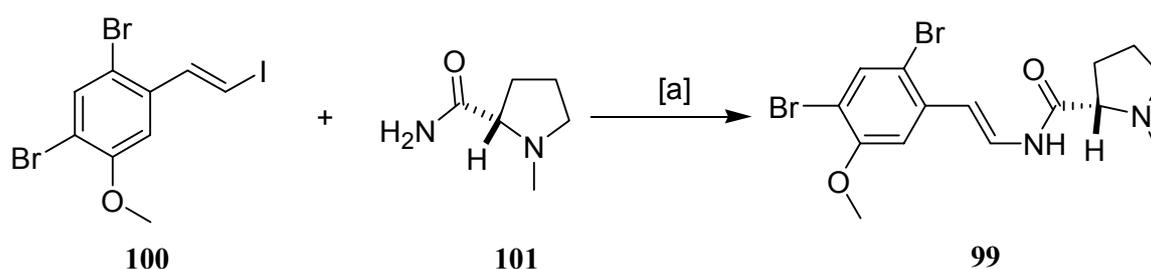


Abb. 30: Darstellung von Amathamid A (**99**). [a] Kupferthiophencarboxylat (50 Mol-%), Rb_2CO_3 (3 Äquiv.), DMA, 90 °C, 2 h, 65 %.

Somit lässt sich Amathamid A (**99**) mit einer Gesamtausbeute von 50 % in lediglich vier Stufen darstellen.

1.2.7 Abschluss der Synthese von (-)-Salicylihalamid

Da die aus den Modellstudien gewonnenen Ergebnisse darauf schließen ließen, dass ein entsprechend funktionalisiertes Vinyljodid **108** mit dem zweifach ungesättigten (*Z,Z*)-konfigurierten Amid **33** gekuppelt werden könnte, sollte das makrozyklische Grundgerüst **82a** nun in dieses Vinyljodid überführt werden. Da wir zusätzlich davon ausgehen konnten, dass die Kreuzkupplung auch freie Hydroxygruppen toleriert, sollten zuerst alle Schutzgruppenmanipulationen durchgeführt werden und als letzter Schritt der Aufbau der Enamid-Einheit erfolgen. Dadurch wäre das Risiko minimiert, die einmal gebildete labile Enamid-Einheit durch weitere Reaktionen wieder zu zerstören.

Um die geeigneten Kupplungspartner zu erhalten, wird zuerst der *p*-Methoxybenzylether durch Behandlung mit DDQ abgespalten⁵⁶ und der resultierende primäre Alkohol **105** mit dem Dess-Martin-Reagenz in guter Ausbeute zum Aldehyd **106** oxidiert (Abb. 31).⁵⁷

Dieser wird durch Verwendung der Takai-Reaktion in das Vinyljodid **107** überführt.⁵⁰ Dabei wird ein Gemisch der (*E/Z*)-Isomere im Verhältnis 9:1 erhalten. Anschließend können beide Etherschutzgruppen mit Hilfe von Bortribromid in guter Ausbeute abgespalten und so das Vinyljodid **108** erhalten werden.

Vinyljodid **108** wird mit dem Amid **33** unter Verwendung von Kupferthiophencarboxylat (**95**) (50 Mol-%) als Katalysator gekuppelt. Dabei wird eine Mischung von Salicylihalamid A (**1**) und B (**2**) im Verhältnis 2.5:1 erhalten, die durch präparative HPLC getrennt werden können. Die Kupplungsreaktion sollte normalerweise unter Retention der Konfiguration an der Enamid-Doppelbindung stattfinden. Die in diesem Fall offenbar stattfindende Isomerisierung wird wahrscheinlich durch das acide phenolische Proton begünstigt.

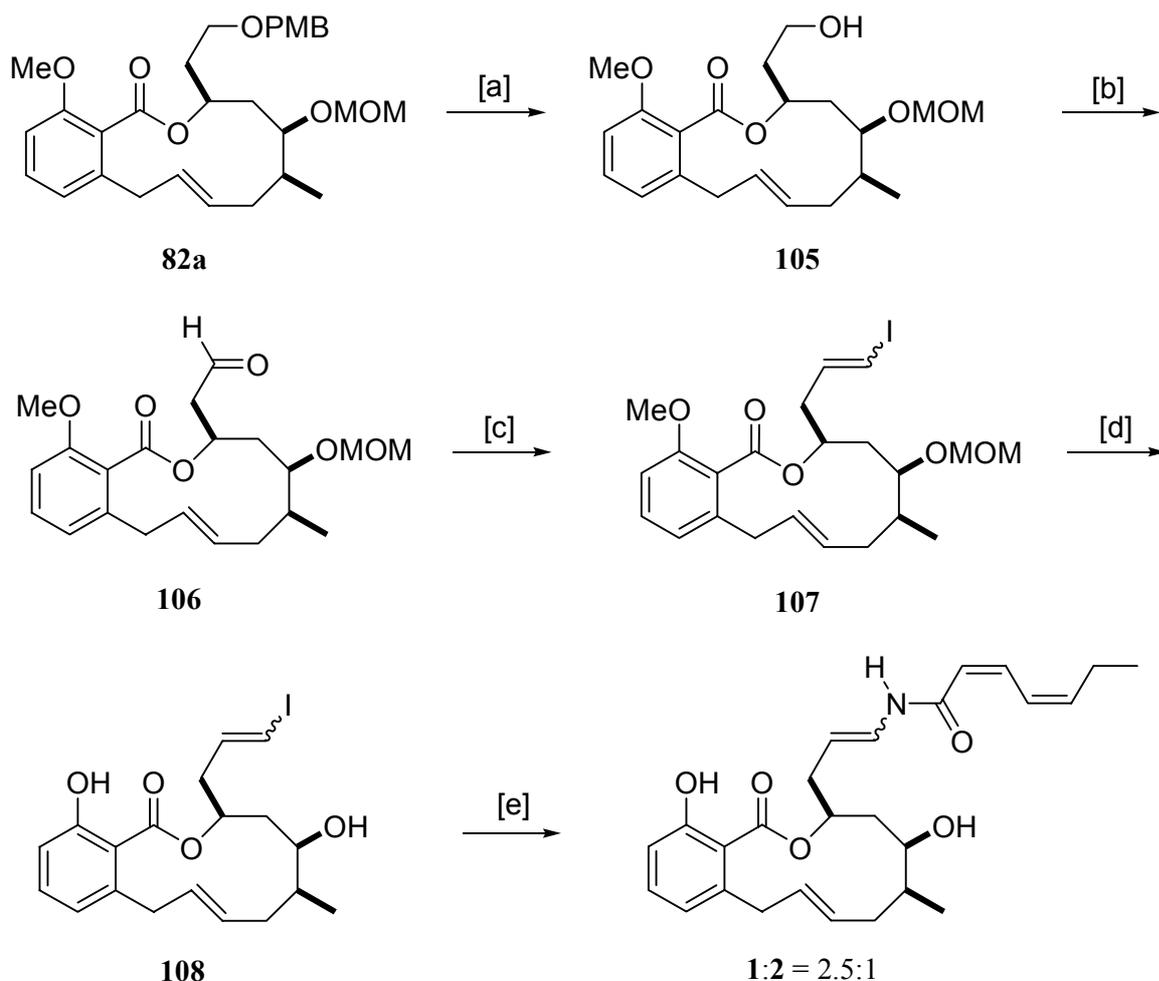


Abb. 31: Abschluss der Totalsynthese von (-)-Salicylihalamid A (**1**) und B (**2**). [a] DDQ, H₂O/CH₂Cl₂ 1:18, RT, 12 h, 94 %. [b] Dess-Martin-Reagenz, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 18 h, 87 %. [c] CHI₃, CrCl₂, THF/1,4-Dioxan 1:6, RT, 16 h, 87 % (*E*:*Z* = 9:1). [d] BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 1 h, 88 %; [e] Amid **33** (3 Äquiv.), Kupferthiophencarboxylat (**95**) (50 Mol-%), Rb₂CO₃ (3 Äquiv.), DMA, 90 °C, 2 h, 57 % (*E*:*Z* = 2.5:1).

1.3 Zusammenfassung der Totalsynthese von (-)-Salicylihalamid

Im ersten Teil der Doktorarbeit konnte ein kurzer und flexibler Zugang zum biologisch aktiven Makrolacton (-)-Salicylihalamid A (**1**) entwickelt werden (Abb.32). Ausgehend von drei leicht zugänglichen Fragmenten konnte der Naturstoff durch die Anwendung übergangsmetallkatalysierter C-C- und C-N-Bindungsknüpfungsreaktionen dargestellt werden.

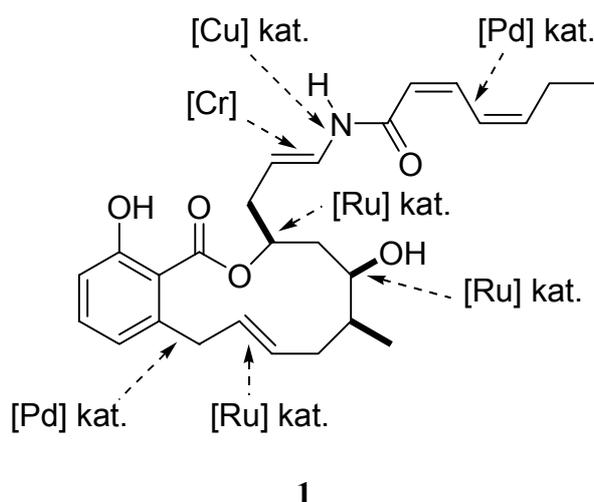


Abb. 32: Strategie zur Synthese von (-)-Salicylihalamid A (**1**).

Besondere Beachtung verdienen sowohl der Aufbau zweier Stereozentren mit Hilfe der Noyori-Reduktion als auch der Ringschluss via Metathese durch Verwendung von Ruthenium-Komplex **80**. Die labile Enamid-Doppelbindung konnte durch die Anwendung einer neuartigen kupferkatalysierten Kreuzkupplung eines Vinyljodids mit einem Amid dargestellt werden.

2 Studien zur Totalsynthese von Nakadomarin A

2.1 Einleitung

2.1.1 Nakadomarin A, ein neuartiger Vertreter der Manzamine

Nakadomarin A (**109**) wurde 1997 von Kobayashi *et al.* aus dem vor den Kerama-Inseln bei Okinawa (Japan) gesammelten Meeresschwamm *Amphimedon* sp. (SS-264) isoliert (Abb. 33).⁵⁸ Es handelt sich dabei um ein neuartiges hexazyklisches Alkaloid, das zur Familie der Manzamine gezählt werden kann.

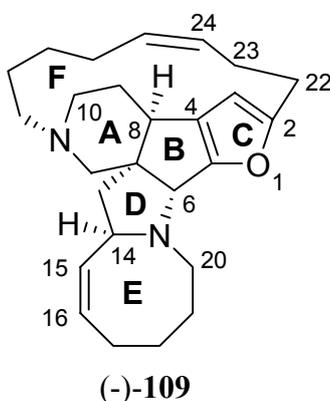


Abb. 33: (-)-Nakadomarin A (**109**).

Obwohl für pharmakologische Tests nur begrenzte Mengen des Naturstoffs zur Verfügung standen, konnte gezeigt werden, dass Nakadomarin A (**109**) über interessante pharmakologische Eigenschaften verfügt. So weist es eine Zytotoxizität gegen L 1210 murine Lymphomazellen (IC_{50} 1.3 $\mu\text{g/ml}$) und inhibierende Wirkung gegen die cyclinabhängige Kinase 4 (IC_{50} 9.9 $\mu\text{g/ml}$) auf. Darüber hinaus besitzt der Naturstoff Aktivität gegen einen Pilz (*Trichophyton mentagrophytes*, MIC 23 $\mu\text{g/ml}$) und ein Gram-positives Bakterium (*Corynebacterium xersosis*, MIC 11 $\mu\text{g/ml}$).

Für den präparativen organischen Chemiker ist Nakadomarin A vor allem aufgrund seines sehr komplexen, strukturell bisher einzigartigen hexazyklischen 8/5/5/5/15/6-Ringsystems aus Carbo- und Heterocyclen interessant. Kobayashi *et al.* konnten die Konstitution und die relative Konfiguration aller stereogenen Zentren durch intensive NMR-spektroskopische Untersuchungen aufklären.⁵⁹ Nakadomarin A (**109**) ist biosynthetisch verwandt mit den

manzaminen Alkaloiden und besitzt wie diese als Substruktur einen Piperidinring mit einer C8-Alkylkette am N-Atom und eine Azabicyclo[6.3.0]undecan-System.⁶⁰

Die Familie der Manzamine besteht aus strukturell komplexen Alkaloiden, die aus haploscleriden Meeresschwämmen der Arten *Haliclona*, *Xestospongia*, *Amphimedon* und *Reniera* isoliert wurden. Sie verfügen alle über ein β -Carbolin-System und ein oder zwei zusätzliche Stickstoffatome. Das 1986 als erster Vertreter dieser Familie isolierte Manzamin A (**110**) fungiert dabei als Namensgeber (Abb. 34).⁶¹ Es besitzt neben dem heterozyklischen β -Carbolin-System ein bis dahin einzigartiges pentazyklisches Gerüst aus einem 8- und einem 13-Ring an einem Pyrrolo[2,3-*i*]isochinolingrundkörper. Manzamin A verfügt über eine hohe cytotoxische und antitumorische Aktivität. Kurz nach der Entdeckung von Manzamin A konnten zwei weitere strukturell verwandte Alkaloide aus *Haliclona* isoliert werden, Manzamin B (**111**) und C (**112**).⁶²

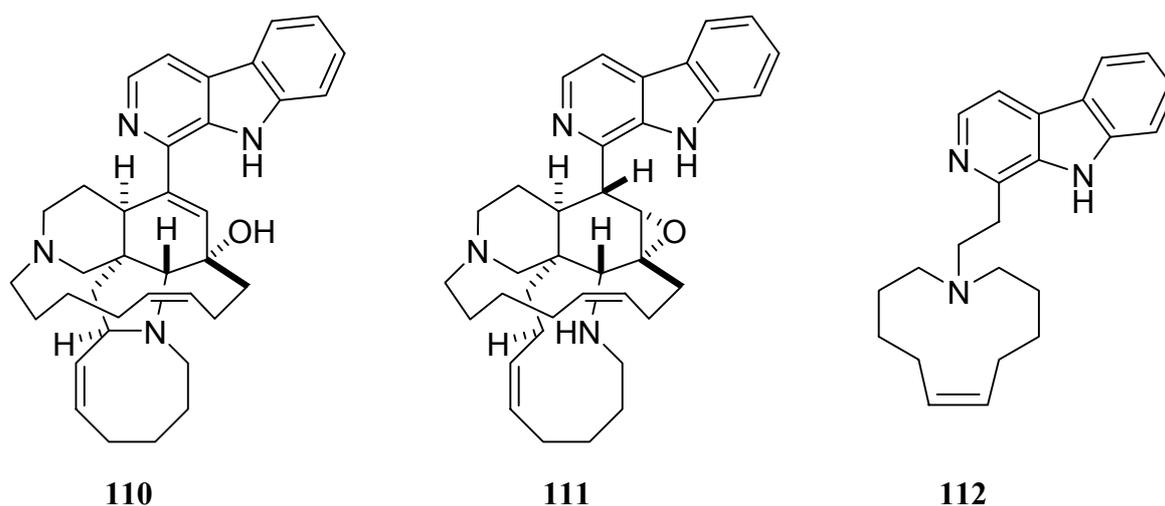


Abb. 34: Manzamine A (**110**), B (**111**) und C (**112**).

Mittlerweile konnte eine Vielzahl manzaminer Alkaloide mit einem breit gefächerten Spektrum an biologischen Eigenschaften isoliert werden.⁶³ Von Baldwin *et al.* wurde durch umfangreiche Studien eine Hypothese zur Biosynthese der Manzamine erarbeitet, die die Verwandtschaft aller dieser Verbindungen belegt.⁶⁴ Er schlägt vor, dass alle manzaminen Alkaloide durch die Kondensation eines ungesättigten C10-Dialdehyd, Ammoniak, Propenal und Tryptophan entstehen. Von Kobayashi *et al.* wird vorgeschlagen, dass ein Vorläufer des Manzamin A, das Ircinal A (**113**), ebenfalls eine wichtige Rolle in der Biosynthese von Nakadomarin A spielt (Abb. 35).

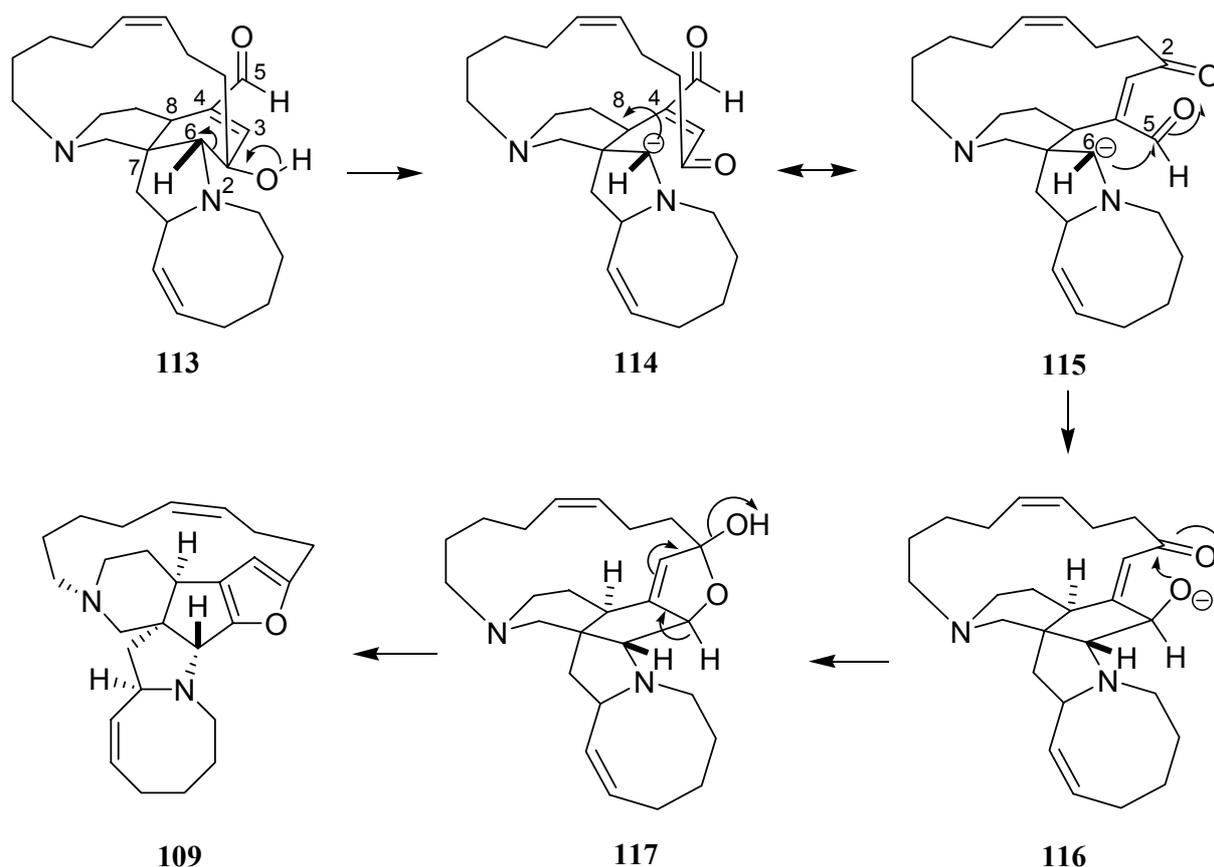


Abb. 35: Vorschlag zur Biosynthese von Nakadomarin A (**109**).

Er geht davon aus, dass die C2-C6-Bindung im Ircinal durch Angriff einer Base gespalten werden kann. Anschließende Rotation um die C4-C8-Bindung des Moleküls **114** führt zum Intermediat **115**, in dem das entstandene Carbanion an C6 den Aldehydkohlenstoff C5 angreifen kann, so dass das Alkoholation **116** entsteht. Durch den Angriff des negativ geladenen Sauerstoffs am Carbonylkohlenstoff C2 wird das Halbacetal **117** gebildet, das nach Dehydratisierung zum Furan aromatisiert und somit Nakadomarin A (**109**) liefert.

2.1.2 Literaturbekannte Studien zur Darstellung der Manzamine

Aufgrund der komplexen Struktur und ihrer bemerkenswerten Eigenschaften wurden die manzamin Alkaloide rasch Zielstrukturen für eine große Zahl präparativer organischer Chemiker.⁶⁵ Der strukturell einfachste Vertreter der Manzamine, das Manzamin C (**112**), wurde bereits 1991 von Nakagawa *et al.* erfolgreich dargestellt.⁶⁶ Eine erfolgreiche Totalsynthese des komplexen Manzamin A (**110**) gelang hingegen erst 1998, zwölf Jahre nach dessen Isolierung, in der Arbeitsgruppe von Winkler.⁶⁷ Kurz darauf folgte eine zweite formale

Totalsynthese durch Martin *et al.*⁶⁸ Es ist bemerkenswert, dass das gemeinsame Ziel nahezu aller Studien zur Synthese der Manzamine die Entwicklung eines effizienten Zugangs zum trizyklischen ABC-Ringsystem ist. Dadurch werden gleich zur Beginn der Synthese alle Stereozentren des Moleküls aufgebaut. Die von Martin *et al.* entwickelte Synthese basiert ebenfalls auf dieser Strategie (Abb. 36).

Dazu wird (*R*)-Pyroglutaminol (**118**) geschützt und das entstandene Amid **119** mit Benzylchloroformiat acyliert. Nach reduktiver Spaltung des Benzylesters und Reduktion des Amids mit anschließender Eliminierung wird die Säure **120** erhalten. Das aus **120** *in situ* gebildete Säurechlorid wird mit dem Amin **121** gekuppelt. Verbindung **122** kann in einer Diels-Alder-Reaktion zyklisiert werden, dabei entsteht der ABC-Grundkörper von Manzamin A **123** als einziges Produkt. Die Autoren gehen davon aus, dass das Stereozentrum am Pyroglutaminol-Ring die Stereochemie der Diels-Alder-Reaktion kontrolliert.

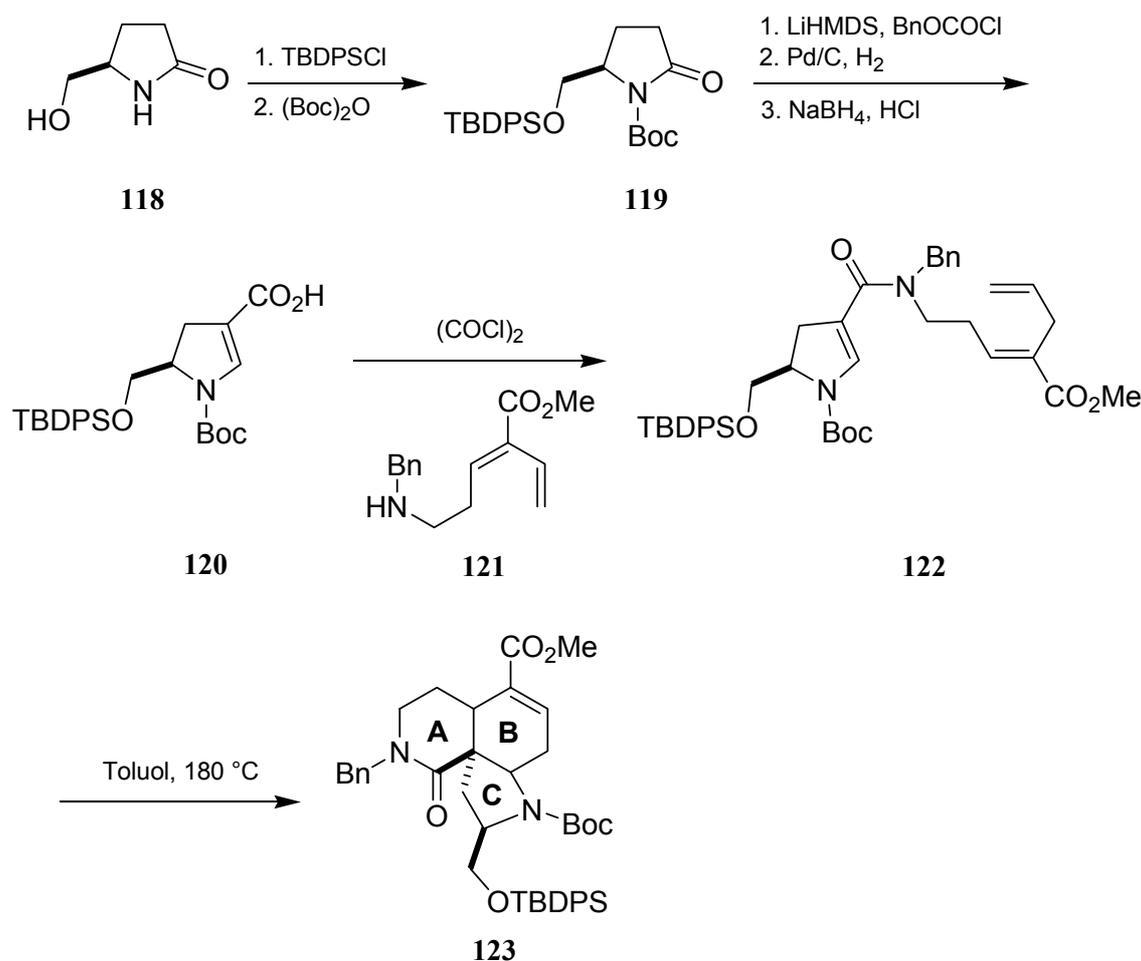


Abb. 36: Darstellung des trizyklischen ABC-Systems **123** nach Martin *et al.*⁶⁸

Ähnlich wie in der Synthese von Martin *et al.* werden in den meisten Studien zur Darstellung von Manzamin A intra- oder intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen bzw. andere perizyklische Reaktionen verwendet.

Während bisher eine Vielzahl von Arbeiten zur Synthese der Manzamine veröffentlicht wurden, ist die Zahl der Publikationen, die sich mit der Darstellung von Nakadomarin A beschäftigen, noch sehr gering. Bisher wurde von einer Arbeitsgruppe ein Zugang zum trizyklischen ABD-Grundkörper entwickelt. Die erste Totalsynthese von Nakadomarin A wurde kurz vor Fertigstellung dieser Arbeit veröffentlicht.⁶⁹

Der Arbeitsgruppe von Magnus⁷⁰ gelang ein stereoselektiver Zugang zum trizyklischen ABD-Grundkörper **124** durch die Anwendung der Pauson-Khand-Reaktion auf ein entsprechend funktionalisiertes Vorläufermolekül (Abb. 37). Dazu wird das Boc-geschützte Lactam **125** durch die Behandlung mit LiHMDS und Methylchloroformiat in den Ester **126** überführt. Nach Reduktion mit DiBAL-H und Dehydratisierung mit Camphersulfonsäure wird der Aldehyd **127** erhalten. Durch reduktive Aminierung und anschließende Schützung des entstandenenamins wird das Ausgangsmaterial **128** für die Pauson-Khand-Reaktion erhalten. Diese Reaktion führte unter Verwendung von $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ und *n*-BuSMe in 1,2-Dichlorethan in guten Ausbeuten zum ABD-Grundkörper **124**.

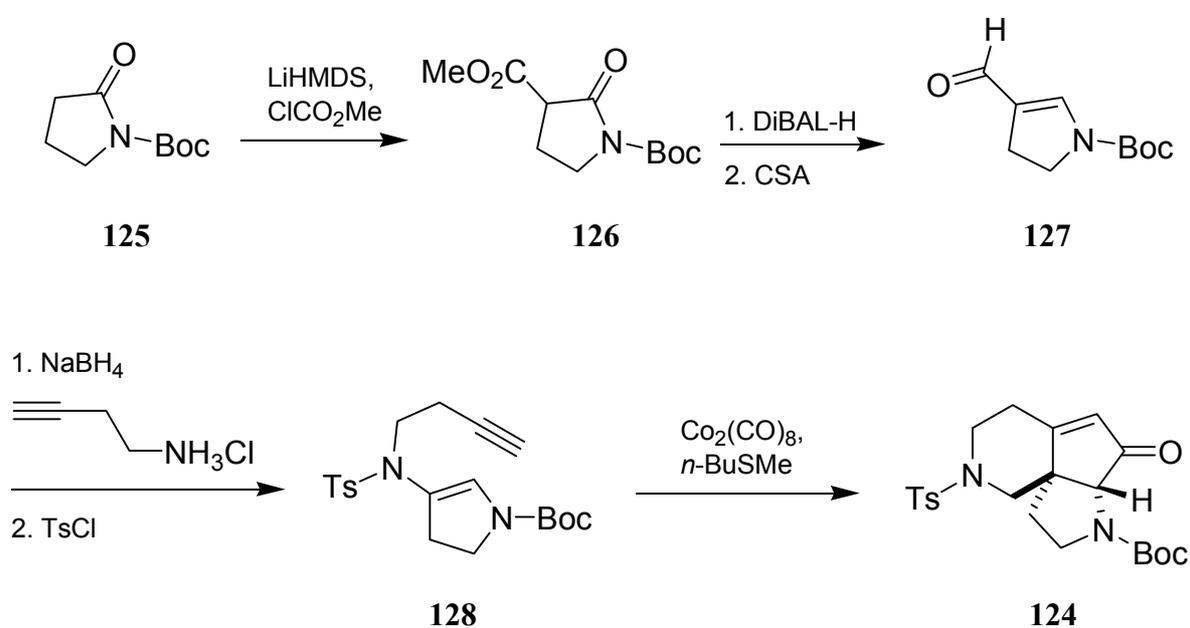


Abb. 37: Darstellung des ABD-Ringsystems **124** von Nakadomarin A nach Magnus *et al.*⁷⁰

Die Arbeitsgruppe von Nishida⁷¹ veröffentlichte zuerst einen Zugang zum tetrazyklischen ABCD-Grundkörper. Sie berichtete während des Anfertigens dieser Arbeit auch über die erste Totalsynthese von Nakadomarin⁶⁹ und konnte dadurch ebenfalls die absolute Konfiguration des Naturstoffs aufklären. Dabei zeigte sich, dass die bisherige Zuordnung basierend auf der Annahme der biosynthetischen Verwandtschaft mit Ircinal A richtig ist. Allerdings stellten Nishida *et al.* das Enantiomer des natürlich vorkommenden Nakadomarin A dar. Dazu wird Methyl-4-oxo-3-piperidincarboxylat (**129**) zuerst mit Benzylsulfonylchlorid versetzt, mit Allylbromid alkyliert und das entstandene Keton als Acetal geschützt (Abb. 38). Nach Verseifung des Methylrests und Racematspaltung wird die enantiomerenreine Säure **130** erhalten. Diese wird mit Benzylamin versetzt, die Doppelbindung in **130** wird oxidativ gespalten und der resultierende Aldehyd durch Wittig-Olefinierung in den Ester **131** überführt. Der Ester **131** reagierte in einer intramolekularen Michael-Addition zum Spirolactam. Nach Reduktion mit Lithiumborhydrid, Entfernen der Schutzgruppe am Keton und Schützen des primären Alkohol als THP-Acetal wird Verbindung **132** erhalten, die sich leicht in das Enol-Triflat **133** überführen lässt.

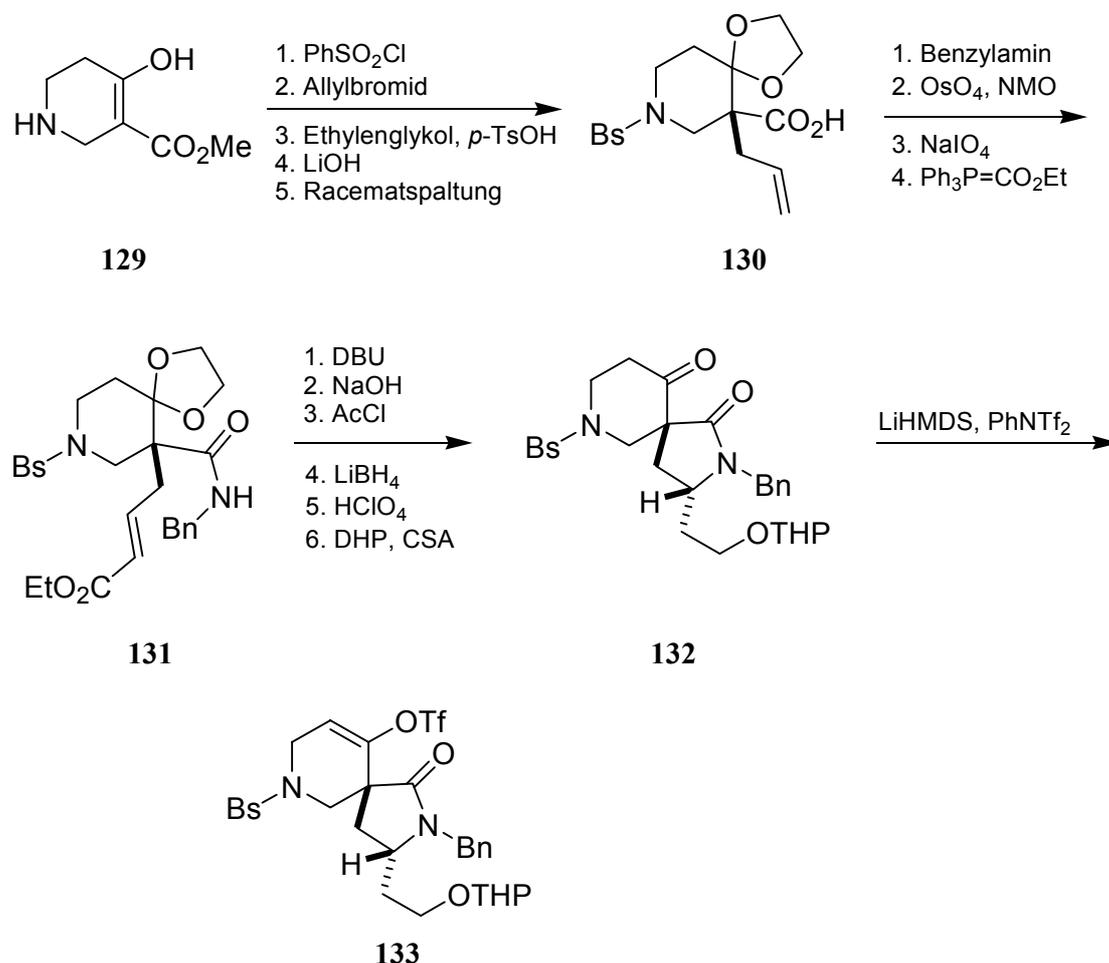


Abb. 38: Darstellung des AD-Ringsystems von Nakadomarin A **133** nach Nishida *et al.*^{69,71}

Nach Kupplung des Enol-Triflat **133** mit der Boronsäure **134**, Hydrierung der Doppelbindung und einigen Schutzgruppenmanipulationen wird das komplexe Spirolactam **135** erhalten (Abb. 39). Das Boc-geschützte Imid und das Carbonat in **135** werden gleichzeitig mit DiBAL-H zum Halbaminol bzw. Alkohol reduziert und die freien Hydroxygruppen acetyliert. Wenn **136** mit *p*-Toluolsulfonsäure behandelt wird, verläuft die Zyklisierung zum tetrazyklischen Grundkörper regioselektiv am C2-Kohlenstoff des Furans. Dabei wird gleichzeitig das THP-Acetal gespalten und somit Verbindung **137** erhalten. Nach Umwandlung der freien Hydroxygruppe in ein Alken durch Verwendung eines Selenreagenzes, Spaltung der Boc-Gruppe und Acylieren des Amids mit Hexensäure wird Dien **138** erhalten. Dieses wird einer Ringschlussmetathese unterworfen, die Acetatgruppe abgespalten und der resultierende Alkohol nach Oxidation in ein Alken überführt. Die anschließende Abspaltung der Benzylsulfonylschutzgruppe und erneute Acylierung mit Hexensäure ergeben das Dien **139**. Nach Anwendung der Ringschlussmetathese wurde der 15-gliedrige Ring als eine Mischung der (*E/Z*)-Isomere im Verhältnis 3:2 erhalten. Das Bislactam mit der (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung wird abschließend zum Enantiomer des gewünschten Naturstoffs (+)-Nakadomarin A ((+)-**109**) reduziert.

Einen anderen Zugang wählten dagegen Fürstner *et al.* in ihren Modellstudien zur Totalsynthese von Nakadomarin A.⁷² Sie konnten zeigen, dass sich der E- und F-Ring durch Anwendung der Ringschlussalken- (RCM) bzw. Ringschlussalkinmetathese (RCAM) aufbauen lassen.

Der fünfzehngliedrige F-Ring wird ausgehend von Sulfoniumsalz **140** dargestellt (Abb. 40). Nach Deprotonieren von **140** mit *tert.*-BuLi und Abfangen des entstandenen Schwefelylids mit 4-Hexinal wird das Vinylepoxid **141** erhalten. Anschließend wird **141** mit Methylphenylsulfonylacetat (**142**) in der Anwesenheit katalytischer Mengen Palladium(0) geöffnet und als THP-Acetal geschützt. Die Silylschutzgruppe in **143** wird entfernt und das entstehende Lacton mit 1-Amino-5-heptin geöffnet. Verbindung **144** lässt sich durch Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd und säurekatalysierte Spaltung des THP-Acetals in das Furan **145** überführen. Durch Anwendung der Ringschlussalkinmetathese lässt sich der Makrozyklus schließen. Die anschließende Lindlar-Reduktion führt zur (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung des 15-gliedrigen Ringes in Verbindung **146**.

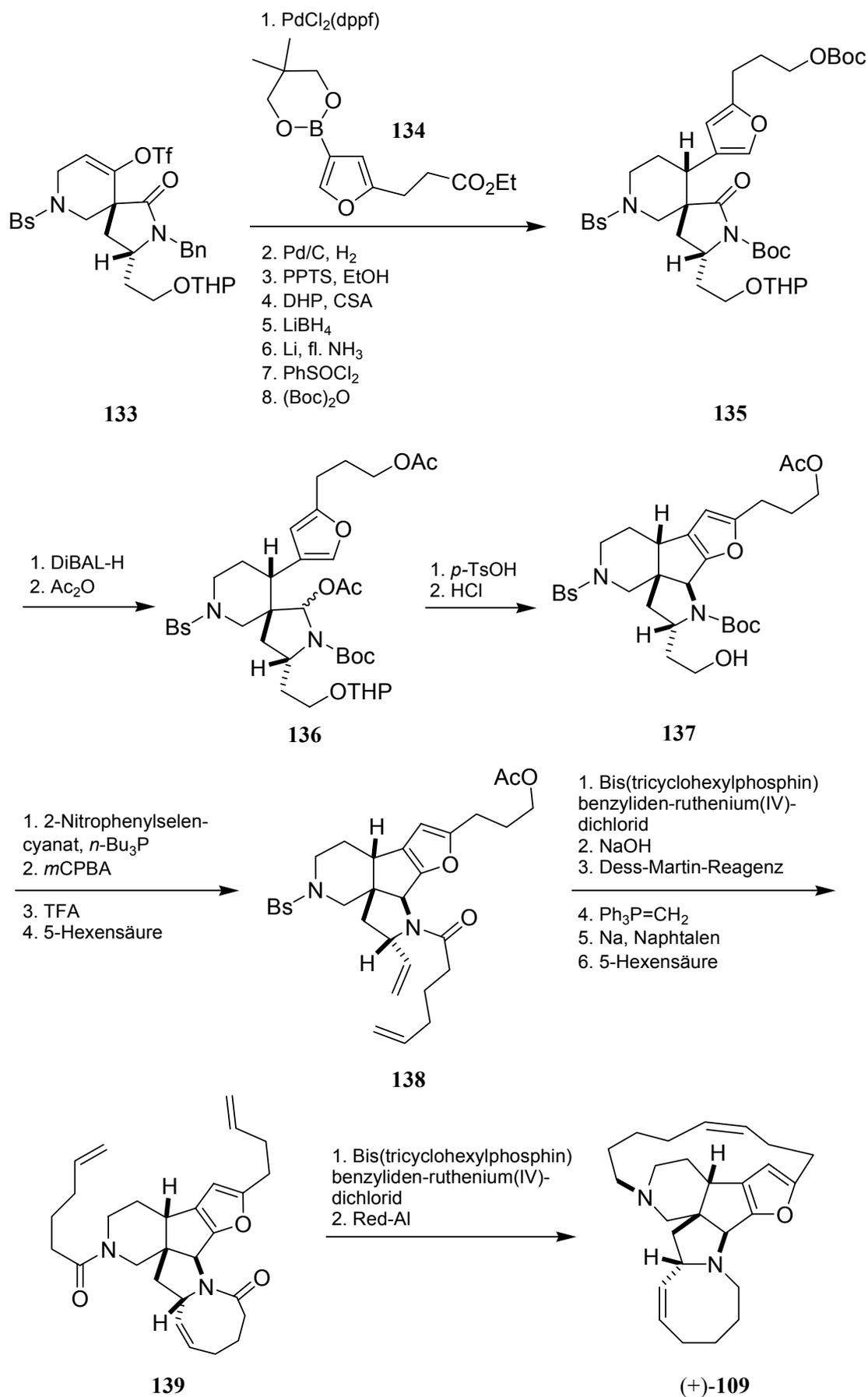


Abb. 39: Abschluss der Totalsynthese von (+)-Nakadomarin A ((+)-109) nach Nishida *et al.*⁶⁹

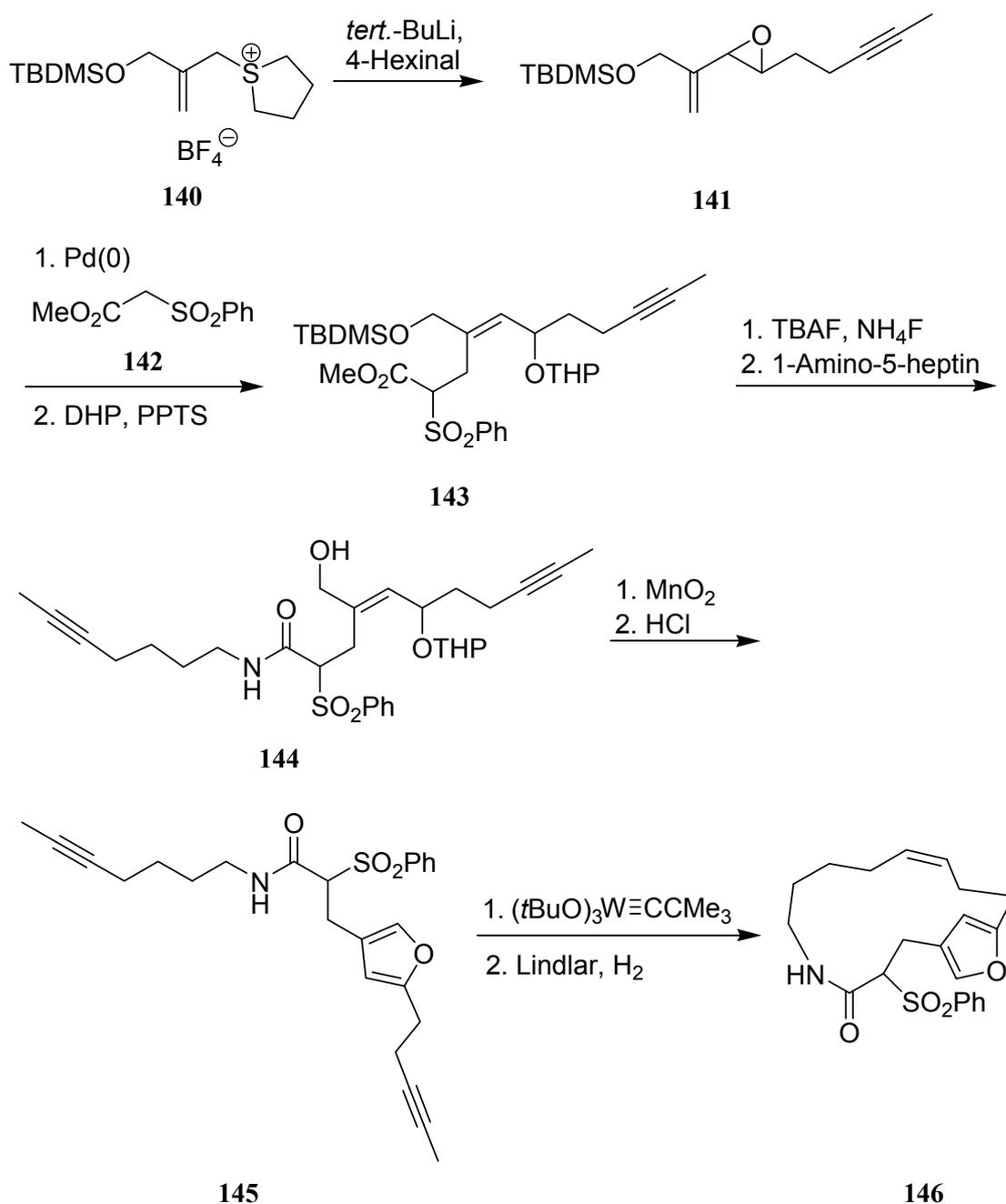


Abb. 40: Modellstudien zum Aufbau des makrozyklischen F-Rings von Nakadomarin A **146** nach Fürstner *et al.*⁷²

Der E-Ring in Nakadomarin A lässt sich nach Fürstner *et al.* einfach durch Ringschlussalkenmetathese des Dien **147** darstellen (Abb. 41). Die Reaktion führt in diesem Fall ausschließlich zur (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung im achtegliedrigen Ring von Verbindung **148**.

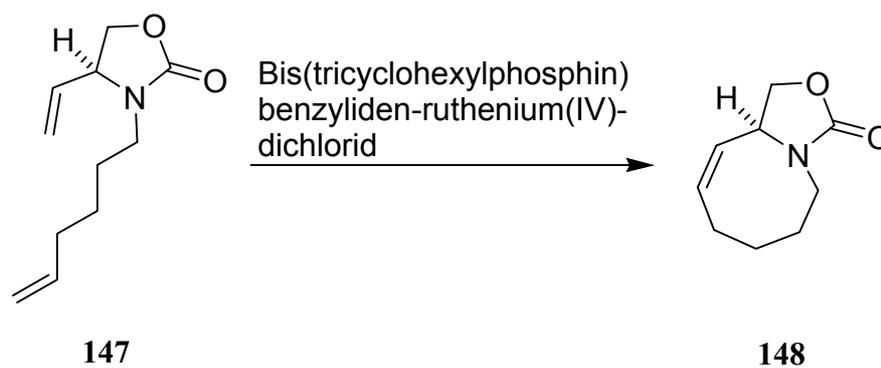


Abb. 41: Modellstudien zum Aufbau des achtgliedrigen E-Rings von Nakadomarin A **148** nach Fürstner *et al.*⁷²

2.2.2 Ergebnisse und Diskussion

2.2.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu Nakadomarin A ist aufgrund dessen viel versprechender biologischer Aktivität und seinen interessanten strukturellen Eigenschaften ein attraktives und herausforderndes Forschungsprojekt. Unter anderem besitzt Nakadomarin A ein hexa- anstatt eines pentazyklischen Grundgerüsts, einen fünf- anstatt eines sechsgliedrigen B-Ringes und einen 15- anstatt eines 13-gliedrigen makrozyklischen Ring sowie zusätzlich eine Furaneinheit.

Ähnlich wie in den meisten literaturbekanntesten Studien zur Darstellung des verwandten Alkaloids Manzamin A, erscheint es sinnvoll bei einer Planung der Totalsynthese von Nakadomarin A, zunächst den ABCD-Grundkörper mit allen vorhandenen Stereozentren und erst gegen Ende der Synthese den achtgliedrigen E-Ring und den makrozyklischen F-Ring aufzubauen. Bei der Entwicklung eines Zugangs zum Kernfragment von Nakadomarin A ist insbesondere die stereoselektive Darstellung des quaternären Kohlenstoffatoms C7 eine große Herausforderung. In diesem Zusammenhang ist eine von Brands *et al.* veröffentlichte Modellstudie zur Synthese von Manzamin A von Interesse (Abb. 42).⁷³ In dieser Publikation wird eine intramolekulare Michael-Reaktion beschrieben, bei der durch das Stereozentrum der Pyroglutamin-Einheit im Bisamid **149** die stereoselektive Bildung des quaternären Zentrums im spirozyklischen Produkt **150** kontrolliert wird. Anschließend erfolgt die katalytische Hydrierung des (*E*)- α,β -, (*Z*)- α,β - und β,γ -ungesättigten Methylester mit Palladium auf Kohle ebenfalls stereoselektiv, so dass der Spirozyklus **151** als einziges Produkt in 85 % Gesamtausbeute gebildet wird.

Diese von Brands *et al.* entwickelte Strategie wurde in modifizierter Form auch für einen ersten Zugang zum AD-Ringsystem von Nakadomarin A genutzt, der in unserem Arbeitskreis von Dr. O. Guth durchgeführt wurde.⁷⁴ Die im Anschluss vorgestellten Ergebnisse bauen auf den in diesen Modellstudien gewonnenen Erkenntnissen auf.

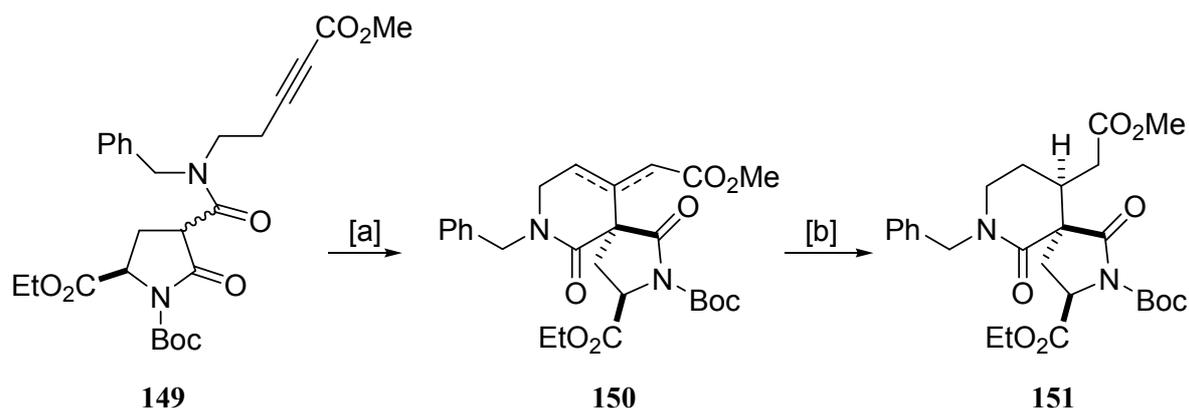


Abb. 42: Darstellung des AC-Segmentes von Manzamin A **151** nach Brands *et al.* [a] $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, MeCN, Δ . [b] Pd/C, MeOH, H_2 (1 atm).

Für den Aufbau des C- und D-Ringes von Nakadomarin A erscheint, die Zyklisierung eines Furans an ein *N*-Acyliminiumion sinnvoll (Abb. 43). Zu diesem Zweck ist es notwendig einen geeignet funktionalisierten Aldehyd mit einem Esterenolat, das sich vom AB-Ring ableitet, regioselektiv am C4-Kohlenstoffatom zu kondensieren. Durch anschließende Manipulation der Oxidationsstufen und Dehydratisierung soll das Furan aufgebaut werden, das dann aufgrund der Konfiguration des AD-Ring ein *N*-Acyliminiumion nur von der Oberseite angreifen kann.

Beim Aufbau des Hexahydroazocinringes E und des makrozyklischen F-Ringes mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung sollen die in den Modellstudien in unserem Arbeitskreis erfolgreich erprobten Ringschlussmetathesereaktionen Anwendung finden. Dabei soll der achtgliedrige E-Ring durch Anwendung der Ringschlussalkenmetathese (RCM) geschlossen werden. In diesem Fall konnte gezeigt werden, dass ausschließlich die (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung gebildet wird.

Dagegen entsteht bei der Anwendung der Ringschlussalkenmetathese (RCM) zur Darstellung des 15-gliedrigen Makrozyklus ein Gemisch der (*E/Z*)-Isomere, so dass sich in diesem Fall die Anwendung der Ringschlussalkinmetathese (RCAM) anbietet. Nach anschließender Lindlar-Hydrierung sollte ein stereoselektiver Zugang zur (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung möglich sein.⁷⁵ Um die sterische Hinderung bei der Bildung des makrozyklischen Alkins zu verringern, ist es sinnvoll, die Ringschlussalkinmetathese am Schluss der Synthese durchzuführen.

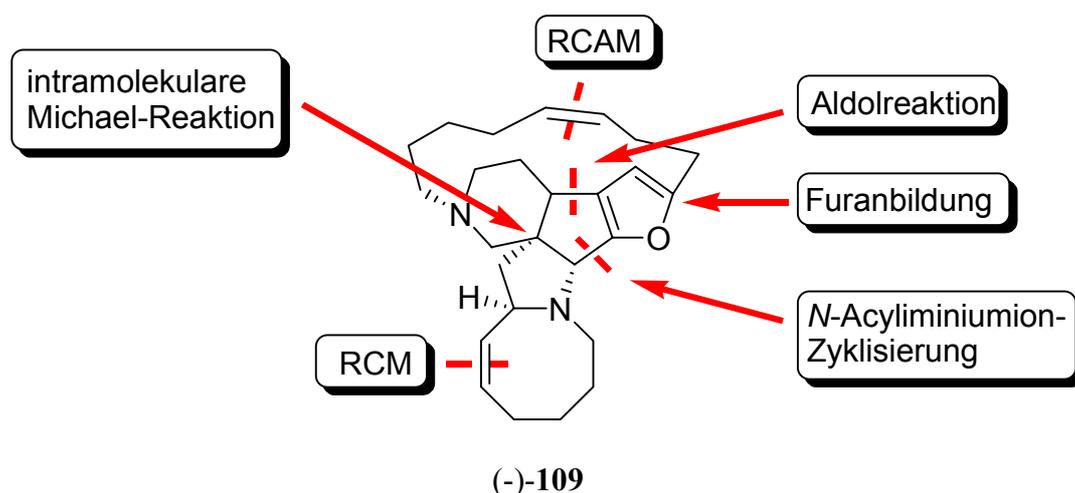


Abb. 43: Überblick über die retrosynthetische Analyse von Nakadomarin A ((-)-109).

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen gingen wir von der in Abb. 44 gezeigten retrosynthetischen Analyse des Moleküls aus. Nakadomarin A (**109**) lässt sich zunächst auf die Verbindung **152** zurückführen. Ausgehend von diesem Diin sollte der makrozyklische F-Ring mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung durch RCAM und Lindlar-Hydrierung darstellbar sein. Für die abschließende Reduktion der beiden Amide zum entsprechenden Amin stehen mehrere Reduktionsmittel zur Verfügung. Der E-Ring in der pentazyklischen Verbindung **152** sollte durch RCM des Dien **153** dargestellt werden. Durch Entfernen der Schutzgruppe R^2 in **153** und Einführung einer Kohlenstoffkette mit einer Dreifachbindung ließe sich **152** erhalten. Die beiden Alkengruppen in **153** sollten zum einem durch Entfernung der Schutzgruppe R^4 am Amid und anschließende Acetylierung und zum anderen durch Homologisierung eines Esters zum Alken über eine Sequenz aus Reduktion und Methylenierung darstellbar sein.

Es war vorgesehen, den tetrazyklischen ABCD-Grundkörper **154** durch Überführung des Esters **155** in ein Hydroxylacton und anschließende Eliminierung zum Furan zu erhalten. Durch Reduktion des Amids zum Halbaminallium ließe sich ein *N*-Acyliminiumion generieren, das durch intramolekulare elektrophile Substitution mit dem 2,4-disubstituierten Furan, den D-Ring schließen ließe. Die Verbindung **155** soll durch eine Aldolreaktion zwischen dem Ester **156** und dem Aldehyd **157** erhalten werden. Durch die geeignete Wahl der Reste R^1 und R^3 an den beiden Estergruppen sollte es möglich sein, die Reaktion regioselektiv am C4-Kohlenstoff durchzuführen.

Die spirozyklische Verbindung **156** soll in Analogie zu der von Brands entwickelten intramolekularen Michael-Reaktion erhalten werden. Dazu soll das Bisamid **158** dargestellt

werden, das sich wiederum auf ein Derivat der Pyroglutaminsäure **159** und ein geschütztes Amin **160** zurückführen lässt.

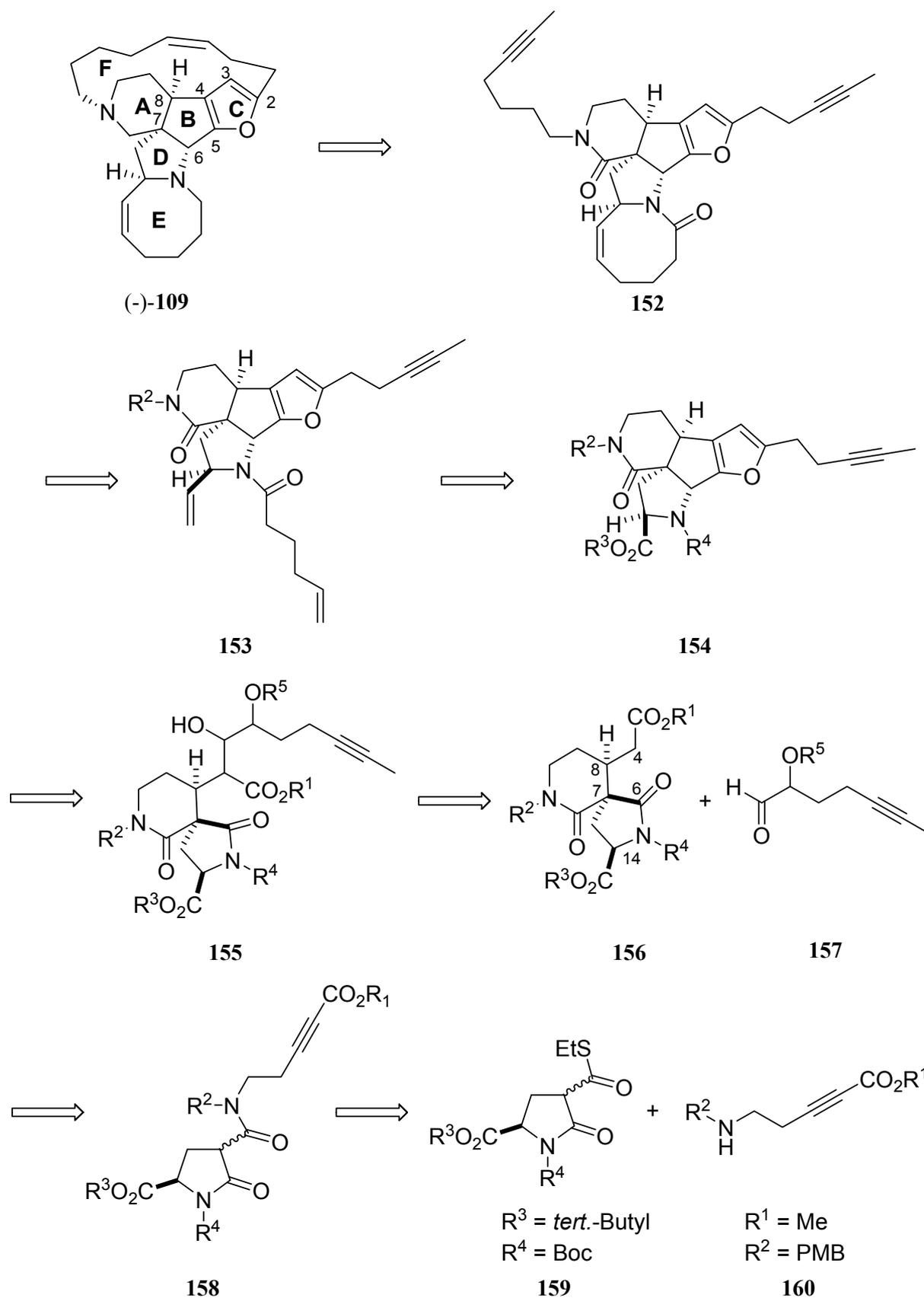


Abb. 44: Retrosynthetische Analyse von Nakadomarin A ((-)-109).

Eine wichtige Rolle in diesem Retrosyntheschema nimmt die Wahl der geeigneten Reste R^1 bis R^4 ein. Dabei ist zu berücksichtigen, dass R^1 und R^3 so zu wählen sind, dass die Aldoreaktion selektiv am C4-Kohlenstoff und keine Racemisierung durch Deprotonierung und Reprotonierung an C14 erfolgt. Dies sollte mit $R^1 = \text{Me}$ und $R^3 = \text{tert.-Butyl}$ gelingen. Außerdem gilt es, durch geeignete Wahl der Amidschutzgruppen R^2 und R^4 sicherzustellen, dass die Entschützung der Amidfunktionalität am fünfgliedrigen Ring im ABCD-Grundkörper **154** in Gegenwart der geschützten Amidgruppe im Ring A durchführbar ist. Darüber hinaus müssen beiden Schutzgruppen unter den Bedingungen der Hydrierung bei der Darstellung von Bicyklus **156** stabil sein. In Anlehnung an die von Brands *et al.* verwendeten Schutzgruppen scheinen $R^2 = p\text{-Methoxybenzyl (PMB)}$ und $R^4 = \text{Boc}$ diesen Kriterien zu genügen.

2.2.2 Synthese des spirozyklischen AD-Ringsystems

Die Darstellung der spirozyklischen Verbindung **156**, in der bereits drei der vier Stereozentren von Nakadomarin A (**109**) vorhanden sind, geht von kommerziell erhältlicher (*R*)-Pyroglutaminsäure (**161**) aus (Abb. 45).⁷⁶ In der Literatur wird der 5-Oxo-pyrrolidin-2-(*R*)-carboxy-*tert.*-butylester (**162**) meist durch Umesterung von *tert.*-Butylacetat mit (*R*)-Pyroglutaminsäure in Anwesenheit einer Brönstedt-Säure dargestellt. Allerdings finden sich in allen Publikationen sehr unterschiedliche Ausbeuten für diese Transformation.⁷⁷ In unserem Fall lässt sich **161** am besten in **162** überführen, wenn eine 70%-ige Lösung von Perchlorsäure zu einer Suspension der Pyroglutaminsäure in *tert.*-Butylacetat gegeben wird. Anschließend lässt sich das Amid durch Verwendung von Pyrokohlensäure-di-*tert.*-butylester, Triethylamin und Dimethylaminopyridin in guten Ausbeuten als Imid **163** schützen.⁷⁸

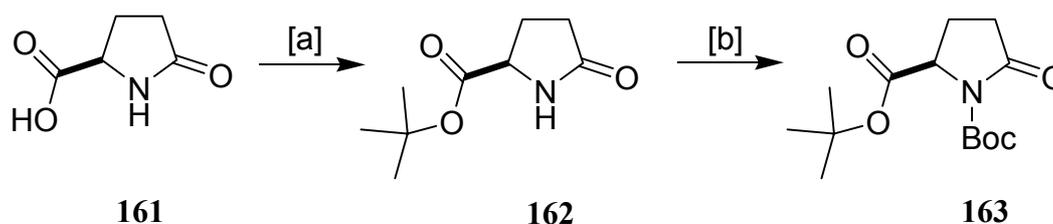


Abb. 45: Darstellung von Pyroglutaminsäurederivat **163**. [a] HClO_4 (70 % in Wasser), *tert.*-Butylacetat, RT, 20 h, 20 – 34 %. [b] Boc_2O , NEt_3 , DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 90 %.

Da es eine Vielzahl von Literaturbeispielen für die regioselektive Enolisierung von Pyroglutaminsäurederivaten unter Erhalt der Konfiguration am stereogenen Zentrum gibt,⁷⁹ sollte sich aus Substrat **163** leicht das für die Michael-Reaktion benötigte Bisamid **158** durch Acylierung des Amidnolats mit dem entsprechenden Carbamoylchlorid darstellen lassen. Da Brands *et al.* bereits beschreiben,⁷³ dass ihre Testversuche zur Synthese des Michael-Substrats **158** durch Acylierung der entsprechenden Pyroglutamats mit Diethylcarbamoylchlorid nicht zum Erfolg führen, bietet sich ein von Ley entwickeltes zweistufiges Verfahren zur Darstellung von β -Ketoamiden an.⁸⁰ Dabei wird zunächst das Lithiumenolat des Pyroglutamats mit kommerziell erhältlichem Chlorthioameisensäureethylester abgefangen und der so gebildete Thioester mit dem entsprechenden sekundären Amin zum Produkt **158** umgesetzt. Aus diesem Grund wurde auch Pyroglutamat **163** zuerst in den Thioester **159** überführt (Abb. 46). Dazu wird aus Substrat **163** zunächst bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit zwei Äquivalenten LiHMDS in THF innerhalb von 60 Minuten ein Lithiumenolat gebildet, das mit Chlorameisensäureethylester innerhalb von weiteren 60 Minuten in guter Ausbeute zum Thioester **159** reagiert.

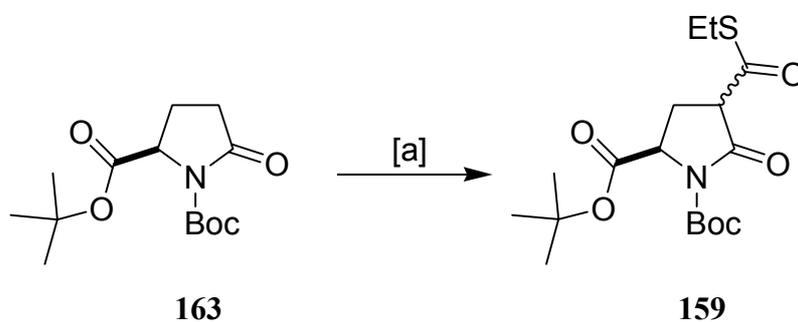


Abb. 46: Darstellung von Thioester **159**. [a] LiHMDS (2 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, ClCOSEt (1.2 Äquiv.), 1 h, 93 %.

Das für die Umsetzung zu Bisamid **158** benötigte funktionalisierte sekundäre Amin sollte anders als in der von Brands entwickelten Synthese⁷³ dargestellt werden. Für die Darstellung von Benzyl-geschützten Aminen ausgehend von den entsprechenden Alkoholen sind in der Literatur ebenfalls mehrere Wege bekannt. Bei einer Variante wird der jeweilige Alkohol zunächst zum Mesylat umgesetzt, das dann mit Benzylamin in 1,2-Dimethoxyethan⁸¹ oder in Gegenwart von Triethylamin in THF⁸² zum Amin weiter reagiert. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn 3-Butin-1-ol (**164**) zunächst mit Methansulfonylchlorid und

Triethylamin in Diethylether in das reaktivere Mesylat überführt wird, das dann ohne weitere Reinigung mit *p*-Methoxybenzylamin und Triethylamin in siedendem THF zum gewünschten Amin **165** umgesetzt werden kann (Abb. 47).

Um die benötigte Methylesterfunktion am terminalen acetylenischen Kohlenstoff von Amin **165** einführen zu können, muss zunächst die reaktivere Aminogruppe von Verbindung **165** durch eine Boc-Gruppe geschützt werden. Die Umsetzung zum Carbamat **166** gelingt mit Pyrokohlensäure-di-*tert.*-butylester, Triethylamin und Dimethylaminopyridin in guten Ausbeuten.

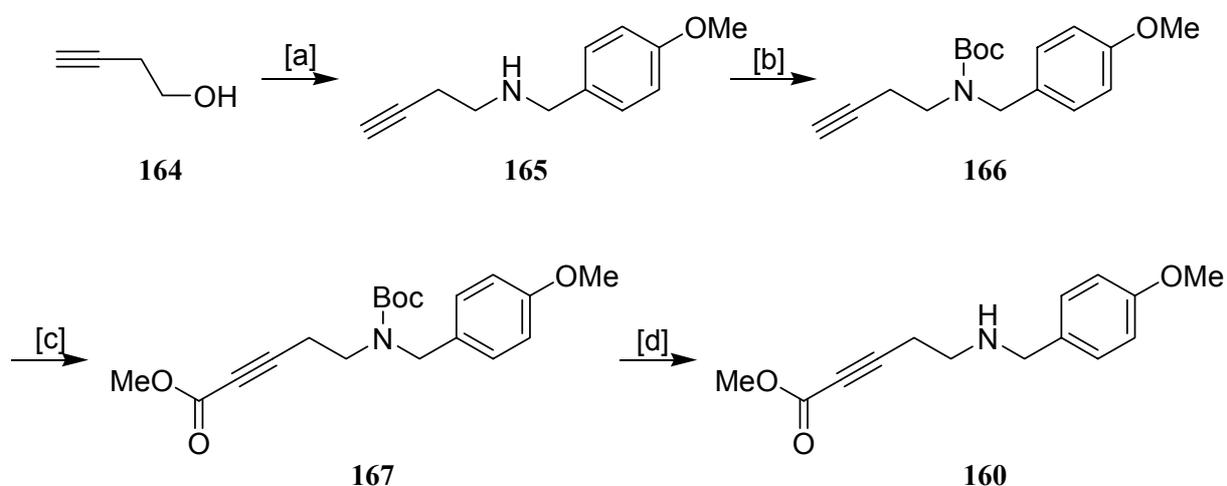


Abb. 47: Darstellung von Amin **160**. [a] 1. MsCl, Et₃N, Et₂O, RT, 16 h; 2. PMB-NH₂, Et₃N, THF, Δ, 16 h, 85 %. [b] Boc₂O, Et₃N, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 16 h, 87 %. [c] *n*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 10 min, ClCOOMe, -78 °C → RT, 3 h, 93 %. [d] TFA, CH₂Cl₂, RT, 4 h, 87 %.

Carbamat **166** kann anschließend in den Methylester **167** überführt werden. Wie bei solchen Transformationen üblich wird zunächst durch Deprotonierung mit *n*-BuLi in Diethylether das jeweilige Lithiumacetylid gebildet, das bei dieser Temperatur mit Methylchloroformiat zum gewünschten Methylester reagiert. Für die im letzten Schritt der Synthese von Amin **160** notwendige Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen in Gegenwart eines ebenfalls säurelabilen Methylesters und einer PMB-Schutzgruppe finden sich in der Literatur zwei Methoden. Zum einen wird die Boc-Schutzgruppe unter Anwendung einer methanolischen Salzsäure-Lösung⁸³ abgespalten und zum anderen wird Trifluoressigsäure in Dichlormethan⁷³ für diese Transformation verwendet. In unserem Fall gelingt die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe unter Verwendung eines großen Überschusses an Trifluoressigsäure.

Das dargestellte Amin **160** erweist sich allerdings als sehr instabil und polymerisiert schon nach kurzer Zeit bei tiefen Temperaturen.

Aus dem Thioester **159** und dem sekundären Amin **160** kann nun nach der Methode von Ley das Bisamid **158** dargestellt werden (Abb. 48). Dazu wird ein Gemisch aus Thioester **159**, Amin **160** und Diisopropylethylamin in Acetonitril mit Silbertriflat versetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Auf diese Weise lässt sich Bisamid **158** in sehr guter Ausbeute synthetisieren.

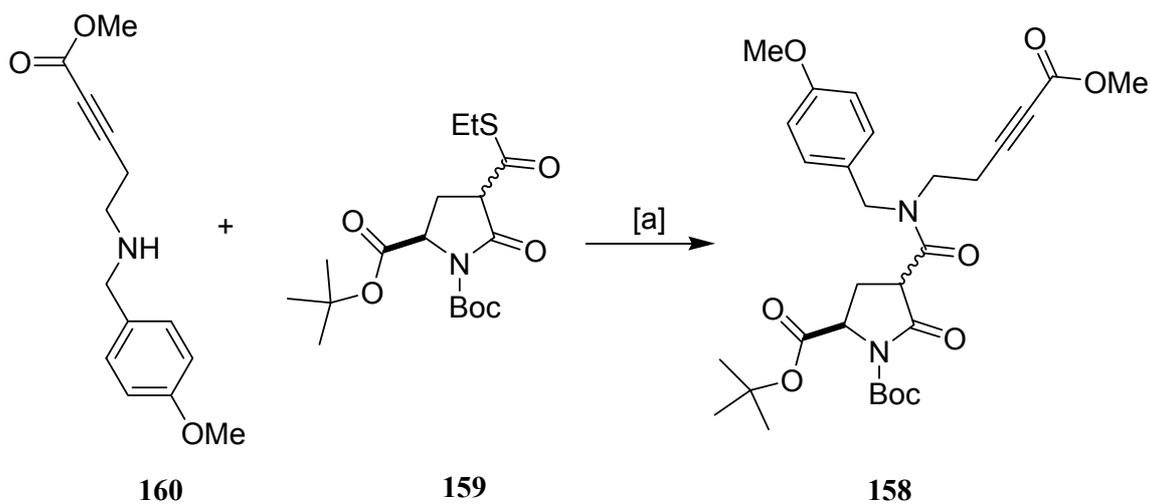


Abb. 48: Darstellung von Bisamid **158**. [a] $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, AgOTf , CH_3CN , RT, 14 h, 84 %.

Anschließend soll die mit Bisamid **158** von Brands beschriebene zweistufige Synthese⁷³ eines spirobicyklischen Ringsystems durch eine Sequenz aus intramolekularer Michael-Addition und Hydrierung durchgeführt werden (Abb. 49).

Zu diesem Zweck wird Verbindung **158** in Acetonitril mit 2.0 Äquivalenten Diisopropylethylamin 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Ein NMR-Spektrum des so erhaltenen Michael-Produkts zeigt, dass es sich dabei um ein Gemisch aus drei isomeren Verbindungen, dem (*E*)- α,β -, dem (*Z*)- α,β - und dem β,γ -ungesättigten Methylester **168**, handelt. Dieses Isomerengemisch kann anschließend durch katalytische Hydrierung mit 50 Gew.-% Palladium auf Kohle in Methanol unter einer Wasserstoff-Atmosphäre mit einer Ausbeute von 65 % zu einem einzigen Diastereomer reduziert werden.

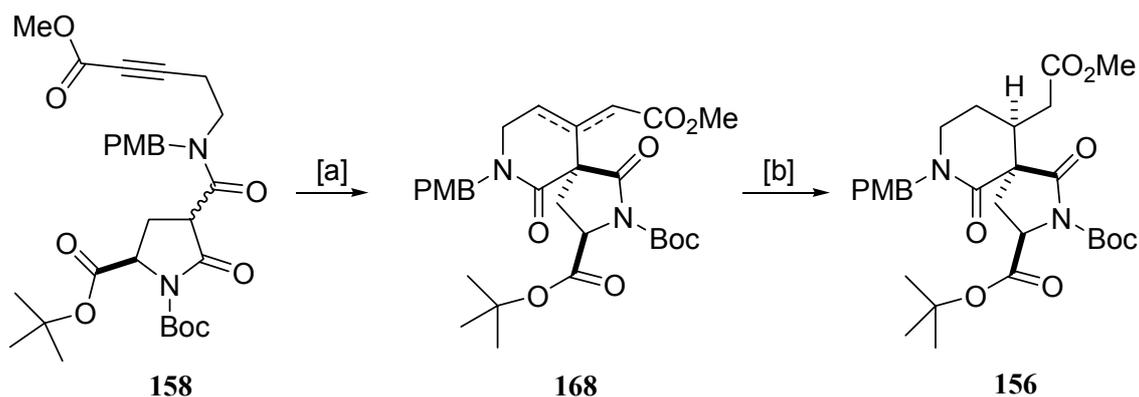


Abb. 49: Darstellung des spirobicyclischen Systems **156**. [a] $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, MeCN, Δ , 16 h. [b] Pd/C (50 Gew.-%), MeOH, H_2 (1 atm), RT, 16 h, 65 % (über beide Stufen).

Die Hydrierung des Isomerengemisches der Verbindung **168** verläuft dabei völlig stereoselektiv. Die Doppelbindung wird nur von der Seite angegriffen, die von der Pyroglutaminsäure-Einheit abgewandt ist (Abb. 50).

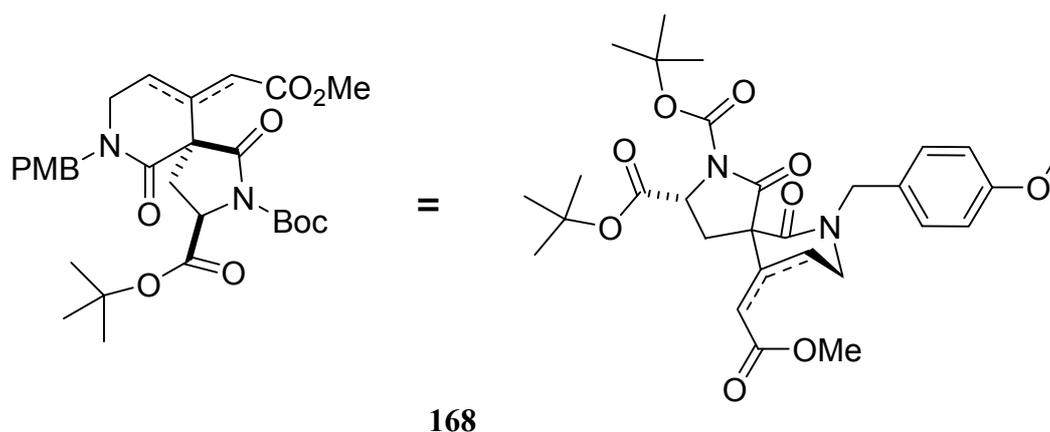


Abb. 50: Erklärung der Stereoselektivität der palladium-katalysierten Hydrierung in Verbindung **168**.

Durch zuvor ausgeführte NMR-spektroskopische Untersuchungen an ähnlichen spirobicyclischen Systemen kann angenommen werden, dass Verbindung **156** die in Abb. 49 dargestellte Konfiguration besitzt.^{73,74} Brands konnte die beiden möglichen Diastereomere der analogen Verbindung **151** durch NOE-Untersuchungen unterscheiden und dadurch deren relative Konfiguration bestimmen.

2.2.3 Versuche zum Aufbau des ABCD-Grundkörpers

Anders als in vorherigen Modellstudien, die in unserem Arbeitskreis durchgeführt wurden,⁷⁴ sollte nun zunächst der ABCD-Grundkörper von Nakadomarin A (**109**) aufgebaut und anschließend die weiteren Kohlenstoffatome für den Aufbau des 8- und 15-gliedrigen Rings eingeführt werden. Aus diesem Grund war es notwendig, verschiedene Syntheserouten zur Darstellung des ABCD-Grundkörpers ausgehend von dem enantiomerenrein erhaltenen spirobicyklischen System zu untersuchen.

Das Intermediat **169** sollte durch säurekatalysierte Eliminierung des β -Hydroxylactons zum entsprechenden 2,4-disubstituierten Furan und anschließende intramolekulare Zyklisierung an ein ebenfalls unter diesen Bedingungen im Molekül **170** entstehendes *N*-Acyliminium dargestellt werden (Abb. 51). Es wird erwartet, dass sich Verbindung **170** durch die selektive Reduktion des Lactons und des durch die Boc-Schutzgruppe aktivierten, elektronenärmeren Amids in Verbindung **171** erhalten lässt. Allerdings wird erwartet, dass die Selektivität der Reduktion aufgrund der Vielzahl von elektrophilen Carbonylgruppen schwierig zu steuern sein wird. Verbindung **171** wiederum soll durch die Lactonisierung des Vorläufermoleküls **172** erhalten werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Abspaltung der Schutzgruppe R^5 und die anschließende Zyklisierung unter möglichst milden Bedingungen verlaufen, um keine der anderen vorhandenen Schutzgruppen zu entfernen. Das Additionsprodukt **172** lässt sich durch die selektive Deprotonierung eines Wasserstoffatoms am C4-Kohlenstoff von Verbindung **156** und Abfangen des entstandenen Esterenolats mit einem α -Hydroxyaldehyd **173** erhalten.

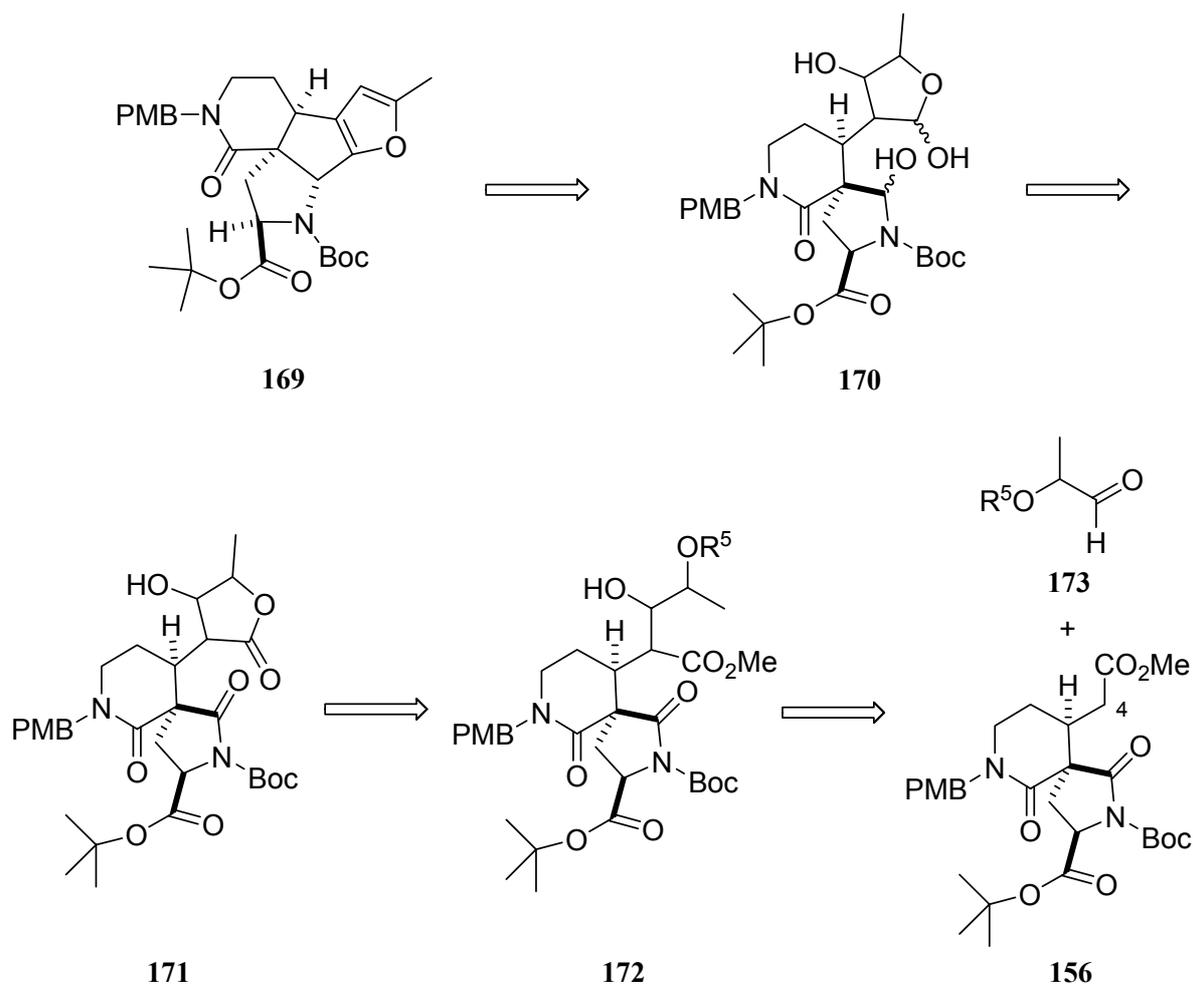


Abb. 51: Retrosynthetische Analyse des ABCD-Ringsystems von Nakadomarin A **169**.

Zum Aufbau des 2,4-disubstituierten Furans war es nun nötig, das spirobicyclische System **156** am C4-Kohlenstoff mit einem α -Hydroxyaldehyd zu hydroxyalkylieren und das so erhaltene Kondensationsprodukt **172** durch anschließende Reduktion und Eliminierung in das entsprechende 2,4-disubstituierte Furan **169** zu überführen.

Dazu wurden zuerst zwei verschiedene einfache α -Hydroxyaldehyde als Testsubstrate dargestellt. Die Schutzgruppe R^5 musste so gewählt werden, dass sie sich in Anwesenheit der schon im Molekül vorhandenen Schutzgruppen wieder abspalten lässt und damit die Zyklisierung zum Lacton ermöglicht wird. Aus diesem Grunde fiel die Auswahl auf $R^5 =$ THP oder TBDMS. Beide Schutzgruppen lassen sich unter leicht sauren Bedingungen entfernen; alternativ kann der Silylether auch mit Fluoridionen gespalten werden.

Als Ausgangssubstanz für die Modellsubstrate eignet sich (*S*)-Ethyllactat (**174**), da dieser α -Hydroxyester enantiomerenrein kommerziell erhältlich ist (Abb. 52). Die freie Hydroxygruppe lässt sich nach einer Vorschrift von Salaün *et al.* durch Umsetzung mit DHP

in Dichlormethan in Gegenwart von PPTS (10 Mol-%) als THP-Acetal **175** schützen. Durch Reduktion mit DiBAL-H in Dichlormethan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird innerhalb einer Stunde in guter Ausbeute der gewünschte Aldehyd **173a** erhalten.⁸⁴ Alternativ kann die freie Hydroxygruppe in (*S*)-Ethyllactat als Silylether **176** geschützt werden.⁸⁵ Dazu wird (*S*)-Ethyllactat mit TBDMSCl und Imidazol in Dichlormethan umgesetzt. Durch Reduktion mit DiBAL-H in Toluol lässt sich wiederum der gewünschte Aldehyd **173b** in guter Ausbeute erhalten.

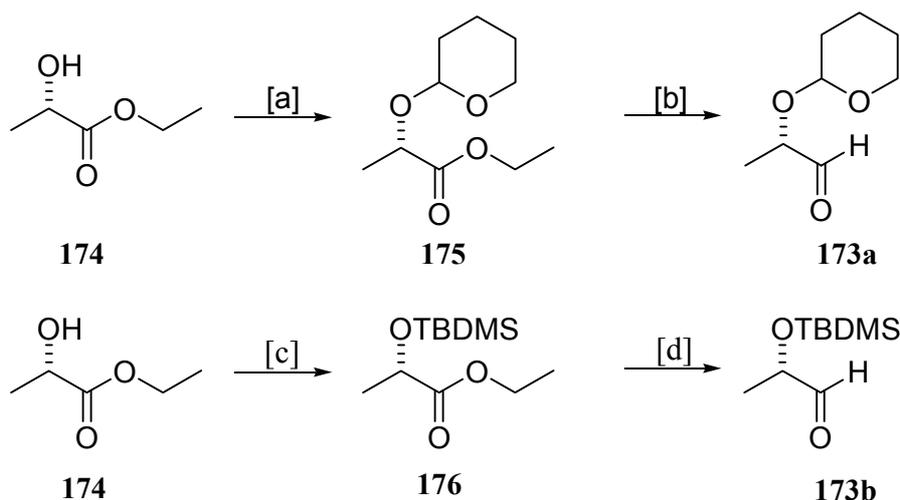


Abb. 52: Darstellung der geschützten α -Hydroxyaldehyde **173a** und **173b**. [a] DHP, PPTS (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 92 %. [b] DiBAL-H (1 M in CH_2Cl_2), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 79 %. [c] TBDMSCl, Imidazol, CH_2Cl_2 , RT, 17 h, 88 %. [d] DiBAL-H (1 M in Toluol), Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 min, 83 %.

Mit diesen Testsubstraten sollte die Aldolreaktion von Verbindung **156** untersucht werden. Um das 2,4-disubstituierte Furan aufzubauen, war es notwendig, das spirobicyklische System **156** nur am C4-Kohlenstoff zu deprotonieren ohne das Wasserstoffatom am C14-Kohlenstoff zu abstrahieren. Aus sterischen Gründen sollte in diesem Fall das Proton am C4-Kohlenstoff leichter zugänglich sein. Trotzdem ist die Differenzierung der beiden Estergruppen in einer Aldoreaktion keine einfache Aufgabe und in der Literatur lässt sich auch nur eine Referenz für die selektive Hydroxyalkylierung eines Methylresters in Gegenwart eines *tert.*-Butylesters finden.⁸⁶ So konnte Baldwin zeigen, dass sich diese Transformation unter Verwendung der sehr sperrigen Base Lithiumisopropylcyclohexylamid in dem für Aldolreaktionen ungewöhnlichen Lösungsmittel Hexan durchführen lässt. Allerdings wurden von ihm nur einfache unverzweigte Aldehyde eingesetzt, um das entstandene Esterenolat abzufangen. Deshalb schien es fraglich, ob selbst nach einer selektiven Abstraktion des Wasserstoffatoms

am C4-Kohlenstoff das entstandene Esterenolat mit den Testsubstraten **173a** und **173b** reagieren würde.

Nach einigen Optimierungsversuchen führten die von Baldwin angegebenen Reaktionsbedingungen zur gewünschten Transformation. So lässt sich Verbindung **156** mit einem geringen Überschuss von Lithiumcyclohexylisopropylamid (1.1 Äquivalente) in einem Hexan/THF-Lösungsmittelgemisch selektiv am C4-Kohlenstoff deprotonieren (Abb. 53). Nach ungefähr einer Stunde ist das entsprechende Esterenolat nahezu vollständig entstanden. Durch die Zugabe eines großen Überschusses des entsprechenden α -Hydroxyaldehyds (5 Äquiv.) lässt sich das Esterenolat mit einem sterisch anspruchsvollen Elektrophil abfangen und das gewünschte Additionsprodukt **172** in akzeptablen Ausbeuten als Diastereomerengemisch erhalten. Die Ausbeute ist dabei von der Schutzgruppe R^5 im Aldehyd abhängig. Mit $R^5 = \text{THP}$ ist die Ausbeute der Hydroxyalkylierung in allen Fällen deutlich besser (72 %) als mit dem entsprechend geschützten Silylether (34 %).

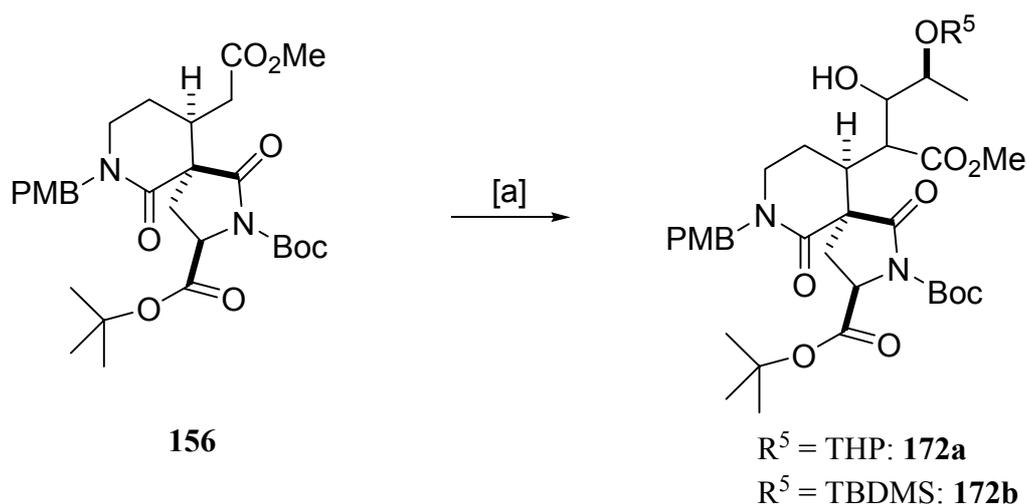


Abb. 53: Regioselektive Hydroxyalkylierung von **156**. [a] $R^5 = \text{THP}$: Lithiumcyclohexylisopropylamid (1.2 Äquiv.), Hexan, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, **173a** (5 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 72 %. $R^5 = \text{TBDMS}$: Lithiumcyclohexylisopropylamid (1.2 Äquiv.), Hexan, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, **173b** (5 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h, 34 %.

Um das 2,4-disubstituierte Furan aufbauen zu können, muss nun der C5-Kohlenstoff auf die Oxidationsstufe eines Aldehyds überführt werden. Aufgrund der großen Zahl von ähnlich reaktiven Carbonylkohlenstoffen im Additionsprodukt **172** erscheint es sinnvoll, zuerst die Schutzgruppe R^5 zu entfernen und möglichst gleichzeitig den Methylester in ein γ -Lacton zu überführen, das dann zum Lactol reduzieren werden kann. In der Literatur ist eine Vielzahl

von Beispielen bekannt, bei denen die Reduktion eines γ -Butyrolactons bei Verwendung von DiBAL-H bei tiefen Temperaturen auf der Stufe des Lactols gestoppt werden kann, so dass keine Überreduktion zum Alkohol auftritt. Allerdings verläuft diese Transformation bei der Verwendung von β -Hydroxylactolen oft nur in mäßigen Ausbeuten.⁸⁷

Die Entfernung des THP-Acetals in Verbindung **172a** erwies sich als sehr schwierig (Abb. 54). So konnten sowohl bei Verwendung von PTSA als auch von katalytischen Mengen PPTS in Methanol nur geringe Ausbeuten des gewünschten Lactons erhalten werden. Unter diesen Bedingungen wurden teilweise auch die Boc-Schutzgruppe und der *tert.*-Butylester gespalten. Auch für die Abspaltung des Silylethers in Verbindung **172b** waren mehrere Optimierungsversuche nötig. So führt die Verwendung von TBAF in THF zur Zersetzung der Verbindung **172b**. Wird für dieselbe Transformation HF•Pyridin verwendet, so erhält man nur das nicht zyklisierte Diol. Allerdings lässt sich Verbindung **172b** durch die Verwendung geringer Mengen Salzsäure in Methanol innerhalb weniger Minuten in das entsprechende Zyklisierungsprodukt **171** überführen. In diesem Fall wird keine Entschützung der Boc-Gruppe beobachtet.

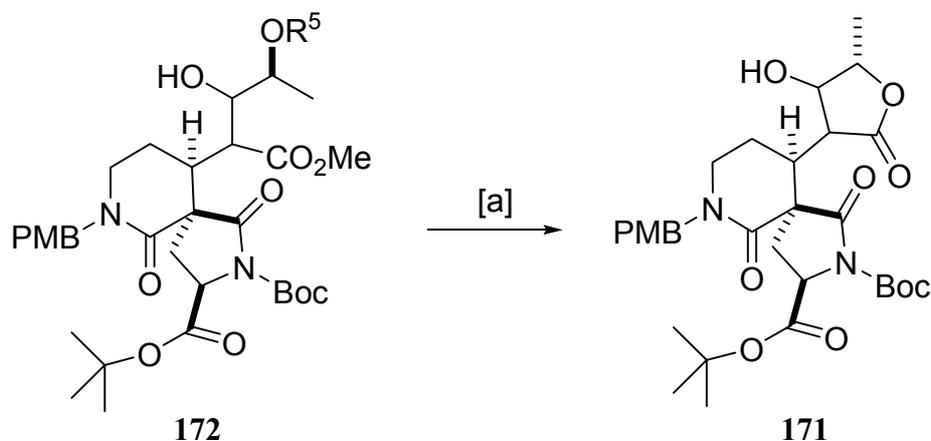


Abb. 54: Lactonisierung von Verbindung **172**. [a] $R^5 = \text{THP}$: **172a**: PPTS (kat.), MeOH, RT, 16 h, 10 – 20 %. $R^5 = \text{TBDMS}$: **172b**: HCl, Methanol, RT, 30 min, 71 %.

Als nächstes sollte versucht werden, in Verbindung **171** gleichzeitig die Lacton-Einheit zum Lactol und das durch die Boc-Gruppe aktivierte Amid zum Halbaminol zu reduzieren (Abb. 55).⁸⁸ Als geeignete Methode für diese Transformation lässt sich in der Literatur die Verwendung von DiBAL-H bei tiefen Temperaturen in unpolaren Lösungsmitteln finden. In diesem Fall bildet sich nach der Addition der H-Al-Bindung des Reduktionsmittels an die

C=O-Bindung des Lacton bzw. Amids ein Alkoholation, das bei tiefen Temperaturen stabil ist und die weitere Reduktion verhindert.

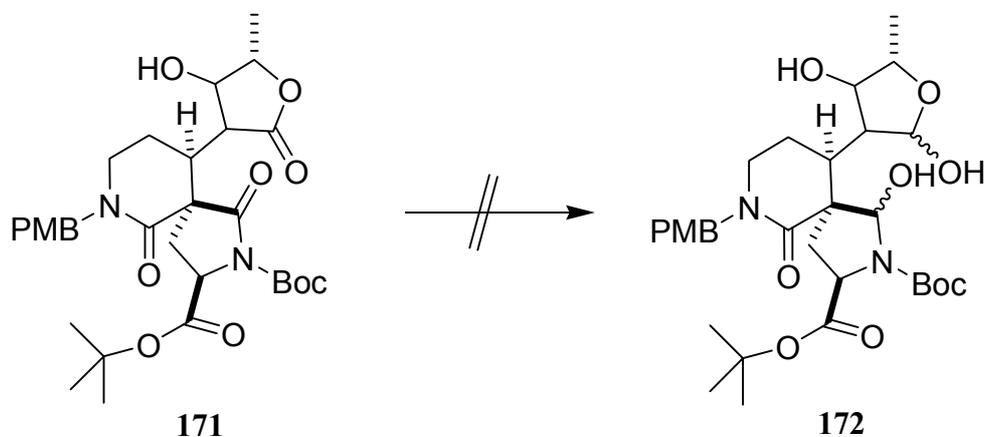


Abb. 55: Versuchte Reduktion von Verbindung **171**.

Bedauerlicherweise erwies sich die vorgesehene Transformation als weitaus komplexer als zunächst angenommen. So konnte auch bei Verwendung einer Vielzahl unterschiedlicher Lösungsmittel (Dichlormethan, Toluol, Hexan), Temperaturprogramme und unterschiedlicher Mengen des Reduktionsmittels DiBAL-H keine Selektivität für die vorgesehene Reduktion beobachtet werden. Auch der Versuch, durch die Verwendung von Red-Al[®] (Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid) die Selektivität der Reduktion zu beeinflussen, führte zu keinem Erfolg. Die Analyse des Reaktionsgemisches mit Hilfe von klassischer Säulenchromatographie erwies sich aufgrund der großen Polarität der gebildeten Produkte als schwierig. Darüber hinaus konnte das Produktgemisch nicht durch Aufnahme eines GC-MS-Spektrums analysiert werden, da es sich unter den Bedingungen der Ionisation zersetzt. Deshalb wurde versucht, aus der durch Reduktion erhaltenen Produktmischung das Furan **169** zu erhalten, indem das Reaktionsgemisch nach wässriger Aufarbeitung den Bedingungen für die Überführung des β -Hydroxylactons **172** in ein Furan und anschließende Zyklisierung zum ABCD-Grundkörper unterworfen wurde. Dazu wurde das Produktgemisch eine Stunde in einer 0.2 M Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluß erhitzt. Allerdings konnten auch in diesem Fall nach Analyse der Reaktionsmischung durch Aufnahme eines LC-MS-Spektrums nur Spuren des gewünschten Produkts **169** nachgewiesen werden. Diese ersten Untersuchungen ließen darauf schließen, dass sich die Selektivität der Reduktion schlecht steuern lässt und auch der *tert.*-Butylester und das nicht aktivierte Amid in Verbindung **171** angegriffen werden.

Um die Komplexität der vorgesehenen Reduktion zu verringern, sollte nun die Boc-Schutzgruppe in Verbindung **171** zunächst entfernt werden (Abb. 56). Dadurch lässt sich untersuchen, ob die selektive Reduktion des Lactons zum Lactol durchführbar ist. Unter den zahlreichen literaturbekannten Methoden zu Entschützung von Boc-geschützten Amiden⁸⁹ erschien die von Stafford *et al.* entwickelte Variante durch die Verwendung katalytischer Mengen Magnesiumperchlorat in Acetonitril⁹⁰ aufgrund ihrer milden Bedingungen am geeignetsten, um diese Transformation in Gegenwart der anderen säurelabilen Schutzgruppen in Verbindung **171** durchzuführen. Das Boc-geschützte Amid **171** lässt sich durch Reaktion mit 25 Mol-% Magnesiumperchlorat in Acetonitril bei 50 °C innerhalb von 4 Stunden in das freie Amid **177** überführen.

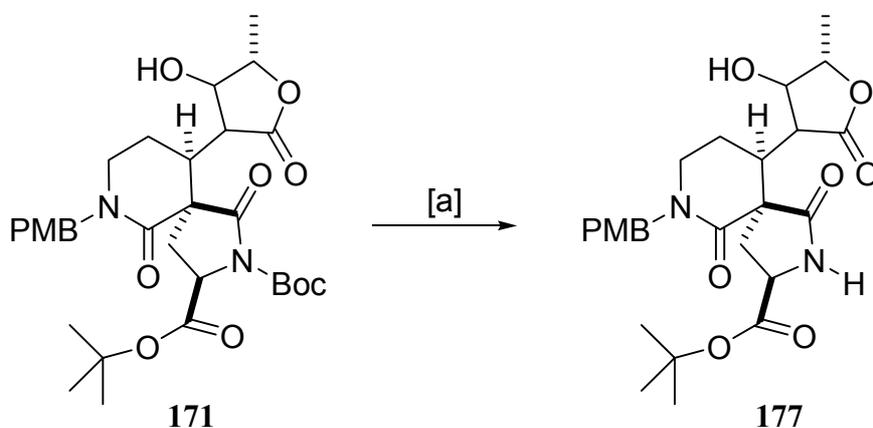


Abb. 56: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe aus Bicyklus **171**. [a] $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, CH_3CN , 50 °C, 4 h, 92 %.

Mechanistisch erfolgt diese Transformation vermutlich über die Bildung eines sechsgliedrigen Chelatrings zwischen dem schwach Lewis-sauren Magnesiumperchlorat und dem *N*-Acyl-*tert.*-butylcarbamat (Abb. 57). Die so aktivierte *tert.*-Butyloxycarbonylgruppe wird durch anschließende Solvolyse eliminiert. Auch mit anderen Lewis-Säuren wie MgCl_2 , $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ und $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ lässt sich nach Stafford die Entschützung von Boc-geschützten Amiden in ähnlich guten Ausbeuten wie mit $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ durchführen. Aufgrund der geringen Kosten, der Abwesenheit eines nukleophilen Gegenions, der guten Löslichkeit von Verbindung **171** in Acetonitril und der Möglichkeit der einfachen Entfernung des Reagenzes aus der organischen Phase durch wässrige Aufarbeitung wird $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ bevorzugt.

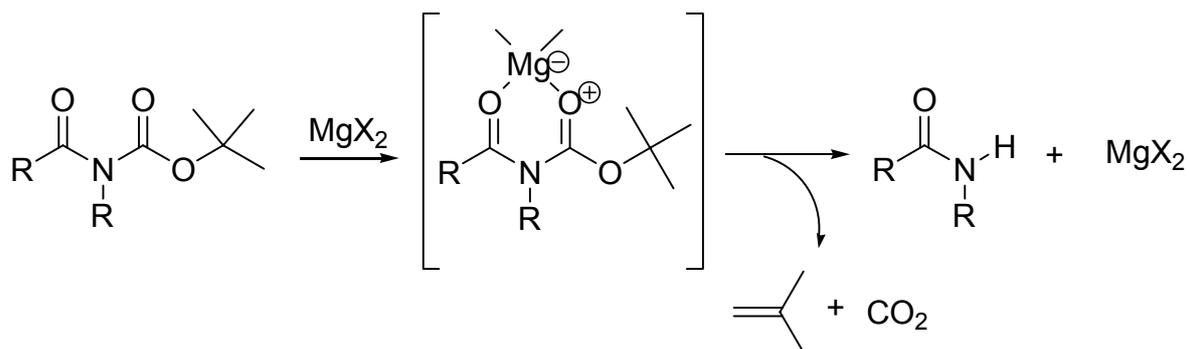


Abb. 57: Vorgeschlagener Mechanismus der Entschützung von Boc-geschützten Amiden durch Mg-Salze.

Allerdings wurde beim Versuch der Reduktion der Lacton-Einheit zum Lactol in Verbindung **177** durch die Verwendung von DiBAL-H als Reduktionsmittel bei verschiedenen Reaktionsbedingungen ebenfalls keine Selektivität erreicht. Es wurden in allen Fällen auch die Amidgruppen bzw. der *tert.*-Butylester teilweise reduziert.

2.2.4 Verwendung von Pyroglutaminol als Startmaterial

2.2.4.1 Versuche zum Aufbau des ABCD-Grundkörpers

Die Tatsache, dass eine selektive Reduktion der Lacton-Einheit und des durch eine *tert.*-Butyloxycarbonyl-Gruppe aktivierten Amids in Gegenwart eines *tert.*-Butylesters in Verbindung **177** nicht möglich war, erforderte einen neuen Zugang zum spirobicyklischen Grundkörper **156**, in der der *tert.*-Butylester durch eine andere, möglichst nicht mehr reduzierbare Funktionalität ersetzt wird. Da im weiteren Verlauf der Synthese der C14-Kohlenstoff mit einer Methyleneinheit funktionalisiert sein soll, die durch Oxidation eines primären Alkohols und anschließende Methylenierung erhalten werden kann, bietet sich enantiomerenreines Pyroglutaminol (**118**) an Stelle der Pyroglutaminsäure (**161**) als Ausgangsmaterial an. Da kommerziell erhältliches (*S*)-Pyroglutaminol viel günstiger ist als (*R*)-Pyroglutaminol (5 g (*S*)-Pyroglutaminol kosten 67.70 €; 5 g (*R*)-Pyroglutaminol kosten 146.10 €), wurden alle Experimente zur Untersuchung dieser Syntheseroute, mit diesem Enantiomer durchgeführt. Daneben lässt sich (*S*)-Pyroglutaminol sehr einfach darstellen, indem 5-Oxo-L-prolin (**161**) mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt wird, das sich in guter Ausbeute mit Natriumborhydrid in Ethanol zum entsprechenden Alkohol reduzieren lässt (Abb. 58).⁹¹

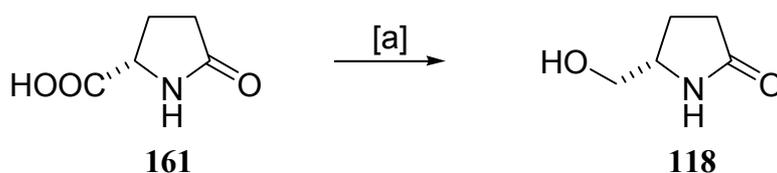


Abb. 58: Reduktion von 5-Oxo-L-prolin (**161**). [a] 1. SOCl₂, MeOH, - 20 °C, 30 min, RT, 1 h; 2. NaBH₄, EtOH, 0 °C, 30 min, RT, 90 min, 51 %.

Die Schutzgruppen am Pyroglutaminol (**118**) mussten so gewählt werden, dass sie unter den Reaktionsbedingungen, die bis zum spirobicyklischen AD-Ringsystems führen, stabil und ebenfalls komplementär zu den übrigen Schutzgruppen sind. Aus diesem Grund fiel die erste Wahl auf einen Silylether.

(*S*)-Pyroglutaminol (**118**) lässt sich mit TBDMSCl und Imidazol in Dimethylformamid bei Raumtemperatur in sehr guten Ausbeuten in den entsprechenden TBDMS-Ether **178** überführen (Abb. 59). Die Umsetzung zum Cabamat **179** gelingt mit Pyrokohlensäure-*tert.*-

butylester, Triethylamin und DMAP in Dichlormethan in guten Ausbeuten.⁹² Analog wird (*S*)-Pyroglutaminol mit TBDPSCl und Imidazol in Dimethylformamid als TBDPS-Ether **180** geschützt, der sich wiederum mit Pyrokohlensäuredi-*tert*.-butylester, Triethylamin und DMAP in Dichlormethan in guten Ausbeuten als Carbamat **119** schützen lässt.⁶⁸

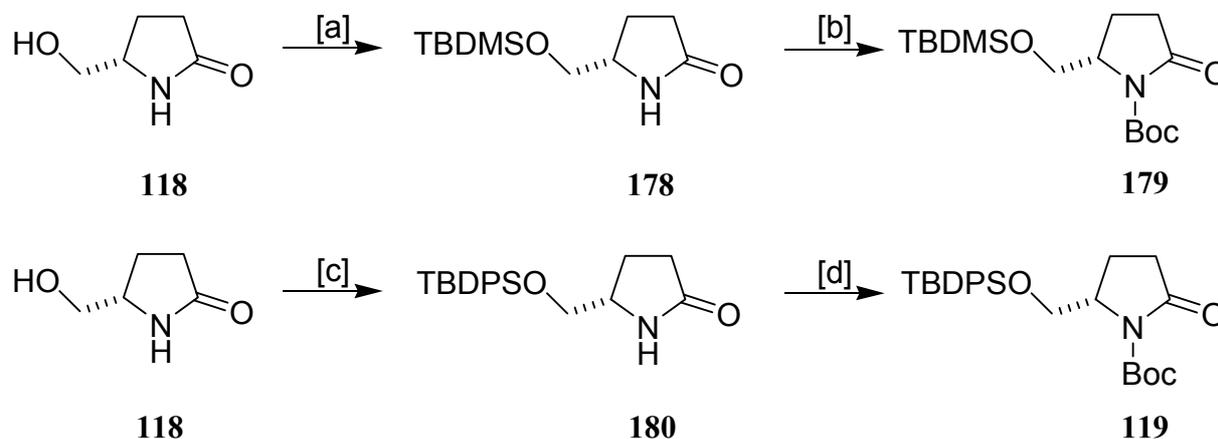


Abb. 59: Darstellung der geschützten Pyroglutaminolderivate **179** und **119**. [a] TBDMSCl, Imidazol, DMF, RT, 36 h, 99 %. [b] Boc₂O, Et₃N, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 16 h, 70 %. [c] TBDPSCl, Imidazol, DMF, RT, 16 h, quant.. [d] Boc₂O, Et₃N, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 16 h, 63 %.

Anschließend lassen sich die beiden geschützten Pyroglutaminol-Verbindungen **119** bzw. **179** mit zwei Äquivalenten LiHMDS in THF innerhalb einer Stunde in das jeweilige Amidenolat überführen (Abb. 60), das mit Chlorthioameisensäureethylester nahezu quantitativ zu den entsprechenden Thioestern **181a** und **181b** reagiert. Durch die Umsetzung mit Amin **160**, Diisopropylethylamin und Silbertrifluormethansulfonat in Acetonitril lassen sich beide Thioester in die Bisamid **182a** und **182b** überführen.

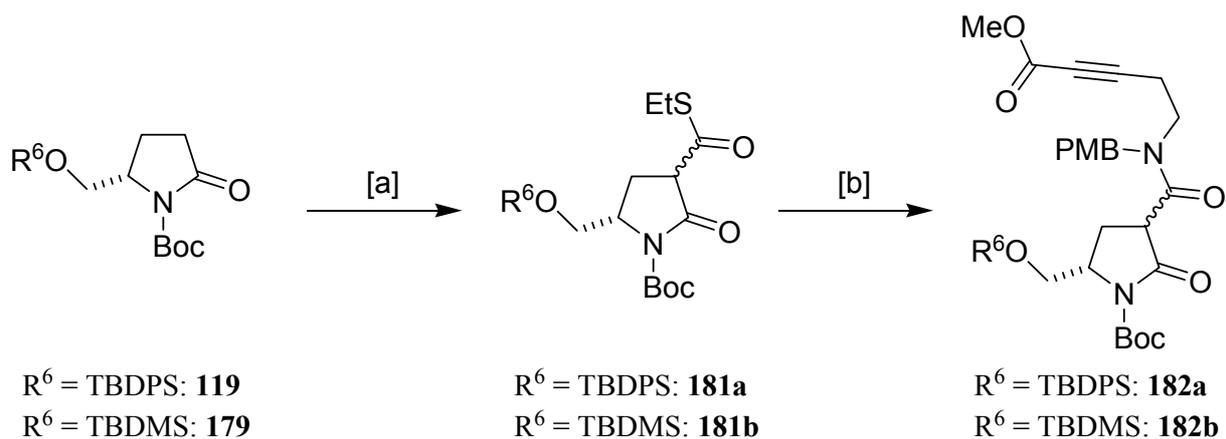


Abb. 60: Darstellung von Bisamid **182a** und **182b**. $R^6 = \text{TBDPS}$: [a] LiHMDS (2 Äquiv.), THF, - 78 °C, 1 h, ClCOSEt (1.2 Äquiv.), 1 h, 84 %. [b] *i*Pr₂NEt, **160**, AgOTf, CH₃CN, RT, 14 h, 84 %. $R^6 = \text{TBSMSCl}$: [a] LiHMDS (2 Äquiv.), THF, - 78 °C, 1 h, ClCOSEt (1.2 Äquiv.), 1 h, 93 %. [b] *i*Pr₂NEt, **160**, AgOTf, CH₃CN, RT, 14 h, 89 %.

Anschließend sollte zunächst Verbindung **182b** nach der von Brands beschriebenen zweistufigen Synthese⁷³ des spirobicyklischen Ringsystems dargestellt werden. Zu diesem Zweck wurde Verbindung **182b** mit zwei Äquivalenten Diisopropylethylamin 36 Stunden unter Rückfluss erhitzt (Abb. 61). Anschließend wurde das erhaltene Produktgemisch in Methanol gelöst und in Gegenwart von 50 Gew.-% Pd/C unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Überraschenderweise wurde neben dem Zyklisierungsprodukt **183** eine große Menge des nicht-zyklisierten und vollständig reduzierten Bisamids **184** erhalten. Der Anteil von Produkt **183** konnte auch durch Modifikationen der Versuchsbedingungen nicht erhöht werden. So führten weder die Verwendung einer größeren Menge an Diisopropylethylamin noch die Erhöhung der Reaktionstemperatur durch Einsatz von Propionitril als Lösungsmittel zu einer erhöhten Ausbeute von **183**.

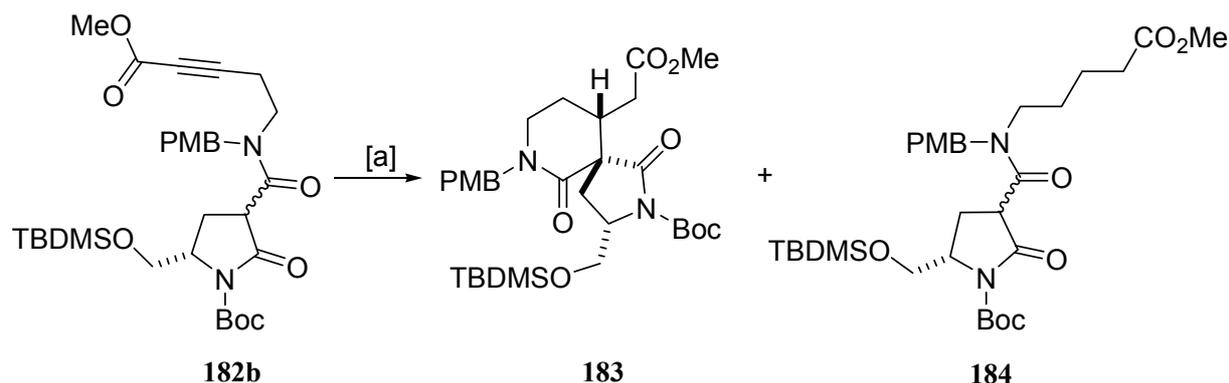


Abb. 61: Zyklisierung von Bisamid **182b**. [a] 1. $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, MeCN, Δ , 36 h; 2. Pd/C (50 Gew.-%), MeOH, H_2 (1 atm), RT, 16 h, 26 % von **183**, 53 % von **184** (über beide Stufen).

Die versuchte Zyklisierung von Verbindung **182a** unter den von Brands beschriebenen Bedingungen⁷³ führte zu keiner Bildung des spirobicyclischen Systems. Aus diesen Beobachtungen ließ sich schließen, dass die intramolekulare Michael-Addition zur Bildung des AD-Grundkörpers von der Größe der Substituenten an der C5-Position der Pyroglutaminol-Einheit abhängt.

Trotz der nur mäßigen Ausbeute, mit der Verbindung **183** erhalten wurde, konnten wir genug Material darstellen, um die avisierte Syntheseroute weiter zu explorieren.

Als nächstes sollte nun wieder die Lacton-Einheit durch Hydroxyalkylierung des Enolats von Methylester **183** aufgebaut werden. Um einen zweiten Silylether im Additionsprodukt zu vermeiden, wird nun der als THP-Acetal geschützte α -Hydroxyaldehyd **173a** als Elektrophil verwendet (Abb. 62). Da in diesem Fall keine weitere enolisierbare Funktionalität in Verbindung **183** vorhanden ist, kann ein Überschuss von LiHMDS als Base eingesetzt werden. So führt die Deprotonierung von Ester **183** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 3 Äquivalenten LiHMDS und die Umsetzung des Esterenolats mit 5 Äquivalenten des Aldehyd **173a** in nicht optimierten Reaktionsbedingungen mit 52 % zum Additionsprodukt **185**. Verbindung **185** lässt sich durch die Behandlung mit *p*-Toulsulfonsäure in Methanol in mäßigen Ausbeuten zum entsprechenden Lacton **186** zyklisieren. Dabei wird gleichzeitig die TBDMS-Gruppe entfernt. Die Boc-Schutzgruppe wird wiederum durch die Umsetzung mit katalytischen Mengen Magnesiumperchlorat in Acetonitril bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ abgespalten.

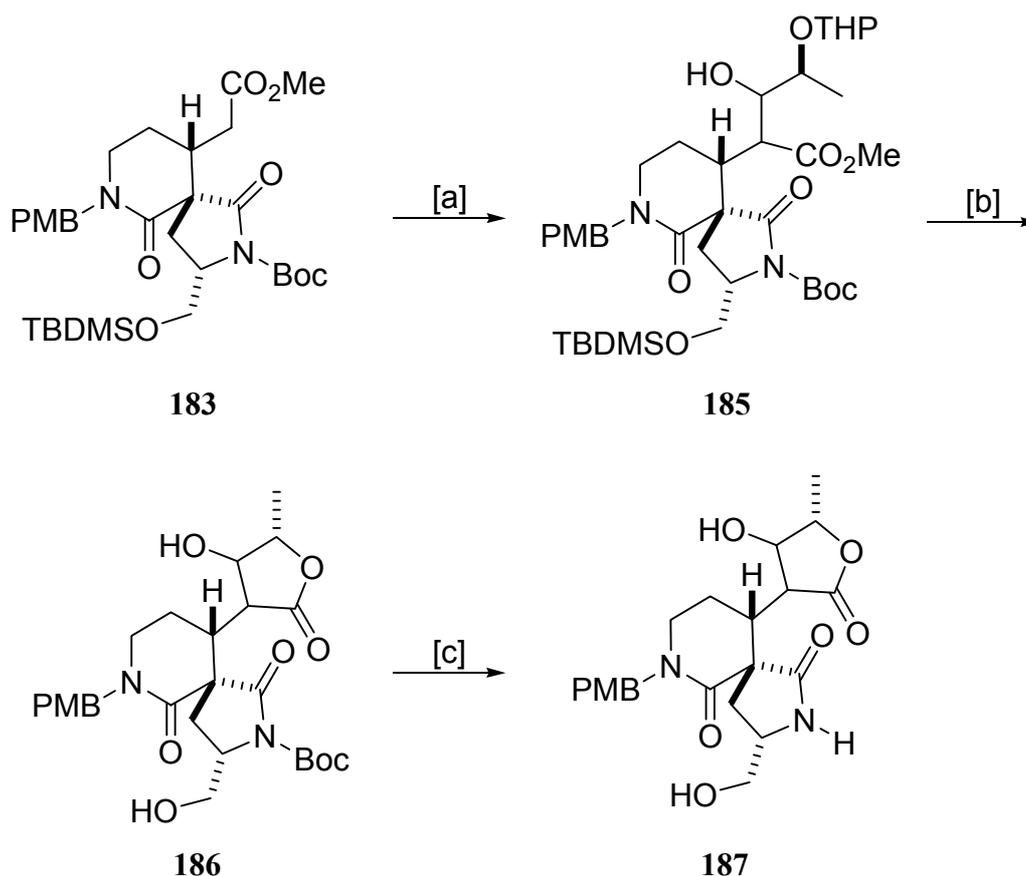


Abb. 62: Darstellung von Lacton **187**. [a] LiHMDS (3 Äquiv.), THF, -78 °C, 1 h, **173a** (5 Äquiv.), 1 h, 52 %. [b] *p*-Toluolsulfonsäure, MeOH, RT, 16 h, 54 %. [c] Mg(ClO₄)₂, MeCN, 50 °C, 1 h, quant..

Anschließend sollte untersucht werden, ob sich die Lacton-Einheit in Verbindung **187** nun selektiv zum Lactol reduzieren lässt (Abb. 63). Es wurde erwartet, dass das Lacton gegenüber einem Angriff durch DiBAL-H reaktiver ist als die beiden Amidgruppen. Allerdings findet sich in der Literatur nur ein Beispiel für eine ähnliche Transformation.⁹³ Da sich im Molekül **187** zwei freie Hydroxygruppen befinden, die zuerst durch das Reduktionsmittel deprotoniert werden, wurde Verbindung **187** bei -78 °C mit vier Äquivalenten DiBAL-H umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, da zu befürchten war, dass bei höheren Temperaturen gegebenenfalls auch die Amidgruppen reduziert würden. Um das Problem der Isolierung des äußerst polaren Reduktionsprodukts aus den Hydrolyseprodukten des Reduktionsmittels zu umgehen, wurde die Reaktionslösung mit konzentrierter Salzsäure versetzt. Es wurde erwartet, dass unter diesen Bedingungen die säurekatalysierte Eliminierung des β -Hydroxylactols **188** zum Furan **189** stattfindet. Durch Anwendung dieser Reaktionssequenz konnte nach säulenchromatographischer Reinigung die

Verbindung **189** in geringer Ausbeute erhalten werden. Damit ist es sehr wahrscheinlich, dass selbst bei Einsatz eines geringen Überschusses an Reduktionsmittel bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Amidgruppe teilweise ebenfalls reduziert wird.

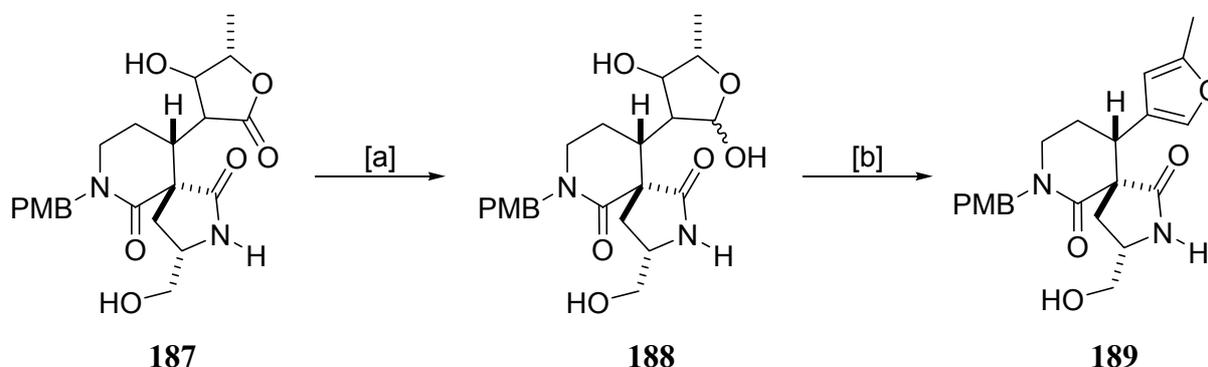


Abb. 63: Darstellung von Furan **189**. [a] DiBAL-H (4 Äquiv.) (1 M in CH_2Cl_2), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 min. [b] konz. HCl, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 28 % (über beide Stufen).

2.2.4.2 Einfluss verschiedener Schutzgruppen auf die intramolekulare Michael-Addition

Da die sterisch anspruchsvolle TBDMS-Schutzgruppe am C5-Kohlenstoffatom der Pyroglutaminol-Einheit zu einer deutlich niedrigeren Ausbeute für die intramolekulare Michael-Addition führte, bzw. die noch größere TBDPS-Schutzgruppe diese Reaktion vollständig verhinderte, sollten diese Substituenten nun durch kleinere Etherschutzgruppen ersetzt werden. Es wurde erwartet, dass dadurch die intramolekulare Michael-Addition wieder problemlos stattfinden kann. Hinzu kommt, dass sich die Ethergruppen unter den Lactonisierungsbedingungen problemlos abspalten lassen sollten.

Nach Schützen der Alkoholfunktion von (*S*)-Pyroglutaminol mit Ethylvinylether in Anwesenheit katalytischer Mengen an Camphersulfonsäure wird in nahezu quantitativer Ausbeute Amid **190** erhalten,⁹⁴ das unter Standardbedingungen in das vollständig geschützte Pyroglutaminol-Derivat **191** überführt werden kann (Abb. 64).⁹⁵ Anschließend lässt sich Verbindung **191** mit LiHMDS in THF innerhalb einer Stunde in ein Amidenolat umwandeln, das mit Chlorthioameisensäureethylester zum entsprechenden Thioester **192** reagiert. Durch

die Umsetzung von **192** mit Amin **160**, Diisopropylethylamin und Silbertrifluormethansulfonat in Acetonitril lässt sich das Bisamid **193** erhalten.

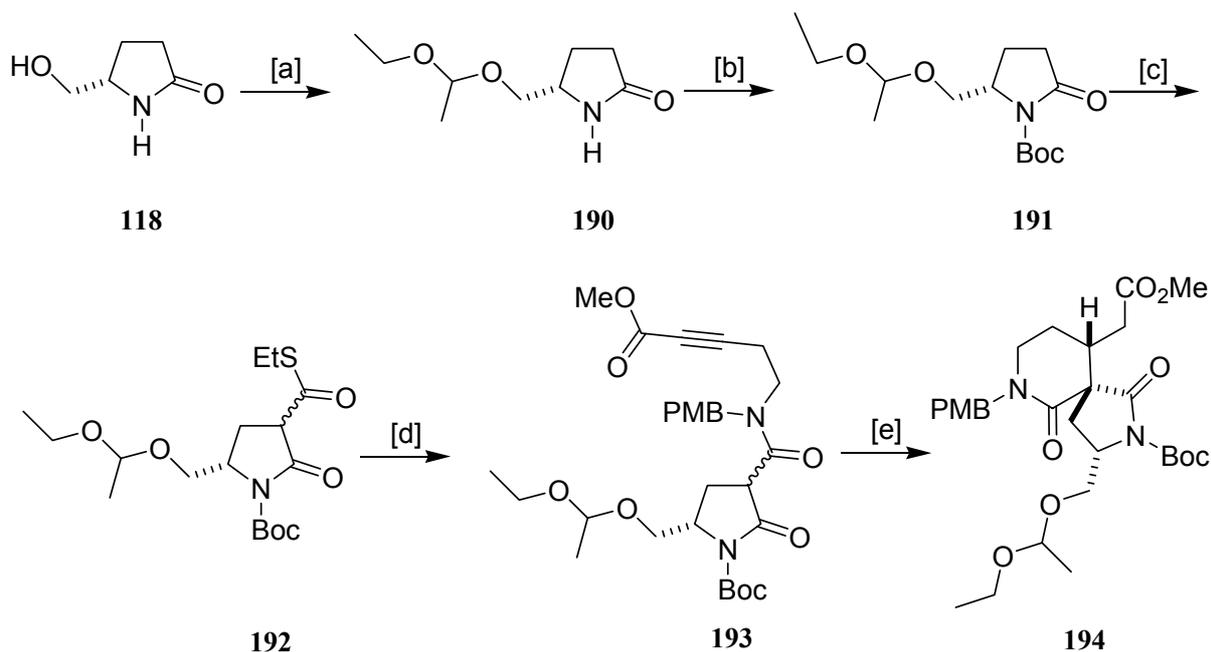


Abb. 64: Darstellung von Bizyklus **194**. [a] Ethylvinylether, Cl_3CCOOH (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 4 h, 98 %. [b] Boc_2O , Et_3N , DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 88 %. [c] LiHMDS (2 Äquiv.), THF, -78°C , 1 h, ClCOSEt (1.2 Äquiv.), 1 h, 72 %. [d] $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, **160**, AgOTf , CH_3CN , RT, 14 h, 86 %. [e] 1. $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, MeCN, Δ , 16 h; 2. Pd/C (50 Gew.-%), MeOH, H_2 (1 atm), RT, 16 h, 35 %.

Erstaunlicherweise führt die Anwendung der Standardbedingungen zur Darstellung des spirobicyclischen AB-Grundkörpers auf Bisamid **194** nur in einer Ausbeute von 35 % zum gewünschten Bizyklus. Dieses Experiment gibt einen ersten Hinweis darauf, dass auch in Anwesenheit kleiner und flexibler Etherschutzgruppen an der C5-Position in der Pyroglutaminol-Einheit, die intramolekulare Michael-Addition benachteiligt ist.

Ausgehend vom TBDMS-geschützten Bisamid **182b** konnten weitere Substrate mit verschiedenen Schutzgruppen an der C5-Position dargestellt werden. Dazu wird die Silylschutzgruppe in Verbindung **182b** unter Anwendung von Tetrabutylammoniumfluorid als Fluoridquelle entfernt (Abb. 65). Anschließend schützt man die freie Hydroxygruppe in Verbindung **195** mit MOMCl , Diisopropylamin und katalytischen Mengen DMAP als MOM-Acetal **196a**. Die Schützung als Boc-Carbonat **196b** verläuft unter Standardbedingungen ebenfalls in guter Ausbeute.

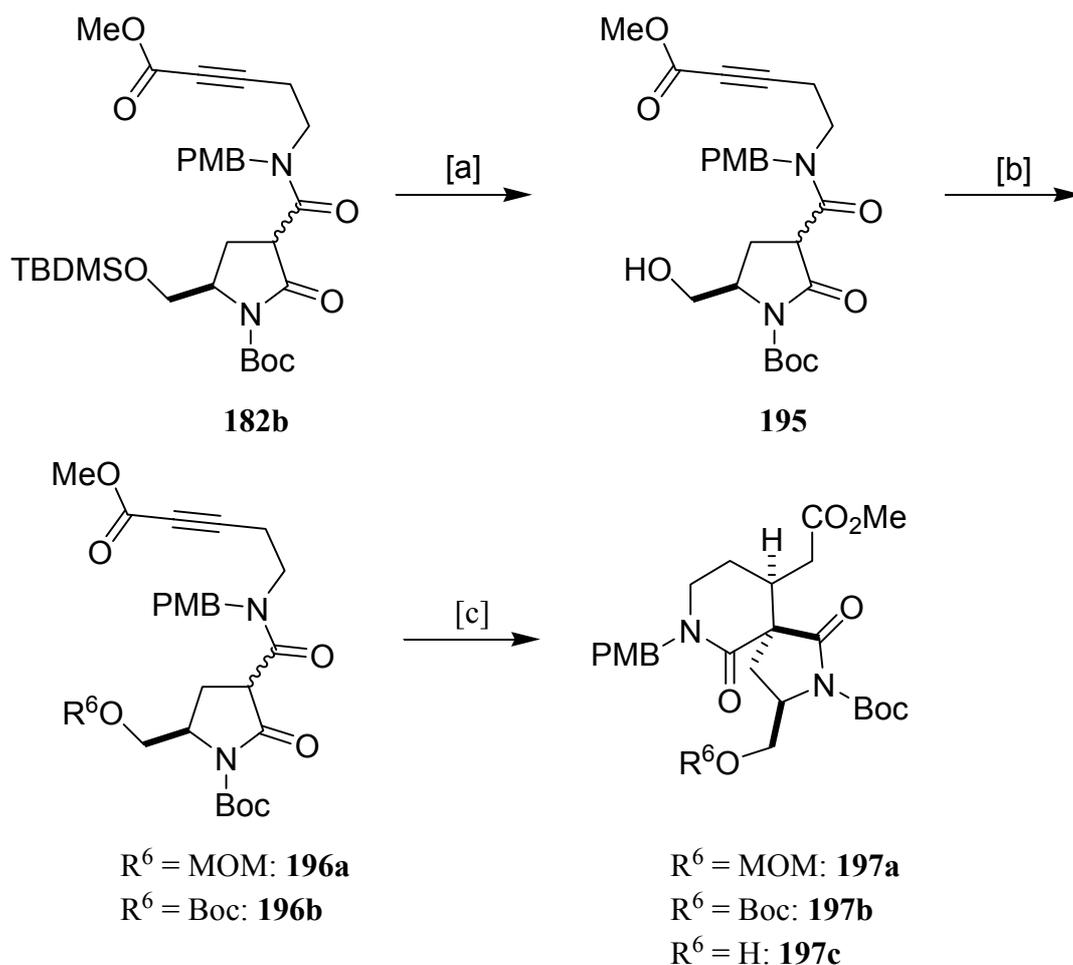


Abb. 65: Darstellung der spirobicyclischen Verbindungen **197a**, **197b** und **197c**. [a] TBAF, THF, RT, 90 min, 69 %. [b] **196a**: $\text{R}^6 = \text{MOM}$: MOMCl, $i\text{Pr}_2\text{NH}$, DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 51 %. **196b**: $\text{R}^6 = \text{Boc}$: Boc_2O , Et_3N , DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 74 %. [c] 1. $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, MeCN, Δ , 16 h; 2. Pd/C (50 Gew.-%), MeOH, H_2 (1 atm), RT, 16h, **197a**: $\text{R}^6 = \text{MOM}$: 35 %, **197b**: $\text{R}^6 = \text{Boc}$: 24 %, **197c**: $\text{R}^6 = \text{H}$: 39 %.

Die von Brands beschriebene Sequenz⁷³ aus intramolekularer Michael-Addition und palladiumkatalysierter Hydrierung führt für die als MOM-Acetal bzw. Boc-Carbonat geschützten Verbindungen **196a** und **196b** mit nur mäßigen Ausbeuten von 35 % bzw. 24 % zu den gewünschten spirobicyclischen AD-Grundkörpern **197a** bzw. **197b**. Die Verbindung **195** mit einer ungeschützten Hydroxygruppe an der Pyroglutaminol-Einheit lässt sich ebenfalls nur in einer Ausbeute von 39 % in das Zyklisierungsprodukt **197c** überführen.

Wird **118** mit HF•Pyridin umgesetzt, wird die an der Pyroglutaminol-Einheit vollständig entschlützte Verbindung **198** erhalten (Abb. 66). Durch die Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan lassen sich deren Alkohol- und Amid-Funktion in einem Schritt als Oxazolidin **199** schützen.⁹⁶ Wird die intramolekulare Michael-Addition und die anschließende Hydrierung mit diesem Substrat ausgeführt, so wird das AD-Ringsystem überhaupt nicht erhalten. In diesem Fall unterbindet die zyklische Schutzgruppe am Pyroglutaminol-Ring die intramolekulare Michael-Reaktion vollständig.

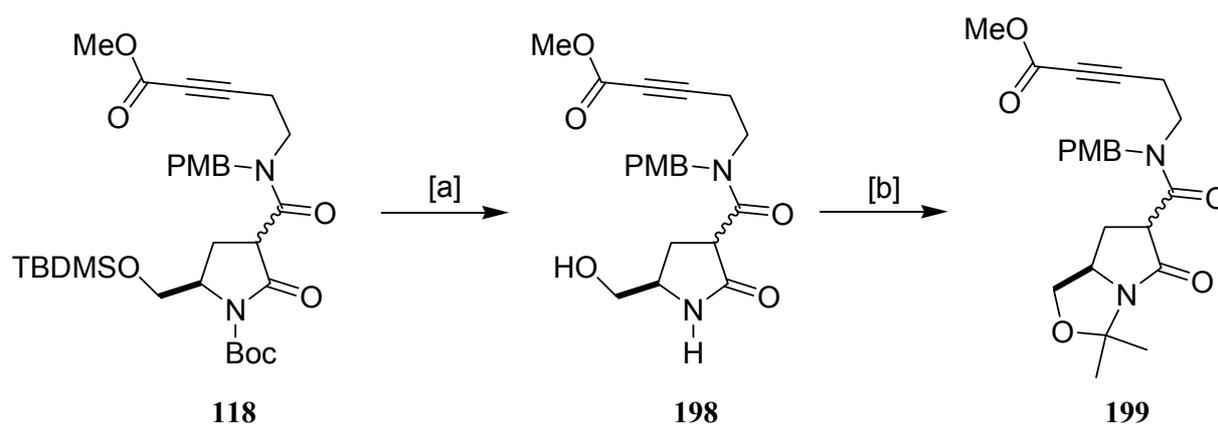


Abb. 66: Darstellung von Bisamid **119**. [a] HF•Pyridin, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 90 %. [b] 2,2-Dimethoxypropan, Camphersulfonsäure, Toluol, Δ, 3 h, 75 %.

Aus den Ergebnissen der intramolekularen Michael-Addition mit verschiedenen Schutzgruppen an der C5-Position der Pyroglutaminol-Einheit lässt sich schließen, dass sterisch anspruchsvolle Etherschutzgruppen die Reaktion vollständig unterbinden. Bei der Verwendung kleinerer Etherschutzgruppen läuft die Reaktion nur noch teilweise ab. Dagegen hat die Größe verschiedener Estergruppen in dieser Position keinen entscheidenden Einfluss auf die Ausbeute der Reaktionssequenz aus intramolekularer Michael-Addition und anschließender Hydrierung ($R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$: 65 %; $R^3 = \text{CO}_2t\text{Bu}$: 60 %), so dass neben sterischen offenbar auch elektronische Faktoren den Verlauf der Zyklisierung beeinflussen.

2.2.5 Funktionalisierung der Pyroglutaminsäureeinheit

2.2.5.1 Einführung einer Vinylgruppe

Da die von Brands beschriebene zweistufige Sequenz aus intramolekularer Michael-Addition und anschließender Hydrierung⁷³ für Bisamide wie **196a** mit einer geschützten Alkoholfunktion an der Pyroglutaminol-Einheit nicht zufriedenstellend abläuft und es für weitere Untersuchungen zur Bildung des C-Rings sinnvoll erscheint, ein Substrat mit nur einer Esterfunktionalität im Molekül einzusetzen, entschlossen wir uns, die Verbindung **200** darzustellen (Abb. 67). In diesem Molekül ist der C14-Kohlenstoff schon mit einer Vinylgruppe verknüpft. Dadurch ist Verbindung **200** zum einen weniger polar und zum anderen sollte die Funktionalisierung des *tert.*-Butylesters einfacher möglich sein.

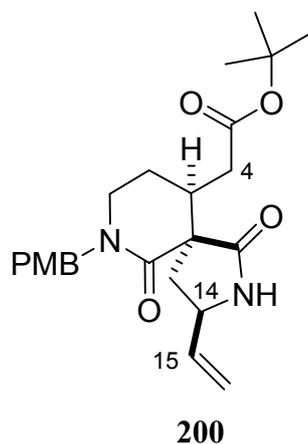


Abb. 67: Struktur von Verbindung **200**.

Zur Darstellung von Bisamid **200** werden die beiden Synthesebausteine, das Amin **201** und der Thioester **202**, benötigt (Abb. 68). Die *tert.*-Butylesterfunktion am terminalen acetylenischen Kohlenstoff von Amin **203** kann durch Deprotonierung von **166** mit *n*-BuLi in Diethylether bei -78 °C und anschließende Reaktion des entstandenen Lithiumacetylids mit Pyrokohlensäure-di-*tert.*-butylester gebildet werden.⁹⁷ Für die saure Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe in Gegenwart eines ebenfalls säurelabilen *tert.*-Butylesters und einer PMB-Schutzgruppe erscheint eine Modifikation einer von Ponsford *et al.* entwickelten Methode geeignet zu sein.⁹⁸ So lässt sich die Boc-Schutzgruppe durch die Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure in einem Lösungsmittelgemisch aus Diethylether/*tert.*-BuOH in guten Ausbeuten selektiv entschützen. Das entschützte Amin **201** fällt dabei als *p*-Tosylat aus, was die Verwendung eines mechanischen Rührers erforderlich macht.

Der Thioester **202** kann durch die Umsetzung des literaturbekannten Boc-geschützten (*R*)-Pyroglutaminsäuremethylesters (**204**)⁹⁹ mit zwei Äquivalenten LiHMDS bei -78°C und Abfangen des entstandenen Amidolats mit Chlorthioameisensäureethylester dargestellt werden.

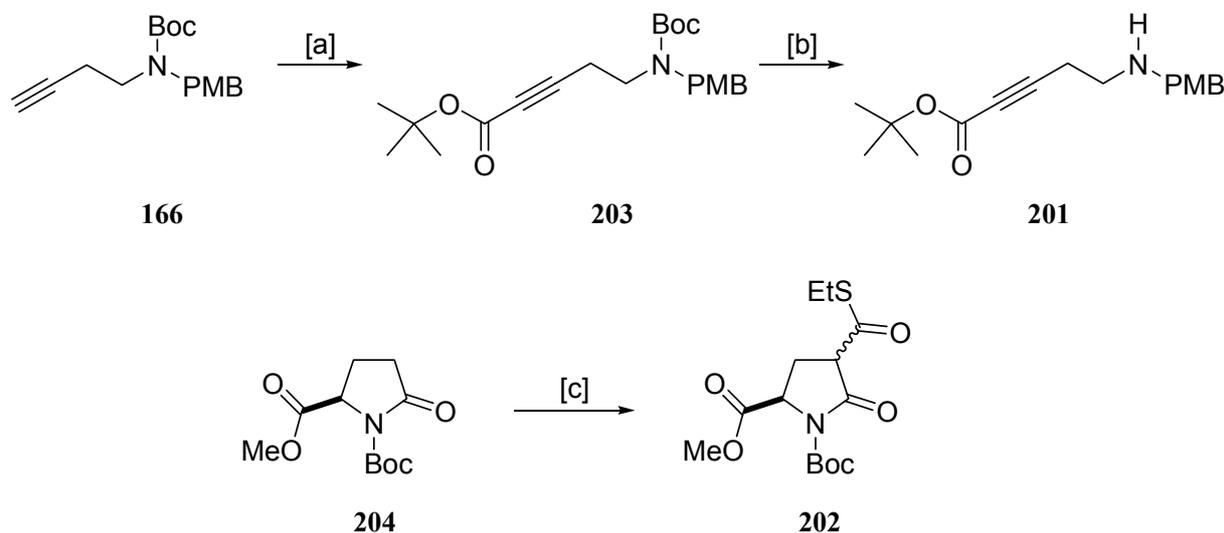


Abb. 68: Darstellung der Synthesebausteine **201** und **202**. [a] *n*-BuLi, Et₂O, -78°C , 30 min, (Boc)₂O, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 90 min, 99 %. [b] *p*-Toluolsulfonsäure (2 Äquiv.), Et₂O/*tert.*-BuOH 20:1, RT, 16 h, 73 %. [c] LiHMDS (2.2 Äquiv.), THF, -78°C , 1 h, ClCOSEt (1.1 Äquiv.), 90 min, 91 %.

Durch die Umsetzung von Thioester **202** und Amin **201** mit Diisopropylethylamin und Silbertrifluormethansulfonat in Acetonitril lässt sich mit guter Ausbeute das Bisamid **205** erhalten (Abb. 69), das sich nach Anwendung der zweistufigen Sequenz aus intramolekularer Michael-Addition und Hydrierung des entstandenen Isomerengemisches in die spirobicyklische Verbindung **206** überführen lässt.

Um die Methylesterfunktion in Verbindung **206** in eine Methylenfunktion zu überführen, muss diese zunächst zum Aldehyd reduziert werden. Aus den zuvor durchgeführten Experimenten zur selektiven Reduktion eines Lactons zum Lactol in Gegenwart eines *tert.*-Butylesters lässt sich schließen, dass die direkte selektive Reduktion des Methylesters zum Aldehyd in Gegenwart eines *tert.*-Butylesters ebenfalls schwer durchzuführen sein dürfte. Daher sollte diese Transformation in zwei Stufen erfolgen.

Dazu muss zuerst das durch die Boc-Schutzgruppe aktivierte Amid durch Erhitzen in Acetonitril mit katalytischen Mengen Magnesiumperchlorat entschützt werden. In Abwesenheit der Boc-Schutzgruppe lässt sich Methylester **207** mit zwei Äquivalenten

Lithiumborhydrid in THF in sehr guter Ausbeute zum Alkohol **208** reduzieren. Die anschließende Oxidation zum Aldehyd gelingt am besten durch die Verwendung von Dess-Martin-Periodinan⁵⁷ in Dichlormethan. Für die Methylenierung von Verbindung **209** erwies sich der Einsatz eines Titan-Reagenzes als die geeignetste Methode. So lässt sich der Aldehyd nach einer von Takai und Nozaki entwickelten Methode mit Methyleniodid, Zink und $Ti(OiPr)_4$ in guten Ausbeuten methylenieren.¹⁰⁰ Da ebenfalls von Takai berichtet wird, dass das eingesetzte Zink Verunreinigungen an Blei enthalten muss,¹⁰¹ damit die Umsetzung zur Verbindung **200** reproduzierbar abläuft, ist es notwendig, der Reaktionsmischung katalytische Mengen an Blei(II)chlorid zu zufügen. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, das verwendete Zink durch die Zugabe katalytischer Mengen $TMSCl$ zu aktivieren.

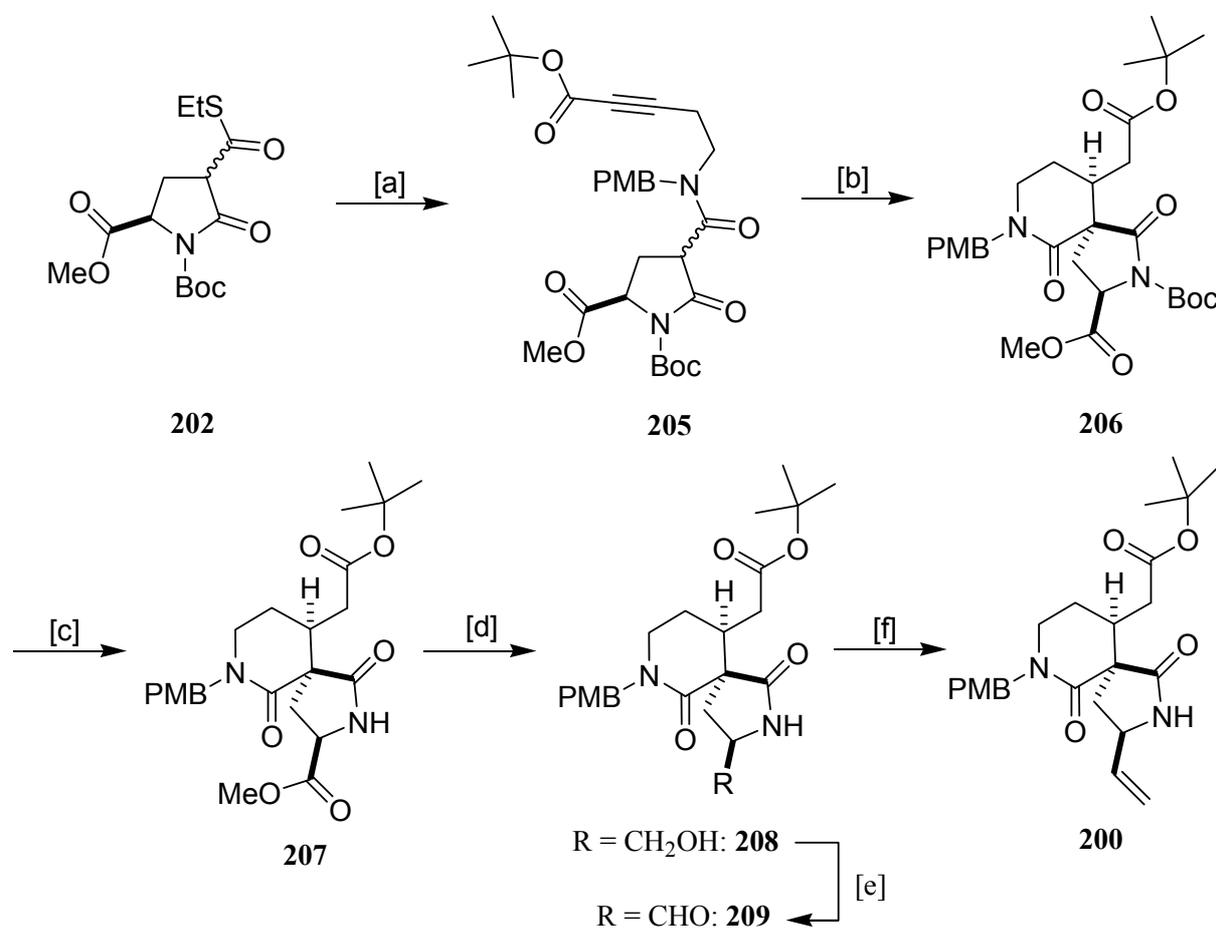


Abb. 69: Darstellung von Verbindung **200**. [a] iPr_2NEt , **201**, $AgOTf$, CH_3CN , RT, 14 h, 86 %. [b] 1. iPr_2NEt , $MeCN$, Δ , 16 h. 2. Pd/C (50 Gew.-%), $MeOH$, H_2 (1 atm), RT, 16 h, 60 % (über beide Stufen). [c] $Mg(ClO_4)_2$, CH_3CN , 50 °C, 1 h, 86 %. [d] $LiBH_4$ (2 Äquiv.), THF, 0 °C, 1 h, 91 %. [e] Dess-Martin-Reagenz (1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 4 h, 71 %. [f] Zn (19 Äquiv.), $PbCl_2$ (kat.), $TMSCl$ (kat.), THF, 30 min, CH_2I_2 (16 Äquiv.), 30 min, $Ti(OiPr)_4$ (6 Äquiv.), 30 min, **209**, RT, 16 h, 78 %.

2.2.5.2 Versuche zum Aufbau des Furans durch eine Thio-Aldolreaktion

Eine weitere Möglichkeit ausgehend von Verbindung **200** einen Furan-Ring aufzubauen, besteht in der Anwendung einer Sequenz aus Thio-Aldolreaktion, Reduktion und Zyklisierung mit anschließender Eliminierung.

In diesem Fall ließe sich die Reduktion eines Thioesters zum Aldehyd mit Pd/C in Anwesenheit von Triethylsilan erreichen.¹⁰² Diese Transformation ist sehr chemoselektiv und lässt sich auch in Anwesenheit anderer funktioneller Gruppen durchführen. Aus diesem Grund wird diese Methode vor allem in der Peptidchemie angewendet, wo es sonst ebenfalls oft schwierig ist, eine Vielzahl von Carbonylgruppen bei einer Reduktion zu differenzieren. Darüber hinaus lässt sich bei der Verwendung dieser Methode das Produkt besser vom Reduktionsmittel abtrennen.

Für die Anwendung dieser Sequenz muss Ester **200** zuerst in einen Thioester **210** überführt werden (Abb. 70). Für die direkte Transformation eines *tert.*-Butylesters in einen Thioester sind in der Literatur keine Beispiele bekannt. Allerdings lassen sich Carbonsäuren unter milden Bedingungen durch die Verwendung von Triphenylphosphin und 2,2'-Dipyridyldisulfid in Thiopyridylester umwandeln.¹⁰³ In einer ebenfalls schonenden Methode werden die Carbonsäuren mit Chlorisobutylformiat als gemischtes Anhydrid aktiviert, das im nächsten Schritt mit einem Thiol zum gewünschten Thioester reagiert.¹⁰⁴ Von Corey *et al.* wurde für diese Transformation das Reagenz 2-Thiopyridylchloroformiat entwickelt, das ebenfalls breite Anwendung gefunden hat.¹⁰⁵ Das für die anschließende Thioaldol-Reaktion benötigte Thioesterenolat sollte sich zum einen durch die Umsetzung von Verbindung **210** mit Lithiumdiisopropylamid bei -110 °C erhalten lassen¹⁰⁶ und zum anderen durch die Verwendung starker Lewis-Säuren wie TiCl₄,¹⁰⁷ BF₃•OEt₂¹⁰⁸ oder 9-BBN-Tf¹⁰⁹ in Anwesenheit einer schwachen Base wie Triethylamin.

Nach Reduktion des Thioesters **210** zum Aldehyd sollte sich Verbindung **212** unter Abspaltung der Schutzgruppe R⁶ zyklisieren und anschließend unter sauren Bedingungen zum Furan **213** eliminieren lassen.

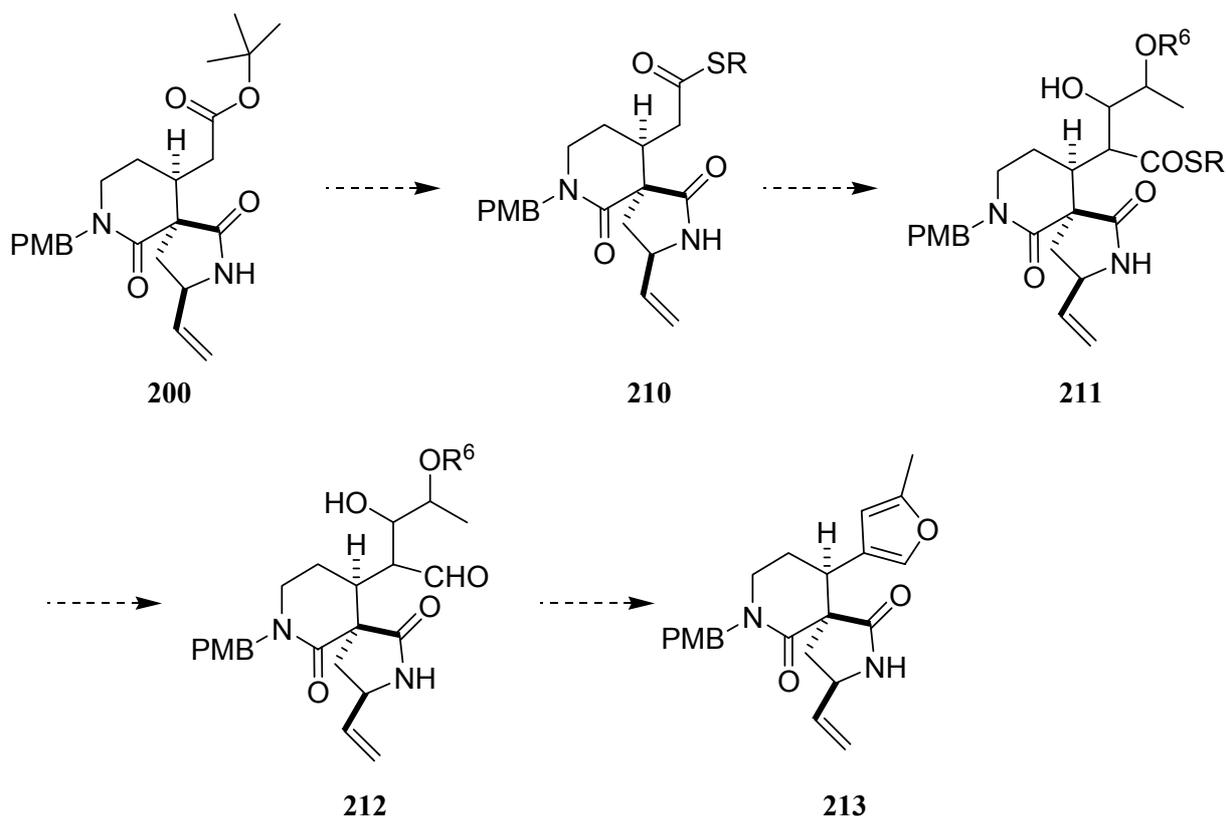


Abb. 70.: Geplante Reaktionssequenz zur Darstellung von Verbindung **213**.

Um die optimalen Bedingungen für die beschriebene Reaktionssequenz zu erhalten, wurde zuerst eine Modellstudie mit 4-Phenylbuttersäure (**214**) als Modellsubstrat durchgeführt (Abb. 71). Der Thioester **215** lässt sich am besten unter den von Mukaiyama *et al.* beschriebenen Bedingungen durch die Umsetzung der Carbonsäure **214** mit Triphenylphosphin und 2,2'-Dipyridyldisulfid erhalten. Die anschließende Thio-Aldolreaktion erforderte einige Optimierungsversuche. Das Kondensationsprodukt **216** konnte nur durch die Verwendung eines Überschusses von TiCl_4 und Triethylamin (jeweils drei Äquivalente) in guten Ausbeuten erhalten werden. Im Fall der Verwendung von LDA als Base wurden lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet; die Anwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ führte zu keinem Umsatz. Die anschließende Reduktion des Kondensationsproduktes **216** verläuft problemlos unter den von Fukuyama *et al.* beschriebenen Bedingungen,¹⁰² indem katalytische Mengen Pd/C in Anwesenheit von Triethylsilan in Aceton als Lösungsmittel verwendet werden. Anschließend lässt sich mit *p*-Toluolsulfonsäure das THP-Acetal in Verbindung **217** abspalten und das intermediär gebildete Lactol nach Erhitzen der Reaktionsmischung zum Furan **218** eliminieren.

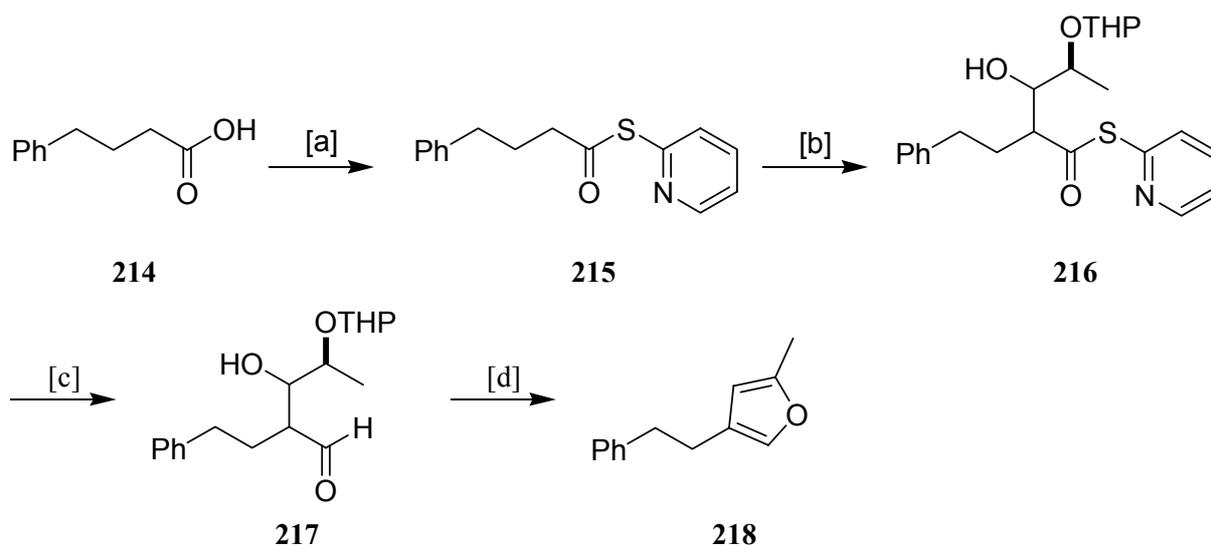


Abb. 71: Modellstudie zur Darstellung von Furan **218**. [a] PPh_3 (2 Äquiv.), 2,2'-Dipyridyldisulfid (2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 90 %. [b] TiCl_4 (3 Äquiv.), NEt_3 (3 Äquiv.), -78°C , 1 h, **173a**, 2 h, 78 %. [c] Pd/C (kat.), MS 4 Å, Et_3SiH , Aceton, RT, 6 h, 88 %. [d] *p*-Toluolsulfonsäure, THF, RT, 1h, Δ , 1 h, 77 %.

Die in den Modellstudien gewonnenen Ergebnisse über die Darstellung des Thioesters und die Durchführung der Thio-Aldolreaktion sollten nun auf die Darstellung von Verbindung **213** übertragen werden (Abb. 71).

Dazu wurde zuerst die *tert.*-Butylestergruppe in Verbindung **200** durch die Umsetzung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan gespalten. Durch anschließende Reaktion von Carbonsäure **219** mit Triphenylphosphin und 2,2'-Dipyridyldisulfid ließ sich Thioester **220** in mäßiger Ausbeute erhalten. Allerdings konnte das als Nebenprodukt gebildete Triphenylphosphinoxid durch konventionelle Säulenchromatographie oder Kristallisation des Nebenproduktes nicht vom Thioester **220** abgetrennt werden. Da dieses Nebenprodukt die folgende Thio-Aldolreaktion unterdrücken kann, musste eine andere Darstellungsmethode gewählt werden, durch die Verbindung **220** ebenfalls unter neutralen Bedingungen entsteht. Nach einigen Optimierungsversuchen ließ sich die Carbonsäure **219** am besten durch die Verwendung des von Ghosez entwickelten Chlorenamins **69** in ein Säurechlorid umwandeln, das ohne weitere Aufarbeitung direkt mit 2-Mercaptopyridin in Anwesenheit von Triethylamin in den Thioester **220** überführt werden kann.

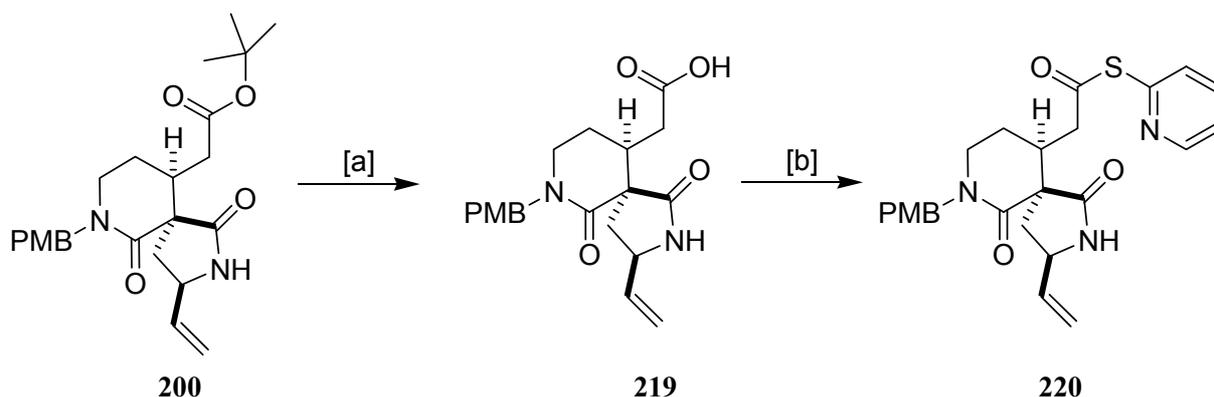


Abb. 71: Darstellung von Thioester **220**. [a] Trifluoressigsäure, CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 62 %. [b] Chlorenamin **69**, CH_2Cl_2 , RT, 90 min, 2-Mercaptopyridin, NEt_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 49 %.

Die anschließende Thio-Aldolreaktion unter Verwendung der in der Modellstudie optimierten Bedingungen führte dagegen nur in Spuren zu einer Bildung des gewünschten Kondensationsproduktes **221** (Abb. 72). Auch durch die Umsetzung mit einem noch größeren Überschuss von TiCl_4 und Triethylamin ließ sich die Ausbeute nicht verbessern. Möglicherweise koordiniert TiCl_4 in einer Weise an Verbindung **220**, die einen Angriff der Base verhindert, so dass kein Thioesterenolat gebildet werden kann.

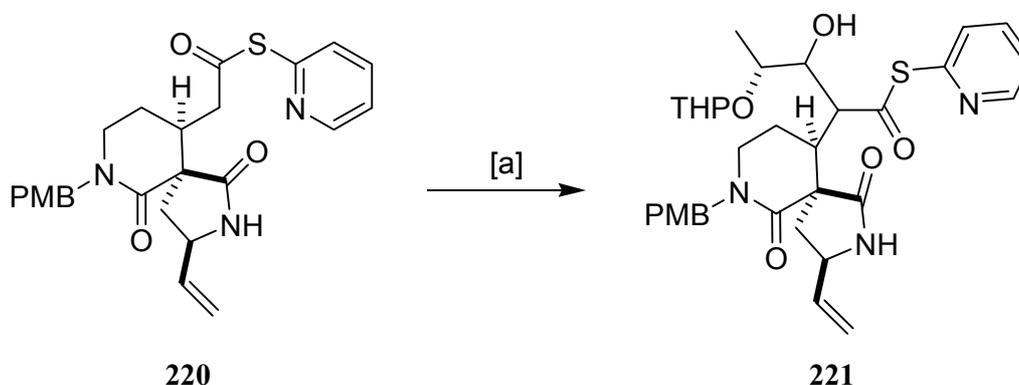


Abb. 72: Thio-Aldolreaktion von Verbindung **220**. [a] TiCl_4 (3 Äquiv.), NEt_3 (3 Äquiv.), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, **173a**, 2 h, Spuren.

2.2.5.3 Versuche zum Aufbau des Furans durch eine Lacton-Reduktion

In einer weiteren Modellstudie sollte untersucht werden, ob sich ausgehend von Verbindung **200** ein Lacton oder ein α,β -ungesättigtes Lacton **222** bzw. **223** darstellen lässt, das sich mit Lithiumborhydrid als Reduktionsmittel selektiv in das entsprechende Lactol **224** bzw. **225** überführen lässt und anschließend zum Furan eliminiert werden kann (Abb. 73). Lithiumborhydrid ist für die Reduktion in diesem Fall das geeignete Reduktionsmittel, da in den Versuchen zur Darstellung von **208** gezeigt werden konnte, dass die Reduktion ausreichend chemoselektiv verläuft und die Amidgruppen in Verbindung **207** nicht angegriffen werden.

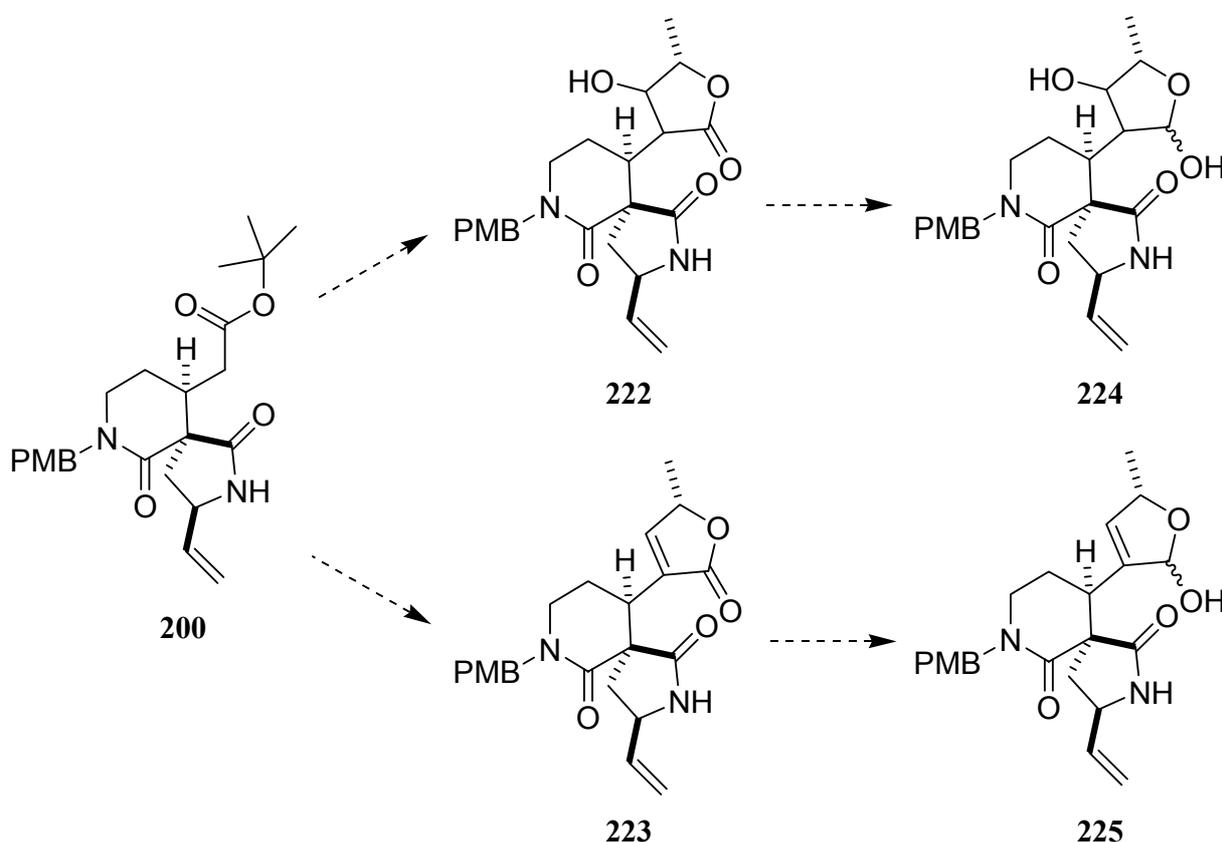


Abb. 73.: Geplante Reaktionssequenz zur Darstellung von **224** bzw. **225**.

Allerdings sind in der Literatur nur wenige Beispiele für die Reduktion eines Lactons zum Lactol unter Verwendung von Lithiumborhydrid bekannt.¹¹⁰ In den meisten Fällen reagiert das intermediär entstehende Lactol nach seiner Öffnung weiter zum entsprechenden Diol.

Deshalb sollten in einer Modellstudie zuerst die Reaktionsbedingungen für die Reduktion der Modellverbindung **228** zu Lactol **229** optimiert werden (Abb. 74). Für die Darstellung von Lacton **228** wird Phenylbuttersäure (**214**) durch die Umsetzung mit Methanol und katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure in den entsprechenden Methylester **226a** überführt. Verbindung **227a** lässt sich durch Deprotonieren von **226a** mit Lithiumisopropylamid und Abfangen des entstandenen Esterenolats mit Aldehyd **173a** in guten Ausbeuten darstellen. Die anschließende Zyklisierung zum Lacton **228** gelingt mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten.

Um den Einfluss der Estergruppe auf die Ausbeute der Aldolreaktion mit Aldehyd **173a** zu untersuchen, wurde ebenfalls Phenylbuttersäure-*tert.*-butylester (**226b**) dargestellt. Diese lässt sich ausgehend von Phenylbuttersäure (**214**) durch Aktivierung mit Carbonyldiimidazol und Allylbromid und anschließende Umsetzung mit *tert.*-Butanol nach einer Vorschrift von Kamijo *et al.* erhalten.¹¹¹ Die anschließende Aldolreaktion führt ebenfalls in guten Ausbeuten zum Kondensationsprodukt **227b**, das sich durch Umsetzung mit Trimethylsilyltriflat bei 40 °C in THF zum Lacton **228** zyklisieren lässt.

Die folgende Reduktion führte in allen untersuchten Fällen zu einer Mischung aus dem Lactol **229** und dem überreduzierten Produkt. Das beste Ergebnis wurde durch die Reduktion mit 0.5 Äquivalenten Lithiumborhydrid in THF bei Raumtemperatur nach 16 Stunden erhalten. Der Versuch, wie von Trost *et al.*¹¹⁰, beschrieben die Reduktion zum Lactol durch die Zugabe von Essigsäure zu beschleunigen und damit die Öffnung des Lactols zu unterdrücken, führte ebenfalls zu keiner besseren Chemoselektivität.

Das Hydroxylactol **229** lässt durch Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure in THF unter Rückfluß in guten Ausbeuten zum Furan **218** eliminieren.

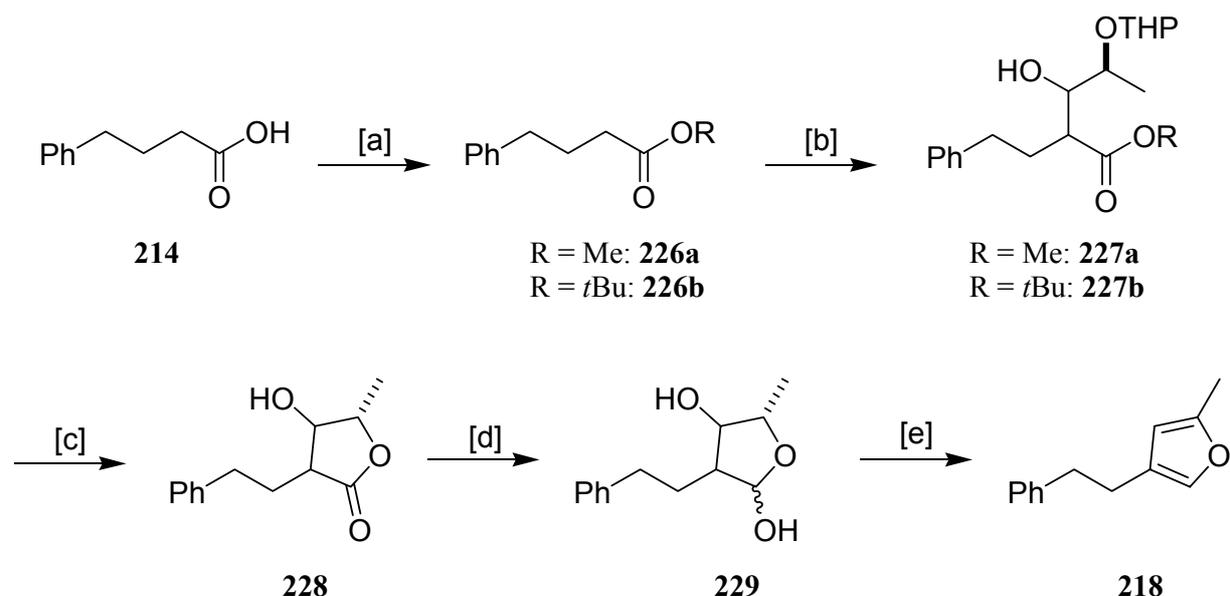


Abb. 74: Modellstudie zur Darstellung von Furan **218**. R = Me: [a] MeOH, konz. Schwefelsäure, RT, 16 h, 92 %. [b] Lithiumdiisopropylamid, THF, -78 °C, 30 min, **173a**, 1 h, 72 %. [c] *p*-Toluolsulfonsäure, MeOH, RT, 4 h, 76 %. R = *tert.*-Butyl: [a] Carbonyldiimidazol, Allylbromid, RT, 1 h, *tert.*-Butanol, Δ , 16 h, 77 %. [b] Lithiumdiisopropylamid, THF, -78 °C, 30 min, **173a**, 1 h, 70 %. [c] TMSOTf (2 Äquiv.), Et₃N (1.5 Äquiv.), THF, 40 °C, 90 min, 79 %. [d] LiBH₄ (0.5 Äquiv.), THF, RT, 16 h, 69 %. [e] *p*-Toluolsulfonsäure, THF, Δ , 1 h, 70 %.

Weiter wurde versucht, das α,β -ungesättigte Lacton **230** zum entsprechenden Lactol zu reduzieren. Verbindung **230** lässt sich durch Umsetzung von **228** mit einem Überschuss an Methansulfonsäurechlorid und Triethylamin und anschließende basenkatalysierte Eliminierung des entstandenen Mesylats mit DBU in guten Ausbeuten erhalten (Abb. 75). Allerdings führte in diesem Fall die Umsetzung mit Lithiumborhydrid nur zur Reduktion der Doppelbindung. Die Reduktion nach Luche mit Natriumborhydrid und Cer(III)chlorid in Ethanol ergab keinen Umsatz.¹¹²

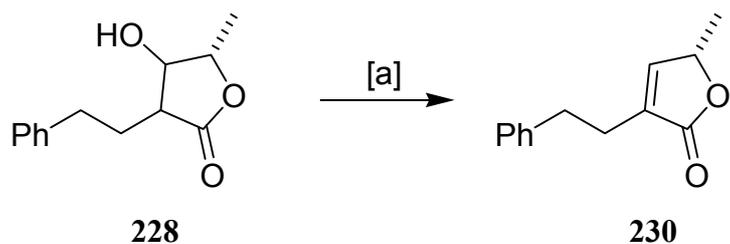


Abb. 75: Darstellung von Verbindung **230**. [a] Methansulfonsäurechlorid (1.5 Äquiv.), NEt₃ (1.5 Äquiv.), Et₂O, 0 °C \rightarrow RT, 2 h, DBU, 16 h, RT, 42 %.

Die in den Modellstudien gewonnenen Ergebnisse sollten nun auf die Darstellung von Verbindung **224** übertragen werden (Abb. 76). Dazu wird zuerst das Amid in der spirobicyklischen Verbindung **200** unter Standardbedingungen mit einer Boc-Gruppe geschützt. Diese Schutzgruppenoperation ist notwendig, da das Amid-Proton einen geringeren pK_a -Wert hat als das α -Proton des *tert.*-Butylesters in Verbindung **231** und sich daher mit der starken Base Lithiumdiisopropylamid leicht abstrahieren lässt, was bei der geplanten Aldolreaktion zu unerwünschten Nebenprodukten führen würde. Ester **231** lässt sich anschließend mit Lithiumdiisopropylamid in das entsprechende Esterenolat überführen, das in guten Ausbeuten mit Aldehyd **173a** in das Kondensationsprodukt **232** überführt werden kann. Um die anschließende simultane Entfernung der Boc-Schutzgruppe und Lactonisierung durchführen zu können, sind stark saure Bedingungen notwendig. Durch die Umsetzung mit Trifluoressigsäure lässt sich Verbindung **232** in das Lacton **222** überführen. Die Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure führt in diesem Fall nur zur Verbindung **233**, in der das THP-Acetal entschützt wurde.

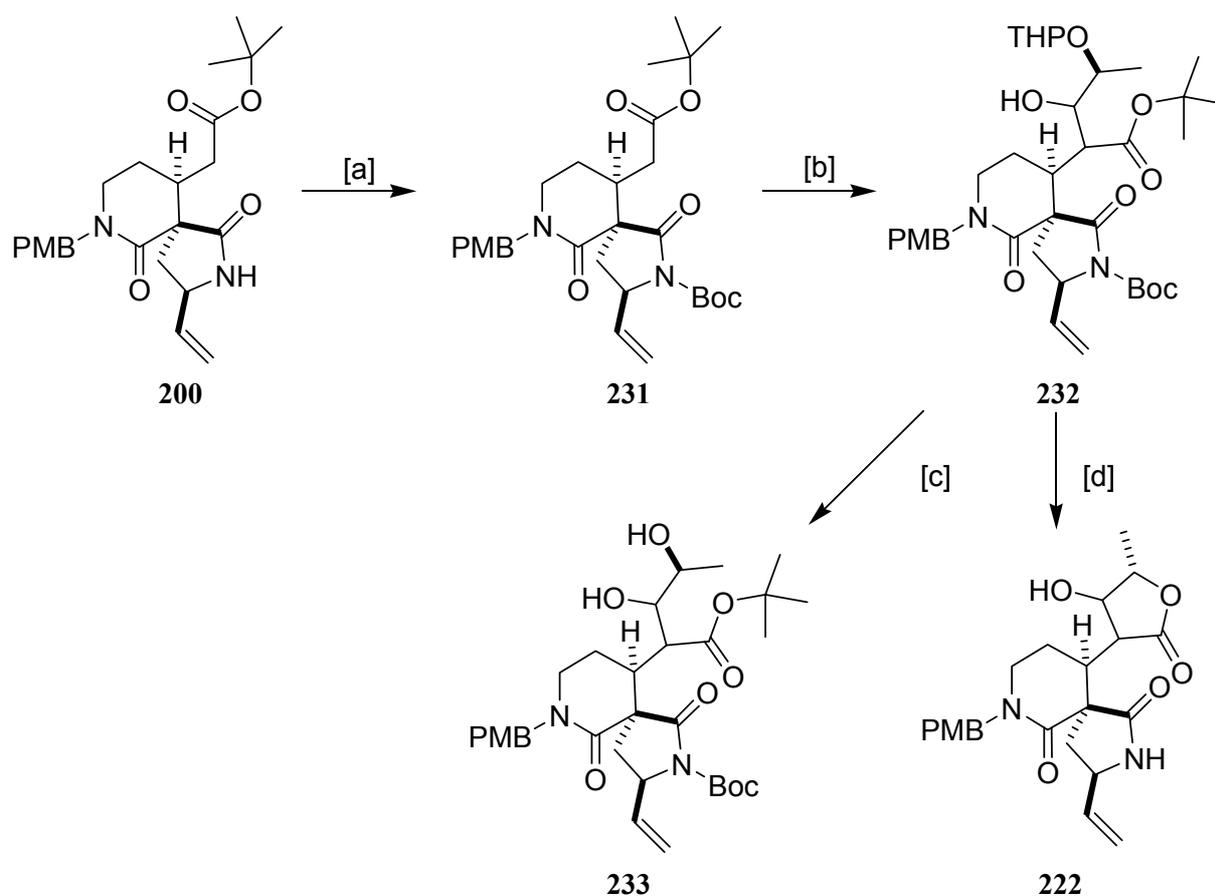


Abb. 76 : Darstellung von Lacton **222**. [a] Boc_2O , Et_3N , DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 16 h, quant. [b] Lithiumdiisopropylamid, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, **173a** (5 Äquiv.), 1 h, 61 %. [c] *p*-Toluolsulfonsäure, MeOH, RT, 16 h, 60 %. [d] Trifluoressigsäure, CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 28 %.

Anschließend wurde versucht, die an Modellverbindung **228** optimierten Versuchsbedingungen auf die Reduktion von Verbindung **222** zu übertragen (Abb. 77). Die Reaktionskontrolle zeigte aber, dass das gebildete Lactol in jedem Fall sehr schnell zum Diol weiterreagierte. Möglicherweise ist aus sterischen Gründen die Öffnung des Lactols **224** zum Hydroxyaldehyd begünstigt, der sehr schnell zum Alkohol reduziert wird. Es konnte in keinem Fall die Reduktion auf der Stufe des Lactols angehalten werden. Stattdessen wurde bei der Anwendung der optimierten Bedingungen nur das Triol **234** erhalten.

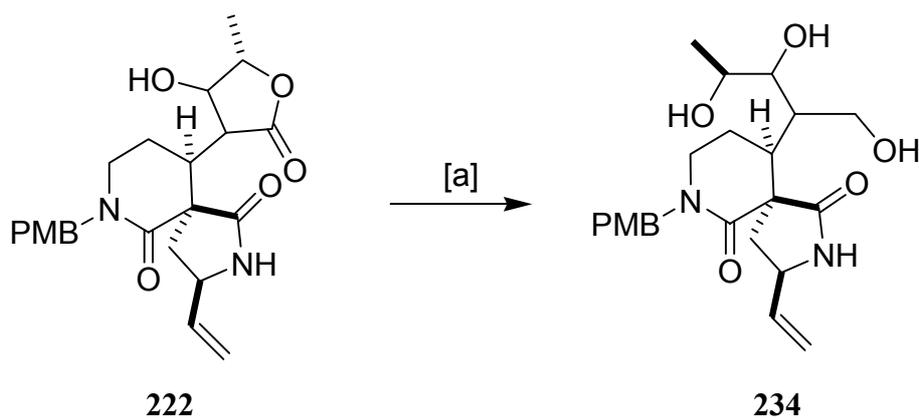


Abb. 77: Reduktion von Verbindung **222**. [a] LiBH_4 (0.5 Äquiv.), THF, RT, 16 h, 55 %.

2.2.6 Synthese und Verwendung des Aldehyd 157

Da die Modellstudien zur Darstellung von Verbindung **213** viel versprechend verliefen, wurde zeitgleich eine Synthese für den Aldehyd **157** entwickelt (Abb. 78). Diese Synthese sollte möglichst kurz und leicht durchführbar sein, da für die Darstellung des Additionsproduktes **155** ein großer Überschuss des Aldehyds **157** benötigt wird, um den Bicyklus **156** in guten Ausbeuten zu hydroxyalkylieren.

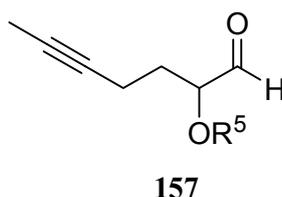


Abb. 78: Aldehyd **157**.

Die für die Darstellung von Aldehyd **157** von Guth und Fürstner⁷⁴ entwickelte Synthese geht von kommerziell erhältlichem, aber vergleichbar teurerem 5-Hexinol (**235**) aus (5 g = 88 €), das zuerst als THP-Acetal geschützt wird (Abb. 79). Durch Methylierung der terminalen Dreifachbindung lässt sich Verbindung **236** erhalten, die nach Entschützen des THP-Acetals, Oxidation des primären Alkohols zum Ester mit CrO₃ und wässriger Schwefelsäure in Aceton und Veresterung mit Acetylchlorid und Methanol den Methylester **237** liefert. Anschließend lässt sich durch Deprotonieren von **237** mit KHMDS und Oxidation des erhaltenen Esterenolats mit dem von Davis entwickelten Sulfonyloxaziridin **238**¹¹³ der entsprechende α -Hydroxyester **239** erhalten. Nach erneuter Schützung als THP-Acetal und Reduktion des Methylesters zum Aldehyd wird Verbindung **157a** mit einer Gesamtausbeute von 33 % erhalten.

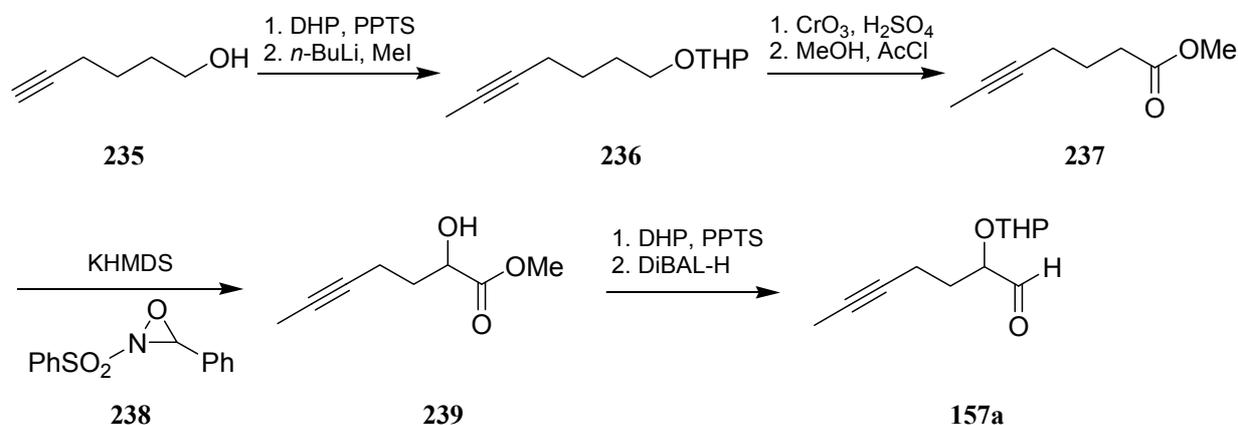


Abb. 79: Ursprüngliche Synthese von Aldehyd **157a**.⁷⁴

In Anlehnung an eine von Nicolaou *et al.* veröffentlichte Route sollte der Aldehyd **157a** in einer kürzeren Reaktionssequenz über die Öffnung eines Epoxids mit Allenylmagnesiumbromid erhalten werden.¹¹⁴

Dazu wird kommerziell erhältliches 2,3-Epoxy-1-propanol (**240**) bei 0 °C mit Natriumhydrid deprotoniert und das entstandene Alkoholat mit *p*-Methoxybenzylchlorid in Anwesenheit katalytischer Mengen Tetrabutylammoniumiodid alkyliert (Abb. 80). Das so erhaltene geschützte Epoxid **241** kann bei -78 °C mit Allenylmagnesiumbromid zum Alkohol **242** geöffnet werden. Um die Bildung des Bromhydrins, das durch die Öffnung des Epoxids durch Bromid-Ionen entsteht, zu vermeiden, ist es notwendig, das Grignard-Reagenz kurz zuvor durch die Umsetzung von frisch destilliertem Propargylbromid mit Magnesium-Spänen herzustellen.¹¹⁵ Durch die Verwendung von Kupfer(I)salzen kann die Bildung des Bromhydrins ebenfalls unterdrückt werden.¹¹⁶ Die Schützung der freien Hydroxygruppe in **242** ist durch die Umsetzung mit DHP in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen von PPTS möglich. Deprotonierung der Dreifachbindung in **243** mit *n*-BuLi bei -78 °C in THF und anschließende Umsetzung des entstandenen Lithiumacetylids mit Methyljodid bei dieser Temperatur liefert Verbindung **244**.

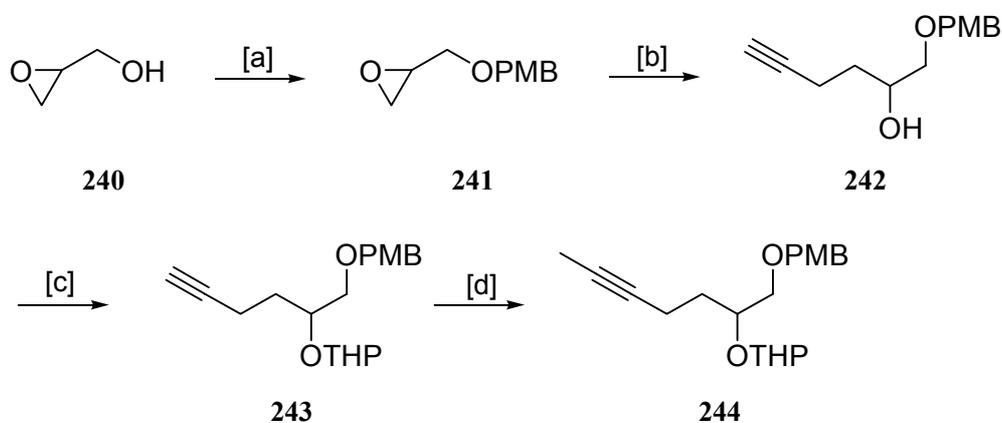


Abb. 80: Darstellung des geschützten Diols **244**. [a] NaH (2 Äquiv.), *n*-Bu₄NI (kat.), DMF, 0 °C, 30 min, *p*-Methoxybenzylchlorid, 2 h, 76 %. [b] Allenylmagnesiumbromid (1 M in Et₂O/Toluol), Et₂O, -78 °C, 10 min, quant. [c] DHP, PPTS (kat.), CH₂Cl₂, RT, 18 h, 81 %. [d] *n*-BuLi, THF, -78 °C, 15 min, Methyljodid, -78 °C, 1 h, RT, 1 h, 78 %.

Nach Entfernen des PMB-Ethers in Verbindung **244** mit DDQ in einer Mischung aus Dichlormethan und Wasser wird neben dem primären auch der sekundäre Alkohol erhalten, was darauf schließen lässt, dass die THP-Gruppe vom sekundären zum primären Alkohol

wandert. Dieses Ergebnis konnte durch die Oxidation der nach der Entschützung erhaltenen Produktmischung bestätigt werden, die zu einer Mischung aus Aldehyd und Keton führte. Aus diesem Grunde wurde die THP-Schutzgruppe gegen eine Silylschutzgruppe ausgetauscht.

Der sekundäre Alkohol **242** kann mit TBS-Triflat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan bei 0 °C mit guten Ausbeuten in den Silylether **245** überführt werden (Abb. 81). Anschließend lässt sich wieder durch die Deprotonierung mit *n*-BuLi und Abfangen des entstandenen Lithiumacetylids mit Methyljodid als Elektrophil das Alkin **246** erhalten, dessen PMB-Schutzgruppe nun in guten Ausbeuten mit DDQ in einer Mischung aus Dichlormethan und Wasser abgespalten werden kann. Der erhaltene Alkohol **247** und der abgespaltene *p*-Methoxybenzaldehyd lassen sich allerdings säulenchromatographisch nicht trennen, so dass zuvor das Nebenprodukt mit Natriumborhydrid zum *p*-Methoxybenzylalkohol reduziert werden muss, um eine Trennung zu ermöglichen. Im letzten Schritt lässt sich der geschützte α -Hydroxyaldehyd **157b** durch Oxidation von **247** nach Swern¹¹⁷ erhalten. Damit ist Verbindung in **157b** über sechs Stufen mit einer nicht optimierten Gesamtausbeute von 33 % leicht zugänglich.

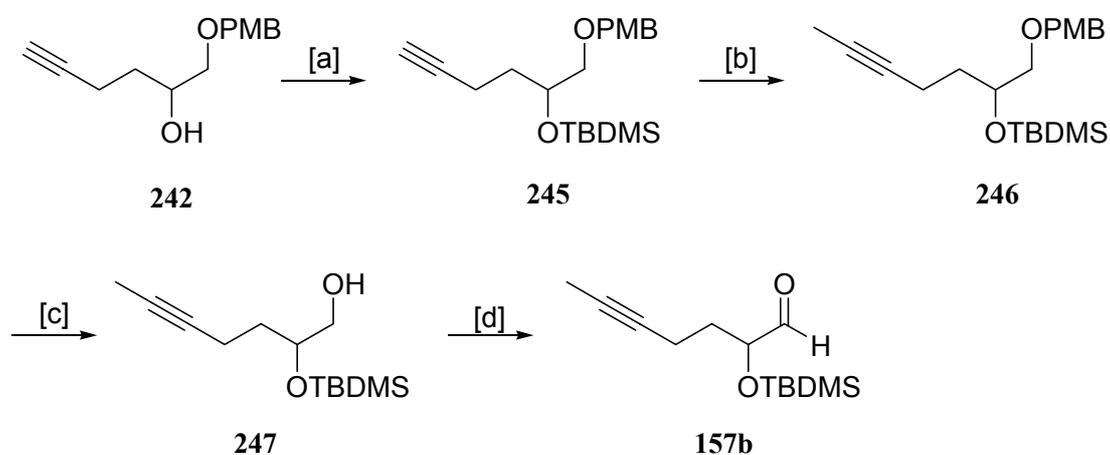


Abb. 81: Darstellung des geschützten α -Hydroxyaldehyds **157b**. [a] 2,6-Lutidin, TBS-Triflat, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 90 %. [b] *n*-BuLi, THF, -78 °C, 15 min, Methyljodid, -78 °C, 1 h, RT, 1 h, 88 %. [c] DDQ, CH₂Cl₂/H₂O 18:1, RT, 2 h, NaBH₄, Et₂O/MeOH 4:1, 30 min, RT, 66 %. [d] (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, Et₃N, -78 °C → RT, 84 %.

Aldehyd **157b** lässt sich in einer Aldolreaktion mit einem durch Deprotonieren mit Lithiumdiisopropylamid aus Verbindung **200** erhaltenen Esterenolat umsetzen. So reagiert die spirobicyclische Verbindung **200** unter den zuvor optimierten Bedingungen in guten Ausbeuten mit Aldehyd **157b** zum Kondensationsprodukt **248**, das sich wiederum mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in sehr guten Ausbeuten entschützen und zu Lacton **249** cyclisieren lässt (Abb. 82).

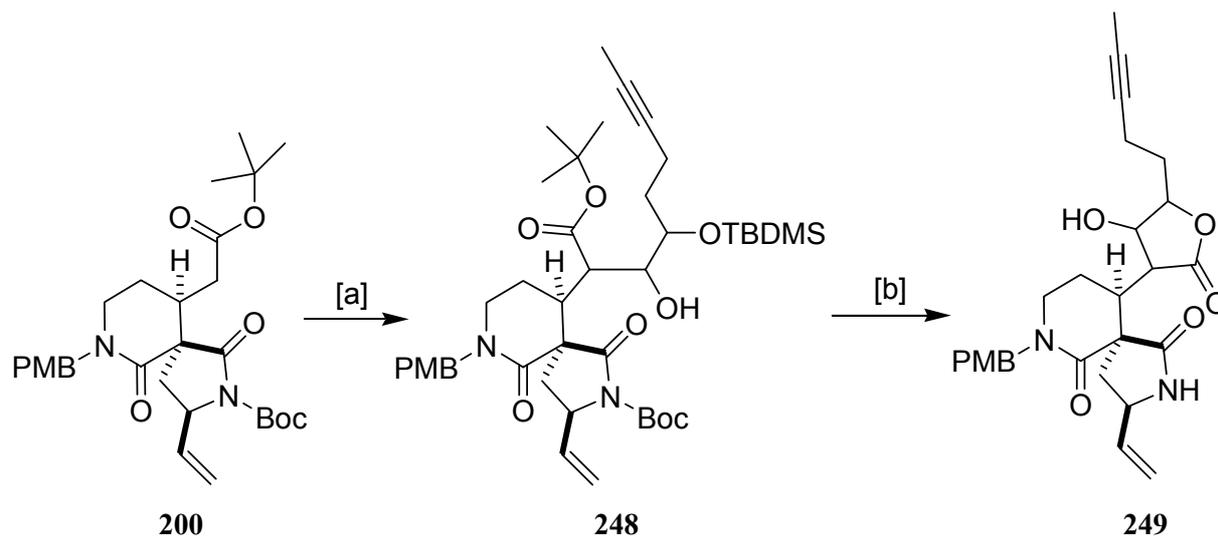


Abb. 82: Darstellung von Lacton **249**. [a] Lithiumdiisopropylamid, THF, - 78 °C, 30 min, **157b** (5 Äquiv.), 1 h, 68 %. [b] Trifluoressigsäure, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 92 %.

2.2.7 Darstellung des Furans durch eine zweistufige Reduktions-Oxidations-Sequenz

Da die verschiedenen Versuche zur direkten selektiven Reduktion eines Lactons, Thioesters oder Esters nur mäßig erfolgreich verliefen, sollte nun versucht werden, durch eine zweistufige Reduktions-Oxidations-Sequenz ein geeignetes Vorläufermolekül zum Aufbau eines Furans darzustellen.

Dazu lassen sich sowohl die aus den bisher durchgeführten Reaktionen gewonnenen Kenntnisse über die Differenzierung der beiden Estergruppen in Verbindung **156** bei der Aldolreaktion als auch die Kenntnisse über die selektive Reduktion eines Methylsters mit Lithiumborhydrid in Anwesenheit eines *tert.*-Butylesters in Verbindung **207** nutzen.

Das Kondensationsprodukt **172a** wird an der freien Alkoholfunktion als Acetat **250** geschützt (Abb. 83). Die Acetat-Schutzgruppe stellt eine bessere Abgangsgruppe dar als eine freie Hydroxygruppe und sollte die spätere Oxidation selektiv durchführen lassen.

Im nächsten Schritt wird die Boc-Schutzgruppe am Amid **250** durch die Umsetzung mit katalytischen Mengen Magnesiumperchlorat unter milden Bedingungen abgespalten. Der Methylster in Verbindung **251** lässt sich nun mit zwei Äquivalenten Lithiumborhydrid zum primären Alkohol **252** reduzieren. Die anschließende Oxidation zum Aldehyd **253** verläuft mit dem Dess-Martin-Reagenz⁵⁷ in guter Ausbeute.

Somit lässt sich in Verbindung **253** ein Substitutionsmuster aufbauen, das dem in der Modellverbindung **217** entspricht. Allerdings ist zu befürchten, dass unter den Bedingungen unter denen sich Verbindung **217** in das Furan **218** überführen lässt (*p*-Toluolsulfonsäure, THF, Rückfluss), sowohl der *tert.*-Butylester als auch die PMB-Schutzgruppe am Amid abgespalten werden.

Tatsächlich konnten nach der Anwendung einer Vielzahl von sauren Bedingungen (H₂SO₄ oder HCl in CHCl₃) für die Eliminierung nur Spuren des gewünschten Furans erhalten werden. In allen Fällen wurden ebenfalls der *tert.*-Butylester sowie die PMB-Schutzgruppe am Amid abgespalten. Daher scheint es sinnvoll diese Reaktionssequenz auf ein Substrat anzuwenden, das keine zusätzlichen säurelabilen Funktionalitäten besitzt (siehe Zusammenfassung und Ausblick). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, eine basenkatalysierte Eliminierung eines Mesylats durchzuführen, die auch bei der Darstellung von Verbindung **230** angewendet wurde.

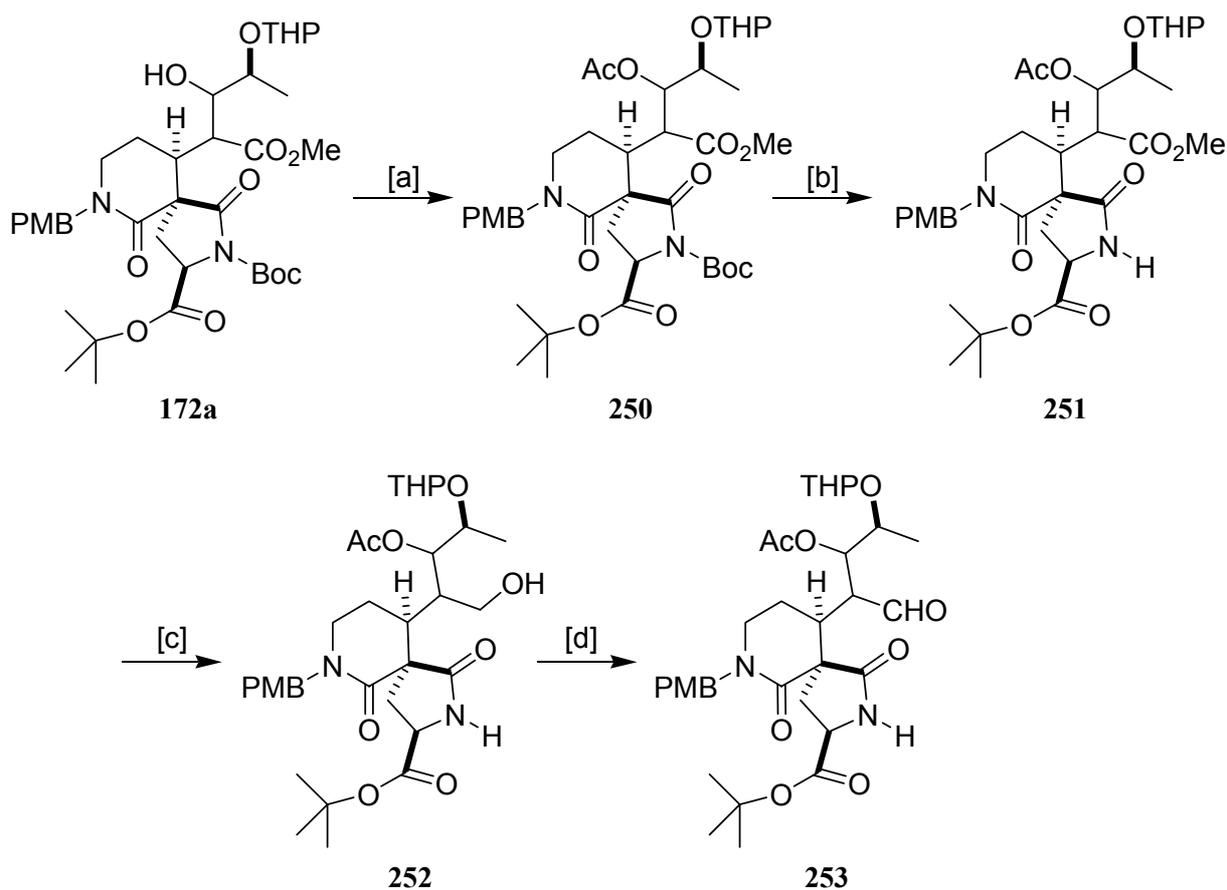


Abb. 83: Darstellung von Verbindung **253**. [a] Acetanhydrid, Pyridin, DMAP (kat.), RT, 16 h, 95 %. [b] $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, CH_3CN , 50 °C, 2 h, 82 %. [c] LiBH_4 (2 Äquiv.), THF, 0 °C → RT, 30 min, 76 %. [d] Dess-Martin-Reagenz (1.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 73 %.

2.2.8 Änderung der Schutzgruppenstrategie

Da sich die PMB-Schutzgruppe in Verbindung **153** nur unter stark sauren Bedingungen entschützen lässt, die mit den anderen Funktionalitäten nicht kompatibel sind, sollte ein Amin dargestellt werden, das anstelle der PMB-Schutzgruppe bereits eine Kohlenstoffkette besitzt, deren Ende sich leicht in ein Alkin umwandeln lässt. Es ist nicht möglich gleich zu Beginn der Synthese an dieser Stelle eine Dreifachbindung vorzusehen, da sie später in der Reaktionssequenz aus intramolekularer Michael-Addition und palladiumkatalysierter Hydrierung reduziert würde.

Die Darstellung von Amin **258** beginnt mit 4-Amino-1-butanol (**254**), dessen Hydroxygruppe sich mit TBDPSCl und Triethylamin in Dichlormethan als Silylether **255** schützen lässt (Abb. 84). Anschließend wird Verbindung **255** mit dem aus 3-Butin-1-ol (**164**) und Methansulfonsäurechlorid erhaltenen Mesylat umgesetzt und ohne weitere Aufarbeitung unter Standardbedingungen als Boc-Carbamat **256** geschützt. Die terminale Dreifachbindung in Verbindung **256** lässt sich mit *n*-BuLi deprotonieren und das entstandene Lithiumacetylid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Pyrokohlensäure-di-*tert.*-butylester in den α,β -ungesättigten Ester **257** umwandeln.

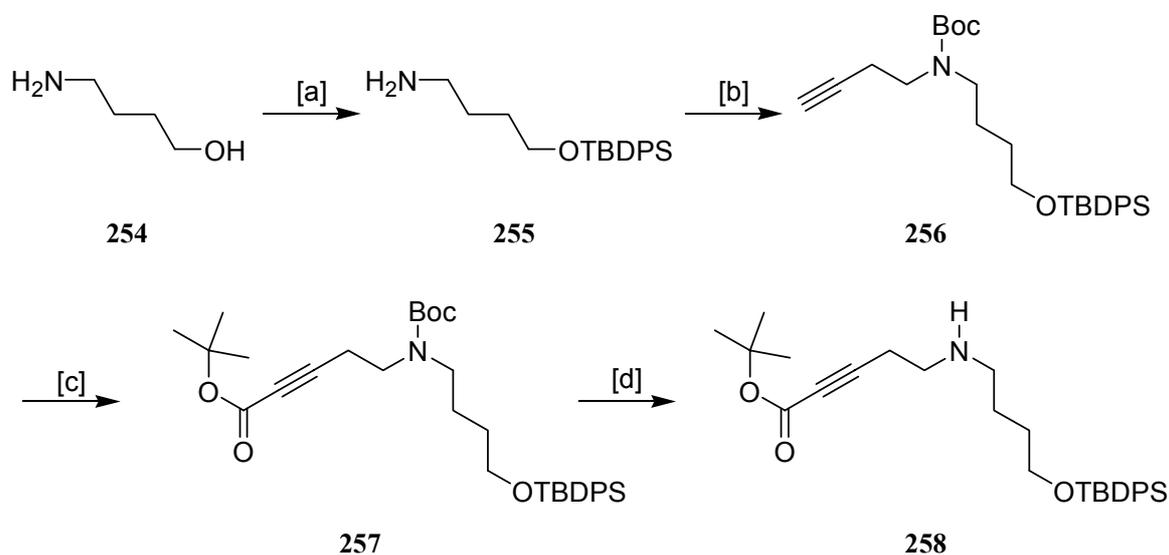


Abb. 84: Darstellung von Amin **258**. [a] TBDPSCl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 90 %. [b] 1.) 3-Butin-1-ol (**164**), Methansulfonsäurechlorid, NEt₃, Et₂O, RT, 2h, **255**, NEt₃, THF, Δ , 16 h, 71 %. 2.) Boc₂O, Et₃N, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 16 h, 72 %. [c] *n*-BuLi, Et₂O, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, (Boc)₂O, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ \rightarrow RT, 15 min, 86 %. [d] *p*-Toluolsulfonsäure (2 Äquiv.), Et₂O/*tert.*-BuOH 20:1, RT, 16 h, 13 %.

Für die anschließende Entfernung der Boc-Schutzgruppe wurden die zuvor optimierten Bedingungen verwendet. Bei der Umsetzung von Verbindung **258** mit zwei Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäure in einem Lösungsmittelgemisch aus Diethylether und *tert.*-Butanol bleiben sowohl der *tert.*-Butylester als auch die TBDPS-Schutzgruppe intakt. Allerdings verläuft die Reaktion nach 16 Stunden nur mit dreizehn Prozent Umsatz. Es konnten aber trotzdem genügend große Mengen des Amin **258** erhalten werden, um dieses mit Thioester **202** unter den zuvor beschriebenen Bedingungen zu kuppeln (Abb. 85).

Anschließend sollte untersucht werden, ob eine flexible Kohlenstoffkette im Bisamid **259** mit einer sterisch anspruchsvollen TBDPS-Schutzgruppe einen Einfluss auf die intramolekulare Michael-Addition hat. Erfreulicherweise wird in diesem Fall die intramolekulare Michael-Addition nicht behindert. Nach anschließender palladiumkatalysierter Hydrierung wird die spirobicyklische Verbindung **260** in 65 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten.

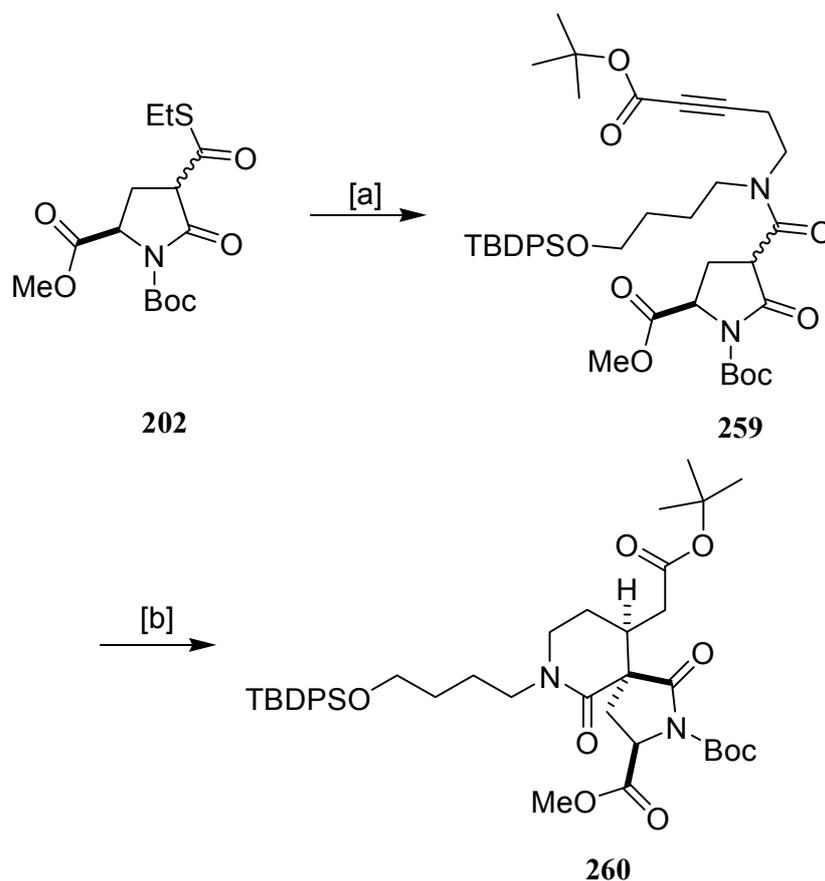


Abb. 85: Darstellung der spirobicyklischen Verbindung **260**. [a] *i*Pr₂NEt, **258**, AgOTf, CH₃CN, RT, 14 h, 90 %. [b] 1. *i*Pr₂NEt, MeCN, Δ, 16 h. 2. Pd/C (50 Gew.-%), MeOH, H₂ (1 atm), RT, 16 h, 65 % (über beide Stufen).

2.3 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte ein kurzer und effektiver Zugang zum enantiomerenreinen spirobicyklischen AD-Grundkörper von Nakadomarin A entwickelt werden, das drei der vier Stereozentren des Naturstoffs bereits enthält.

Dazu wurde das Bisamid **158** ausgehend von Amin **160** und Thioester **159** dargestellt. Bisamid **158** lässt sich durch die Anwendung einer Sequenz aus intramolekularer Michael-Reaktion und palladium-katalysierter Hydrierung in das spirobicyklische System **156** überführen (Abb. 86).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die zum Aufbau eines Furans benötigten Kohlenstoffe durch die regioselektive Aldolreaktion von Methyl ester **156** in Verbindung **172a** eingeführt werden können. Darüber hinaus wurde eine Oxidations-Reduktionssequenz entwickelt, die durch Zyklisierung und Eliminierung der entsprechend funktionalisierten Verbindung **253** ein Furan, und damit den D-Ring von Nakadomarin A, liefern sollte.

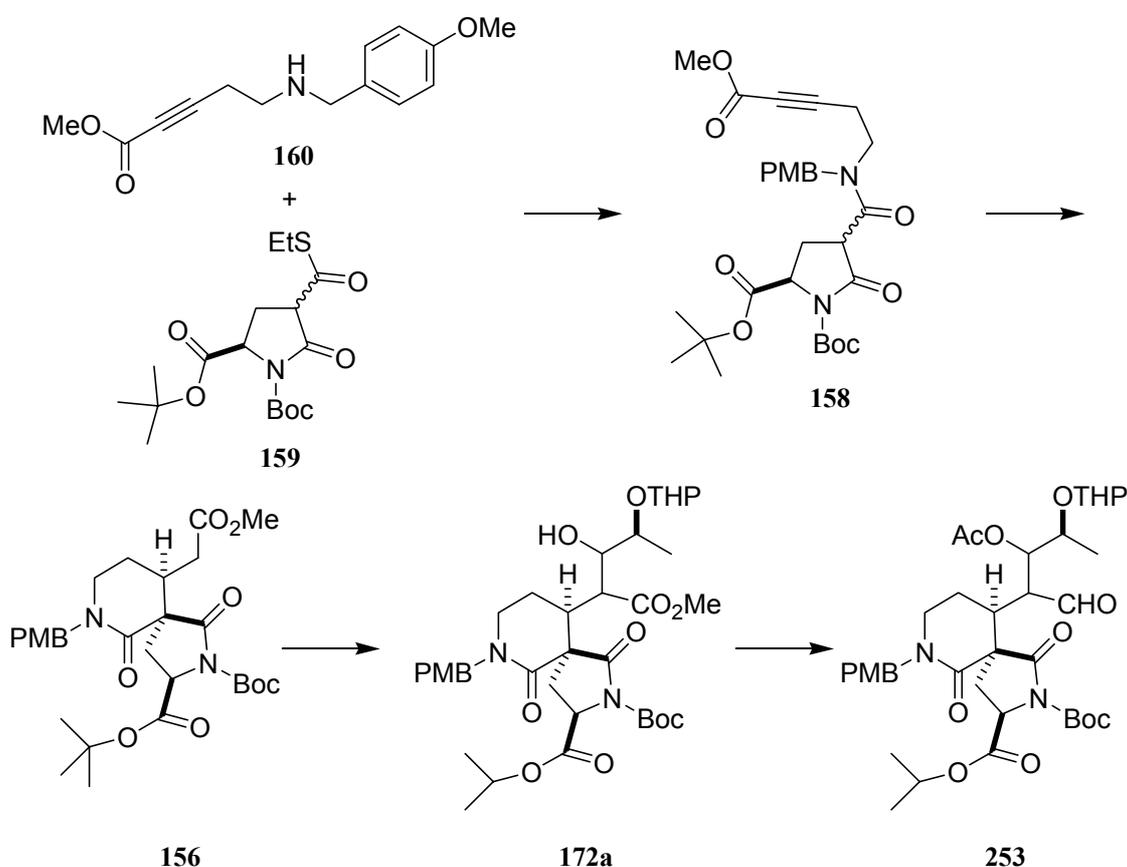


Abb. 86: Darstellung der Verbindung **253**.

Weiterhin wurde eine kurze und flexible Synthese für den Aldehyd **157b** entwickelt und gezeigt, dass sich dieser ebenfalls in einer regioselektiven Aldolreaktion mit dem Ester-Enolat der Verbindung **200** als Elektrophil verwenden lässt. Nach anschließender Lactonisierung des Kondensationsproduktes **248** lässt sich so das Zyklisierungsprodukt **249** erhalten (Abb. 87).

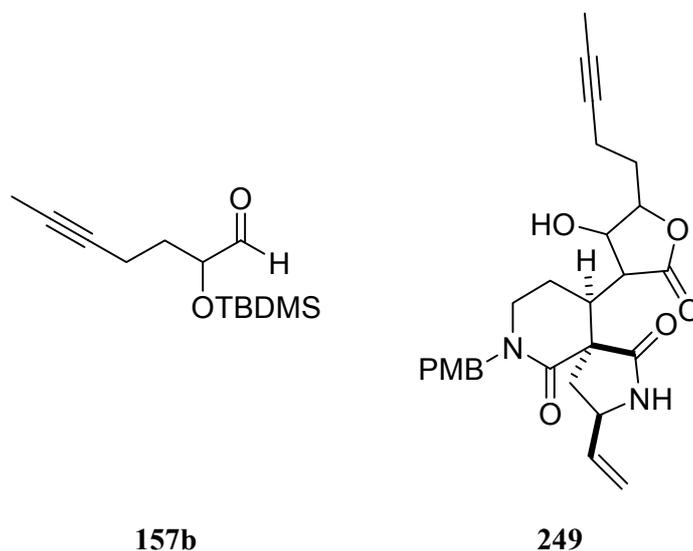


Abb. 87: Aldehyd **157b** und Lacton **249**.

Abschließend konnte die hoch funktionalisierte spirobicyklische Verbindung **260**, deren TBDPS-Schutzgruppe sich zum geeigneten Zeitpunkt leicht ein Alkin umwandeln lassen sollte, dargestellt werden.

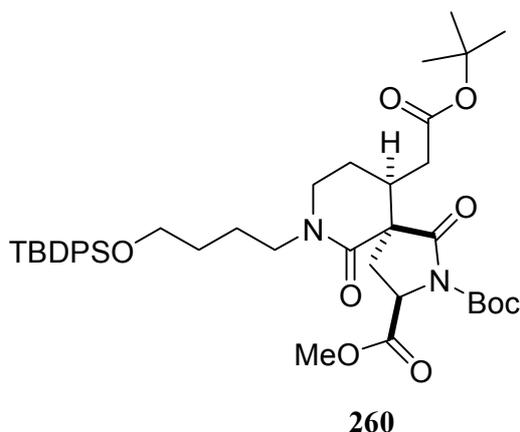


Abb. 88: Bicyklus **260**.

Durch die vorliegende Arbeit konnten somit wichtige Erkenntnisse für die weitere Synthese von Nakadomarin A gewonnen werden. Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich die folgende modifizierte Retrosynthese (Abb. 89).

Die spirobicyklische Verbindung lässt sich ausgehend von dem Thioester **261** auf dem gleichen Weg wie Verbindung **260** darstellen. Im nächsten Schritt ist es sinnvoll die TBDPS-Schutzgruppe durch eine Sequenz aus Entschützen mit einer Fluoridionenquelle, Umwandlung in das entsprechende Mesylat und Umsetzung mit Propinylithium durch eine Dreifachbindung zu ersetzen, da die TBDPS-Schutzgruppe andernfalls unter den sauren Bedingungen der Eliminierung zum Furan abgespalten wird. Anschließend sollte die Aldolreaktion mit dem Methylester **262** und Aldehyd **157b** problemlos ablaufen und nach Schützung der freien Hydroxygruppe als Acetat Verbindung **263** liefern. Diese Verbindung sollte nach Entfernen der Boc-Gruppe mit Magnesiumperchlorat, Reduktion des Methylester zum Alkohol mit Lithiumborhydrid, anschließende Oxidation zum Aldehyd mit dem Dess-Martin-Reagenz und säurekatalysierter Eliminierung zum Furan Verbindung **264** liefern. Unter den sauren Bedingungen der Eliminierung sollte der *tert.*-Butylester ebenfalls gespalten werden. Die entstehende Carbonsäure ließe sich dann mit TMS-Diazomethan in den Methylester **264** umwandeln.

Der Methylester **264** sollte sich durch die in dieser Arbeit ebenfalls beschriebene Sequenz aus Reduktion des Methylester mit Lithiumborhydrid zum primären Alkohol, Oxidation zum Aldehyd mit dem Dess-Martin-Reagenz und Einführung der Methyleneinheit nach Takai mit Diiodmethan, Zink und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ in Verbindung **265** überführen lassen.

Durch die anschließende selektive Reduktion des durch die Boc-Schutzgruppe aktivierten Amids in Verbindung **265** mit DiBAL-H zum Halbaminol und säurekatalysierte Zyklisierung des entstandenen *N*-Acyliminiumions mit dem Furanring ließe sich der ABCD-Grundkörper **266** aufbauen.

Die letzten Schritte der Synthese wären dann die Zyklisierung des F-Ringes mit Hilfe der RCAM und Lindlar-Reduktion, Entschützung der Boc-Gruppe mit Magnesiumperchlorat, Acylierung mit Hexensäurechlorid, Zyklisierung des E-Ringes durch Anwendung der RCM und abschließend Reduktion der Amid-Funktionen mit Lithiumaluminiumhydrid.

Alternativ ließe sich zuerst auch die Boc-Gruppe mit Magnesiumperchlorat entfernen und das freie Amid mit Hexensäurechlorid acylieren. In diesem Fall würde zuerst die RCM zur Zyklisierung des E-Ringes durchgeführt. Durch die anschließende RCAM ließe sich der F-Ring schließen. Nach Lindlar-Reduktion und Reduktion der Amid-Funktionen mit Lithiumaluminiumhydrid würde auf diesem Weg ebenfalls Nakadomarin A ((-)-**109**) erhalten.

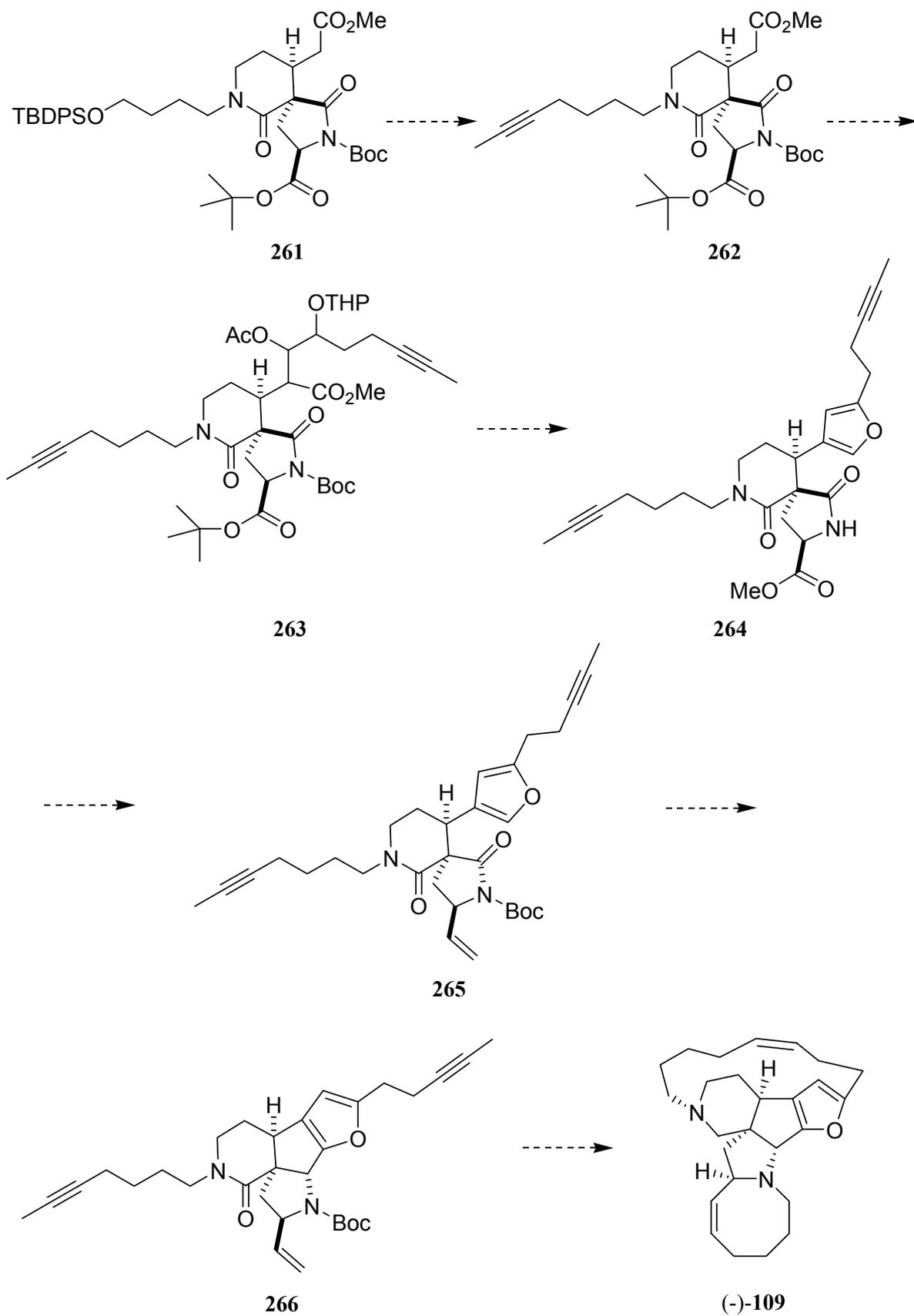
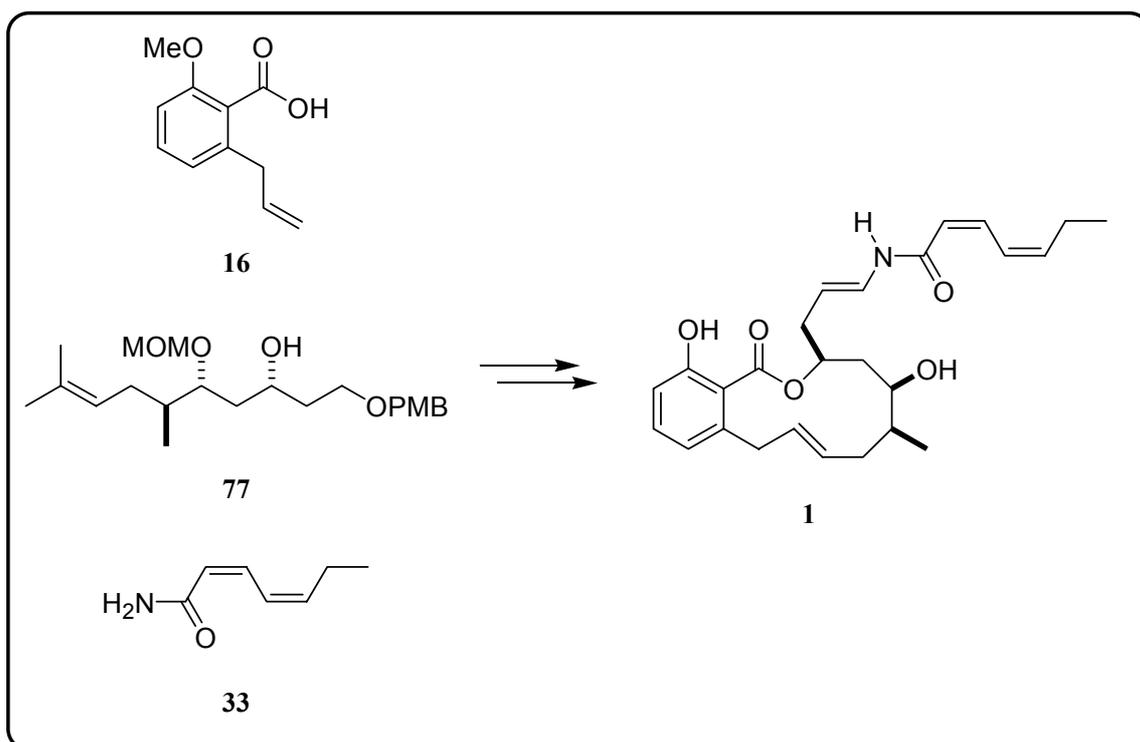


Abb. 89: Modifizierter Synthesepfad für den Naturstoff Nakadomarin A ((-)-109).

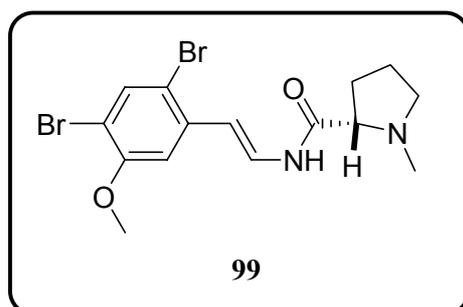
3 Übersicht

Im ersten Teil der Doktorarbeit wurde eine kurze und flexible Synthese des Benzolactonenamid (-)-Salicylhalamid (**1**) entwickelt. Ausgehend von den drei leicht zugänglichen Fragmenten **16**, **33** und **77** wurde der Naturstoff über 16 lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von sieben Prozent erhalten (Kap. 1.3).

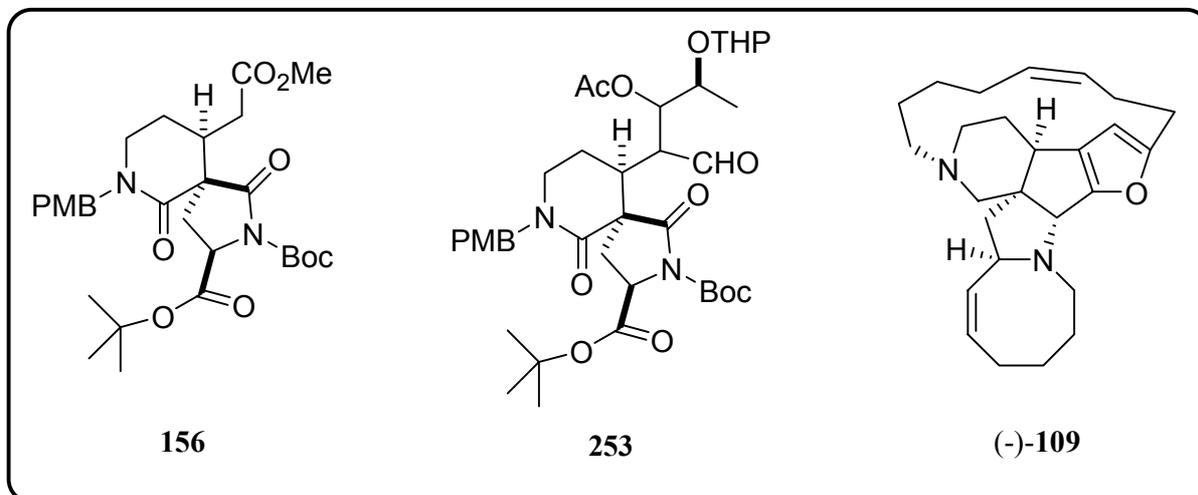


Besondere Aufmerksamkeit verdienen dabei die Anwendung der Ringschlussmetathese auf ein Substrat mit einer dreifach substituierten Doppelbindung und die kupferkatalysierte C-N-Bindungsknüpfungsreaktion zwischen einem Vinyliodid mit einem Amid.

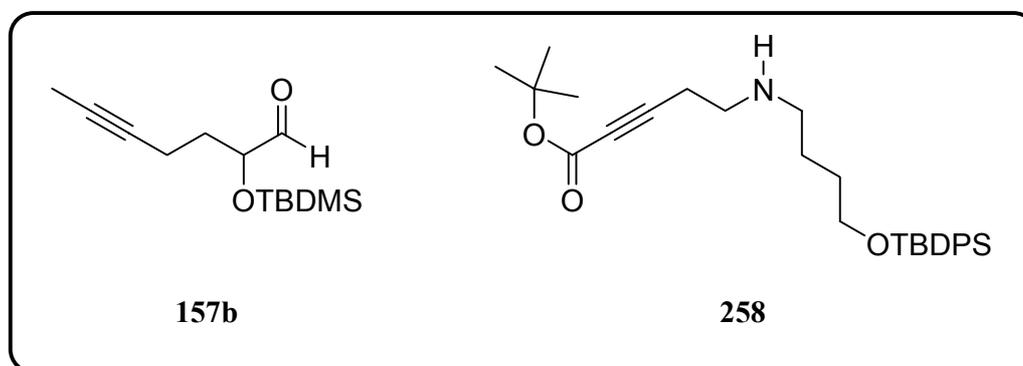
Diese Kreuzkupplung wurde ebenfalls erfolgreich für die Darstellung von Amathamid A (**99**) genutzt, das über vier lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 50 Prozent erhalten werden konnte (Kap. 1.2.6.2).



Im zweiten Teil der Doktorarbeit wurde eine effiziente Synthese des spirobicyclischen AD-Ringsystems **156** von Nakadomarin A (**109**) durchgeführt (Kap. 2.2.2), das sich im weiteren Verlauf der Arbeit in die hoch funktionalisierte Verbindung **253** umwandeln ließ (Kap. 2.2.7).



Darüber hinaus wurde ebenfalls ein Zugang für die im weiteren Verlauf der Synthese benötigten Synthone **157b** (Kap. 2.2.6) und **258** (Kap. 2.2.8) entwickelt.



Basierend auf den in den Studien zur Totalsynthese von Nakadomarin A (**109**) gewonnenen Erkenntnissen kann nun ein detaillierter Synthesepfad für dieses komplexe Alkaloid vorgeschlagen werden (Abb. 89, Seite 96).

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Hinweise

Feuchtigkeits- und oxidationsempfindliche Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über folgenden Reagenzien¹⁸ getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Hexan, THF, DME (Na/K-Legierung); Et₂O (Mg-Anthracen); MeOH (Mg); CH₂Cl₂, CHCl₃, DMF (P₂O₅); Pyridin, Triethylamin, Aceton (CaH₂); Pentan, Toluol (Na).

Die Reaktionskontrolle erfolgte üblicherweise durch Dünnschichtchromatographie. Eingesetzt wurden Fertigfolien (Polygram SIL G/UV und Polygram Alox N/UV der Firma Machery & Nagel, Darmstadt) und Hexan/Ethylacetat in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen als Laufmittel. Detektion der Substanzen: UV (254 bzw. 366 nm); schwefelsaures Cernitrat/Ammoniummolybdat oder wässriges Kaliumpermanganat.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden bei leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) mit Kieselgel als stationäre Phase durchgeführt (Merck, Typ 9385, 230 - 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser).

Die Kontrolle der Reinheit isolierter Verbindungen erfolgte mit Hilfe von Dünnschicht-, Gas-, und Flüssigchromatographie, sowie der NMR-Spektroskopie.

4.2 Analytische Methoden

NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an FT-NMR Geräten der Fa. Bruker: AC 200 (¹H: 200.1 MHz; ¹³C: 50.3 MHz, ³¹P: 81.0 MHz), DPX 300 (¹H: 300.1 MHz; ¹³C: 75.5 MHz, ³¹P: 121.5 MHz), WH 400 (¹H: 400.1 MHz; ¹³C: 100.5 MHz) und DMX 600 (¹H: 600.2 MHz; ¹³C: 150.9 MHz). Die chemischen Verschiebungen (δ) in ppm sind relativ zu Tetramethylsilan und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben.

Infrarotspektroskopie

Für die Aufnahme der Infrarotspektren wurde ein Nicolet FT-7199-Spektrometer verwendet. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 und Finnigan MAT 8400. Für ESI-Messungen wurde ein Hewlett Packard HP 5989 B MS-Engine verwendet. Die hochauflösenden Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 95 aufgenommen. Die GC-MS-Kopplungen wurden an einem Hewlett-Packard HP 5890 mit Detektor Finnigan MAT SSQ 7000 durchgeführt. Die LC-MS-Kopplungen wurden an einem Hewlett-Packard HP1090 mit HP 5989 B MS-Engine Detektor durchgeführt.

Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Analyse der Reaktionsmischungen wurde die analytische Gaschromatographie an einem Hewlett Packard HP 5890, einem Hewlett Packard HP 6890, einem Varian 3700 (GC) und einem Hewlett Packard HP 6890 mit Detektor HP 5973 (GC-MS) eingesetzt. Der quantitativen Auswertung lag die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung von Responsefaktoren zugrunde.

Flüssigkeitschromatographie

HPLC-Messungen erfolgten an einem Hewlett-Packard HP 1090M mit Diodenarraydetektor. Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit chiraler Verbindungen wurde ein Shimadzu LC-10A mit Dioden-Array-Detektor SPD-M10A und den angegebenen chiralen Säulen verwendet.

Drehwertbestimmungen

Die optischen Rotationen wurden an einem Digital Polarimeter 343 plus der Firma Perkin-Elmer bei $\delta = 589 \text{ nm}$ (Natrium-Linie) in einer 10 cm Küvette gemessen.

Schmelzpunktbestimmungen

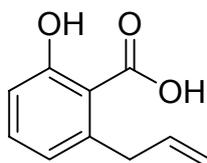
Die Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktapparat Büchi B-540 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen

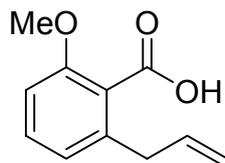
Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor H. Kolbe, Mülheim a. d. Ruhr, durchgeführt.

4.3 Synthese von (-)-Salicylihalamid

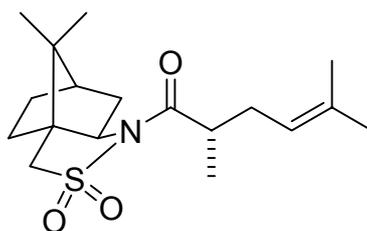
2-Allyl-6-hydroxy-benzoessäure (65)



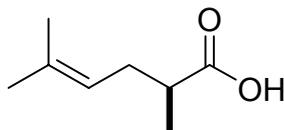
Bortrichlorid (30 ml, 30 mmol, 1 M in Dichlormethan) wird bei 0 °C langsam zu einer Lösung von **64**¹⁷ (1.00 g, 4.54 mmol) in Dichlormethan (80 ml) gegeben.¹⁷ Die Reaktionsmischung wird fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von ges. Natriumchlorid-Lösung beendet. Die organische Phase wird mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat/Essigsäure, 10:1:1) liefert **65** als farblose Kristalle (0.78 g, 96 %). Smp. = 98-99 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11.15-10.75 (*br s*, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.02 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.3 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H) 3.76 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 175.2, 163.6, 144.3, 137.3, 135.6, 122.7, 116.5, 115.7, 110.6, 40.1; IR (KBr): 3047, 2853, 2704, 2589, 1643, 1606, 1576, 1441, 1410, 1309, 1293, 1275, 1237, 1193, 1169, 1124, 1068, 1014, 1002, 915, 814, 792, 757, 707, 573 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 178 ([M⁺], 33), 160 (100), 132 (24), 115 (3), 104 (26), 77 (12), 63 (4), 51 (11); HRMS (C₁₀H₁₀O₃): *ber.*: 178.0630; *gef.*: 178.0632; C₁₀H₁₀O₃: *ber.*: C 67.41, H 5.66; *gef.*: C 67.53, H 5.75.

2-Allyl-6-methoxybenzoesäure (16)

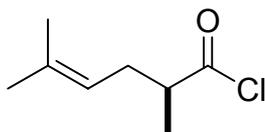
Zu einer Lösung von TMEDA (2.20 ml, 14.7 mmol) in THF (20 ml) wird bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam eine Lösung von *sek.*-BuLi (11.3 ml, 14.7 mmol, 1.3 M in Cyclohexan) getropft. Anschließend wird eine Lösung von 2-Methoxy-benzoesäure (**29**) (1.00 g, 6.69 mmol) in THF (10 ml) langsam zugefügt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend eine Lösung von Kupfer(I)cyanid (613 mg, 7.35 mmol) und Lithiumchlorid (648 mg, 14.7 mmol) langsam zugetropft. Nachdem die Reaktionslösung weitere 30 Minuten gerührt wurde, wird Allylbromid (2.27 ml, 26.7 mmol) innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und beendet die Reaktion durch die Zugabe von Wasser. Nach Waschen der wässrigen Phase mit Diethylether wird die wässrige Phase mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Ammoniumchlorid- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Essigester 2:1) gereinigt. Das Produkt wird als weißer Feststoff (620 mg, 48 %) erhalten. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11.15-10.75 (*br s*, 1H), 7.32 (*t*, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.87 (*d*, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.84 (*d*, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.96 (*m*, 1H), 5.10 (*dd*, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.07 (*d*, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.88 (*s*, 3H), 3.52 (*d*, $J = 6.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 172.6, 156.8, 139.6, 136.4, 131.1, 122.2, 122.0, 116.3, 109.3, 56.1, 37.8.

***N*-Acylsultam (67)**

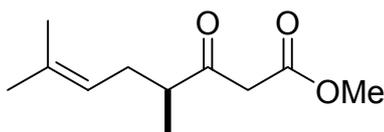
Eine Lösung von *n*-BuLi (14.20 ml, 22.7 mmol, 1.6 M in Hexan) und Cyclohexylisopropylamin (382 μ l, 2.27 mmol) wird bei -78 °C innerhalb von einer Stunde zu einer Lösung von *N*-Acylsultam **66**²¹ (6.17 g, 22.7 mmol) in THF (120 ml, 0.19 M) getropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei -78 °C gerührt und anschließend Dimethylallylbromid (7.94 ml, 68.2 mmol) in Hexamethylphosphorsäuretriamid (11.92 ml, 68.2 mmol) langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (150 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 150 ml) extrahiert. Durch Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt erhalten, das aus Methanol umkristallisiert wird. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten (6.09 g, 79 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.5$ (*c* 2.2, CH₂Cl₂); Smp. = 87-89 °C; ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 5.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 4.8, 7.5 Hz, 1H), 3.43 (q, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.12–3.05 (m, 1H), 2.76 (d, 2H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.13–1.82 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.42–1.15 (m, 2H), 1.11 (dd, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 176.5, 134.4, 121.5, 65.6, 54.7, 53.3, 48.7, 48.2, 45.4, 40.6, 34.5, 33.3, 26.9, 26.1, 21.1, 20.2, 18.0, 16.7; IR (KBr): 2970, 2930, 2882, 1689, 1461, 1394, 1336, 1272, 1239, 1220, 1166, 1135, 1120, 1062, 1037, 976, 769 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 339 ([M⁺], 27), 271 (57), 152 (16), 136 (11), 135 (78), 134 (27), 125 (10), 107 (12), 97 (70), 96 (100), 81 (15), 79 (10), 69 (40), 67 (11), 55 (61), 43 (11), 41 (37); HRMS (C₁₈H₂₉NO₃S): *ber.*: 339.1868; *gef.*: 339.1867.

(2S)-2,5-Dimethyl-hex-4-ensäure (68)

Wasserstoffperoxid (22.7 ml, 30 %-Lösung in Wasser) und eine Suspension von Lithiumhydroxidmonohydrat (7.89 g, 188.3 mmol) in Wasser (40 ml) werden bei 0 °C zu einer Lösung von Verbindung **67** (15.98 g, 47.1 mmol) in THF (400 ml) und Wasser (100 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 0 °C und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Salzsäure (500 ml, 2 M) abgebrochen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 300 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum versetzt man den Rückstand mit Pentan. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Pentan/Diethylether, 4:1, 1 % Essigsäure) gereinigt und das Produkt **68** als farblose Flüssigkeit (6.36 g, 95 %) erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.4$ (*c* 2.08, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.50-10.00 (*br s*, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 2.52-2.28 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 183.0, 134.0, 120.9, 39.8, 31.8, 25.8, 17.8, 16.3; IR (KBr): 2975, 2935, 2661, 1710, 1463, 1417, 1378, 1338, 1287, 1245, 1226, 1185, 1125, 1083, 1049, 933, 856, 812, 778, 625 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 142 ([M⁺], 24), 124 (2), 109 (1), 97 (3), 87 (5), 81 (5), 74 (17), 69 (100), 55 (10), 41 (55); HRMS (C₈H₁₄O₂): *ber.*: 142.0994; *gef.*: 142.0993.

(2S)-2,5-Dimethyl-hex-4-ensäurechlorid (70)

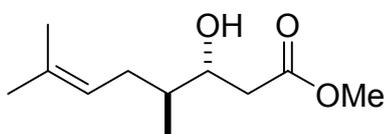
Chlorenamin **69**²² (7.30 g, 54.88 mmol) wird mit Hilfe einer Spritze langsam zu einer Lösung von Säure **68** (6.50 g, 45.78 mmol) in Dichlormethan (80 ml) gegeben. Nach 90 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Säurechlorid **70** erhalten. Das Rohprodukt wird in THF (80 ml) gelöst und direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

(4S)-4,7-Dimethyl-3-oxo-oct-6-ensäuremethylester (71)

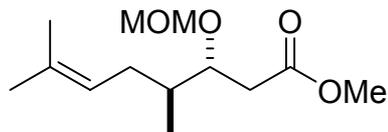
Eine Lösung von *n*-BuLi (109.0 ml, 174.4 mmol, 1.6 M in Hexan) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam zu einer Lösung von Diisopropylamin (22.60 ml, 159.4 mmol) in THF (400 ml) getropft. Nach 30 Minuten bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird Methylacetat (12.70 ml, 159.4 mmol) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam zugegeben. Nach einer Stunde wird eine Lösung des Säurechlorids **70** (45.78 mmol, Rohprodukt) in THF (80 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung zügig auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Extraktion mit Diethylether, Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 15:1) liefern **71** als farbloses Öl (7.31 g, 81 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.1$ (*c* 1.54, CH_2Cl_2); in Lösung liegt **71** als 9:1-Mischung der Keto-Enol-Tautomeren vor; NMR-Daten für die Ketoform: ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 300 MHz): δ 5.09-5.02 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CD_2Cl_2 , 75 MHz): δ 206.6, 168.1, 134.4, 121.2, 52.4, 48.1, 47.2, 31.5, 25.8, 17.9, 15.8; IR (KBr): 2971, 2934, 1752, 1715, 1653, 1626, 1450,

1438, 1405, 1377, 1318, 1237, 1195, 1155, 1119, 1039, 1006, 849, 842, 805, 778, 739, 703, 658 cm^{-1} ; MS m/z (rel. Intensität): 198 ($[\text{M}^+]$, 18), 180 (8), 166 (4), 143 (13), 130 (54), 125 (31), 109 (20), 101 (29), 96 (25), 81 (14), 74 (15), 69 (100), 55 (38), 41 (56); HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$): *ber.*: 198.1256; *gef.*: 198.1254.

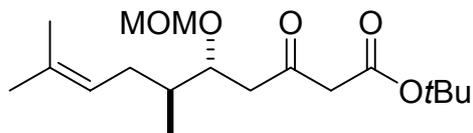
(3R,4S)-3-Hydroxy-4,7-dimethyl-oct-6-ensäuremethylester (72)



Ein 200 ml Stahlautoklav wird mit einer Lösung von **71** (2.80 g, 14.12 mmol) in Methanol (80 ml) beschickt. Nach Zugabe von $[(S)\text{-BINAP}\cdot\text{RuCl}_2]_2\cdot\text{NEt}_3$ (18.4 ml, 0.057 mmol, 3.1 mM in THF, 0.4 Mol-%) wird Wasserstoff (4 atm) aufgepresst und vier Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Belüften wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 6:1) gereinigt. Das Produkt **72** wird als farbloses Öl (2.65 g, 94 %) erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.5$ (c 1.29, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (CD_2Cl_2 , 300 MHz): δ 5.14 (ddsept, $J = 7.8, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 3.83 (dddd, $J = 9.5, 6.1, 4.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 16.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 16.1, 9.6$ Hz, 1H), 2.15 (ddd, $J = 14.2, 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J = 14.2, 8.6, 7.8$ Hz, 1H), 1.70 (q, 1.3 Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.59 (dddq, $J = 8.4, 6.1, 4.8, 6.8$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CD_2Cl_2 , 75 MHz): δ 174.1, 133.0, 123.0, 72.0, 52.0, 39.6, 38.5, 31.2, 25.9, 17.9, 15.3; IR (Film): 3472, 2964, 2925, 2881, 1739, 1438, 1405, 1377, 1339, 1288, 1260, 1196, 1170, 1113, 1051, 1018, 990, 880, 846 cm^{-1} ; MS m/z (rel. Intensität): 200 ($[\text{M}^+]$ 11), 182 (55), 167 (9), 150 (14), 122 (40), 109 (62), 107 (56), 103 (24), 93 (25), 81 (22), 69 (84), 55 (57), 41 (100), 29 (37); HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$): *ber.*: 200.1412; *gef.*: 200.1413.

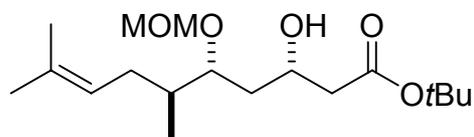
(3R,4S)-3-Methoxymethoxy-4,7-dimethyl-oct-6-ensäuremethylester (73)

4-Dimethylaminopyridin (284 mg, 2.33 mmol), Diisopropylethylamin (12.20 ml, 70.0 mmol) und Methoxymethylchlorid (5.31 ml, 70.0 mmol) werden zu einer Lösung von Verbindung **72** (4.67 g, 23.3 mmol) in Dichlormethan (500 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat (600 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung (3 x 200 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl (5.11 g, 89 %) erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.6$ (c 1.90, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 5.15-5.08 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.95- 3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.43 (d, 4.9 Hz, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 172.7, 133.0, 123.0, 96.7, 78.8, 55.8, 51.8, 37.7, 36.7, 31.5, 25.9, 17.9, 14.5; IR (KBr): 2962, 2932, 2889, 2824, 1742, 1673, 1437, 1378, 1343, 1290, 1272, 1214, 1194, 1173, 1150, 1100, 1043, 976, 919, 857, 821 cm⁻¹; MS m/z (rel. Intensität): 244 ([M⁺], < 1), 212 (12), 194 (3), 182 (18), 167 (3), 155 (4), 139 (6), 121 (19), 103 (23), 81 (9), 69 (33), 55 (24), 45 (100), 41 (25), 29 (9); HRMS (C₁₃H₂₄O₃+H): *ber.*: 245.1753; *gef.*: 245.1754.

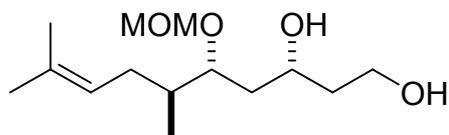
(5*R*,6*S*)-5-Methoxymethoxy-6,9-dimethyl-3-oxo-dec-8-ensäure-*tert.*-butylester (74)

Eine Lösung von *tert.*-Butylacetat (8.37 ml, 62.40 mmol) in THF (20 ml) wird bei -45 °C langsam zu einer Lösung von Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid (10.44 g, 62.40 mmol) in THF (200 ml) gegeben. Man lässt die Reaktionsmischung innerhalb von 90 Minuten auf -30 °C erwärmen und gibt anschließend bei -40 °C eine Lösung von Verbindung **73** (2.55 g, 10.43 mmol) in THF (40 ml) zu. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden gerührt, während die Temperatur sich auf -30 °C erhöht. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 10:1) des Rückstandes ergibt das Produkt **74** als farbloses Öl (3.26 g, 95 %). $[\alpha]_D^{20} = +18.1$ (*c* 1.29, CH₂Cl₂); in Lösung liegt **74** als 13:1 Mischung der Keto-Enol-Tautomeren vor; NMR-Daten für die Keto-Form: ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 5.16-5.08 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.73 (dd, *J* = 16.2, 8.7 Hz, H), 2.52 (dd, *J* = 16.2, 3.2 Hz, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 202.5, 166.7, 133.0, 122.9, 96.7, 81.9, 77.7, 55.9, 51.9, 44.4, 37.6, 31.7, 28.1, 25.9, 18.0, 14.5; IR (Film): 2975, 2931, 2824, 1738, 1717, 1643, 1456, 1408, 1393, 1369, 1319, 1286, 1253, 1212, 1150, 1099, 1040, 944, 919, 840 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 328 ([M⁺], < 1), 296 (2), 266 (1), 240 (25), 223 (5), 210 (15), 181 (9), 139 (15), 123 (14), 109 (22), 97 (15), 81 (10), 69 (32), 57 (72), 45 (100), 41 (31), 29 (13); HRMS (C₁₈H₃₂O₅+H): *ber.*: 329.2328; *gef.*: 329.2328.

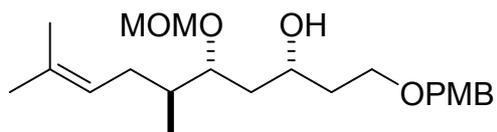
(3*S*,5*R*,6*S*)-3-Hydroxy-5-methoxymethoxy-6,9-dimethyl-dec-8-ensäure-*tert.*-butylester
(75)



Ein 50 ml Stahlautoklav wird mit einer Lösung von **74** (827 mg, 2.52 mmol) in Methanol (20 ml) beschickt. Nach der Zugabe von [(*S*)-BINAP·RuCl₂]₂·NEt₃ (10 ml, 0.031 mmol, 3.1 mM in THF, 1.3 Mol-%) wird Wasserstoff (80 atm) aufgepresst und sechs Stunden bei 25 °C gerührt. Nach dem Belüften wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Das Produkt **75** wird als farbloses Öl (777 mg, 93 %) erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +41.5$ (*c* 1.20, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 5.16-5.08 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.55-3.30 (*br s*, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.41 (dd, *J* = 15.7, 4.6 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 15.7, 7.9 Hz, 1H), 1.98-1.78 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.69-1.41 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 172.0, 132.8, 123.2, 96.0, 81.0, 80.5, 67.8, 56.1, 43.2, 36.8, 36.5, 31.7, 28.2, 25.9, 18.0, 14.1; IR (KBr): 3468, 2971, 2932, 1729, 1632, 1455, 1392, 1368, 1340, 1302, 1258, 1214, 1151, 1097, 1034, 951, 917, 844, 774 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 330 ([M⁺], < 1), 242 (29), 224 (14), 212 (42), 183 (20), 145 (38), 123 (13), 115 (61), 95 (21), 81 (14), 69 (44), 57 (63), 45 (100); HRMS (C₁₈H₃₄O₅+H): *ber.*: 331.2484; *gef.*: 331.2485.

(3*R*,5*R*,6*S*)-5-Methoxymethoxy-6,9-dimethyl-dec-8-en-1,3-diol (76)

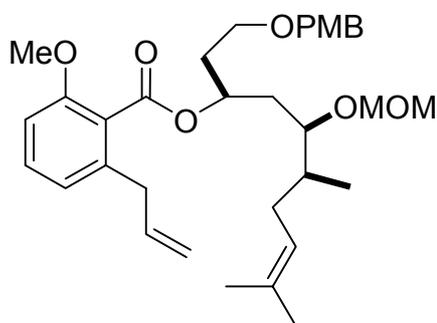
Lithiumaluminiumhydrid (1.72 g, 45.3 mmol) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Verbindung **75** (5.01 g, 15.1 mmol) in Diethylether gegeben. Nach sechs Stunden bei Raumtemperatur wird vorsichtig ges. Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) zugefügt. Extraktion mit Diethylether (3 x 150 ml), Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 1:1 → 1:2) des Rückstandes liefern Diol **76** als farbloses Öl (3.56 g, 90 %). $[\alpha]_D^{20} = +51.1$ (*c* 1.19, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 5.15-5.07 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.20-2.85 (*br s*, 1H), 1.98-1.78 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ 132.9, 123.1, 95.9, 81.9, 72.2, 61.6, 56.2, 39.3, 36.8, 36.7, 31.9, 25.8, 17.9, 13.8; IR (Film): 3386, 2961, 2931, 2888, 1658, 1442, 1377, 1212, 1151, 1097, 1037, 969, 918, 864, 822, 724 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 260 ([M⁺], < 1), 228 (5), 210 (2), 198 (8), 183 (10), 165 (2), 141 (7), 124 (8), 110 (14), 101 (43), 95 (17), 83 (17), 69 (34), 55 (29), 45 (100), 41 (25), 29 (12); HRMS (C₁₄H₂₈O₄+H): *ber.*: 261.2066; *gef.*: 261.2065.

(3*S*,5*S*,6*R*)-1-(4-Methoxy-benzyloxy)-5-methoxymethoxy-6,9-dimethyl-dec-8-en-3-ol (77)

Eine Lösung von Diol **76** (2.074 g, 7.96 mmol) in DMF (70 ml) wird zu einer Suspension von Natriumhydrid (768 mg, 32.0 mmol) in DMF (100 ml) gegeben. Die Mischung wird 75

Minuten gerührt und anschließend *p*-Methoxybenzylchlorid (1080 μ l, 7.96 mmol) zugetropft. Nach 90 Minuten wird die Reaktion durch die Zugabe von Diethylamin (1 ml) beendet und die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung (3 x 50 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Das Produkt **77** wird als farblose Flüssigkeit erhalten (2.29 g, 76 %). $[\alpha]_D^{20} = +26.0$ (*c* 1.32, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.50-3.25 (*br s*, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.97-1.49 (m, 7H), 1.71 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75.5 MHz): δ 159.6, 132.7, 131.0, 129.6, 123.3, 114.0, 95.9, 81.1, 73.1, 69.7, 68.3, 56.1, 55.5, 37.5, 37.1, 36.8, 31.8, 25.9, 17.9, 14.1; IR (KBr): 3463, 2930, 1613, 1586, 1514, 1463, 1442, 1375, 1302, 1248, 1210, 1173, 1152, 1096, 1036, 969, 917, 821, 773, 756, 707, 637, 571, 518 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 380 ([M⁺], < 1), 348 (1), 247 (1), 227 (2), 197 (4), 176 (2), 151 (1), 137 (13), 121 (100), 101 (7), 69 (7), 55 (4), 45 (15); HRMS (C₂₂H₃₆O₅+H): *ber.*: 381.2641; *gef.*: 381.2640.

2-Allyl-6-methoxy-benzoesäure-(1*S*,3*R*,4*S*)-1-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-ethyl]-3-methoxymethoxy-4,7-dimethyl-oct-6-enylester (81**)**

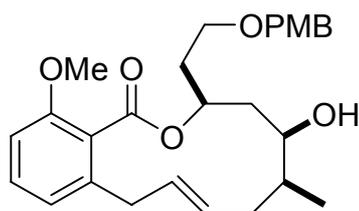


Eine Lösung von Alkohol **77** (1.58 g, 4.16 mmol) und Triphenylphosphin (1.63 g, 6.21 mmol) in Diethylether (40 ml) wird langsam zu einer Lösung der Carbonsäure **16** (1.20 g, 6.21

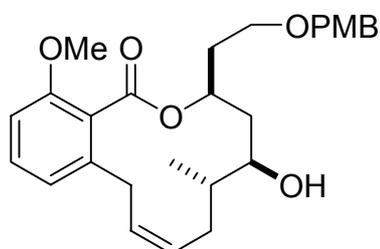
mmol) und Diethylazodicarboxylat (970 μ l, 6.21 mmol) in Diethylether (50 ml) getropft. Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung auf ca. 10 ml konzentriert und das ausgefallene Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Trocknen über Natriumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 20:1) liefern Ester **81** als farblose Flüssigkeit (2.10 g, 93 %). $[\alpha]_D^{20} = +15.1$ (*c* 1.02, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 11.09 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.62-5.53 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.12-1.48 (m, 7H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 171.1, 162.7, 159.6, 143.0, 138.3, 134.3, 132.8, 130.8, 129.6, 123.1, 122.7, 116.3, 115.5, 113.9, 113.3, 96.9, 78.5, 73.0, 72.4, 66.8, 55.5, 54.5, 40.3, 37.4, 35.5, 35.2, 31.8, 25.7, 17.9, 13.8; IR (Film) 3374, 3059, 2960, 2928, 1723, 1656, 1608, 1578, 1514, 1450, 1374, 1302, 1249, 1222, 1165, 1098, 1039, 999, 917, 818, 767, 712, 573 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 540 ([M⁺], < 1), 508 (2), 387 (1), 330 (1), 298 (2), 211 (2), 179 (3), 161 (7), 139 (1), 121 (100), 109 (1), 69 (4), 45 (10); HRMS (C₃₃H₄₆O₇+Na): *ber.*: 577.3141; *gef.*: 577.3143.

(7*S*,9*R*,10*S*)-4-Methoxy-7-[2-(4-methoxy-benzyloxy)-ethyl]-9-methoxymethoxy-10-methyl-7,8,9,10,11,14-hexahydro-6-oxa-benzocyclododecen-5-on (82a und 82b)

Der Komplex **80** (68 mg, 10 Mol-%) wird bei 80 °C zu einer Lösung des Dien **81** (450 mg, 0.811 mmol) in Toluol (600 ml) gegeben. Die Reaktion wird nach 90 Minuten durch die Zugabe von Ethylvinylether beendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (LiChroprep® Si 60, Größe A, E. Merck, Darmstadt, Germany, Hexan/Diethylether 4:1) gereinigt. Es wurden **82a** (246 mg, 61 %) und **82b** (130 mg, 32 %) als hellbraune Flüssigkeiten erhalten.



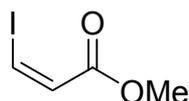
82a: $[\alpha]_D^{20} = -21.0$ (*c* 1.0, Benzol); $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz): δ 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.01–5.90 (m, 1H), 5.58–5.31 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.88–3.76 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.33–3.20 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.25–2.08 (m, 4H), 1.84–1.67 (m, 3H), 0.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 75 MHz): δ 168.5, 160.2, 157.6, 140.1, 132.1, 132.0, 130.3, 129.5, 126.4, 123.5, 97.7, 80.1, 73.3, 72.6, 67.3, 55.9, 55.5, 55.3, 38.6, 38.5, 37.7, 36.9, 34.9, 27.6, 14.1; IR (Film): 3067, 2956, 2932, 2839, 1724, 1584, 1513, 1468, 1301, 1274, 1249, 1204, 1154, 1117, 1085, 1040, 972 cm^{-1} ; MS m/z (rel. Intensität): 498 ($[\text{M}^+]$, < 1), 300 (10), 189 (6), 187 (7), 176 (10), 121 (100), 95 (3), 45 (26); HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_7+\text{Na}$): *ber.*: 521.2515; *gef.*: 521.2514.



82b: $[\alpha]_D^{20} = -18.5$ (*c* 1.0, Benzol); $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz): δ 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.94–5.89 (m, 1H), 5.52–5.36 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.20–4.12 (m, 2H), 3.72–3.60 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.23–1.98 (m, 4H), 1.90–1.67 (m, 3H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 75 MHz): δ 167.0, 160.1, 158.1, 140.8, 131.9, 130.9, 130.1, 130.0, 129.5, 123.4, 114.5, 110.5, 97.7, 78.4, 73.5, 72.6, 67.2, 60.6, 56.1, 55.8, 55.2, 37.2, 37.1, 36.6, 33.4, 32.7, 14.1; IR (Film): 3068, 2957, 2933, 1730, 1612, 1598, 1584, 1514, 1469, 1440, 1374, 1265, 1250,

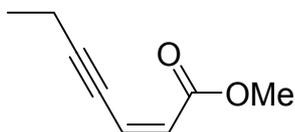
1154, 1115, 1066, 1039 cm^{-1} ; MS m/z (rel. Intensität): 498 ($[\text{M}^+]$, < 1), 330 (5), 317 (8), 300 (10), 189 (7), 176 (12), 121 (100), 45 (27); HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_7$): *ber.*: 499.269; *gef.*: 499.2697.

(Z)-3-Iodacrylsäuremethylester (84)



Methylpropionat (**83**) (4.10 g, 48.8 mmol), Lithiumiodid (7.18 g, 53.6 mmol) und Essigsäure (3.12 ml, 53.6 mmol) werden in Acetonitril (50 ml) gelöst und die Reaktionsmischung 14 Stunden auf 70 °C erhitzt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (50 ml) beendet und mit Kaliumcarbonat versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Das Produkt wird als hellgelbe Flüssigkeit (7.91 g, 80 %) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.9, 129.4, 95.1, 51.6; MS m/z (rel. Intensität): (212 $[\text{M}^+]$, 100), 181 (86), 153 (26), 127 (20), 85 (19), 59 (17), 29 (13), 26 (16); IR (Film): 3064, 3031, 2950, 1728, 1598, 1433, 1326, 1204, 1166, 998, 908, 809; HRMS ($\text{C}_4\text{H}_5\text{IO}_2$): *ber.*: 211.93342; *gef.*: 211.93327.

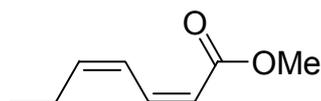
(Z)-Hept-2-en-4-insäuremethylester (85)



Eine Lösung von 1-Butynyl-lithium (0.78 g, 13.0 mmol) in THF (15 ml) wird bei -50 °C mit einer Lösung von wasserfreiem Zinkchlorid (2.04 g, 15.0 mmol) in THF (20 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und Verbindung **84** (2.12 g, 10.0 mmol) und eine Lösung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (232 mg, 0.2 mmol, 2 Mol-%) in THF (20 ml) werden

nacheinander zugegeben. Die resultierende Lösung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe Wasser beendet. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Pentan/Diethylether 30:1) gereinigt. Das Produkt **85** wird als farblose Flüssigkeit (1.24 g, 90 %) erhalten. ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 6.13 (dt, *J* = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.43 (qd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 165.4, 127.4, 124.2, 105.4, 77.3, 51.5, 14.0, 13.7; IR (Film): 3018, 2980, 2950, 2918, 2880, 2211, 1730, 1717, 1611, 1437, 1404, 1291, 1234, 1195, 1177, 817 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 138 ([M⁺], 100), 137 (28), 123 (31), 110 (14), 107 (48), 95 (36), 79 (38), 77 (41), 67 (37), 78 (12), 77 (41), 67 (37), 63 (13), 51 (20), 39 (12); HRMS (C₈H₁₀O₂): *ber.*: 138.0681; *gef.*: 138.0681; C₈H₁₀O₂: *ber.*: C 69.55, H 7.30; *gef.*: C 69.50, H 7.26.

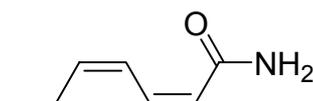
(2Z,4Z)-Hepta-2,4-diensäuremethylester (**86**)



Chinolin (21 μl, 8 Mol-%) und Alkin **85** (291 mg, 2.109 mmol) werden in Dichlormethan (30 ml) gelöst. Der kommerziell erhältliche Lindlar-Katalysator (105 mg, 3 Mol-%) wird zugegeben und die resultierende Suspension 50 Minuten unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wird über eine Schicht aus Celite abfiltriert und der Filtrerrückstand gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Pentan/Diethylether 30:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit **86** (237 mg, 80 %) erhalten. ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 7.21 (dd, *J* = 11.4, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 11.7, 0.8 Hz, 1H), 5.98–5.86 (m, 1H), 5.66 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.36–2.22 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz,

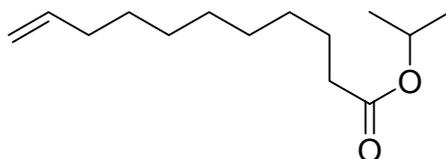
3H); ^{13}C NMR (CD_2Cl_2 , 75 MHz): δ 167.1, 143.6, 139.2, 124.0, 117.2, 51.3, 21.2, 14.1; IR (Film): 3053, 2968, 2876, 1720, 1631, 1592, 1444, 1365, 1231, 1194, 1175, 1132 cm^{-1} ; MS m/z (rel. Intensität): 140 ($[\text{M}^+]$, 17), 111 (100), 109 (19), 81 (48), 80 (12), 79 (39), 53 (20), 41 (18), 39 (20), 27 (10); HRMS ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$): *ber.*: 140.0837; *gef.*: 140.0837.

(2Z,4Z)-Hepta-2,4-dienamid (33)



Verbindung **86** (300 mg, 2.14 mmol) wird zu einer Ammoniumhydroxid-Lösung (50 ml, 30 % in Wasser) gegeben und die Reaktionsmischung vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Ethylacetat) gereinigt. Verbindung **33** (167 mg, 62 %) wird als weißer Feststoff erhalten. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.22–7.12 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 11.6, 1.1$ Hz, 1H), 5.95–5.55 (*br s*, 2H), 5.88–5.77 (m, 1H), 5.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.23 (dtd, $J = 15.2, 7.5, 1.6$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 168.6, 141.9, 136.2, 123.6, 119.3, 20.7, 13.9; IR (KBr): 3403, 3198, 3009, 2967, 2933, 1653, 1607, 1591, 1457, 1327, 808 cm^{-1} ; MS m/z (rel. Intensität): 125 ($[\text{M}^+]$, 6), 110 (3), 96 (100), 81 (15), 67 (12), 53 (12), 41 (17), 27 (12); $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$: *ber.*: C 67.17, H 8.86, N 11.19; *gef.*: C 67.26, H 8.81, N 11.12.

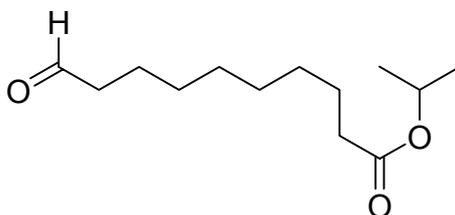
10-Undecensäureisopropylester (89)



Zu einer Lösung von 10-Undecensäurechlorid (**88**) (10.0 ml, 46.9 mmol) und Pyridin (400 μl , 4.81 mmol) wird langsam 2-Propanol (21.6 ml, 283 mmol) zugetropft. Die

Reaktionsmischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert und das Produkt **89** als farblose Flüssigkeit (7.80 g, 73 %) erhalten. Sdp. 100-110 °C (10^{-3} mbar); ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 5.80-5.71 (m, 1H), 4.96-4.83 (m, 3H), 2.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.96 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 10H), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173.7, 139.9, 114.4, 67.7, 35.2, 34.4, 29.9, 29.8, 29.7, 29.5, 25.6, 22.2; MS m/z (rel. Intensität): 226 ($[\text{M}^+]$, 3), 184 (9), 167 (17), 166 (26), 149 (27), 148 (15), 124 (18), 123 (11), 122 (14), 114 (12), 102 (20), 98 (23), 97 (22), 96 (24), 95 (11), 84 (30), 83 (43), 82 (28), 81 (29), 73 (81), 70 (14), 69 (53), 68 (22), 67 (35), 60 (45), 59 (16), 56 (20), 55 (93), 54 (18), 43 (100), 42 (24), 41 (89), 39 (18); IR (Film): 3077, 2979, 2928, 2855, 1734, 1641, 1467, 1374, 1256, 1180, 1110, 993, 909; HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$): *ber.*: 226.19328; *gef.*: 226.19345.

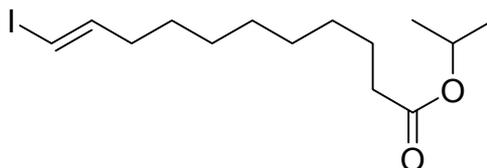
10-Oxo-decansäureisopropylester (90)



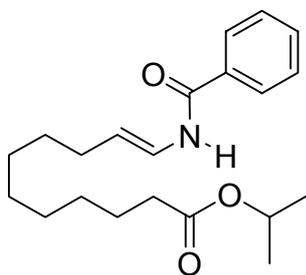
Zu einer Lösung von Verbindung **89** (4.00 g, 17.6 mmol) in Aceton (170 ml) werden NMO (5.15 g, 44.0 mmol) und Osmiumtetroxid (100 mg, 2 Mol-%) gegeben. Die Reaktionsmischung wird fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung von Natriumperiodat (17.4 g, 81.4 mmol) in Wasser (120 ml) langsam zutropft. Die Reaktion wird nach zwei Stunden beendet, indem das Reaktionsgemisch in eine Eis/Wasser-Mischung gegossen wird. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 30:1) erhält man das Produkt **90** als farblose Flüssigkeit (2.05 g, 51 %). ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 9.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.91 (septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.33 (dt, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.56-1.24 (m, 12H), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.4, 173.8, 67.9, 44.6, 35.3, 29.9, 29.8, 29.7, 25.7, 22.8, 22.4; MS m/z (rel. Intensität): 228 ($[\text{M}^+]$, <1), 185 (9), 169 (66), 168 (16), 158 (16), 143 (21), 125 (19), 109 (11), 102 (18), 98 (18), 97 (12),

84 (16), 83 (17), 82 (13), 73 (17), 69 (17), 68 (11), 67 (34), 60 (37), 59 (26), 57 (28), 55 (62), 44 (13), 43 (100), 42 (19), 41 (63), 39 (11); IR (Film): 2980, 2941, 2856, 2716, 1729, 1467, 1374, 1256, 1182, 1110; HRMS (C₁₃H₂₄O₃+H): *ber.*: 229.18037; *gef.*: 229.18031.

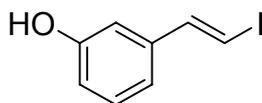
11-Iod-10-(*E*)-undecensäureisopropylester (**87**)



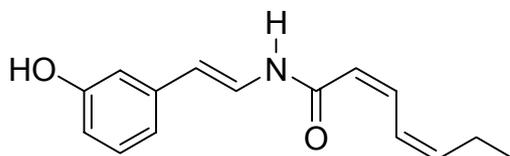
Eine Lösung des Aldehyd **90** (800 mg, 3.51 mmol) und Iodoform (2.77 g, 7.03 mmol) in 30 ml 1,4-Dioxan wird mit einer Suspension von Chrom(II)chlorid (3.45 g, 28.1 mmol) in 20 ml THF versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (100 ml) und Wasser (50 ml) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Natriumchlorid versetzt und wiederum mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 30:1) gereinigt. Man erhält das Produkt **87** als hellgelbe Flüssigkeit (1.11 g, 89 %). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 6.46 (td, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.89 (septett, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.96 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.54-1.23 (m, 12H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 147.6, 74.6, 67.6, 53.3, 36.5, 29.7, 29.6, 29.4, 28.9, 25.5, 22.1; MS *m/z* (rel. Intensität): 352 ([M⁺], <1), 293 (13), 225 (27), 183 (35), 167 (32), 166 (12), 165 (58), 148 (13), 147 (62), 123 (46), 121 (22), 119 (8), 105 (10), 102 (11), 97 (18), 95 (29), 83 (33), 81 (83), 79 (10), 73 (10), 69 (56), 67 (47), 60 (26), 59 (15), 57 (12), 55 (76), 54 (16), 53 (14), 43 (100), 42 (14), 41 (67), 39 (26); IR (Film): 3049, 2978, 2928, 2854, 1731, 1606, 1466, 1373, 1180, 1110; HRMS (C₁₄H₂₅IO₂+H): *ber.*: 353.09785; *gef.*: 353.09775.

(10E)-11-Benzylamino-undecensäureisopropylester (96)

In ein ausgeheiztes Schlenk-Gefäß werden Benzamid (51 mg, 0.421 mmol), Kupfer(I)thiophencarboxylat (**95**) (16 mg, 0.084 mmol) und Cäsiumcarbonat (138 mg, 0.421 mmol) gegeben. Es wird wasserfreies NMP (1 ml) zugetropft und die resultierende Suspension im Vakuum vorsichtig entgast. Verbindung **87** (15 mg, 0.061 mmol) wird zugegeben und die Suspension wird nochmals entgast, bevor sie für zwei Stunden bei 90 °C unter einer Argonatmosphäre gerührt wird. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether verdünnt. Die organische Phase wird mit einer Pufferlösung (pH 7.0) gewaschen und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt und Verbindung **96** (65 mg, 70 %) als viskoses Öl erhalten. ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ = 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.55–7.42 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 14.2, 10.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 14.2 Hz, 7.1 Hz, 1H), 4.95 (sept, J = 6.2 Hz, 1H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60–1.30 (m, 10H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.92–0.87 (m, 2H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 173.5, 164.3, 134.4, 132.1, 129.0, 127.3, 123.1, 114.5, 67.5, 35.0, 30.3, 30.2, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 25.4, 24.0, 22.0; IR (Film): 3310, 2197, 3066, 2927, 2854, 1731, 1677, 1640, 1579, 1527, 1489, 1374, 1322, 1259, 1190, 1109, 956, 707 cm⁻¹; MS m/z (rel. Intensität): 345 ([M⁺], 4), 240 (14), 122 (29), 105 (100), 77 (22); HRMS (C₂₁H₃₁NO₃): *ber.*: 345.2304; *gef.*: 345.2301.

3-(2-(E)-Iodvinyl)-phenol (94)

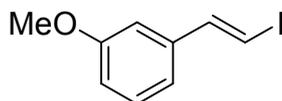
Eine Lösung des Aldehyd **93** (400 mg, 3.30 mmol) und Iodoform (2.60 g, 6.60 mmol) in 30 ml 1,4-Dioxan wird mit einer Suspension von Chrom(II)chlorid (3.24 g, 26.4 mmol) in 5 ml THF versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (100 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Natriumchlorid versetzt und wiederum mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Man erhält das Produkt **94** als hellgelbe Flüssigkeit (302 mg, 37 %). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.85-6.69 (m, 4H), 5.26 (*br s*, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 156.6, 145.2, 139.7, 130.4, 119.1, 116.0, 113.1, 77.7; IR (Film): 3281, 3056, 1599, 1579, 1490, 1448, 1275, 1244, 1178, 1156, 941, 862, 761, 681; HRMS (C₈H₇IO): *ber.*: 245.95416; *gef.*: 245.95424.

(2Z,4Z)-Hepta-dien-[2-(3-hydroxy-phenyl)-vinyl]-amid (98)

In ein ausgeheiztes Schlenk-Gefäß werden Amid **33** (38 mg, 0.305 mmol), Kupfer(I)thiophencarboxylat (**95**) (5 mg, 0.030 mmol) und Rubidiumcarbonat (42 mg, 0.183 mmol) gegeben. Es wird wasserfreies Dimethylacetamid (1 ml) zugetropft und die resultierende Suspension im Vakuum vorsichtig entgast. 3-(2-Iodvinyl)-phenol (**94**) (15 mg, 0.061 mmol) wird zugegeben und die Suspension nochmals entgast, bevor sie für zwei Stunden bei 90 °C unter einer Argonatmosphäre gerührt wird. Die Reaktionsmischung wird

auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether verdünnt. Die organische Phase wird mit einer Pufferlösung (pH 7.0) gewaschen und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt und Verbindung **98** (13 mg, 86 %) als viskoses Öl erhalten. ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 7.54–7.46 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.89–6.76 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.87 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.20 (2H, m), 1.12 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 163.9, 156.7, 143.4, 138.3, 138.0, 130.2, 124.2, 123.3, 119.0, 118.6, 114.1, 112.9, 112.2, 21.2, 14.1; IR (Film): 3281, 3074, 2967, 2933, 2873, 1666, 1640, 1591, 1526, 1492, 1262, 1217, 1159, 950, 869, 778, 689 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 243 ([M⁺], 58) 214 (8), 135 (79), 109 (100), 108 (10), 81 (63), 79 (16), 53 817), 41 (13).

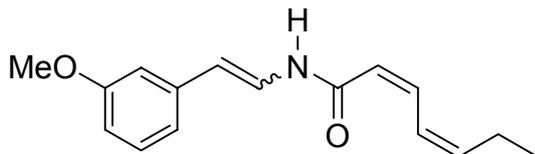
1-(2-(*E*)-Iodvinyl)-3-methoxybenzol (**92**)



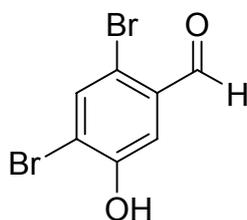
Eine Lösung des Aldehyd **91** (400 mg, 2.94 mmol) und Iodoform (2.30 g, 5.88 mmol) in 30 ml 1,4-Dioxan wird mit einer Suspension von Chrom(II)chlorid (2.90 g, 5.88 mmol) in 20 ml THF versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (100 ml) und Wasser (100 ml) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Natriumchlorid versetzt und wiederum mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan → Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als hellgelbe Flüssigkeit (456 mg, 60 %). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.36 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.5, 145.4, 139.5, 130.2, 119.1, 114.6, 111.9, 77.6, 55.8; MS *m/z* (rel. Intensität):

(260 [M⁺], 100), 133 (64), 188 (830), 103 (811), 103 (10), 102 (10), 90 (24), 89 (15), 77 (17), 63 (15); IR (Film): 3059, 3000, 2955, 2937, 2832, 1502, 1573, 1491, 1464, 1285, 1262, 1154, 1049, 946, 870, 792, 759, 684; HRMS (C₉H₉IO): *ber.*: 259.96981; *gef.*: 259.96971.

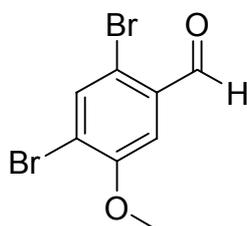
(2Z,4Z)-Hepta-dien-[2-(3-methoxy-phenyl)-vinyl]-amid (97)



In ein ausgeheiztes Schlenk-Gefäß werden Amid **33** (43 mg, 0.345 mmol), Kupfer(I)thiophencarboxylat (**95**) (7 mg, 0.035 mmol) und Rubidiumcarbonat (32 mg, 0.138 mmol) gegeben. Es wird wasserfreies Dimethylacetamid (1 ml) zugetropft und die resultierende Suspension im Vakuum vorsichtig entgast. Verbindung **92** (18 mg, 0.069 mmol) wird zugegeben und die Suspension nochmals entgast, bevor sie für zwei Stunden bei 90 °C unter einer Argonatmosphäre gerührt wird. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether verdünnt. Die organische Phase wird mit einer Pufferlösung (pH 7.0) gewaschen und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt und Verbindung **97** als eine Mischung der Isomere (16 mg, 89 %) im Verhältnis *E*:*Z* = 2:1 erhalten. Spektroskopische Daten für das Hauptisomer: ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 7.63–7.51 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.95–6.87 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.92 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.32–2.20 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 163.7, 160.6, 143.4, 138.4, 138.0, 130.1, 124.4, 123.6, 119.3, 118.7, 112.9, 112.8, 111.1, 55.7, 21.3, 14.3; IR (Film): 3273, 3179, 3070, 2999, 2964, 2932, 2873, 1640, 1596, 1523, 1492, 1464, 1434, 1309, 1261, 1217, 1190, 1158, 1047, 954, 863, 810, 776, 712, 689 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 257 ([M⁺], 60), 228 (9), 149 (100), 109 (91), 81 (68).

2,4-Dibrom-5-hydroxy-benzaldehyd (102)

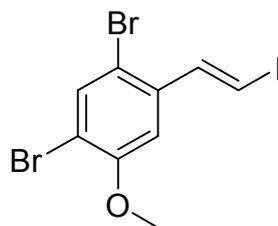
3-Hydroxybenzaldehyd (**93**) (5.24 g, 42.8 mmol) wird in Chloroform (100 ml) gelöst und zu dieser Lösung wird Brom (4.4 ml, 85.8 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält das Produkt als weißen Feststoff (10.5 g, 92 %). Schmp.: 132-133 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.24 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.89 (*br s*, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 190.8, 152.5, 136.5, 133.8, 117.8, 116.8, 116.2; MS m/z (rel. Intensität): 280 ($[\text{M}^+]$, 100), 251 (13), 172 (13), 170 (13), 63 (30), 62 (25), 61 (12), 53 (12); IR (KBr): 3425, 3083, 1673, 1578, 1388, 1338, 1061, 998, 880; HRMS ($\text{C}_7\text{H}_4\text{Br}_2\text{O}_2$): *ber.*: 277.85783; *gef.*: 277.85763.

2,4-Dibrom-5-methoxy-benzaldehyd (103)

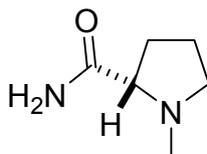
Eine Lösung von **102** (3.4 g, 12.1 mmol) und Kaliumcarbonat (3.27 g, 23.6 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wird bei Raumtemperatur mit Methyljodid (0.83 ml, 13.3 mmol) versetzt und für vier Stunden gerührt. Zum Reaktionsgemisch gibt man Wasser (250 ml) und extrahiert mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird als weißer Feststoff (3.4 g, 95 %) erhalten. Schmp.: 109-110 °C; $^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl_3): δ 10.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 190.9, 156.0, 137.6, 133.1, 120.0, 117.9, 111.0, 56.7; MS m/z (rel. Intensität): 294 ($[\text{M}^+]$, 100), 223 (11), 75 (11), 74 (12), 63 (13), 62 (17); IR (KBr): 3082, 3022, 2940, 1681, 1578, 1461, 1369, 1263, 1152, 1058, 1043, 876; HRMS ($\text{C}_8\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}_2$): *ber.*: 291.87348; *gef.*: 291.87381.

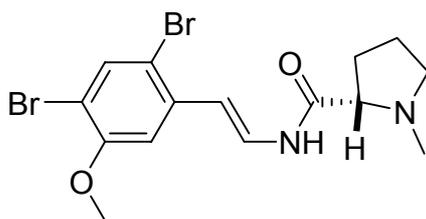
1,5-Dibrom-2-[2-(*E*)-Iodvinyl]-4-methoxybenzol (**100**)



Eine Lösung von **104** (500 mg, 1.70 mmol) und Iodoform (2.60 g, 6.60 mmol) in 60 ml 1,4-Dioxan wird mit einer Suspension von Chrom(II)chlorid (1.50 g, 12.2 mmol) in 10 ml THF versetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Diethylether (100 ml) und Wasser (50 ml) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Natriumchlorid versetzt und wiederum mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan \rightarrow Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als weißen Feststoff (615 mg, 87 %). Schmp. 89-90 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 143.7, 138.6, 137.9, 136.9, 136.6, 113.4, 110.0, 80.8, 57.0; MS m/z (rel. Intensität): 418 ($[\text{M}^+]$, 80), 293 (50), 291 (100), 289 (52), 212 (52), 210 (52), 197 (18), 195 (18), 169 (18), 167 (17), 88 (17), 87 (20), 62 (16); IR (KBr): 3085, 3066, 3019, 1579, 1468, 1367, 1248, 1057, 939, 877; HRMS ($\text{C}_9\text{H}_7\text{Br}_2\text{IO}$): *ber.*: 415.79086; *gef.*: 415.79076.

1-Methyl-pyrrolidin-(2*S*)-pyrrolincarboxamid (101)

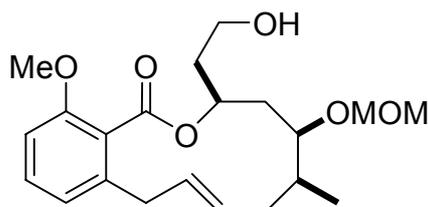
(L)-Prolinamid (**104**) (520 mg, 4.52 mmol) und Paraformaldehyd (150 mg) werden in Methanol (20 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird mit Pd/C (100 mg, 10 % Pd) versetzt und die resultierende Suspension wird 16 Stunden bei RT unter H₂-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und der Rückstand gründlich mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Das Produkt wird als weißer Feststoff (480 mg, 82 %) erhalten. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 3.05-3.00 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 5.2, 5.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H); 1.78-1.68 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 178.1, 69.7, 57.3, 42.0, 31.6, 24.7; MS *m/z* (rel. Intensität): 128 ([M⁺], < 1), 84 (100), 83 (21), 82 (44), 42 (34), 41 (10); IR (KBr): 3376, 3193, 2968, 2941, 2781, 1653, 1413, 1181, 1091, 740; HRMS (C₆H₁₃N₂O): *ber.*: 129.10291; *gef.*: 129.10278.

***N*-[(*E*)-2,(2,4-Dibrom-5-methoxyphenyl)-ethyl]-1-methyl-(2*S*)-pyrrolincarboxamid (Amathamid A) (99)**

Kupfer(I)thiophencarboxylat (**95**) (20 mg, 50 Mol-%), Rubidium(II)carbonat (45 mg, 0.573 mmol) und **101** (73 mg, 0.573 mmol) werden in ein ausgeheiztes Schlenk-Gefäß gegeben und mit 2 ml Dimethylacetamid versetzt. Die Suspension wird entgast und **100** (80 mg, 0.191 mmol) zugefügt. Die Suspension wird ein zweites Mal entgast und anschließend zwei Stunden bei 90 °C gerührt. Es wird Diethylether zugefügt und die Reaktionsmischung mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde

säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Dichlormethan/Methanol 20:1). Das Produkt wird als weißer Feststoff (52 mg, 65 %) erhalten. Schmp.: 187-188 °C; $[\alpha]_D^{20} = -42$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 9.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 173.0, 156.0, 136.8, 125.6, 114.0, 111.3, 109.4, 108.9, 69.3, 57.2, 57.1, 42.3, 31.7, 25.1; MS *m/z* (rel. Intensität): 416 ([M⁺], < 1), 84 (100); IR (KBr): 3434, 3268, 2964, 2937, 1677, 1644, 1497, 1462, 1438, 1371, 1251, 1053; HRMS (C₁₅H₁₈Br₂N₂O₂): *ber.*: 415.97352; *gef.*: 415.97302.

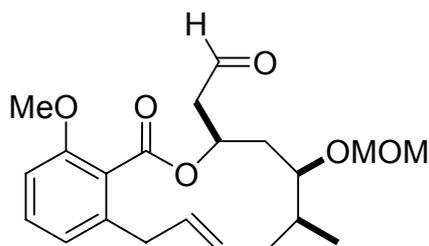
(7*S*,9*R*,10*S*,12*E*)-7-(2-Hydroxy-ethyl)-4-methoxy-9-methoxymethoxy-10-methyl-7,8,9,10,11,14-hexahydro-6-oxa-benzocyclododecen-5-on (105)



Eine Lösung von Verbindung **82a** (420 mg, 0.843 mmol) und DDQ (239 mg, 1.053 mmol) in Wasser (1 ml) und Dichlormethan (18 ml) wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (40 ml) verdünnt und über eine Schicht aus Celite filtriert. Der Filterkuchen wird gründlich mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 1:1) des Rückstandes erhält man Verbindung **105** als farbloses Öl (300 mg, 94 %). $[\alpha]_D^{20} = -34.5$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz): δ 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.36–5.30 (2H, m), 5.25–5.20 (2H, m), 4.68 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.02–3.93 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.68–3.52 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.25–3.22 (1H, m), 1.79–1.58 (4H, m), 1.36–1.27 (2H, m), 1.15–1.06 (2H, m), 0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂, 75 MHz): δ 168.5, 156.6, 139.5, 131.8, 130.4, 128.8, 125.0, 123.4, 109.7, 97.0, 79.6, 73.1, 59.5, 56.0, 55.7, 39.5, 38.1, 38.0, 36.2, 34.4, 13.5; IR (Film): 3438, 3068, 2956, 2930, 2843, 1723, 1597, 1584, 1468, 1439, 1275, 1119, 1085, 1071, 1038, 972 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 378 ([M⁺], 3), 346 (9), 316 (12), 315 (10), 260 (9), 259 (13), 228 (16), 215 (21), 204 (12), 189 (18), 187 (49), 186 (13), 177 (11), 175 (24), 174 (20), 163 (15),

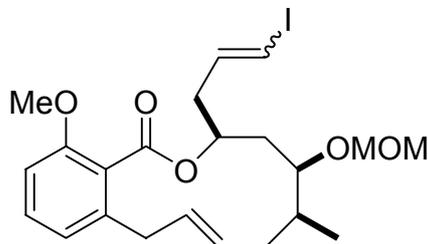
162 (39), 161 (27), 159 (13), 153 (11), 148 (12), 115 (16), 55 (18), 45 (100), 43 (13); HRMS ($C_{21}H_{30}O_6+Na$) *ber.*: 401.1940; *gef.*: 401.1942.

(7*S*,9*R*,10*S*,12*E*)-(4-Methoxy-9-methoxymethoxy-10-methyl-5-oxo-7,8,9,10,11,14-hexahydro-5*H*-6-oxa-benzocyclododecen-7-yl)-acetaldehyd (106**)**



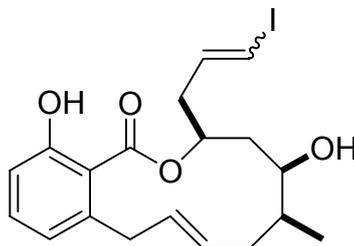
Zu einer Lösung des Alkohol **105** (300 mg, 0.793 mmol) in Dichlormethan (60 ml) wird bei 0 °C portionsweise Dess-Martin-Periodinan (403 mg, 0.950 mmol) gegeben. Die Lösung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumthiosulfat-Lösung (jeweils 50 ml) versetzt und gerührt, bis sich eine klare Lösung ergibt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Verbindung **106** wird als farbloses Öl erhalten (260 mg, 87 %). $[\alpha]_D^{20} = -42.7$ (*c* 2.0, Benzol); 1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz): δ 9.65 (dd, *J* = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.23–2.06 (m, 3H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.43–1.33 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 75 MHz): δ 199.9, 168.4, 156.7, 139.8, 132.1, 130.5, 129.6, 123.2, 109.9, 97.9, 80.0, 70.2, 55.9, 55.5, 49.9, 38.5, 38.4, 36.5, 35.1, 27.6, 14.0; IR (Film): 3497, 3068, 2957, 2930, 2733, 1728, 1597, 1584, 1469, 1439, 1274, 1254, 1147, 1116, 1085, 1037, 971 cm^{-1} ; MS *m/z* (rel. Intensität): 376 ($[M^+]$, 3), 314 (22), 259 (17), 228 (11), 215 (18), 188 (10), 187 (47), 186 (13), 175 (11), 174 (14), 163 (11), 162 (13), 161 (14), 159 (12), 148 (11), 115 (13), 55 (11), 45 (100); HRMS ($C_{21}H_{28}O_6+Na$) *ber.*: 399.1784; *gef.*: 399.1783.

(7*S*,9*R*,10*S*,12*E*)-7-(3-Iodo-allyl)-4-methoxy-9-methoxymethoxy-10-methyl-7,8,9,10,11,14-hexahydro-6-oxa-benzocyclododecen-5-on (107)



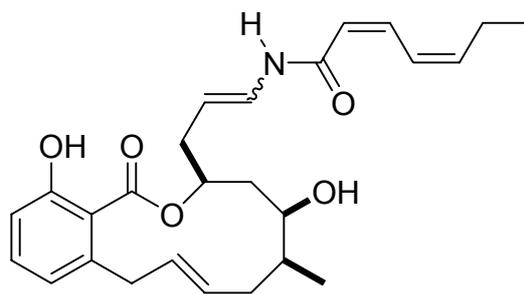
Zu einer Suspension von Chrom(II)chlorid (1018 mg, 8.28 mmol) in frisch destilliertem THF (5 ml) wird eine Lösung von Verbindung **106** (260 mg, 0.691 mmol) und Iodoform (1.10 g, 2.794 mmol) in 1,4-Dioxan (30 ml) gegeben. Die resultierende braune Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Diethylether (40 ml) verdünnt und in Wasser (ca. 40 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit Natriumchlorid gesättigt und mehrfach mit Diethylether (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Das Produkt wird als viskoses Öl **107** (302 mg, 87 %) erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -37.5$ (*c* 1.0, Benzol); ¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01–6.89 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.49–5.39 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.36–2.07 (m, 3H), 1.79–1.32 (m, 5H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz): δ 168.4, 157.7, 143.2, 139.9, 132.0, 130.4, 129.4, 123.4, 110.2, 97.8, 97.7, 80.0, 77.9, 73.8, 56.3, 55.9, 43.2, 38.5, 38.4, 34.9, 35.1, 14.0; IR (Film): 3425, 2956, 2929, 2840, 1726, 1658, 1597, 1584, 1468, 1438, 1424, 1274, 1117, 1085, 1040, 972; MS (rel. Intensität): 500 ([M⁺], 5), 455 (22), 438 (19), 307 (12), 275 (10), 260 (13), 259 (34), 245 (15), 229 (10), 228(13), 227 (18), 215 (24), 213 (11), 204 (10), 199 (13), 189 (11), 187 (41), 186 (13), 185 (11), 177 (11), 175 (13), 174 (12), 173 (10), 163 (17), 162 (13), 161 (23), 159 (13), 148 (10), 115 (15), 91 (11), 67 (12), 55 (13), 45 (100); C₂₂H₂₉IO₅: *ber.*: C 52.81, H 5.84; *gef.*: C 52.70, H 5.77.

(7*S*,9*R*,10*S*,12*E*)-4,9-Dihydroxy-7-(3-iodo-allyl)-10-methyl-7,8,9,10,11,14-hexahydro-6-oxa-benzocyclododecen-5-on (108)



Zu einer Lösung von Verbindung **107** (90 mg, 0.179 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wird bei -78 °C tropfenweise eine Lösung von Bortribromid (450 μ l, 1.0 M in Dichlormethan) gegeben. Die resultierende rötlich-braune Lösung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (50 ml) beendet und die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Wachs (70 mg, 88 %) erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.5$ (*c* 1.0, Benzol); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91–6.37 (m, 3H), 6.36 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.44–5.40 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 4.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.72–3.62 (m, 2H), 2.58–2.48 (m, 3H), 1.89–1.81 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz): δ 172.7, 158.5, 145.4, 142.3, 140.6, 133.7, 133.2, 132.2, 125.1, 124.1, 116.9, 79.4, 76.8, 73.7, 44.9, 40.7, 40.2, 38.9, 15.2; IR (Film): 3433, 2958, 2914, 1691, 1652, 1605, 1589, 1465, 1295, 1268, 1249, 1216, 1126, 1066, 1028, 968; MS *m/z* (rel. Intensität): 442 ([M⁺], 12), 425 (12), 424 (17), 295 (10), 276 (14), 275 (12), 257 (14), 251 (25), 239 (11), 232 (31), 231 (519), 230 (14), 213 (17), 203 (11), 202 (14), 201 (18), 192 (14), 191 (24), 190 (20), 185 (15), 176 (17), 175 (32), 175 (38), 173 (68), 172 (100), 167 (13), 163 (11), 162 (16), 161 (27), 160 (23), 159 (15), 152 (11), 151 (14), 150 (14), 149 (29), 148 (33), 147 (25), 145 (22), 144 (11), 135 (11), 134 (17), 133 (10), 132 (11), 131 (15), 128 (13), 127 (22), 117 (11), 116 (20), 115 (28), 109 (11), 107 (14), 105 (17), 95 (19), 91 (17), 83 (23), 81 (21), 79 (17), 78 (10), 77 (17), 69 (16), 68 (13), 67 (31), 66 (21), 65 (11), 57 (17), 55 (40), 53 (14), 43 (31), 41 (41), 39 (19), 29 (19); HRMS (C₁₉H₂₃IO₄): *ber.*: 442.0641; *gef.*: 442.0637.

Salicylihalamid A und B (1 und 2)



In ein ausgeheiztes Schlenk-Gefäß werden Amid **33** (25 mg, 0.202 mmol), Kupfer(I)thiophencarboxylat **95** (13 mg, 0.068 mmol) und Rubidiumcarbonat (46 mg, 0.202 mmol) gegeben. Es wird wasserfreies Dimethylacetamid (1 ml) zugetropft und die resultierende Suspension wird im Vakuum vorsichtig entgast. Verbindung **108** (30 mg, 0.068 mmol) wird zugegeben und die Suspension wird nochmals entgast, bevor sie für zwei Stunden bei 90 °C unter einer Argonatmosphäre gerührt wird. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether verdünnt. Die organische Phase wird mit einer Pufferlösung (pH 7.0) gewaschen und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Shimadzu LC-8; Säule: 125/20 mm BIAX; Eluent: MeOH/H₂O 7:3) gereinigt und beide Isomere (17 mg, 57 %) als farblose Feststoffe im Verhältnis **1:2** = 2.5:1 erhalten.

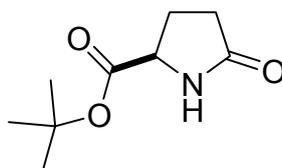
1: $[\alpha]_D^{20} = -33.0$ (*c* 1.0, Benzol); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.34 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.52–5.34 (m, 4H), 4.15 (dd, *J* = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 16.4, 7.3 Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.37–2.28 (m, 4H), 1.97–1.74 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz): δ 172.3, 167.1, 158.4, 143.8, 141.9, 141.2, 138.9, 132.9, 132.8, 131.9, 127.4, 126.5, 123.6, 121.5, 116.5, 111.6, 77.2, 73.2, 40.1, 40.0, 39.7, 38.7, 37.8, 22.7, 15.5, 14.8; MS *m/z* (rel. Intensität): 439 ([M⁺], 14), 192 (20), 191 (19), 173 (9), 149 (9), 127 (9), 109 (100), 108 (13), 83 (27), 82 (33), 81 (73), 79 (20), 57 (12), 56 (15), 55 (15), 53 (13), 41 (17);

2: $[\alpha]_D^{20} = -65.0$ (*c* 0.5, Benzol); ¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 8.03 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.73 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.45–5.17 (m, 3H),

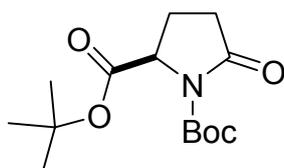
4.69 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 16.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.30–2.00 (m, 4H), 1.91–1.73 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.34 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (3H, m).

4.4 Synthese von Nakadomarin A

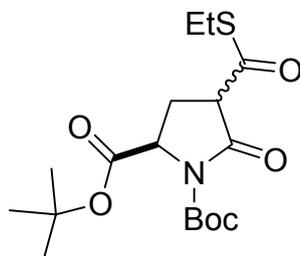
tert.-Butyl-2-(*R*)-pyroglutamat (162)



Zu einer Suspension der (*R*)-Pyroglutaminsäure (**161**) (25 g, 194 mmol) in *tert.*-Butylacetat (280 ml, 1.69 mol, 8.8 Äquiv.) wird langsam Perchlorsäure (12.5 ml, 150 mmol, 70 %-ig in Wasser) getropft und die Reaktionsmischung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die portionsweise Zugabe von Natriumcarbonat (25 g, 250 mmol) beendet und Diethylether (300 ml) zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser (200 ml) und ges. Natriumchlorid-Lösung (200 ml) gewaschen und anschließend die wässrige Phase mit Ethylacetat (500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird ein öliger Rückstand erhalten, der sich durch Zugabe von Diethylether kristallisieren lässt (12.1 g, 34 %). Smp. 101-102 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.0$ ($c = 3.0$, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 6.20 (s, 1H), 4.18 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.55-2.15 (m, 4H), 1.54 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 178.0, 171.9, 82.6, 56.5, 29.8, 28.2, 25.4; MS m/z (rel. Intensität): 185 ($[\text{M}^+]$, <1), 85 (11), 84 (100), 57 (43), 56 (22), 41 (55), 39 (16); IR (KBr): 3453, 3270, 3130, 3005, 2946, 2888, 1738, 1705, 1680, 1470, 1446, 1370, 1284, 1231, 1165, 1106, 850 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3+\text{H}$): *ber.*: 186.1130; *gef.*: 186.1131.

5-Oxo-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-(*R*)-prolin-*tert*-butylester (163)

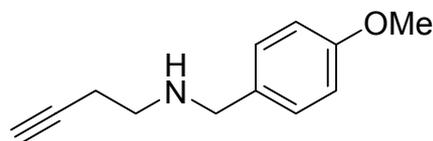
Eine Lösung von *tert*-Butyl-2-(*R*)-pyroglutamat (**162**) (3.80 g, 20.5 mmol), 4-Dimethylamino-pyridin (250 mg, 2.00 mmol) und Triethylamin (3.0 ml, 21.5 mmol) in Dichlormethan (20 ml) wird langsam mit Di-*tert*-butyldicarbonat (8.96 g, 41.1 mmol) versetzt und 16 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird Diethylether (100 ml) zugegeben und die organische Phase mit Zitronensäure- (10 %-ig in Wasser), ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Dichlormethan/Ethylacetat 15:1) wird das gewünschte Produkt als viskoses Öl (5.10 g, 90 %) erhalten. Smp. 54-55 °C; $[\alpha]_D^{20} = -36.0$ ($c = 1.0$, CDCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 4.36 (dd, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.55-2.10 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 173.8, 171.1, 149.8, 83.4, 82.6, 60.2, 31.7, 28.2, 22.1; MS m/z (rel. Intensität): 285 ([M⁺], 4), 214 (4), 156 (5), 129 (18), 84 (74), 57 (100), 41 (20); IR (Kap.): 2980, 2935, 1794, 1757, 1740, 1719, 1369, 1394, 1314, 1289, 1225, 1157 cm⁻¹; HRMS (C₁₄H₂₃NO₅+H): *ber.*: 286.1654; *gef.*: 286.1655.

(3*R*, 5*rac*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(thioethoxycarbonyl)-2-pyrrolidinon-5-carbonsäure-*tert*-butylester (159)

Amid **163** (5.00 g, 18.3 mmol) wird in THF (125 ml) gelöst und bei -78 °C wird langsam LiHMDS (6.13 g, 36.6 mmol) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und anschließend langsam mit Chlorthioameisensäureethylester (2.29 ml, 22.0

mmol) versetzt und wiederum eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Extraktion der Reaktionsmischung mit Ethylacetat/Wasser wird die organische Phase mit ges. Ammoniumchlorid- und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 4:1) des Rückstandes erhält man Thioester **159** (6.35 g, 93 %, Diastereomerenmischung) als farblosen Feststoff. Smp $105\text{--}107\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.0^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 4.45–4.41 (m, 1H), 3.72–3.69 (m, 1H), 2.90–2.87 (m, 2H), 2.70–2.40 (m, 1H), 2.20–2.05 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.19–1.14 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 195.1, 171.4, 170.6, 168.5, 149.4, 84.3, 84.1, 83.2, 82.9, 60.8, 58.8, 58.4, 57.1, 56.3, 28.2, 28.1, 26.1, 24.8, 24.7, 21.3, 14.7, 14.6; MS m/z (rel. Intensität): 373 ($[\text{M}^+]$, <1), 273 (4), 244 (5), 217 (12), 173 (10), 172 (45), 156 (6), 110 (17), 83 (6), 57 (100), 41 (13), 29 (12); IR (KBr): 3441, 2981, 2934, 1792, 1760, 1717, 1674, 1456, 1394, 1371, 1320, 1278, 1242, 1156, 1073, 1014 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}_1+\text{H}$) *ber.*: 374.1637; *gef.*: 374.1637.

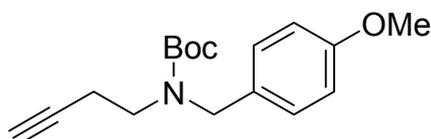
N-(4-Methoxybenzyl)-4-amino-1-butin (165)



Zu einer Lösung von 3-Butin-1-ol (**164**) (25.0 g, 0.357 mol) in Diethylether (500 ml) tropft man bei 0°C Methansulfonsäurechlorid (41.6 ml, 0.535 mol) und anschließend innerhalb von einer Stunde Triethylamin (74.6 ml, 0.535 mol) und rührt das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei RT. Der ausgefallene farblose Niederschlag wird durch Zugabe von Wasser gelöst und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Ammoniumchlorid- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein gelbes viskoses Öl, das in THF (500 ml) gelöst und bei RT mit Triethylamin (101 ml, 0.725 mol) und *p*-Methoxybenzylamin (100 ml, 0.759 mmol) versetzt wird. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man extrahiert mit MTBE/Wasser, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. Ammoniumchlorid- und Natriumchlorid-

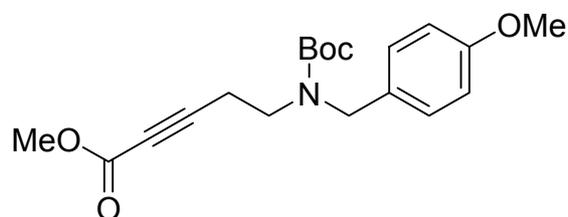
Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat) liefert Amin **165** (58.1 g, 85 %) als schwach gelbes Öl. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (dt, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 159.3, 133.2, 129.7, 114.2, 83.3, 69.6, 55.8, 53.2, 48.0, 20.1; MS *m/z* (rel. Intensität): 189 ([M⁺], 6), 150 (20), 121 (100); IR (Film): 3291, 3061, 3031, 2952, 2933, 2912, 2835, 2116, 1612, 1585, 1513, 1463, 1301, 1247, 1176, 1109, 1035, 815, 638; HRMS (C₁₂H₁₅NO): *ber.*: 189.11536; *gef.*: 189.11525.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-amino-1-butin (**166**)**

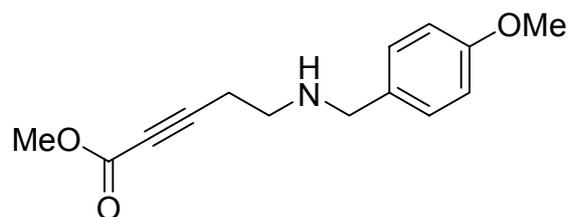


Man versetzt eine Lösung von Amin **165** (58.0 g, 0.310 mol), 4-Dimethylaminopyridin (3.79 g, 31.0 mmol) und Triethylamin (48.0 ml, 0.340 mol) in Dichlormethan (200 ml) bei 0°C langsam mit Di-*tert*-butyldicarbonat (100 g, 0.460 mol) und rührt 16 Stunden bei RT. Das Reaktionsgemisch extrahiert man mit Dichlormethan/Wasser, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumcarbonat-Lösung und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 15:1) liefert Verbindung **166** (78.3 g, 87 %, Rotamerengemisch) als gelbes Öl. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.24 (*br s*, 2H), 2.29 (*br s*, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.40 (*br s*, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 159.5, 131.1, 129.4, 114.4, 82.4, 80.2, 69.8, 55.7, 51.2, 50.3, 46.1, 28.7, 18.8; MS *m/z* (rel. Intensität): 289 ([M⁺], 4), 233 (23), 159 (19), 121 (100), 57 (36); IR (Film): 3294, 3064, 3002, 2975, 2933, 2836, 2119, 1692, 1612, 1586, 1513, 1465, 1411, 1366, 1248, 1166, 1121, 1036, 882, 818, 774, 638; HRMS (C₁₇H₂₃NO₃): *ber.*: 289.1677; *gef.*: 289.1678.

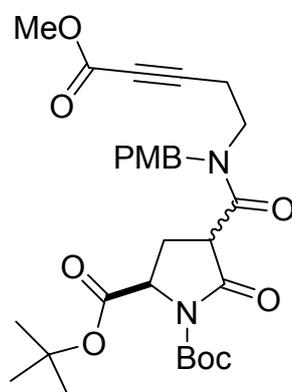
***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)-5-amino-1-pent-2-ensäuremethylester
(167)**



Zu einer Lösung von Alkin **166** (12.8 g, 44.3 mmol) in THF (100 ml) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam *n*-BuLi (30.4 ml, 48.7 mmol, 1.6 M in Hexan) getropft. Nach 30 Minuten wird langsam Methylchloroformiat (5.1 ml, 66.4 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend ges. Ammoniumchlorid-Lösung (200 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat ($3 \times 100\text{ ml}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 15:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt und das Produkt als farblose Flüssigkeit (14.3 g, 93 %, Rotamerengemisch) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.11 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.79 (d, $J = 8.5$, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.29 (*br s*, 2H), 2.44 (*br s*, 2H), 1.41 (*br s*, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 159.6, 130.9, 129.4, 114.4, 80.5, 74.2, 55.8, 53.0, 51.4, 50.5, 45.2, 28.7, 19.4, 18.9; MS m/z (rel. Intensität): 291 (18), 246 (9), 232 (16), 153 (9), 121 (100), 57 (42), 41 (13); IR (Film): 2975, 2955, 2935, 2240, 1716, 1694, 1612, 1513, 1410, 1367, 1252, 1165, 1075 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5+\text{H}$) *ber.*: 348.1811; *gef.*: 348.1810.

N-(4-Methoxybenzyl)-5-amino-1-pent-2-ensäuremethylester (160)

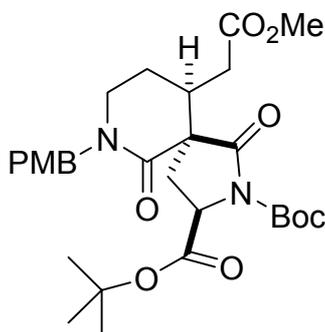
Eine Lösung von Verbindung **167** (34.9 g, 100.6 mmol) in CH_2Cl_2 (300 ml) wird bei Raumtemperatur langsam mit Trifluoressigsäure (150 ml) versetzt und vier Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird durch Kodestillation mit Toluol (500 ml) im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (500 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (250 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Ethylacetat) gereinigt. Das Produkt wird als hellgelbes Öl (21.5 g, 87%) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.18 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.80 (d, $J = 8.5$, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.46 (br s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 159.3, 154.5, 133.0, 129.8, 114.2, 88.4, 74.0, 55.8, 53.1, 53.0, 47.1, 20.5; MS m/z (rel. Intensität): 247 ($[\text{M}^+]$, 6), 150 (16), 121 (100); IR (Film): 3329, 2951, 2836, 2238, 1714, 1679, 1612, 1570, 1512, 1457, 1359, 1248, 1142, 1073, 1034 cm^{-1} .

(3R, 5rac)-1-(N-tert.-Butoxycarbonyl)-3-{[N-(4-methoxy-benzyl)-(4-methoxycarbonyl-but-3-in-1-yl)]-carbamoyl}-2-pyrrolidinon-5-carbonsäure-tert.-butylester (158)

Silbertrifluormethansulfonat (3.80 g, 14.8 mmol) wird langsam zu einer Lösung von Thioester **159** (5.00 g, 13.4 mmol), Amin **160** (3.96 g, 16.0 mmol) und *N*-Diisopropylethylamin (5.86

ml, 33.6 mmol) in Acetonitril (100 ml) gegeben. Das Reaktionsgefäß wird in Aluminiumfolie gehüllt und die Reaktionsmischung 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird über eine Schicht Kieselgel und eine darunter liegende Schicht Celite filtriert und der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (1000 ml) gewaschen. Die erhaltene gelbe Lösung wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Das Produkt wird als schwach gelber Schaum (6.3 g, 84 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch) erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -12.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.02 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 4.56-4.24 (m, 3H), 3.79-3.54 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.43 (s, 18 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.9, 170.1, 169.5, 168.4, 168.0, 162.3, 159.9, 159.6, 159.4, 149.6, 149.5, 149.4, 130.2, 129.5, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 114.8, 114.5, 114.0, 86.9, 85.8, 85.4, 84.1, 84.0, 82.9, 82.6, 60.7, 58.9, 58.7, 56.8, 55.8, 55.7, 53.1, 53.0, 52.2, 50.3, 49.3, 48.6, 46.8, 46.2, 46.0, 45.6, 44.8, 29.0, 28.2, 28.1, 26.2, 25.8, 25.5, 24.1, 21.3, 19.2, 18.1, 14.5; MS m/z (rel. Intensität): 558 ([M⁺], <1), 458 (4), 402 (8), 374 (87), 246 (18), 230 (13), 215 (20), 121 (100), 57 (28), 41 (15); IR (Kap.): 2980, 2954, 2838, 2239, 1790, 1738, 1721, 1652, 1612, 1570, 1513, 1457, 1370, 1306, 1252, 1154, 1075, 1036, 846 cm⁻¹; C₂₉H₃₈N₂O₉: *ber.*: C, 62.3; H, 6.9; N, 5.0; *gef.*: C, 62.2; H, 6.8; N, 4.9.

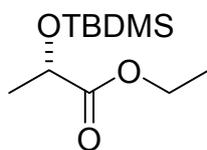
(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-(*tert*-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2,3-dicarbonsäure-2-methylester-3-*tert*-butylester (156)



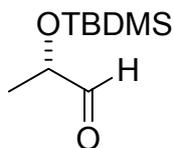
Eine Lösung von Amid **159** (6.30 g, 11.3 mmol) in Acetonitril (300 ml) wird bei RT mit *N*-Ethyl-diisopropylamin (3.94 ml, 22.6 mmol) versetzt und 16 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit MTBE/ges. Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den erhaltenen Rückstand in MeOH (150 ml) und gibt Pd/C (3.00 g, 10 % Pd)

zu. Die resultierende Suspension wird 16 h bei RT unter H₂-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1→ 1:2) des Rohprodukts erhält man Bicyklus **156** (4.10 g, 65 %) als farblosen Schaum. $[\alpha]_D^{20}$: +39.1° (c = 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.60-4.27 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 4H), 1.44 (s, 18H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.2, 172.0, 169.0, 167.5, 159.0, 149.1, 129.4, 129.3, 114.0, 83.5, 82.2, 57.6, 55.6, 55.2, 52.0, 50.2, 45.4, 39.0, 35.3, 32.2, 28.0, 27.9, 24.2; MS *m/z* (rel. Intensität): 560 ([M⁺], 1), 460 (9), 404 (19), 403 (20), 376 (27), 303 (13), 250 (16), 121 (100), 57 (24), 41 (19); IR (KBr): 3446, 2979, 2937, 2839, 1789, 1738, 1645, 1612, 1514, 1457, 1369, 1311, 1249, 1158, 1033, 846; C₂₉H₄₀N₂O₉: *ber.*: C, 62.1; H, 7.2; N, 5.00; *gef.*: C, 62.0; H, 7.0; N, 4.9.

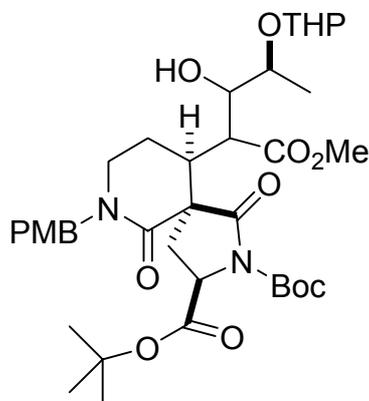
2-(*S*)-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-propionsäureethylester (**176**)



Zu einer Lösung von (*S*)-Ethyllactat (**174**) (5.70 ml, 50 mmol) in Dichlormethan (50 ml) werden bei 0 °C Imidazol (4.10 g, 60 mmol) und TBDMSCl (8.3 g, 55 mmol) gegeben. Anschließend wird die Lösung 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben (100 ml) und die wässrige Phase mit Dichlormethan (150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 30:1) wird eine farblose Flüssigkeit (9.60 g, 88 %) erhalten. $[\alpha]_D^{20}$: -31.0° (c = 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 4.31 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.18 (dq, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 2H), 1.4 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.1 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.2, 68.6, 60.8, 25.8, 21.4, 18.4, 14.3, -4.8, -5.3; MS *m/z* (rel. Intensität): 233 ([M⁺], 100), 217 (25), 175 (50), 159 (25); IR (Kap.): 2983, 2932, 2956, 2896, 2858, 1754, 1736, 1473, 1464, 1373, 1257, 1189, 1147, 1112, 833, 779.

2-(*S*)-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-propionaldehyd (**173b**)

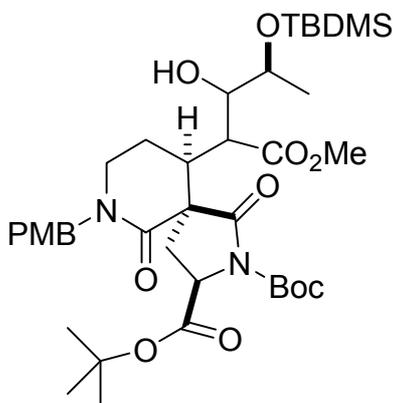
Zu einer Lösung von Verbindung **176** (9.60 g, 44.3 mmol) in Toluol (100 ml) wird bei – 78 °C langsam eine Lösung von DiBAL-H (44 ml, 44 mmol, 1 M in Toluol) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend langsam Wasser (50 ml) zugegeben. Die entstandene Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird der Aldehyd **173b** als farblose Flüssigkeit (6.90 g, 83 %) erhalten $[\alpha]_D^{20}$: -6.0° ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 9.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.10 (dq, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 204.3, 74.0, 25.9, 18.6, 18.3, -4.6, -4.7; MS m/z (rel. Intensität): 188 ($[\text{M}^+]$, <1), 159 (17), 132 (10), 131 (100), 115 (11), 103 (23), 75 (32), 73 (69), 59 (22), 45 (11); IR (Kap.): 2956, 2931, 2888, 2859, 2800, 2711, 1741, 1473, 1255, 1136, 1099, 838, 779.

(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*S*)-3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-butyl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2,3-dicarbon säure-di-*tert*-butylester (172 a**)**

Eine Lösung von Cyclohexylisopropylamin (224 μl , 1.33 mmol) in Hexan (5 ml) wird bei 0 °C langsam mit *n*-BuLi (611 μl , 0.98 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Das

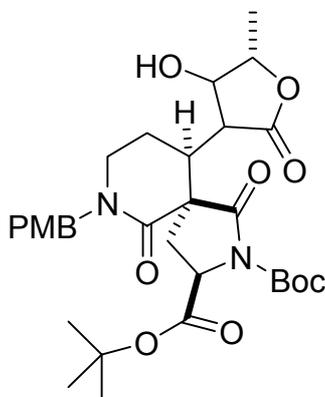
Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Raumtemperatur gerührt und anschließend auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Eine Lösung von Ester **156** (500 mg, 0.89 mmol) in THF (3 ml) wird langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt und anschließend mit Aldehyd **173a** (640 mg, 4.4 mmol) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch innerhalb von drei Stunden auf Raumtemperatur erwärmen und gibt ges. Ammoniumchlorid-Lösung (15 ml) zu. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt und das Produkt als weißer Schaum (450 mg, 72 %, Diastereomeregemisch) erhalten. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.15-7.12 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.32-1.24 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 176.2, 171.3, 169.1, 159.0, 129.3, 129.2, 128.6, 114.0, 101.6, 83.1, 83.0, 82.0, 78.6, 74.6, 73.5, 72.7, 63.6, 62.9, 60.4, 57.5, 57.4, 56.7, 56.6, 55.3, 52.1, 51.8, 50.1, 45.4, 43.6, 42.6, 30.7, 28.0, 27.9, 27.8, 25.3, 25.2, 22.6, 20.3, 19.9, 18.8, 16.2, 14.2; MS m/z (rel. Intensität): 718 ($[\text{M}^+]$, <1), 534 (17), 477 (12), 433 (11), 303 (21), 122 (11), 121 (100), 85 (11); IR (KBr): 3489, 2978, 2940, 1787, 1730, 1643, 1586, 1513, 1456, 1369, 1305, 1249, 1160, 1075, 1032, 988, 847, 815 cm^{-1} ; $\text{C}_{37}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{12}$: *ber.*: C, 61.8; H, 7.6; N, 3.9; *gef.*: C, 61.8; H, 7.6; N, 3.9.

(3R, 5R, 10R)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*S*)-3-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-butyl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2,3-dicarbon säure-di-*tert.*-butylester (172 b)



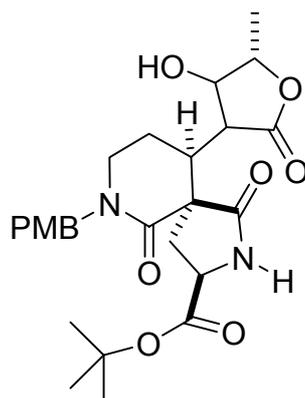
Eine Lösung von Cyclohexylisopropylamin (1.61 ml, 9.60 mmol) in Hexan (15 ml) wird bei 0 °C langsam mit *n*-BuLi (4.4 ml, 7.06 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung von Ester **156** (3.60 g, 6.42 mmol) in THF (5 ml) wird langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt und anschließend mit Aldehyd **173b** (6.00 g, 31.9 mmol) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen und gibt ges. Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) zu. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt und das Produkt als weißer Schaum (1.60 g, 34 %, Diastereomergemisch) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.52-4.32 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.30-3.08 (m, 2H), 2.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.32-2.08 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 176.5, 169.8, 169.3, 130.0, 129.6, 114.7, 83.8, 82.5, 76.0, 72.1, 58.1, 57.3, 56.0, 52.7, 50.9, 46.4, 44.5, 43.3, 33.2, 28.5, 28.4, 26.4, 23.6, 21.1, 18.7, -3.7, -4.4; MS *m/z* (rel. Intensität): 748 ([M⁺], <1), 591 (9), 535 (27), 303 (8), 121 (100), 57 (11).

(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-[(3*rac*, 4*rac*, 5*S*)-4-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (171)



Verbindung **172b** (2.00 g, 2.67 mmol) wird in Methanol (70 ml) gelöst und anschließend konzentrierte Salzsäure (1 ml) langsam zugetropft. Nach 30 Minuten wird die Reaktionsmischung mit ges. Natriumchlorid-Lösung (50 ml) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Ethylacetat) wird Verbindung **171** als weißer Schaum (1.11 g, 71 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.54-4.34 (m, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.71 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 175.9, 175.2, 169.1, 168.7, 159.8, 149.5, 129.8, 129.2, 114.5, 84.3, 83.2, 82.6, 75.0, 58.5, 56.5, 55.8, 50.9, 47.2, 44.5, 41.6, 33.9, 28.3, 28.2, 24.8, 18.6; MS *m/z* (rel. Intensität): 602 ([M⁺], <1), 502 (5), 446 (15), 428 (8), 427 (8), 418 (9), 401 (7), 303 (20), 163 (16), 162 (12), 122 (13), 121 (100), 57 (15), 56 (40), 55 (15), 44 (48), 41 (81), 39 (34), 29 (10), 27 (12); IR (KBr): 3445, 2979, 2935, 1780, 1749, 1641, 1514, 1369, 1316, 1250, 1158, 1032, 848 cm⁻¹.

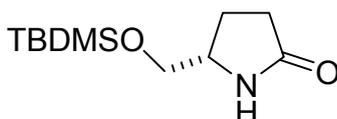
(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-[(3*rac*, 4*rac*, 5*S*)-4-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-3-carbonsäure-*tert.*-butylester (177)



Eine Lösung von Verbindung **171** (823 mg, 1.36 mmol) in Acetonitril (60 ml) wird bei Raumtemperatur mit Magnesiumperchlorat (76 mg, 0.34 mmol) versetzt und vier Stunden bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat/Wasser versetzt und die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird

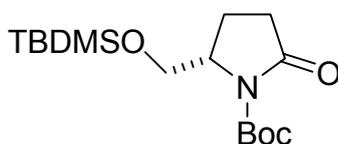
säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat/Methanol 20:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt wird als weißer Schaum (628 mg, 92 %) erhalten. ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 177.2, 134.2, 119.4, 83.0, 82.5, 82.1, 65.9, 54.9, 53.1, 33.6, 26.0, 19.2, 5.0; MS *m/z* (rel. Intensität): 525 (M + Na⁺, 100); IR (KBr): 3401, 2972, 2938, 1771, 1690, 1615, 1514, 1438, 1364, 1302, 1248, 1108, 1029, 816 cm⁻¹.

5-(*S*)-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (178)



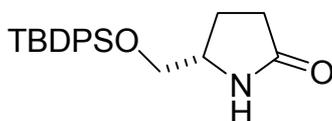
Eine Lösung von (*S*)-Pyroglutaminol (**118**) (8.00 g, 69 mmol), Imidazol (11.7 g, 172 mmol) und TBDMSCl (12.5 g, 83 mmol) wird 36 Stunden in Dimethylformamid (150 ml) gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan (300 ml) und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 ml) extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan (300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Das Produkt wird als weißer Feststoff (15.6 g, 99 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.99 (*br s*, 1H), 3.74 (*m*, 1H), 3.61 (*dd*, *J* = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 3.44 (*dd*, *J* = 10.0, 7.6 Hz, 1H), 2.33 (*m*, 2H), 2.16 (*m*, 1H), 1.73 (*m*, 1H), 0.87 (*s*, 9H), 0.05 (*s*, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178.6, 66.6, 55.9, 30.0, 25.9, 25.8, 22.9, 11.2, -3.5, -5.4, -5.5; MS *m/z* (rel. Intensität): 229 ([M⁺], <1), 173 (13), 172 (100); IR (Kap.): 3430, 1690, 1470, 1460, 1415, 1390, 1365, 1310, 1255, 1110, 1005, 835.

5-(*S*)-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on-1-carbonsäure-tert.-butylester (179)



Man versetzt eine Lösung von Amid **178** (15.6 g, 68 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (830 mg, 6.80 mmol) und Triethylamin (10.0 ml, 71.5 mmol) in Dichlormethan (300 ml) bei 0 °C langsam mit Di-tert.-butyldicarbonat (29.7 g, 136 mmol) und rührt 16 Stunden bei RT. Das Reaktionsgemisch extrahiert man mit Dichlormethan/Wasser, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 M Salzsäure und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 6:1) liefert Verbindung **179** (15.6 g, 70 %) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20}$: -60.0° (c = 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 4.41 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.1, 150.2, 82.8, 64.5, 59.0, 32.5, 28.2, 26.0, 21.3, 18.3, -5.4, -5.5; MS *m/z* (rel. Intensität): 329 ([M⁺], <1), 256 (10), 217 (12), 216 (81), 173 (14), 172 (100), 156 (42), 84 (13), 73 (19), 57 (36), 41 (11); IR (Kap.): 1760, 1720 cm⁻¹.

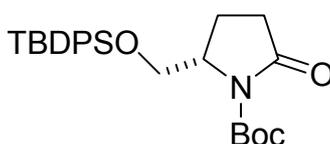
5-(*S*)-(tert.-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (180)



Eine Lösung von (*S*)-Pyroglutaminol (**118**) (5.00 g, 43.4 mmol) wird in Dimethylformamid gelöst und bei 0 °C mit TBDPSCl (13.5 ml, 52.1 mmol) und Imidazol (5.9 g, 86.8 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (200 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als leicht gelbes Öl (15.2 g, quant.) erhalten, das ohne weitere Reinigung verwendet werden kann. $[\alpha]_D^{20}$: +57.0° (c = 0.25, THF); ¹H NMR (300

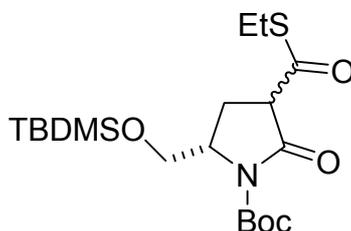
MHz, CD₂Cl₂): δ 7.65-7.37 (m, 10H), 6.28 (*br s*, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.2$, 4.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.2$, 7.2 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.07-1.69 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178.0, 135.4, 132.9, 132.8, 129.8, 127.7, 67.2, 55.6, 29.7, 26.7, 22.7, 19.1; MS m/z (rel. Intensität): 353 ([M⁺], <1), 296 (100), 218 (51), 199 (14), 181 (11), 84 (13); IR (Kap.): 3440, 3180, 3050, 3000, 2800, 1700 cm⁻¹.

5-(*S*)-(tert.-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on-1-carbonsäure-tert.-butylester (119)

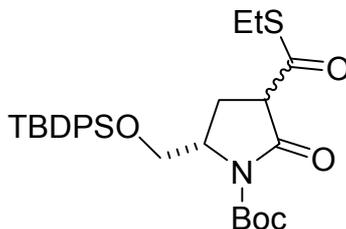


Man versetzt eine Lösung von Amid **180** (15.2 g, 43 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (530 mg, 4.34 mmol) und Triethylamin (6.65 ml, 47.7 mmol) in Dichlormethan (250 ml) bei 0 °C langsam mit Di-*tert.*-butyldicarbonat (18.9 g, 86.7 mmol) und rührt 16 Stunden bei RT. Das Reaktionsgemisch extrahiert man mit Dichlormethan/Wasser, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 M Salzsäure und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 6:1) liefert Verbindung **119** (12.3 g, 63 %) als farbloses Öl. Smp. 109-110 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.65-7.35 (m, 10 H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.3$, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.3$, 4.5 Hz, 1H), 2.79 (dt, $J = 17.6$ Hz, 10.4 Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 17.6$, 8.2, 3.6 Hz, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.04 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.7, 149.6, 135.3, 132.9, 132.4, 129.7, 127.7, 82.4, 64.8, 58.6, 32.1, 27.8, 26.6, 20.9, 19.0; MS m/z (rel. Intensität): 453 ([M⁺], <1), 340 (40), 296 (23), 219 (18), 218 (100), 57 (13); IR (KBr): 3040, 3000, 2800, 1790, 1750, 1710 cm⁻¹.

(3*rac*, 5*S*)-1-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-5-(*tert*.-butyldimethylsilyloxymethyl)-3-(thioethoxycarbonyl)-2-pyrrolidinon (181b)

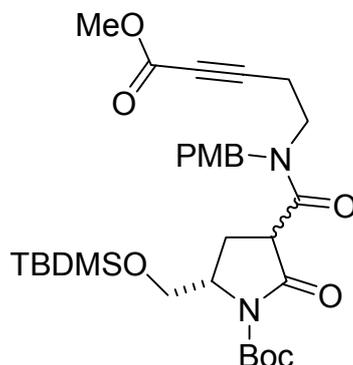


1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (38.0 ml, 182.5 mmol) wird in THF (600 ml) gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird langsam *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 100 ml, 160 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend eine Lösung des Amid **179** (24.0 g, 73.0 mmol) in THF (60 ml) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird wiederum eine Stunde gerührt und anschließend langsam mit Chlorthioameisensäureethylester (10.0 g, 80.3 mmol) versetzt und wiederum eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Extraktion der Reaktionsmischung mit Ethylacetat/ H_2O wird die organische Phase mit ges. Ammoniumchlorid- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 10:1) des Rückstandes erhält man Thioester **181b** (28.2 g, 93 %, Diastereomerenmischung) als farblosen Feststoff. Smp $53\text{--}54\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.5^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.02–3.96 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.95 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.65–2.54 (m, 1H), 2.18 (dd, $J = 9.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 195.6, 168.7, 149.9, 83.3, 64.2, 57.2, 56.8, 28.0, 25.8, 25.6, 24.0, 18.1, 14.3, $-5.6, -5.7$; MS (EI) m/z (rel. Intensität): 418 ($[\text{M}^+]$, <1), 360 (8), 344 (13), 305 (19), 304 (100), 261 (17), 260 (97), 199 (13), 198 (90), 100 (30), 73 (21), 57 (52), 55 (34); IR (KBr): 2953, 2933, 2883, 2856, 1778, 1682, 1469, 1365, 1283, 1253, 1157, 1113, 1014, 834 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SSi}+\text{H}$) *ber.*: 418.2083; *gef.*: 418.2083; $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SSi}$: *ber.*: C, 54.6; H, 8.45; N, 3.35. *gef.*: C, 54.7; H, 8.4; N, 3.4.

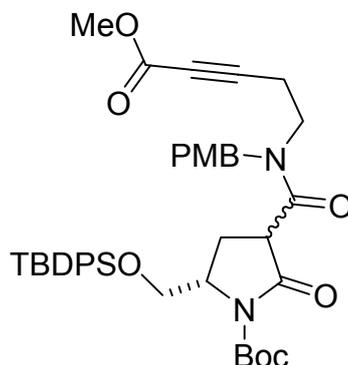
(3*rac*, 5*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(*tert.*-butyldiphenylsiloxymethyl)-3-(thioethoxycarbonyl)-2-pyrrolidinon (181a)

1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (14.4 ml, 69.1 mmol) wird in THF (400 ml) gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird langsam *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 38 ml, 60.8 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend eine Lösung des Amid **119** (12.1 g, 26.7 mmol) in THF (100 ml) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird wiederum eine Stunde gerührt und anschließend langsam mit Chlorthioameisensäureethylester (3.0 ml, 28.8 mmol) versetzt und das Gemisch eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (300 ml) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Extraktion der Reaktionsmischung mit Ethylacetat/ H_2O wird die organische Phase mit ges. Ammoniumchlorid- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 10:1) des Rückstandes erhält man Thioester **181a** (12.84 g, 89 %, Diastereomerenmischung) als farblosen Feststoff. Smp $112\text{--}113\text{ }^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.6^{\circ}$ ($c = 1.0$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.65-7.57 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 4.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.96 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.24 (dd, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 195.6, 168.7, 149.5, 135.5, 132.8, 132.4, 129.9, 127.9, 83.3, 64.9, 57.1, 56.7, 27.9, 26.8, 25.5, 24.0, 19.1, 14.3; MS m/z (rel. Intensität): 1105 ($2\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 564 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 46), 464 (30); IR (KBr): 2981, 2957, 2932, 2856, 1790, 1683, 1472, 1369, 1342, 1285, 1260, 1157, 1102, 1010 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{58}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Si}_2 + \text{Na}$): *ber.*: 1105.4534; *gef.*: 1105.4543; $\text{C}_{58}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Si}_2$: *ber.*: C, 64.3; H, 7.3; N, 2.6. *gef.*: C, 64.2; H, 7.2; N, 2.5.

(3*rac*, 5*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-3-[(4-methoxybenzyl)-(4-methoxycarbonyl-but-3-ynyl)-carbamoyl]-2-pyrrolidinon (182b)

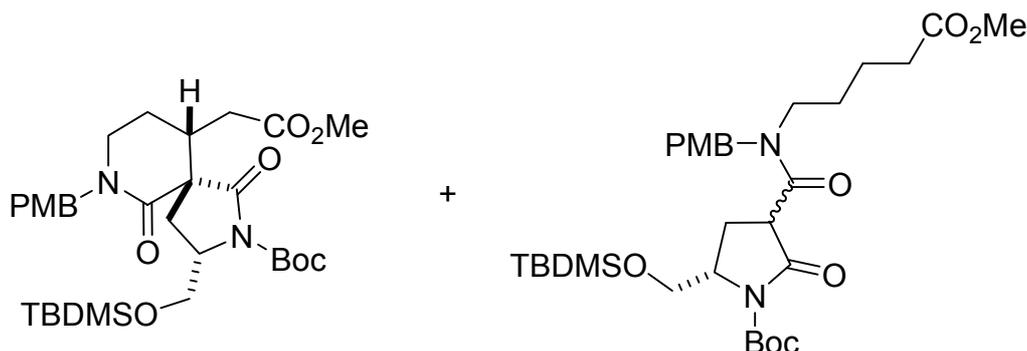


Silbertrifluormethansulfonat (3.80 g, 43.7 mmol) wird langsam zu einer Lösung von Thioester **181b** (5.00 g, 13.4 mmol), Amin **160** (11.7 g, 47.4 mmol) und *N*-Diisopropylethylamin (16.6 ml, 95.4 mmol) in Acetonitril (300 ml) gegeben. Das Reaktionsgefäß wird in Aluminiumfolie gehüllt und die Reaktionsmischung 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird durch eine Schicht Kieselgel und eine darunter liegende Schicht Celite filtriert und der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (2000 ml) gewaschen. Die erhaltene gelbe Lösung wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 4:1 → 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als schwach gelber Schaum (6.3 g, 84 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch) erhalten. Smp 101-102 °C; $[\alpha]_D^{20} = +45.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.99, 4.50 (ABq, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.90, 4.38 (ABq, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.31-3.89 (m, 3H), 3.79, 3.77 (2 × s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 19.0, 11.0$ Hz, 1H), 3.48-3.27 (m, 1H), 3.02-2.84 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.52, 1.51 (2 × s, 9H), 0.87, 0.70 (2 × s, 9H), 0.04, 0.03 (2 × s, 3H), -0.11 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 170.4, 168.6, 168.6, 159.2, 158.9, 153.9, 153.5, 149.7, 149.6, 128.9, 128.6, 127.9, 127.7, 114.3, 114.1, 86.7, 85.1, 83.2, 83.1, 74.9, 73.8, 64.6, 64.5, 57.4, 57.3, 55.3, 55.2, 52.5, 51.4, 48.4, 46.8, 44.9, 44.4, 28.0, 28.0, 25.8, 25.7, 25.6, 18.9, 18.1, 17.9, 17.5, -5.6, -5.7, -5.8, -5.9; MS m/z (rel. Intensität): 603 ([M⁺], <1), 470 (6), 246 (25), 230 (24), 215 (28), 121 (100); IR (KBr): 2955, 2930, 2857, 2241, 1741, 1711, 1647, 1613, 1514, 1459, 1395, 1368, 1342, 1251, 1153, 1118, 1078, 1016 cm⁻¹; HRMS (C₃₁H₄₆N₂O₈Si+H): *ber.*: 603.3102; *gef.*: 603.3096; C₃₁H₄₆N₂O₈Si: *ber.*: C, 61.8; H, 7.7; N, 4.65; *gef.*: C, 61.7; H, 7.7; N, 4.55.

(3*rac*, 5*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl)-3-[(4-methoxybenzyl)-(4-methoxycarbonyl-but-3-ynyl)-carbamoyl]-2-pyrrolidinon (182a)

Silbertrifluormethansulfonat (6.4 g, 24.9 mmol) wird langsam zu einer Lösung von Thioester **181a** (12.3 g, 22.7 mmol), Amin **160** (6.7 g, 27.1 mmol) und *N*-Diisopropylethylamin (9.5 ml, 54.5 mmol) in Acetonitril (300 ml) gegeben. Das Reaktionsgefäß wird in Aluminiumfolie gehüllt und die Reaktionsmischung 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird durch eine Schicht Kieselgel und eine darunter liegende Schicht Celite filtriert und der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (1000 ml) gewaschen. Die erhaltene gelbe Lösung wird im Vakuum eingedunstet und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1 → 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als schwach gelber Schaum (13.8 g, 84 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch) erhalten. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.59-7.28 (m, 10H), 7.16 (d, *J* = 8.5, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.5, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 4.85, 4.46 (ABq, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.81, 4.32 (ABq, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.28-3.74 (m, 3H), 3.74, 3.72 (2 × s, 3H), 3.70, 3.65 (2 × s, 3H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H), 2.96-2.72 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.25-2.01 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.39, 1.37 (2 × s, 9H), 1.02, 0.84 (2 × s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 171.4, 171.2, 169.5, 169.2, 160.0, 159.7, 154.4, 154.1, 150.0, 149.9, 136.1, 136.0, 133.6, 132.6, 130.5, 130.4, 129.5, 128.6, 128.4, 114.9, 114.7, 87.1, 85.7, 83.6, 83.5, 75.5, 74.3, 66.0, 65.9, 58.2, 58.0, 55.8, 53.1, 52.1, 49.0, 47.4, 47.3, 45.3, 45.1, 28.3, 28.2, 27.2, 27.1, 26.4, 26.3, 19.6, 19.5, 19.4, 18.1; IR (KBr): 2957, 2933, 2858, 2240, 1783, 1717, 1651, 1513, 1368, 1252, 1153, 1112 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 1475 (2M + Na⁺, 58), 749 (M + Na⁺, 100), 649 (19).

(3*S*, 5*S*, 10*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-10-methoxycarbonylmethyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**183**) und (3*rac*, 5*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-3-[(4-methoxybenzyl)-(4-methoxy-carbonyl-butyl)-carbamoyl]-2-oxo-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (**184**)

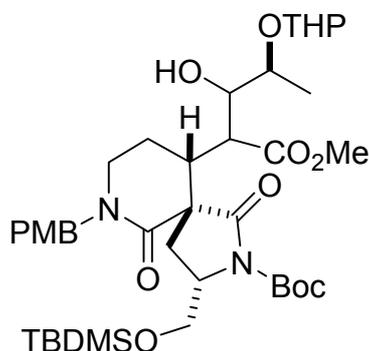


Eine Lösung von Amid **182b** (22.0 g, 36.5 mmol) in Acetonitril (700 ml) wird bei Raumtemperatur mit *N*-Ethyl-diisopropylamin (12.7 ml, 73.0 mmol) versetzt und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat und ges. Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in zwei Portionen aufgeteilt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst (100 ml) und Pd/C (5.00 g, 10 % Pd) zugegeben. Die resultierende Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (1000 ml) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Nach säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 4:1) des Rohproduktes erhält man Bicyklus **183** als farblosen Schaum (5.78 g, 26 %): $[\alpha]_D^{20} = -84.0^\circ$ ($c = 0.73$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.85 (d, $J = 8.5$, 2H), 4.75, 4.34 (ABq, $J = 11.0$ Hz, 2H), 4.13-3.91 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.54-2.26 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.5, 172.3, 168.6, 159.0, 149.6, 129.1, 128.6, 114.1, 83.4, 64.2, 56.5, 56.0, 55.2, 51.9, 50.3, 45.7, 40.5, 35.0, 32.1, 28.0, 25.9, 24.2, 18.2, -5.3; MS m/z (rel. Intensität): 604 ($[M^+]$, <1), 547 (14), 491

(15), 448 (18), 447 (58), 403 (8), 121 (100); IR (KBr): 2954, 2931, 2857, 1783, 1738, 1641, 1513, 1369, 1250, 1157, 1105 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$): *ber.*: 604.3180, *gef.*: 604.3185.

Daneben wird das unzyklisierte Hydrierungsprodukt **184** erhalten (11.74 g, 53 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.98, 4.36 (ABq, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.86, 4.30 (ABq, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 3H), 3.93 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.77, 3.76 (2 \times s, 3H), 3.75-3.57 (m, 1H), 3.64, 3.62 (2 \times s, 3H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.51, 1.50 (2 \times s, 9H), 0.86, 0.68 (2 \times s, 9H), 0.04, 0.02 (2 \times s, 3H), -0.13, -0.14 (2 \times s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 173.3, 170.6, 168.4, 159.0, 158.8, 149.7, 149.7, 129.1, 128.9, 128.5, 127.3, 114.3, 114.0, 83.0, 64.6, 64.5, 60.3, 57.3, 57.2, 55.3, 55.2, 51.5, 51.4, 50.4, 48.5, 46.9, 46.8, 46.6, 46.2, 33.6, 33.5, 28.3, 28.0, 26.8, 25.8, 25.8, 25.6, 25.5, 22.1, 21.0, 18.1, 17.9, 14.1, -5.6, -5.7, -5.8, -5.9; MS m/z (rel. Intensität): 606 ($[\text{M}^+]$, <1), 251 (15), 250 (97), 121 (100); IR (Film): 2953, 2932, 2857, 1784, 1741, 1716, 1648, 1513, 1367, 1306, 1250, 1154, 1112, 1013, 837 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}+\text{H}$): *ber.*: 607.3415, *gef.*: 607.3416.

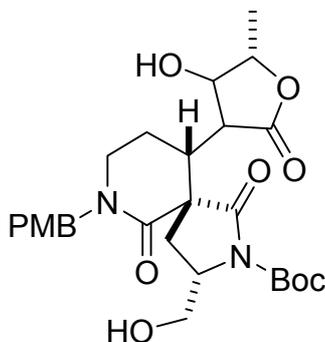
(3*S*, 5*S*, 10*S*)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*S*)-3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-butyl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (185)



Eine Lösung von Bistrimethylsilylamin (0.42 ml, 2.0 mmol) in THF (50 ml) wird bei -30°C langsam mit *n*-BuLi (1.1 ml, 1.76 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Eine Lösung von Ester **183** (482 mg, 0.79 mmol) in THF (5 ml) wurde langsam zugetropft. Das

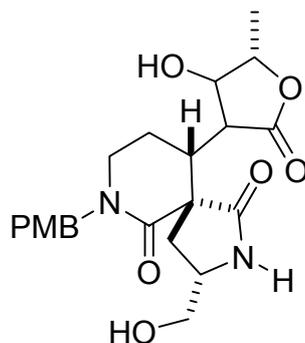
Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt und anschließend mit Aldehyd **173a** (629 mg, 4.0 mmol) versetzt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt (50 ml) und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Ethylacetat/H₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen (100 ml) und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt und das Produkt als weißer Schaum (315 mg, 52 %, Diastereomergemisch) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.94-4.59 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.06-3.78 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.70, 3.68 (2 × s, 3H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.57-3.37 (m, 2H), 3.26 (*br* d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.85 (*br* dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.62 (*br* dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.38 (*br* dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.99-1.59 (m, 3H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.29-1.11 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 176.2, 175.3, 173.2, 172.9, 169.6, 169.5, 159.0, 158.9, 149.7, 149.6, 129.3, 129.0, 128.5, 128.4, 114.0, 101.6, 98.4, 96.9, 83.0, 82.9, 78.4, 73.5, 73.3, 73.2, 72.1, 72.0, 63.6, 63.2, 63.1, 62.9, 62.8, 57.2, 57.1, 56.6, 56.5, 55.2, 55.1, 52.4, 51.9, 50.3, 50.2, 45.9, 45.8, 44.3, 44.2, 43.9, 43.8, 31.4, 30.9, 30.7, 30.6, 28.1, 28.0, 26.9, 25.9, 25.7, 25.3, 25.2, 24.4, 22.8, 20.0, 19.9, 18.7, 18.2, 16.0, 15.9, -5.2, -5.3; IR (KBr): 3473, 2951, 2936, 2856, 1782, 1735, 1720, 1641, 1513, 1457, 1367, 1301, 1249, 1154, 1033, 838 cm⁻¹; MS *m/z* (rel. Intensität): 1547 (2M + Na⁺, 8), 873 (13), 822 (100), 785 (M + Na⁺, 76), 679 (24), 579 (61), 121 (9).

(3*S*, 5*S*, 10*S*)-3-Hydroxymethyl-10-[(3*rac*, 4*rac*, 5*S*)-4-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert*.-butylester (186)



Verbindung **185** (130 mg, 0.17 mmol) wird in Methanol (20 ml) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (108 mg, 0.57 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 ml) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 1:2) gereinigt. Das Produkt wird als weißer Schaum (49 mg, 54 %, Diastereomergemisch) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 4H), 2.28 (dd, *J* = 14.5, 10.0 Hz, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.28-1.25 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.2, 174.8, 169.9, 159.2, 149.4, 129.2, 127.6, 114.2, 84.4, 82.5, 74.6, 64.6, 56.8, 55.7, 55.2, 50.8, 47.0, 44.0, 43.3, 33.7, 27.9, 23.8, 18.3; MS *m/z* (rel. Intensität): 1087 (2M + Na⁺, 18), 592 (M + Na⁺, 25), 555 (45), 460 (59), 433 (100). IR (KBr): 3450, 2977, 2934, 1773, 1618, 1513, 1368, 1250, 1154, 1032 cm⁻¹.

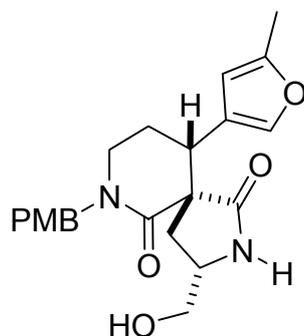
(3*S*, 5*S*, 10*S*)-3-Hydroxymethyl-10-[(3*rac*, 4*rac*, 5*S*)-4-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl]-7-(4-methoxybenzyl)-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1,6-dion (187**)**



Eine Lösung von Verbindung **186** (150 mg, 0.28 mmol) in Acetonitril (20 ml) wird bei Raumtemperatur mit Magnesiumperchlorat (16 mg, 0.07 mmol) versetzt und zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat/H₂O versetzt und die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Dichlormethan/Methanol 12:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt wird als weißer Schaum (123 mg, quant., Diastereomergemisch) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (*br s*, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.55

(dt, $J = 16.0, 14.5$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.85 (*br d*, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.63-1.18 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.5, 175.7, 170.8, 159.2, 129.1, 127.8, 114.2, 82.8, 74.6, 65.3, 55.3, 54.9, 53.6, 50.9, 47.7, 44.1, 42.8, 35.3, 23.7, 18.5; MS m/z (rel. Intensität): 432 ($[\text{M}^+]$, 11), 404 (9), 289 (27), 163 (7), 136 (9), 122 (11), 121 (100); IR (KBr): 3390, 2954, 2935, 1770, 1693, 1616, 1514, 1456, 1362, 1249, 1110 cm^{-1} .

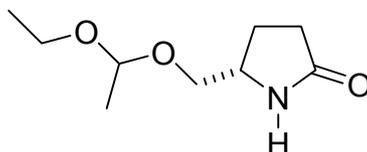
(3*S*, 5*S*, 10*S*)-3-Hydroxymethyl-7-(4-methoxybenzyl)-10-(5-methylfuran-3-yl)-2,7-diazaspiro[4.5]decan-1,6-dion (189)



Lacton **187** (27 mg, 0.062 mmol) wird in Dichlormethan (5 ml) gelöst und bei -78 °C wird langsam DiBAL-H (0.196 ml, 0.20 mmol, 1.02 M in Dichlormethan) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend weiteres DiBAL-H (0.050 ml, 0.051 mmol, 1.02 M in Dichlormethan) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für weitere 30 Minuten gerührt und durch die Zugabe von einem Tropfen Wasser beendet. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, konz. Salzsäure (drei Tropfen) zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine ges. Lösung von Seignette-Salz (10 ml) zugegeben und die Suspension für 45 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert (3×10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 1:2 \rightarrow Ethylacetat) gereinigt und das Produkt (7 mg, 28%) als schwach gelbes Öl erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.35 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.05-6.03 (m, 1H), 4.68, 4.50 (ABq, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.44-3.30 (m, 3H), 3.16-3.01 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 14.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 1H) 1.54-1.08 (m,

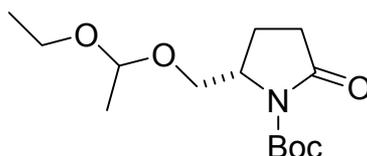
1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 175.6, 170.8, 159.6, 152.9, 138.1, 129.2, 128.4, 124.6, 114.1, 106.1, 65.6, 55.4, 55.3, 52.6, 50.7, 46.8, 40.3, 34.1, 25.3, 21.0.

5-(S)-(1-Ethoxy-ethoxymethyl)-pyrrolidin-2-on (190)



Eine Lösung aus (S)-Pyroglutaminol (**118**) (9.06 g, 78.7 mmol), Ethylvinylether (12.1 ml, 118 mmol) und Trichloressigsäure (600 mg, 3.67 mmol) in Dichlormethan (400 ml) wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Dichlormethan/MeOH 20:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit (14.5 g, 98 %) erhalten. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+22^\circ$ ($c = 2.0$, EtOH); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.98 (*br s*, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.68-3.23 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 178.5, 100.3, 69.2, 61.7, 54.5, 30.3, 23.8, 20.2, 15.8; MS m/z (rel. Intensität): 187 ($[\text{M}^+]$, <1), 157 (12), 156 (12), 142 (21), 98 (54), 97 (19), 85 (34), 84 (94), 73 (100), 55 (33), 45 (86), 41 (17), 29 (10); IR (Kap.): 3554, 2980, 2936, 1683, 1418, 1093 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$): *ber.*: 187.1208, *gef.*: 187.1207.

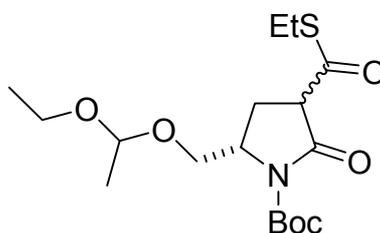
2-(S)-(1-Ethoxy-ethoxymethyl)-5-oxo-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (191)



Man versetzt eine Lösung von Amid **190** (14.5 g, 77.5 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (2.00 g, 16.4 mmol) und Triethylamin (11.2 ml, 80.3 mmol) in Dichlormethan (100 ml) bei 0°C langsam mit Di-*tert.*-butyldicarbonat (35.0 g, 160.5 mmol) und rührt 16 Stunden bei RT. Das

Reaktionsgemisch extrahiert man mit Dichlormethan/Wasser, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 M Salzsäure und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Diethylether 1:4) liefert Verbindung **191** (20.0 g, 88 %, Diastereomerenmischung) als farbloses Öl. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.68 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.85-3.36 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.1, 175.0, 152.8, 150.6, 100.5, 100.2, 83.0, 81.2, 66.3, 66.0, 61.9, 61.6, 58.2, 58.0, 32.7, 28.9, 28.7, 22.0, 20.2, 15.8; MS *m/z* (rel. Intensität): 287 ([M⁺], <1), 185 (21), 159 (9), 142 (818), 129 (43), 98 (16), 84 (68), 73 (100), 57 (53), 55 (10), 45 (44), 41 (814), 29 (10); IR (Kap): 2979, 2935, 2882, 1788, 1751, 1712, 1368, 1312, 1257, 1154, 1094, 849; HRMS (C₁₄H₂₅NO₅+H): *ber.*: 288.1811, *gef.*: 288.1809.

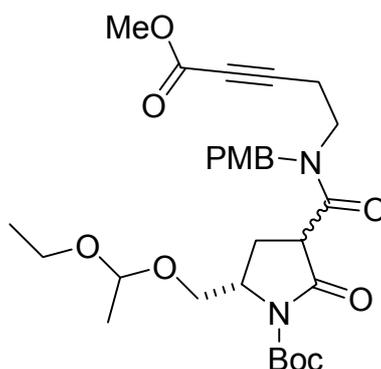
(3*rac*, 5*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-3-(thioethoxy-carbonyl)-2-pyrrolidinon (192**)**



1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (20.0 ml, 87 mmol) wird in THF (200 ml) gelöst und bei -78 °C wird langsam *n*-BuLi (48 ml, 77 mmol, 1.6 M in Hexan) zugetropft. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend eine Lösung des Amid **191** (10.0 g, 34.8 mmol) in THF (50 ml) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird wiederum eine Stunde gerührt und anschließend langsam mit Chlorthioameisensäureethylester (4.3 ml, 41.2 mmol) versetzt. Das Gemisch wird eine Stunde bei -78 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung bei -78 °C beendet und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach Extraktion der Reaktionsmischung mit Ethylacetat/H₂O wird die organische Phase mit ges. Ammoniumchlorid- und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 4:1 → 2:1) des Rückstandes erhält man Thioester **192** (9.40 g, 72 %, Diastereomeregemisch) als farblose Flüssigkeit. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 4.62 (m,

1H), 4.20 (m, 1H), 3.93-3.66 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 4H), 2.88 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.12 (tdd, $J = 13.0, 9.0, 1.2$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.22-1.06 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 196.3, 196.2, 169.6, 169.5, 100.2, 100.0, 83.6, 65.6, 65.5, 62.0, 61.6, 57.6, 57.4, 57.3, 56.2, 56.1, 28.3, 28.2, 26.7, 26.6, 24.5, 20.0, 19.9, 15.6, 14.7; MS m/z (rel. Intensität): 375 ($[\text{M}^+]$, <1), 273 (10), 230 (16), 217 (26), 186 (11), 173 (11), 172 (31), 168 (11), 110 (13), 73 (100), 57 (51), 55 (10), 45 (42), 41 (12), 29 (14); IR (Kap): 2978, 2933, 2878, 1788, 1751, 1717, 1679, 1507, 1456, 1346, 1305, 1255, 1156, 1056, 975, 847; HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}+\text{H}$): *ber.*: 376.1794, *gef.*: 376.1790.

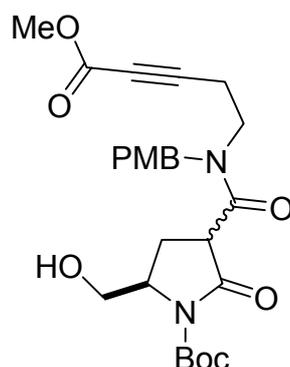
(3*rac*, 5*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(1-ethoxy-ethoxymethyl)-3-[(4-methoxy-benzyl)-(4-methoxycarbonyl-but-3-ynyl)-carbamoyl]-2-pyrrolidinon (193)



Silbertrifluormethansulfonat (7.1 g, 27.5 mmol) wird langsam zu einer Lösung von Thioester **192** (9.4 g, 25.0 mmol), Amin **160** (7.30 g, 31.2 mmol) und *N*-Diisopropylethylamin (10.5 ml, 60 mmol) in Acetonitril (300 ml) gegeben. Das Reaktionsgefäß wird in Aluminiumfolie gehüllt und die Reaktionsmischung 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird durch eine Schicht Kieselgel und eine darunter liegende Schicht Celite filtriert und der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (1000 ml) gewaschen. Die erhaltene gelbe Lösung wird im Vakuum eingedunstet und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 2:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als schwach gelber Schaum (12.2 g, 86 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.15-7.08 (m, 2H), 6.85-6.79 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.56-3.34 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.19-1.00 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 171.3, 171.2, 171.1, 169.5, 169.4, 169.0, 159.8, 159.6, 154.3, 150.0, 129.8,

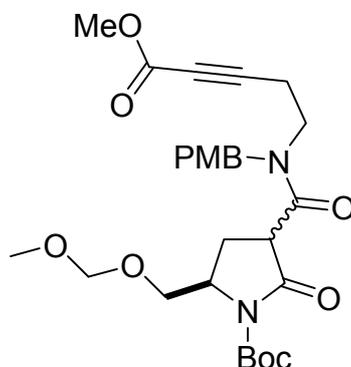
129.5, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 114.8, 114.6, 114.5, 100.4, 100.2, 100.1, 100.0, 87.0, 85.7, 85.6, 83.7, 83.6, 83.5, 75.2, 74.2, 66.7, 66.5, 66.4, 66.3, 66.0, 61.9, 61.5, 61.4, 61.2, 60.8, 56.8, 56.6, 56.5, 56.4, 55.8, 55.7, 53.2, 53.1, 53.0, 52.2, 52.1, 51.8, 48.8, 48.7, 47.3, 47.2, 47.1, 47.0, 45.8, 45.7, 45.2, 45.1, 28.3, 28.2, 26.7, 26.6, 26.5, 21.3, 20.3, 20.2, 20.1, 20.0, 19.9, 19.4, 18.2, 15.7, 15.6, 14.5; MS m/z (rel. Intensität): 560 ($[M]^+$, <1), 387 (13), 246 (36), 230 (21), 215 (26), 121 (100), 73 (15), 45 (15); IR (KBr): 2979, 2936, 2239, 1782, 1740, 1717, 1650, 1613, 1585, 1515, 1369, 1303, 1252, 1154, 1078, 847, 817, 753; HRMS ($C_{29}H_{40}N_2O_9H$): *ber.*: 561.2812, *gef.*: 561.2811.

(3*rac*, 5*R*)-5-(1-Ethoxy-ethoxymethyl)-3-[(4-methoxy-benzyl)-(4-methoxycarbonyl-but-3-ynyl)-carbamoyl]-2-pyrrolidinon (195)



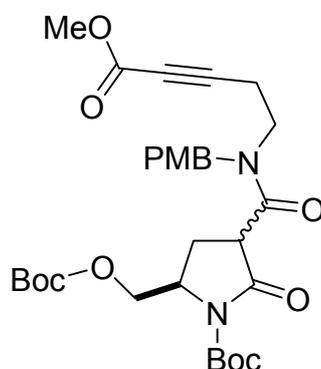
Verbindung **182b** (950 mg, 1.58 mmol) wird in THF (20 ml) gelöst und bei 0 °C wird TBAF (1.73 ml, 1.73 mmol, 1 M in THF) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 Minuten bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 1:1 → 1:2) gereinigt und das Produkt als weißer Schaum (534 mg, 69 %) erhalten. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.03 (m, 2H), 6.82-6.74 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 1H), 3.00-2.70 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.8, 170.6, 168.6, 168.3, 157.7, 154.2, 153.7, 149.6, 149.5, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.2, 114.3, 114.0, 113.9, 86.6, 86.5, 83.5, 83.2, 83.1, 74.5, 73.6, 63.6, 63.6, 60.2, 57.6, 57.3, 55.0, 52.8, 52.4, 51.5, 48.0, 46.4, 46.3, 44.4, 44.0, 27.8, 27.7, 25.0, 24.9, 20.8, 18.5, 17.2, 14.0.

(3*rac*, 5*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(methoxymethoxymethyl)-3-[(4-methoxy-benzyl)-(4-methoxycarbonyl-but-3-ynyl)-carbamoyl]-2-pyrrolidinon (196a)



Eine Lösung von Alkohol **195** (358 mg, 0.73 mmol), Diisopropylamin (381 μ l, 2.19 mmol), Methoxymethylchlorid (176 mg, 2.19 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (10 mg) in Dichlormethan (10 ml) wird 16 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat (20 ml) versetzt und mit ges. Natriumchlorid-Lösung (20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 2:1) ergibt einen weißen Schaum (200 mg, 51 %).

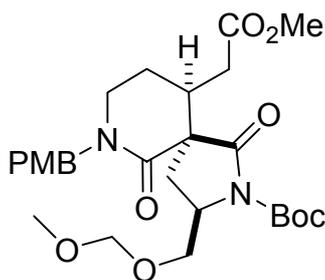
(3*R*, 5*rac*)-5-*tert.*-Butoxycarbonyloxymethyl-3-[(4-methoxy-benzyl)-(4-methoxycarbonyl-but-3-in-1-yl)-carbamoyl]-2-oxo-pyrrolidinon-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (196 b)



Man versetzt eine Lösung von Amid **195** (3.12 g, 6.4 mmol), 4-Dimethylaminopyridin (156 mg, 1.3 mmol) und Triethylamin (2.25 ml, 16.0 mmol) in Dichlormethan (100 ml) bei 0 °C

langsam mit Di-*tert.*-butyldicarbonat (4.18 g, 19.2 mmol) und rührt 16 Stunden bei RT. Das Reaktionsgemisch extrahiert man mit Ethylacetat/Wasser, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) liefert Verbindung **196b** (2.8 g, 74 %) als weißen Schaum. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.59-4.20 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.20-2.81 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.2, 170.0, 169.8, 168.1, 168.0, 167.9, 167.8, 167.7, 166.8, 166.0, 159.2, 159.0, 158.9, 155.4, 153.8, 153.4, 153.0, 149.3, 149.1, 129.2, 128.9, 128.8, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 117.1, 115.5, 114.3, 114.2, 114.0, 86.4, 85.2, 84.2, 84.0, 83.7, 83.6, 82.5, 82.4, 82.3, 74.9, 73.7, 67.3, 67.0, 61.0, 60.9, 60.2, 55.2, 55.1, 54.9, 54.8, 54.5, 53.6, 52.4, 51.5, 51.3, 51.1, 50.3, 50.2, 48.3, 46.2, 46.0, 44.8, 44.4, 44.3, 44.2, 33.2, 32.7, 27.8, 27.6, 27.5, 27.4, 26.4, 25.8, 25.2, 25.0, 20.9, 18.6, 17.4, 14.0; MS *m/z* (rel. Intensität): 588 ([M⁺], <1) 432 (10), 431 (11), 246 (18), 230 (14), 215 (23), 121 (100), 57 (19), 56 (19), 44 (25), 41 (35), 39 (13).

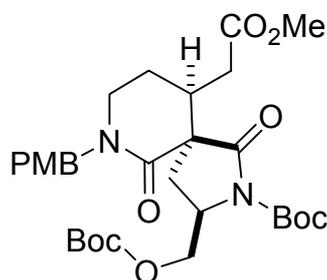
(3*R*, 5*R*, 10*R*)-7-(4-Methoxybenzyl)-10-(*tert.*-butoxycarbonylmethyl)-3-methoxymethoxymethyl-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert.*-butylester (197a)



Eine Lösung von Amid **196a** (200 mg, 0.38 mmol) in Acetonitril (15 ml) wird bei Raumtemperatur mit *N*-Ethyl-diisopropylamin (132 µl, 0.76 mmol) versetzt und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat und ges. Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand wird in Methanol gelöst (5 ml) und Pd/C (200 mg, 10 % Pd) zugegeben. Die resultierende Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt.

Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) des Rohproduktes erhält man Bicyklus **197a** als farblosen Schaum (60 mg, 25 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.82-4.10 (m, 5H), 3.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.63-2.30 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.7, 172.3, 168.6, 159.4, 149.6, 129.4, 128.6, 114.5, 82.8, 73.1, 69.6, 56.9, 56.5, 55.6, 55.3, 52.3, 50.8, 46.3, 39.7, 35.7, 33.7, 28.2, 28.0, 24.8.

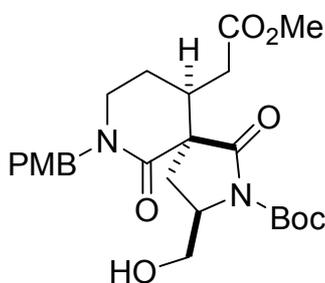
(3*R*, 5*R*, 10*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonyloxymethyl-7-(4-methoxybenzyl)-10-methoxycarbonylmethyl-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (197b)



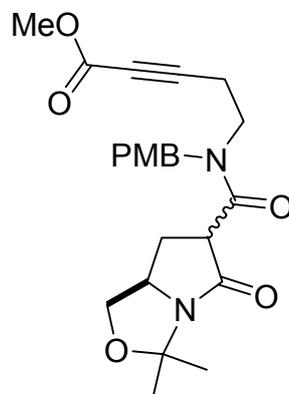
Eine Lösung von Amid **197a** (2.65 g, 4.50 mmol) in Acetonitril (150 ml) wird bei Raumtemperatur mit *N*-Ethyl-diisopropylamin (1.56 ml, 8.98 mmol) versetzt und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat und ges. Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Methanol gelöst (20 ml) und Pd/C (1.50 g, 10 % Pd) zugegeben. Die resultierende Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (300 ml) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) des Rohproduktes erhält man Bicyklus **197b** als farblosen Schaum (632 mg, 24 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.73, 4.33 (ABq, *J* = 14.5 Hz, 2H), 4.59

(dd, $J = 10.0$, 4.5 Hz, 1H), 4.52-4.31 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.67 (dd, $J = 14.5$, 3.0 Hz, 1H), 2.48-2.25 (m, 3H), 2.07 (dd, $J = 14.5$, 9 Hz, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172.1, 172.0, 168.3, 159.0, 153.0, 149.3, 129.0, 128.3, 114.1, 83.4, 82.2, 67.9, 55.9, 55.2, 53.8, 51.9, 50.2, 45.7, 40.2, 35.0, 32.0, 27.9, 27.7, 24.2; MS m/z (rel. Intensität): 591 ($[\text{M}^+]$, 8), 434 (22), 433 (33), 406 (33), 333 (16), 250 (11), 163 (15), 122 (12), 121 (100), 57 (22); HRMS ($\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{10}+\text{H}$) *ber.*: 591.1198, *gef.*: 591.2907.

(3*R*, 5*R*, 10*R*)-3-Hydroxymethyl-7-(4-methoxybenzyl)-10-methoxy-carbonylmethyl-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert.*-butylester (197c)



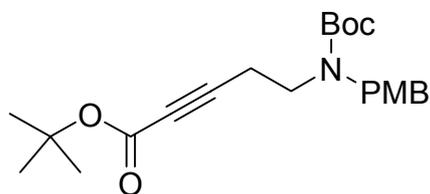
Eine Lösung von Amid **195** (1.12 g, 2.29 mmol) in Acetonitril (150 ml) wird bei Raumtemperatur mit *N*-Ethyl-diisopropylamin (0.80 ml, 4.59 mmol) versetzt und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat und ges. Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in Methanol gelöst (20 ml) und Pd/C (1.00 g, 10 % Pd) zugegeben. Die resultierende Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (300 ml) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 1:1) des Rohproduktes erhält man Bicyklus **197c** als farblosen Schaum (437 mg, 39 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.66-4.20 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.58-1.98 (m, 7H), 1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 172.5, 172.3, 168.6, 159.0, 149.6, 129.1, 128.6, 114.1, 83.4, 64.2, 56.5, 56.0, 55.2, 51.9, 50.3, 45.7, 40.5, 35.0, 32.1, 28.0, 25.9, 24.2; MS m/z (rel. Intensität): 490 ($[\text{M}^+]$, 5), 462 (10), 434 (11), 433 (20), 406 (16), 362 (11), 333 (16), 289 (14), 163 (24), 162 (13), 136 (11), 121 (100), 56 (10), 44 (14), 41 (23); HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$): *ber.*: 490.2315, *gef.*: 490.2324.

5-[(3,3-Dimethyl-5-oxo-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-6-carbonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-pent-2-ensäuremethylester (199)

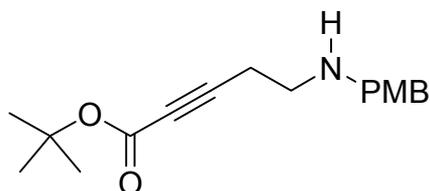
Verbindung **118** (12.0 g, 19.9 mmol) wird in Dichlormethan (100 ml) gelöst und bei 0 °C wird HF•Pyridin (14 ml) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden bei RT gerührt und anschließend bei 0 °C in eine ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat/Methanol 10:1) gereinigt. Die Verbindung **198** wird als farbloser Schaum (7.00 g, 90 %) erhalten. Eine Lösung von Verbindung **198** (3.50 g, 9.0 mmol), 2,2-Dimethoxypropan (3.2 ml, 27.0 mmol) und Camphersulfonsäure (200 mg, 0.87 mmol) in Toluol (50 ml) wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Es wird eine weitere Menge an 2,2-Dimethoxypropan (4.0 ml, 33.4 mmol) zugegeben und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als weißer Schaum (2.90 g, 75 %, Diastereomergemisch) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.16-7.05 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 2H), 5.10-4.09 (m, 3H), 3.98-3.72 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.58-3.32 (m, 3H), 2.57-2.40 (m, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.38-1.26 (m, 3H), 1.17 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 169.9, 169.2, 168.9, 167.9, 167.8, 167.7, 159.8, 159.6, 159.5, 154.3, 154.1, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 114.7, 114.6, 114.5, 114.4, 91.9, 87.2, 87.0, 86.2, 75.1, 74.2, 70.6, 70.5, 70.3, 70.2, 61.7, 61.6, 60.8, 59.8, 59.7, 55.8, 55.7, 53.2, 53.1, 53.0,

52.0, 51.9, 51.8, 48.7, 45.2, 25.0, 44.9, 29.2, 29.0, 28.5, 28.4, 27.3, 27.0, 24.0, 23.9, 21.2, 19.4, 19.3, 18.1, 14.6; MS m/z (rel. Intensität): 428 ($[M^+]$, 2), 246 (45), 230 (27), 215 (28), 182 (24), 121 (100), 55 (8); IR (Kap): 3504, 2985, 2952, 2838, 2239, 1711, 1646, 1612, 1513, 1436, 1400, 1357, 1326, 1253, 1177, 1076, 821, 752; HRMS ($C_{23}H_{28}N_2O_6$): *ber.*: 428.1947; *gef.*: 428.1951.

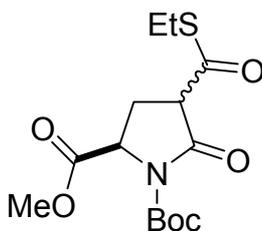
***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)-5-amino-1-pent-2-*ins*äure-*tert*-butylester (203)**



Zu einer Lösung von Verbindung **166** (28.5 g, 98.6 mmol) in Et₂O (600 ml) tropft man langsam bei -78°C *n*-BuLi (74.0 mL, 118.4 mmol, 1.6 M in Hexan). Nach 30 min fügt man Di-*tert*-butyldicarbonat (17.7 g, 137.8 mmol) zu, rührt weitere 15 min bei -78°C und lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Nach einer Stunde wird die Reaktionsmischung mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 10:1 → 4:1) liefert Verbindung **203** (38.0 g, 99 %, Rotamerengemisch) als farblose Flüssigkeit. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.17 (*br s*, 2H), 6.86 (*d*, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.44 (*s*, 2H), 3.81 (*s*, 3H), 3.33 (*br s*, 2H), 2.46 (*br s*, 2H), 1.49 (*s*, 18 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 158.9, 158.8, 152.6, 130.2, 129.2, 128.6, 113.9, 84.7, 83.2, 80.2, 75.3, 55.2, 50.8, 49.7, 44.4, 28.4, 27.9, 18.5; MS m/z (rel. Intensität): 389 ($[M^+]$, <1), 277 (29), 232 (41), 169 (10), 121 (100), 57 (52), 41 (10). IR (Film): 3063, 3002, 2978, 2934, 2837, 2241, 1704, 1612, 1586, 1513, 1468, 1410, 1368, 1282, 1251, 1163, 1121, 1074, 1036, 887, 845, 755; C₂₂H₃₁NO₅: *ber.*: C, 67.84; H, 8.02; N, 3.69; *gef.*: C, 67.92; H, 8.08; N, 3.66.

***N*-(4-Methoxybenzyl)-5-amino-1-pent-2-insäure-*tert.*-butylester (201)**

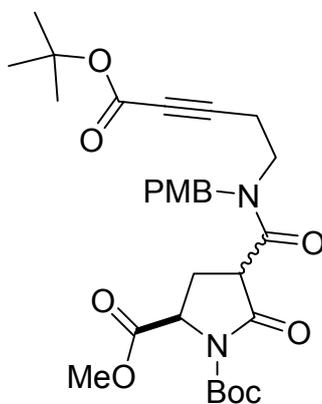
Eine Lösung von Substrat **203** (37.0 g, 91.3 mmol) in Et₂O (200 ml) und *tert.*-Butanol (10 ml) wird bei RT mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (36.2 g, 182.6 mmol) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur mit einem mechanischen Rührer gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Niederschlag durch Zugabe von 2 M NaOH (200 ml) wieder gelöst und die erhaltene Lösung mit MTBE mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (SiO₂, Ethylacetat) liefert Amin **201** (20.0 g, 73 %) als gelbes Öl. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.60 (*br s*, 1H), 1.50 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 158.7, 152.7, 132.0, 129.2, 113.8, 84.7, 83.1, 75.4, 55.2, 52.6, 46.4, 28.0, 19.9; MS *m/z* (rel. Intensität): 289 ([M⁺], <1), 232 (20), 150 (17), 122 (11), 121 (100); IR (Film): 2978, 2934, 2835, 2237, 1705, 1612, 1570, 1513, 1461, 1369, 1279, 1249, 1161, 1129, 1074, 1035, 844, 754.

(3*R*, 5*rac*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-(thioethoxycarbonyl)-2-pyrrolidinon-5-carbonsäuremethylester (202)

Eine Lösung von Hexamethyldisilazan (34 ml, 162.5 mmol) in THF (250 ml) wird bei –78 °C mit *n*-BuLi (89 ml, 143 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Es wird eine Lösung des Amid **204** (15.8 g, 65 mmol) in THF (50 ml)

langsam zu getropft und die erhaltene gelbe Lösung wird 60 min bei -78°C gerührt, anschließend langsam mit Chlorthioameisensäureethylester (6.38 g, 51.2 mmol) versetzt und weitere 90 min bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) bei -78°C beendet und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Nach Extraktion der Reaktionsmischung mit Ethylacetat/Wasser wird die organische Phase mit ges. Ammoniumchlorid- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 2:1 \rightarrow 1:1) des Rückstandes erhält man Thioester **202** (19.7 g, 91 %, Diastereomerenmischung) als farblosen Feststoff. Smp.: $105\text{-}106^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+4.68^{\circ}$ ($c = 1.18$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.66 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz), 4.61 (dd, $J = 9.4, 4.2$ Hz) [1H], 3.78 (s), 3.77 (s) [3H], 2.99-2.70 (m, 3H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.21 (ddd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 2.16 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz) [1H], 1.48 (s, 9H), 1.30-1.23 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 194.2, 193.1, 171.4, 170.6, 167.5, 167.4, 149.0, 84.3, 84.1, 57.5, 57.0, 56.5, 55.7, 52.7, 52.6, 27.8, 25.2, 24.4, 24.3, 24.1, 15.5, 14.2; MS m/z (rel. Intensität): 231 (23), 172 (16), 170 (22), 143 (26), 142 (15), 110 (14), 57 (100), 41 (12); IR (Film): 3449, 3343, 2978, 2934, 2877, 1793, 1753, 1724, 1677, 1599, 1455, 1439, 1371, 1314, 1288, 1254, 1212, 1152, 1071, 1017, 975, 844, 774; HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}+\text{H}$): *ber.*: 332.11678; *gef.*: 332.11667.

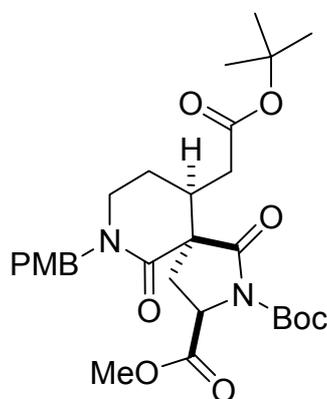
(3R, 5rac)-1-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl)-3- $\{[N$ -(4-methoxy-benzyl)-(4-methoxycarbonyl-but-3-in-1-yl)-carbamoyl}-2-pyrrolidinon-5-carbonsäure-*tert*-butylester (205)



Eine Lösung von Thioester **202** (30.0 g, 90.5 mmol), Amin **201** (32 g, 111 mmol) und *N*-Diisopropylethylamin (37.0 ml, 240 mmol) in Acetonitril (500 ml) wird bei RT langsam

mit Silbertrifluormethansulfonat (25.0 g, 97.2 mmol) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird in Aluminiumfolie gehüllt und die Reaktionsmischung 14 h bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wird durch eine Schicht Kieselgel und eine darunter liegende Schicht Celite[®] filtriert und der Rückstand gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Die erhaltene gelbe Lösung wird im Vakuum eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:1) gereinigt. Man erhält Bisamid **205** (43.0 g, 83 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch) als schwach gelben Schaum. Smp.: 120-123°C; $[\alpha]_D^{20}$: -10.0° ($c = 1.15$, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.11 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 5.03-4.54 (m, 2H), 4.48-3.83 (m, 2H), 3.80 (s), 3.789 (s), 3.785 (s), 3.78 (s), 3.75 (s) [6H], 3.41-3.27 (m, 1H), 3.20-2.97 (m, 1H), 2.83-2.37 (m, 2H), 2.30-2.23 (m), 2.07-1.98 (m) [1H], 1.80 (*br s*, 1H), 1.50 (s), 1.494 (s), 1.487 (s), 1.48 (s), 1.47 (s), 1.46 (s) [18H]; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.8, 170.6, 169.7, 169.5, 169.2, 167.3, 167.2, 166.74, 166.70, 159.3, 159.0, 152.5, 152.0, 148.8, 129.3, 129.0, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 114.3, 114.2, 114.1, 84.2, 84.0, 83.52, 83.48, 83.2, 82.5, 76.7, 75.5, 62.0, 57.9, 57.8, 57.5, 57.3, 55.3, 55.2, 52.6, 52.5, 52.4, 51.5, 50.5, 48.1, 46.2, 46.0, 45.5, 45.0, 44.9, 44.1, 28.1, 27.9, 27.8, 25.2, 25.1, 18.6, 17.4; MS m/z (rel. Intensität): 558 ([M⁺], <1), 232 (27), 216 (22), 215 (29), 172 (13), 121 (100), 57 (24), 41 (11); IR (KBr): 2980, 2240, 1790, 1751, 1706, 1651, 1613, 1514, 1457, 1370, 1285, 1252, 1153, 1075, 1033, 845, 755, 641; HRMS (C₂₉H₃₈N₂O₉+H): *ber.*: 559.26555; *gef.*: 559.26617.

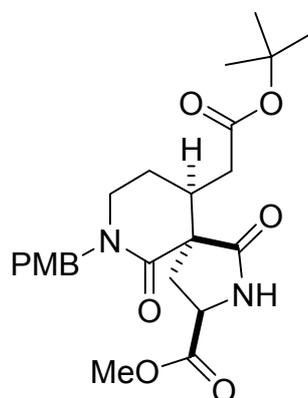
(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2,3-dicarbonsäure-2-*tert.*-butylester-3-methylester (206**)**



Eine Lösung von Amid **205** (15.00 g, 26.8 mmol) in Acetonitril (500 ml) wird bei RT mit *N*-Diisopropylethylamin (9.40 ml, 61.1 mmol) versetzt und 16 h bei Rückflußtemperatur

gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit MTBE/ges. Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den erhaltenen Rückstand in MeOH (250 ml) und gibt Pd/C (8.40 g, 10 % Pd) zu. Die resultierende Suspension wird 16 h bei RT unter H₂-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:2) des Rohprodukts erhält man Bicyklus **206** (9.01 g, 60 %) als farblosen Schaum. Smp.: 132-133 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +39.1° (c = 1.30, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.87 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 4H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.41 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 171.0, 170.8, 167.8, 159.0, 149.1, 129.2, 128.4, 114.0, 83.8, 81.3, 57.2, 55.7, 55.2, 52.6, 50.1, 45.6, 39.0, 36.6, 32.0, 28.0, 27.8, 24.1; MS *m/z* (rel. Intensität): 560 ([M⁺], <1), 460 (14), 432 (10), 404 (16), 403 (34), 387 (11), 376 (19), 359 (12), 317 (21), 163 (15), 122 (12), 121 (100), 57 (18), 41 (14); IR (Film): 2979, 2934, 2254, 1789, 1727, 1643, 1612, 1513, 1457, 1438, 1393, 1369, 1308, 1248, 1154, 1035, 992, 947, 913, 844, 815, 733, 647; HRMS (C₂₉H₄₀N₂O₉+Na): *ber.*: 583.2626; *gef.*: 583.2624.

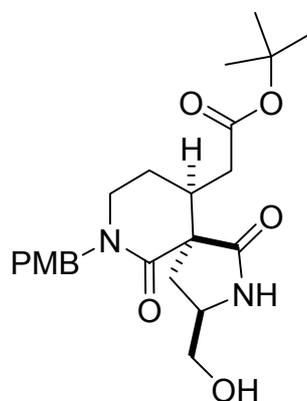
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diazaspiro[4.5]decan-3-carbonsäuremethylester (207)



Eine Lösung von Verbindung **206** (2.54 g, 4.53 mmol) in Acetonitril (50 ml) wird bei RT mit Magnesiumperchlorat (253 mg, 1.13 mmol) versetzt und eine Stunde bei 50°C gerührt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit MTBE/Wasser (je 100 ml), trennt die Phasen, extrahiert

die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 1:1 → 1:2) des Rückstandes liefert Verbindung **207** (1.79 g, 86 %) als farblosen Schaum. Smp.: 66-67 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +49.6° (c = 1.05, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.10 (dd, *J* = 13.9, 3.3 Hz, 1H), 2.50-2.25 (m, 5H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.0, 171.6, 171.3, 168.9, 158.9, 129.1, 128.6, 114.0, 81.1, 55.2, 53.4, 53.3, 52.7, 50.0, 45.8, 38.1, 36.3, 34.9, 28.0 (3C), 24.3. MS *m/z* (rel. Intensität): 460 ([M⁺], 16), 432 (13), 404 (24), 403 (48), 387 (18), 376 (25), 317 (38), 163 (26), 162 (17), 136 (10), 122 (14), 121 (100), 57 (12); IR (KBr): 3396, 2975, 2953, 2934, 1712, 1639, 1513, 1439, 1368, 1248, 1153, 1033, 957, 845, 816; HRMS (C₂₄H₃₂N₂O₇): *ber.*: 460.22095; *gef.*: 460.22077.

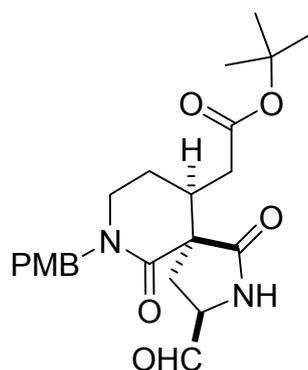
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert*-Butoxycarbonylmethyl)-3-(2-hydroxymethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan (208)



Man versetzt eine Lösung von Methylester **207** (1.40 g, 3.04 mmol) in THF (150 ml) bei 0 °C mit Lithiumborhydrid (140 mg, 6.10 mmol), entfernt das Kältebad und rührt eine Stunde bei RT. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (20 ml) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes mittels einer kurzen Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Eluens liefert Alkohol **208** (1.20 g, 91 %) als farblosen Schaum. Smp.: 65-68 °C; $[\alpha]_D^{20}$: +36.4° (c = 0.470, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃): δ 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.68 (dd, $J = 14.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.49-2.12 (m, 5H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.3, 171.3, 170.9, 159.0, 129.1, 128.2, 114.1, 81.1, 65.8, 55.3, 54.4, 53.1, 50.6, 46.3, 39.5, 36.6, 34.6, 28.1, 24.1; MS m/z (rel. Intensität): 432 ([M⁺], 9), 404 (11), 376 (17), 375 (34), 359 (17), 348 (21), 289 (29), 163 (25), 162 (13), 136 (10), 122 (13), 121 (100), 57 (11); IR (KBr): 3398, 2974, 2932, 1725, 1698, 1617, 1514, 1456, 1439, 1368, 1248, 1154, 1033, 970, 945, 845, 814, 760; HRMS (C₂₃H₃₂N₂O₆): *ber.*: 432.22604; *gef.*: 432.22628.

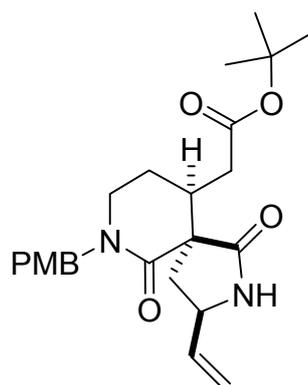
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diazaspiro[4.5]decan-3-carboxaldehyd (209)



Man versetzt eine Lösung von Alkohol **208** (1.60 g, 3.70 mmol) in CH₂Cl₂ (60 ml) bei RT mit Dess-Martin-Reagenz (2.35 g, 5.50 mmol). Die Reaktionsmischung wird weitere 4 Stunden bei RT gerührt und anschließend mit ges. Natriumthiosulfat- und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (je 50 ml) und MTBE (50 ml) versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes mittels einer kurzen Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Eluens erhält man Aldehyd **209** (1.13 g, 71 %) als farblosen Schaum. Smp.: 62-64°C; $[\alpha]_D^{20}$: +37.7° ($c = 1.60$, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.86 (dd, $J = 13.7, 2.0$ Hz, 1H), 2.52-2.18 (m, 5H), 1.79-1.61 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 200.2, 176.1, 171.3, 169.5, 159.0, 129.1, 128.3, 114.0, 81.0, 58.8, 55.2, 52.7, 50.0, 46.0, 37.6, 36.5, 33.8, 28.0, 24.4; MS m/z (rel.

Intensität): 432 ($[M^+]$, 9), 404 (11), 376 (17), 375 (34), 359 (17), 348 (21), 289 (29), 163 (25), 162 (13), 136 (10), 122 (13), 121 (100), 57 (11); IR (KBr): 3398, 2974, 2932, 1725, 1698, 1617, 1514, 1456, 1439, 1368, 1248, 1154, 1033, 970, 945, 845, 814, 760; HRMS ($C_{23}H_{30}N_2O_6$): *ber.*: 432.22604; *gef.*: 432.22628.

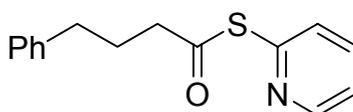
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-3-vinyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan (200**)**



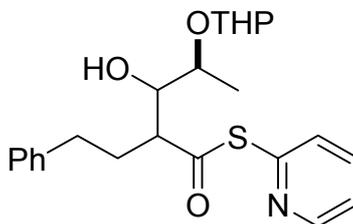
Zink (800 mg, 12.3 mmol, Pulver, ~ 100 mesh) wird in THF (50 mL) suspendiert und bei RT mit Blei(II)chlorid (3 mg, 1 Mol-%) und TMSCl (10 μ l, 10 Mol-%) versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird Methyleniodid (0.86 ml, 10.6 mmol) zugegeben und weitere 30 Minuten bei RT gerührt, wobei sich die Suspension stark erwärmt. Anschließend wird Titan(IV)-isopropylat (4.1 ml, 4.1 mmol, 1.00 M in THF) zugegeben und die Suspension weitere 30 min bei RT gerührt. Der Aldehyd **209** (280 mg, 0.65 mmol) in 10 ml THF wird langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei RT gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (20 ml) und MTBE (50 ml) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 2:1 \rightarrow 1:2) gereinigt. Man erhält Verbindung **200** (220 mg, 78 %) als farblosen Schaum. Smp.: 78-81°C; $[\alpha]_D^{20}$: +42.6° ($c = 1.11$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.07 (ddd, $J = 18.0, 10.0, 8.2$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.17-5.12 (m, 2H), 4.71 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.08 (ddd, $J = 8.4, 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.86 (dd, $J = 13.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.46-2.21 (m, 5H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ

175.1, 171.3, 169.4, 158.9, 139.5, 129.1, 128.7, 116.6, 114.0, 81.0, 55.22, 55.19, 54.9, 50.4, 46.0, 39.2, 38.9, 36.8, 28.0, 24.2; MS m/z (rel. Intensität): 428 ($[M^+]$, 8), 400 (13), 372 (13), 371 (48), 355 (21), 344 (30), 285 (39), 163 (28), 162 (13), 136 (11), 122 (13), 121 (100), 57 (12); IR (KBr): 3265, 3080, 2978, 2935, 2837, 1727, 1697, 1638, 1513, 1491, 1456, 1434, 1368, 1292, 1248, 1152, 1033, 996, 969, 925, 844, 814, 759, 662, 614, 515; HRMS ($C_{24}H_{32}N_2O_5$): *ber.*: 428.23118; *gef.*: 428.23093.

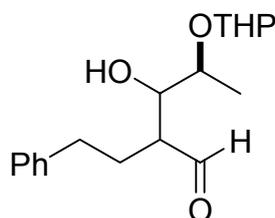
4-Phenyl-thiobuttersäure-S-pyridin-2-ylester (215)



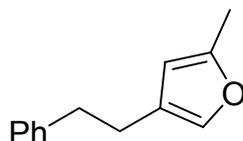
Phenylbuttersäure (**214**) (2.60 g, 15.8 mmol), Triphenylphosphin (8.30 g, 31.6 mmol) und 2,2'-Dipyridyldisulfid (7.00 g, 31.6 mmol) werden in dieser Reihenfolge in Dichlormethan (20 ml) gelöst und die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (20 ml) beendet und die organische Phase abgetrennt. Anschließend wird die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 4:1). Das Produkt wird als hellgelbes Öl (3.65 g, 90 %) erhalten. 1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.63-8.60 (m, 1H), 7.75 (dt, $J = 2.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 6H), 2.72 (dd, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.06 (m, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 196.8, 152.2, 150.9, 141.8, 137.5, 130.6, 129.0, 128.9, 126.6, 124.0, 43.9, 35.3, 27.5; MS m/z (rel. Intensität): 257 ($[M^+]$, 2), 166 (21), 147 (24), 125 (15), 112 (34), 111 (100), 91 (86), 67 (11), 65 (12), 55 (10), 39 (12); IR (Film): 3059, 3026, 2935, 1708, 1573, 1563, 1452, 1421, 1140, 988, 766, 701; HRMS ($C_{15}H_{15}NOS$): *ber.*: 257.08743; *gef.*: 257.08748.

(2*rac*, 3*rac*, 4*S*)-3-Hydroxy-2-phenylethyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-thiopentansäure-S-pyridin-2-ylester (216)

Verbindung **215** (1.00 g, 3.90 mmol) wird in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zuerst Titan-tetrachlorid (11.7 ml, 11.7 mmol, 1 M in Dichlormethan) und anschließend Triethylamin (1.97 ml, 13.7 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend Verbindung **173a** (1.90 g, 11.7 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird wiederum für zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend in Eiswasser (50 ml) gegossen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/ Ethylacetat 2:1 \rightarrow 1:1). Das Produkt wird als hellgelbes Öl (1.25 g, 78 %) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.54-8.51 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 6H), 4.64-4.35 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.88-2.60 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.46-1.39 (m, 4H), 1.25-1.14 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 200.9, 199.8, 171.4, 152.1, 151.0, 150.9, 141.9, 141.8, 137.7, 137.6, 137.5, 130.6, 130.4, 129.1, 129.0, 128.9, 126.7, 126.6, 126.5, 126.4, 124.4, 124.2, 124.1, 124.0, 121.7, 100.7, 99.7, 99.4, 97.9, 97.5, 95.0, 76.9, 76.5, 76.0, 75.9, 75.8, 75.5, 75.2, 74.9, 74.7, 74.0, 72.8, 64.4, 64.3, 63.8, 63.5, 63.3, 63.1, 60.8, 57.3, 56.9, 56.2, 55.3, 53.6, 53.3, 33.8, 33.7, 33.6, 32.7, 32.3, 32.2, 31.9, 31.8, 31.6, 31.5, 30.6, 26.1, 26.0, 25.9, 24.2, 21.3, 21.2, 20.6, 20.5, 20.3, 20.2, 18.8, 16.7, 14.6, 14.4; MS m/z (rel. Intensität): 415 ($[\text{M}^+]$, <1), 220 (8), 157 (5), 111 (21), 104 (14), 91 (26), 85 (100), 67 (20), 57 (17); IR (Film): 3433, 3061, 2939, 2865, 1701, 1573, 1563, 1452, 1420, 1259, 1135, 1120, 1075, 1000, 986, 765, 701; HRMS ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}+\text{H}$): *ber.*: 416.18955; *gef.*: 416.18938.

(2*rac*, 3*rac*, 4*S*)-3-Hydroxy-2-phenylethyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentanal (217)

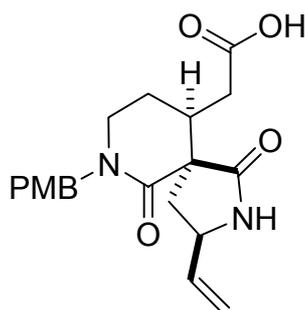
Verbindung **216** (300 mg, 0.75 mmol) wird in Aceton (10 ml) gelöst und Pd/C (80 mg, 10 % Pd) sowie Molekularsieb (4 Å, 100 mg) werden zugegeben. Anschließend wird langsam Triethylsilan (180 µl, 1.12 mmol) zugetropft und die Suspension sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und der Rückstand gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit (201 mg, 88 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 9.71-9.61 (m, 1H), 7.24-7.08 (m, 5H), 4.61-4.41 (m, 1H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.79-2.41 (m, 4H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.49-1.41 (m, 5H), 1.18-1.03 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 204.5, 204.0, 150.2, 142.0, 129.1, 129.0, 128.9, 126.6, 121.7, 120.2, 100.9, 99.9, 99.6, 76.9, 76.3, 76.2, 75.8, 75.0, 73.0, 65.0, 63.8, 63.3, 60.8, 54.3, 54.2, 52.9, 52.5, 34.1, 33.9, 33.8, 33.6, 32.0, 31.5, 31.4, 29.0, 28.6, 27.4, 27.2, 26.0, 25.9, 21.4, 31.3, 20.6, 20.3, 20.2, 17.1, 16.7, 16.3, 16.0, 14.6; MS *m/z* (rel. Intensität): 306 ([M⁺], <1), 104 (24), 91 (20), 85 (100), 57 (24), 43 (12); IR (Film): 3437, 3063, 2940, 1720, 1604, 1496, 1453, 1260, 1119, 1075, 1023, 987, 750, 700.

2-Methyl-4-phenylethyl-furan (218)

Verbindung **217** (60 mg, 0.196 mmol) wird in einer 0.2 M Lösung von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in THF (10 ml) gelöst und das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit Ethylacetat/H₂O extrahiert, die

organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 50:1) das gewünschte Produkt als farbloses Öl (30 mg, 77 %). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.22-7.10 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 152.8, 142.6, 137.5, 128.9, 128.8, 126.4, 126.1, 107.6, 36.8, 27.5, 13.8; MS *m/z* (rel. Intensität): 186 ([M⁺], 58), 95 (100), 91 (24), 67 (23), 65 (12), 41 (12); IR (Film): 3424, 3085, 3062, 3072, 2935, 1764, 1603, 1497, 1454, 750, 700.

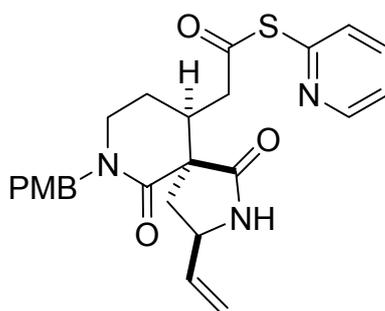
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-7-(4-Methoxybenzyl)-1,6-dioxo-3-vinyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-10-yl-essigsäure (219)



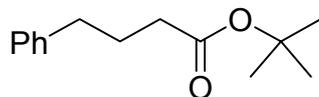
Eine Lösung von **200** (900 mg, 1.91 mmol) in Dichlormethan (10 ml) und Trifluoressigsäure (10 ml) wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird durch Kodestillation mit Toluol (250 ml) im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 1:2) gereinigt. Das Produkt wird als weißer Schaum (437 mg, 62%) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 9.82 (*br s*, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.87 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 7.5 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.72 (dd, *J* = 17.0, 8.0 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 178.6, 176.3, 169.5, 159.7, 138.9, 129.6, 129.3, 117.4, 114.6, 56.5, 56.0, 55.8, 50.7, 44.9, 41.9, 36.0, 35.6, 26.1; MS *m/z* 372 ([M⁺], 14), 345 (14), 344 (65), 285 (61), 233 (12), 163 (39), 162 (32), 153 (25), 144 (21), 121 (100), 96 (19); IR (KBr): 3259, 2931, 1700,

1635, 1613, 1513, 1430, 1356, 1248, 1177 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$) *ber.*: 372.1685, *gef.*: 372.1682.

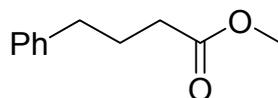
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-7-(4-Methoxybenzyl)-1,6-dioxo-3-vinyl-2,7-diaza-spiro[4.5]dec-10-yl-thioessigsäure-S-pyridin-2-ylester (220)



Chlorenamin **69** (83 mg, 0.53 mmol) wird mit einer Spritze langsam zu einer Lösung von Säure **219** (165 mg, 0.44 mmol) in Dichlormethan (4 ml) gegeben. Nach 90 Minuten wird das gebildete Säurechlorid bei 0 °C langsam zu einer Lösung von 2-Mercaptopyridin (50 mg, 0.44 mmol) und Triethylamin (70 μl , 0.50 mmol) in Dichlormethan (4 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Natriumhydroxid-Lösung (5 % w/v) und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Ethylacetat) gereinigt. Das Produkt wird als farbloser Schaum (100 mg, 49 %) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.69 (dt, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.01 (ddd, $J = 17.0, 10.0, 7.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 18.5, 10.0$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.58-2.40 (m, 6H), 2.15 (dd, $J = 9.5, 14.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 195.8, 171.0, 170.2, 151.0, 139.5, 137.7, 134.2, 130.6, 129.6, 129.5, 124.2, 121.4, 117.9, 114.5, 61.3, 56.0, 55.8, 50.8, 46.6, 42.2, 39.9, 37.0, 24.8; MS m/z (rel. Intensität): 451 ($[\text{M}^+]$, 29), 437 (17), 436 (61), 408(10), 330 (15), 121 (98), 111 (39), 98 (100), 84 (11), 83 (13), 82 (17), 67 (20); IR (Film): 3230, 2934, 1703, 1637, 1513, 1418, 1247, 813.

4-Phenylbuttersäure-*tert.*-butylester (226b)

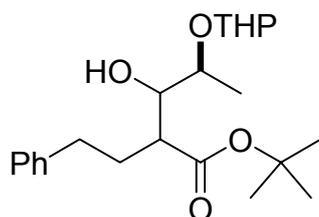
Zu einer Lösung von Phenylbuttersäure (**214**) (3.00 g, 18.3 mmol) werden bei Raumtemperatur nacheinander Carbonyldiimidazol (2.90 g, 18.3 mmol) und Allylbromid (7.8 ml, 90.2 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend *tert.*-Butanol (3.46 ml, 36.1 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt und das Produkt (3.10 g, 77 %) als farblose Flüssigkeit erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.25-7.12 (m, 5H), 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.83 (quin., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 173.2, 142.5, 129.4, 129.1, 128.9, 126.4, 80.4, 35.7, 35.5, 28.7, 28.5, 28.3, 27.5; MS *m/z* (rel. Intensität): 220 ([M⁺], 4), 164 (58), 163 (9), 147 (68), 146 (23), 129 (4), 117 (19), 105 (30), 104 (66), 91 (53), 65 (12), 57 (100), 41 (23), 29 (12); IR (Film): 1732, 1259, 1142; HRMS (C₁₄H₂₀O₂): *ber.*: 220.1463; *gef.*: 220.1465.

4-Phenylbuttersäure-methylester (226a)

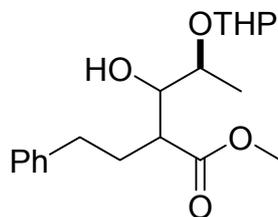
Phenylbuttersäure (**214**) (2.00 g, 12.2 mmol) wird in Methanol (200 ml) gelöst und bei Raumtemperatur konz. Schwefelsäure (1 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden gerührt, mit Diethylether (100 ml) verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt und das Produkt als farblose Flüssigkeit (2.01 g, 92 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.12 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.92 (quin., *J* = 7.5 Hz,

2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 141.3, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 125.9, 51.4, 35.0, 33.3, 26.6, 26.4; MS m/z (rel. Intensität): 178 ($[\text{M}^+]$, 31), 147 (47), 146 (60), 117 (8), 105 (23), 104 (53), 91 (58), 77 (11), 74 (100), 65 (34), 51 (16), 43 (65), 41 (14), 39 (25); IR (Film): 1740, 1203; HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$): *ber.*: 178.0993; *gef.*: 178.0991.

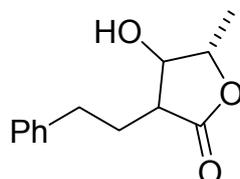
(2*rac*, 3*rac*, 4*S*)-3-Hydroxy-2-phenylethyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentansäure-*tert.*-butylester (227 b)



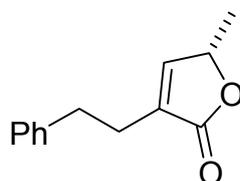
Eine Lösung von Diisopropylamin (2.50 ml, 17.8 mmol) in THF (30 ml) wird bei 0 °C langsam mit *n*-BuLi (5.70 ml, 9.10 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung von Ester **226b** (1.00 g, 4.50 mmol) in THF (5 ml) wird langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten gerührt und anschließend mit Aldehyd **173a** (3.50 g, 22.3 mmol) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -78 °C rühren und anschließend auf Raumtemperatur erwärmen. Man gibt ges. Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) zu und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt und das Produkt als farblose Flüssigkeit (1.20 g, 70 %, Diastereomeregemisch) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.25-7.11 (m, 5H), 4.5 (m, 2H), 3.80-3.41 (m, 5H), 2.70-2.22 (m, 3H), 2.01-1.50 (m, 5H), 1.40 (s, 9H), 1.01-1.30 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 175.6, 174.6, 174.0, 143.0, 142.8, 142.4, 129.2, 129.1, 126.6, 126.5, 100.5, 99.0, 98.9, 98.2, 81.7, 75.9, 75.0, 74.8, 74.2, 63.5, 63.4, 63.3, 48.9, 34.2, 34.1, 32.6, 31.8, 31.7, 31.4, 28.7, 28.6, 28.5, 26.2, 26.1, 20.6, 20.5, 20.1, 16.3, 16.0; MS m/z (rel. Intensität): 378 ($[\text{M}^+]$, <1), 175 (24), 104 (8), 91 (8), 85 (100), 84 (8), 57 (38), 41 (10); HRMS ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5+\text{H}$): *ber.*: 379.2482; *gef.*: 379.2487.

(2*rac*, 3*rac*, 4*S*)-3-Hydroxy-2-phenylethyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentansäuremethylester (227a)

Eine Lösung von Diisopropylamin (3.20 ml, 22.8 mmol) in THF (30 ml) wird bei 0 °C langsam mit *n*-BuLi (7.10 ml, 11.4 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung von Ester **226a** (1.00 g, 5.70 mmol) in THF (5 ml) wird langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten gerührt und anschließend mit Aldehyd **173a** (4.50 g, 28.7 mmol) versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -78 °C rühren und anschließend auf Raumtemperatur erwärmen. Man gibt ges. Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) zu und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt und das Produkt als farblose Flüssigkeit (1.30 g, 72 %, Diastereomergemisch) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.14 (m, 5H), 4.61-4.52 (m, 1H), 3.88-3.42 (m, 7H), 2.69-2.51 (m, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 3H), 1.55-1.32 (m, 4H), 1.27-1.07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 175.6, 174.6, 174.0, 143.0, 142.8, 142.4, 129.2, 129.1, 126.6, 126.5, 100.5, 99.0, 98.9, 98.2, 81.7, 75.9, 75.0, 74.8, 74.2, 63.5, 63.4, 63.3, 48.9, 34.2, 34.1, 32.6, 31.8, 31.7, 31.4, 28.7, 28.6, 28.5, 26.2, 26.1, 20.6, 20.5, 20.1, 16.3, 16.0; MS *m/z* (rel. Intensität): 336 ([M⁺], <1), 104 (7), 91 (9), 85 (100), 84 (13), 57 (31), 41 (7); IR (Film): 3437, 3027, 2942, 2867, 1774, 1603, 1497, 1454, 1384, 1200, 1132, 1061, 1033, 987, 904, 752. 701; HRMS (C₁₉H₂₉O₅): *ber.*: 337.2015; *gef.*: 337.2017.

(3*rac*, 4*rac*, 5*S*)-4-Hydroxy-5-methyl-3-phenylethyl-dihydrofuran-2-on (228)

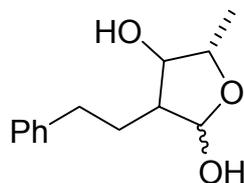
Verbindung **227a** (Methylester) (700 mg, 2.07 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (500 mg, 2.90 mmol) werden in Methanol (15 ml) gelöst und vier Stunden bei RT gerührt. Es wird Ethylacetat zugegeben und die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 4:1 → 2:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl (344 mg, 76 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.31-7.16 (5H, m), 4.46-3.75 (1H, m), 2.93-2.75 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.26-2.00 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.42-1.19 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 175.8, 140.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 126.4, 126.3, 82.4, 79.8, 79.3, 78.8, 78.1, 74.1, 73.7, 71.2, 48.1, 48.0, 46.7, 43.1, 33.5, 33.4, 32.8, 30.3, 30.2, 25.0, 24.8, 18.1, 18.0, 13.9, 13.6; MS *m/z* (rel. Intensität): 220 ([M⁺], 30), 116 (96), 105 (27), 104 (18), 99 (100), 92 (22), 91 (49), 71 (15), 65 (17), 57 (20), 43 (12); HRMS (C₁₃H₁₆O₃): *ber.*: 220.1099; *gef.*: 220.1097.

5-(*S*)-Methyl-3-phenylethyl-5*H*-furan-2-on (230)

Verbindung **228** (505 mg, 2.30 mmol) wird in Diethylether (20 ml) gelöst und bei 0 °C werden nacheinander Methansulfonsäurechlorid (266 µl, 3.44 mmol) und Triethylamin (479 µl, 3.44 mmol) zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührt zwei Stunden bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (20 ml) versetzt und mehrfach mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Ammoniumchlorid- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über

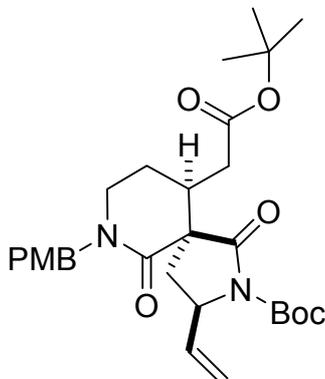
Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Toluol (20 ml) aufgenommen. Die Lösung wird mit DBU (500 μ l) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird wiederum im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit (194 mg, 42 %) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68-7.53 (m, 5H), 7.29-7.15 (m, 1H), 6.84 (dt, $J = 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 2.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 174.0, 150.3, 140.9, 133.3, 128.8, 126.6, 33.7, 27.1, 19.4; MS m/z (rel. Intensität): 202 ($[\text{M}^+$, 39), 173 (10), 157 (22), 129 (31), 91 (100), 65 (15), 43 (11); IR (Film): 3487, 3085, 3062, 3027, 2932, 1753, 1655, 1603, 1584, 1497, 1454, 1319, 1082, 1029, 751, 700; HRMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$): *ber.*: 202.0993; *gef.*: 202.0994.

(2*rac*, 3*rac*, 4*rac*, 5*S*)-5-Methyl-3-phenylethyltetrahydrofuran-2,4-diol (229)



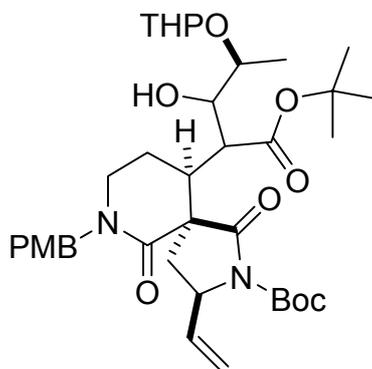
Verbindung **228** (50 mg, 0.227 mmol) wird in THF (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit Lithiumborhydrid (2.5 mg, 0.113 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden gerührt. Anschließend wird ges. Ammoniumchlorid-Lösung (5 ml) zugegeben und die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt und Verbindung **229** als viskoses Öl (35 mg, 69 %) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.30-7.10 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 3.72-3.38 (m, 1H), 2.72-2.43 (m, 2H), 1.97-1.51 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.20 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 129.1, 126.7, 103.1, 83.0, 81.6, 55.5, 34.7, 33.5, 19.5; MS m/z (rel. Intensität): 222 ($[\text{M}^+$, 18), 131 (11), 130 (13), 129 (16), 116 (20), 105 (14), 104 (59), 92 (56), 91 (100), 87 (29), 85 (19), 73 (37), 71 (10), 69 (13), 65 (14), 57 (16), 43 (26), 41 (13); IR (Film): 3368, 3061, 2922, 2857, 1648, 1496, 1454, 1325, 1087, 1063, 958, 752, 699; HRMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$): *ber.*: 222.1255; *gef.*: 222.1253.

(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxo-3-vinyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (231)



Eine Lösung von **200** (162 mg, 0.38 mmol), 4-Dimethylamino-pyridin (6 mg, kat.) und Triethylamin (60 μ l, 0.43 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird langsam mit Di-*tert*-butyldicarbonat (170 mg, 0.78 mmol) versetzt und 16 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird Diethylether (10 ml) zugegeben und die organische Phase mit Zitronensäure- (10 %-ig in Wasser), ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 2:1) wird das gewünschte Produkt als viskoses Öl (205 mg, quant.) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.07 (ddd, $J = 17.0, 10.0, 7.5$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 18.0, 10.0$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.50-2.05 (m, 6H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.36 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 173.0, 171.5, 169.4, 159.6, 149.7, 140.1, 129.6, 116.6, 114.5, 83.6, 81.4, 59.5, 56.7, 55.8, 50.8, 46.4, 40.1, 37.0, 35.5, 28.4, 28.3, 28.2, 24.9; MS m/z (rel. Intensität): 528 ($[\text{M}^+]$, <1), 428 (29), 400 (10), 372 (16), 371 (40), 355 (17), 344 (26), 290 (12), 285 (22), 163 (17), 121 (100), 57 (13); IR (Film): 3085, 2974, 2933, 1774, 1766, 1729, 1639, 1513, 1454, 1367, 1277, 1248, 1157, 877; HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$): *ber.*: 528.2835; *gef.*: 528.2835.

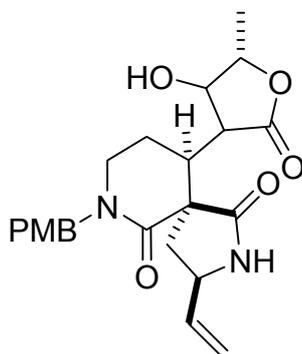
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*S*)-1-*tert*-Butoxycarbonylmethyl-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-butyl]-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxo-3-vinyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (232)



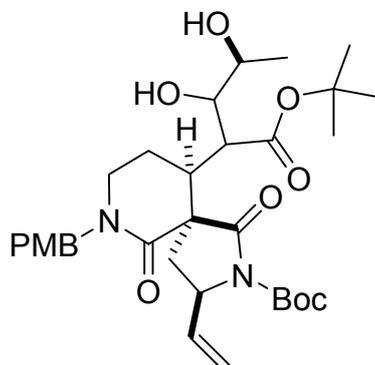
Eine Lösung von Diisopropylamin (0.258 ml, 1.84 mmol) in THF (10 ml) wird bei 0 °C langsam mit *n*-BuLi (0.70 ml, 1.13 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf –78 °C abgekühlt. Eine Lösung von Ester **231** (200 mg, 0.38 mmol) in THF (5 ml) wird langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt und anschließend mit Aldehyd **173a** (289 mg, 1.84 mmol) versetzt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt (30 ml) und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Ethylacetat/H₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen (50 ml) und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1 → 1:1) gereinigt und das Produkt als weißer Schaum (160 mg, 61 %, Diastereomerenmischung) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.73 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.22-5.01 (m, 2H), 4.98-4.76 (m, 2H), 4.76-4.33 (m, 2H), 4.31-3.82 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.42-3.03 (m, 3H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 1H), 1.90-1.63 (m, 3H), 1.59-1.39 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.32-1.18 (m, 3H), 0.97-0.82 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 176.8, 171.2, 171.1, 170.0, 167.5, 167.4, 165.6, 165.3, 159.1, 154.9, 139.1, 137.0, 129.9, 129.8, 129.6, 128.5, 113.9, 80.6, 80.5, 60.4, 55.2, 53.5, 50.7, 45.4, 36.1, 35.4, 30.8, 28.4, 28.0, 28.0, 25.3, 22.6, 21.0, 20.0, 19.0, 17.5, 14.2; MS *m/z* (rel. Intensität): 686 ([M⁺], <1), 568 (11), 445 (13), 401 (10), 285 (20), 122 (10), 121 (100); IR (Kap.): 3335, 2976, 2940, 2873,

1780, 1729, 1645, 1612, 1513, 1368, 1249, 1157, 1076, 1034, 989, 870, 735; HRMS ($C_{37}H_{54}N_2O_{10}+Na$): *ber.*: 709.3676, *gef.*: 709.3669.

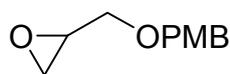
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-[(3*rac*, 4*rac*, 5*S*)-4-Hydroxy-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl]-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxo-3-vinyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert.*-butylester (222)



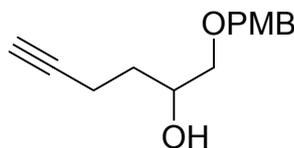
Eine Lösung von **232** (140 mg, 0.20 mmol) in Dichlormethan (3 ml) und Trifluoressigsäure (3 ml) wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird durch Kodestillation mit Toluol (150 ml) im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 1:1) liefert **222** als einen weißen Schaum (30 mg, 28%, Diastereomerenmischung). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.29-6.20 (m, 2H), 5.22 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.57 (ABq, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 4.05 (*br t*, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.79-2.55 (m, 3H), 2.37 (dd, $J = 14.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.45, 1.43 ($2 \times s$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 175.1, 169.2, 159.1, 139.0, 129.1, 128.3, 117.3, 114.2, 79.1, 77.0, 74.4, 55.7, 55.3, 50.4, 50.2, 46.0, 41.6, 38.7, 22.1, 18.1; MS m/z (rel. Intensität): 428 ($[M]^+$, 8), 400 (28), 286 (11), 285 (52), 163 (29), 162 (18), 152 (14), 148 (11), 136 (16), 122 (14), 121 (100); HRMS ($C_{23}H_{28}N_2O_6$) *ber.*: 428.1947, *gef.*: 428.1949.

(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(2*rac*, 3*rac-tert.*-Butoxycarbonyl-2,3-dihydroxybutyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxo-3-vinyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert.*-butylester (233)

Eine Lösung von Ester **232** (160 mg, 0.23 mmol) in MeOH (20 ml) wird bei RT mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (120 mg, 0.63 mmol) versetzt und 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Es wird Ethylacetat (20 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat) gereinigt. Das Produkt wird als farbloser Schaum (86 mg, 60 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.67 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 7.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36-3.03 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.36 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 170.7, 169.0, 166.0, 159.9, 139.0, 130.4, 129.6, 114.5, 83.0, 82.3, 69.7, 61.0, 56.0, 54.9, 54.7, 53.4, 51.3, 46.2, 40.0, 36.4, 28.8, 28.5, 27.5, 23.5, 21.5, 14.8; MS *m/z* (rel. Intensität): 602 ([M⁺], <1), 484 (13), 285 (21), 163 (12), 162 (10), 122 (12), 121 (100), 56 (11), 44 (12), 41 (19); HRMS (C₃₂H₄₆N₂O₉+Na): *ber.*: 625.3101; *gef.*: 625.3096.

2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)-oxiran (241)¹¹⁹

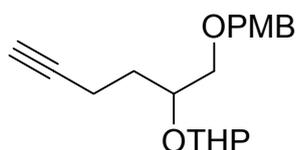
2,3-Epoxy-1-propanol (**240**) (5.9 g, 79.7 mmol) wird in DMF (350 ml) gelöst und Natriumhydrid (3.84 g, 160.0 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (1.48 g, 4.00 mmol) werden bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten gerührt bevor *p*-Methoxybenzylchlorid (25.0 g, 159.6 mmol) langsam zugetropft wird. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch langsame Zugabe von Methanol (20 ml) und Wasser (20 ml) beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat/H₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 8:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl (11.8 g, 76 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.2, 129.9, 129.3, 113.8, 72.9, 70.4, 55.2, 50.8, 44.2; MS *m/z* (rel. Intensität): 194 ([M⁺], 28), 137 (20), 136 (46), 135 (29), 121 (100), 109 (6), 77 (12); IR (Film) 2998, 2934, 2837, 1613, 1514, 1249, 1175, 1092, 1034, 821 cm⁻¹; HRMS (C₁₁H₁₄O₃): *ber.*: 194.0943, *gef.*: 194.0941.

1-(4-Methoxybenzyloxy)hex-5-in-2-ol (242)

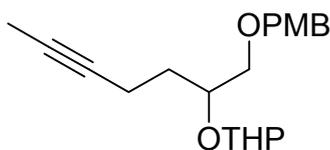
2-(4-Methoxybenzyloxymethyl)-oxiran (**241**) (11.6 g, 59.8 mmol) wird in Diethylether (250 ml) gelöst und die Reaktionslösung auf -78 °C abgekühlt. Allenylmagnesiumbromid (78 ml, 78 mmol, 1.0 M in Diethylether/Toluol) wird langsam zugetropft. Die Reaktion wird nach 10 Minuten durch die Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (500 ml) extrahiert und die vereinigten organischen

Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt als farbloses Öl (14.0 g, quant.) erhalten. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.40 (*br s*, 1H), 2.33 (dt, $J = 7.0, 2.5$ Hz, 2H), 1.95 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.68-1.62 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.3, 130.0, 129.3, 113.8, 84.0, 73.9, 73.0, 69.1, 68.6, 55.2, 31.9, 14.7; MS (EI) m/z (rel. Intensität): 234 ($[\text{M}^+]$, 5), 137 (11), 135 (11), 122 (17), 121 (100), 77 (7); IR (Film) 3449, 3292, 2933, 2861, 2116, 1612, 1514, 1248, 1085, 1034, 820, 638 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$): *ber.*: 234.1256, *gef.*: 234.1254.

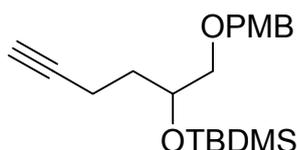
1-(4-Methoxybenzyloxy)-2-(tetrahydropyranloxy)-hex-5-in (243)



Verbindung **242** (13.44 g, 57.37 mmol), Dihydropyran (7.9 ml, 86.05 mmol) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (1.08 g, 4.30 mmol) werden in Dichlormethan (250 ml) gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan (200 ml) verdünnt und mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 15:1→10:1) gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (14.78 g, 81 %, Diastereomerenmischung) erhalten. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.23 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.80, 4.70 (2 \times dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 2H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.81, 3.80 (2 \times s, 3H), 3.63, 3.53-3.42 (dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.91-1.45 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.1, 130.5, 129.2, 129.1, 113.7, 113.6, 99.4, 97.4, 84.4, 84.1, 75.4, 73.4, 72.8, 72.8, 72.1, 71.5, 68.5, 68.2, 62.6, 62.5, 55.2, 31.6, 30.9, 30.9, 30.8, 25.4, 25.4, 19.7, 19.7, 14.8, 14.4; MS m/z (rel. Intensität): 318 ($[\text{M}^+]$, <1), 234 (15), 233 (100), 137 (37), 136 (52), 121 (97), 85 (96); IR (Film) 3291, 2940, 2854, 2856, 2117, 1613, 1514, 1248, 1133, 1076, 1033, 818, 637 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$): *ber.*: 318.1831, *gef.*: 318.1830.

1-(4-Methoxybenzyloxy)-2-(tetrahydropyranyloxy)hept-5-in (244)

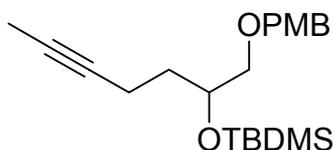
Verbindung **243** (14.06 g, 44.2 mmol) wird in THF (200 ml) gelöst und die Reaktionsmischung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, bevor *n*-BuLi (41.4 ml, 66.2 mmol, 1.6 M in Hexan) zugegeben wird. Die Reaktionslösung wird 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend Methyljodid (8.25 ml, 132.5 mmol) langsam zugetropft. Es wird eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl (11.47 g, 78%) erhalten. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 4.83, 4.71 (2 \times dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 11.5, 1.5$ Hz, 2H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.81, 3.80 (2 \times s, 3H), 3.62, 3.53-3.41 (dd, m, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 7H), 1.66-1.48 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.1, 130.5, 130.4, 129.1, 129.0, 113.8, 113.7, 113.6, 99.2, 97.1, 78.9, 78.6, 75.6, 75.5, 75.4, 73.4, 72.8, 72.8, 72.2, 71.7, 62.4, 62.3, 55.1, 32.1, 30.9, 25.4, 25.4, 19.7, 19.5, 15.1, 14.7, 3.3; MS m/z (rel. Intensität): 332 ($[\text{M}^+]$, <1), 248 (13), 247 (77), 137 (43), 136 (36), 121 (91), 85 (100), 67 (11), 43 (11); IR (Film): 2941, 2855, 1613, 1513, 1248, 1120, 1077, 1033, 818 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$): *ber.*: 332.1988, *gef.*: 332.1989.

2-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)-hex-5-in (245)

1-(4-Methoxybenzyloxy)-hex-5-in-2-ol (**242**) (8.2 g, 35.0 mmol) und 2,6-Lutidin (16.3 ml, 140.2 mmol) werden in Dichlormethan (100 ml) gelöst und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *tert.*-Butyldimethylsilyltriflat (20.0 ml, 87.5 mmol) wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die

Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten (10.9 g, 90 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 2H), 2.26 (dt, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.85-1.60 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.1, 130.4, 129.2, 113.7, 84.4, 74.1, 72.9, 69.9, 68.4, 55.2, 33.4, 25.8, 18.1, 14.4, -4.4, 4.9; MS *m/z* (rel. Intensität): 348 ([M⁺], <1), 121 (100), 73 (8); IR (Film): 3310, 2954, 2929, 2856, 2118, 1613, 1514, 1471, 1249, 1127, 1088, 1037, 836, 777 cm⁻¹; HRMS (C₂₀H₃₂O₃Si+Na): *ber.*: 371.2018, *gef.*: 371.2015; C₂₀H₃₂O₃Si: *ber.*: C, 68.9; H, 9.25; *gef.*: C, 69.1; H, 9.2.

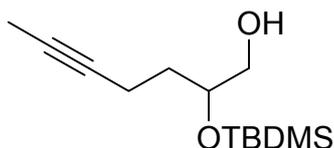
2-(*tert.*-Butyldimethylsilanyloxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)-hept-5-in (246)



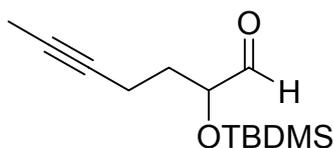
Verbindung **245** (6.40 g, 18.4 mmol) wird in THF (200 ml) gelöst und bei -78 °C langsam *n*-BuLi (23.0 ml, 36.8 mmol, 1.6 M in Hexan) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor man Methyljodid (5.7 ml, 92.0 mmol) langsam zutropft. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei -78 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man ges. Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) zu und extrahiert die Mischung mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 50:1). Das Produkt wird als farbloses Öl (5.82 g, 88 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.76-1.56 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.1, 130.4, 129.1, 113.6, 78.9, 75.5, 74.3, 72.89, 70.1, 55.0, 33.8, 25.8, 18.0, 14.7, 3.3, 4.5, 5.0; MS *m/z* (rel. Intensität): 362 ([M⁺], <1), 121 (100), 73 (8); IR (Film): 2953,

2928, 2856, 1613, 1514, 1471, 1249, 1125, 1086, 1037, 837, 777 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}+\text{Na}$): *ber.*: 385.2175, *gef.*: 385.2166. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$: *ber.*: C, 69.6; H, 9.45; *gef.*: C, 69.5; H, 9.4.

2-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-hept-5-in-1-ol (247)

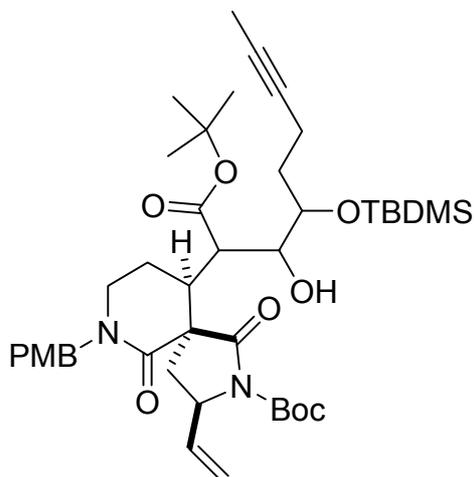


Zu einer Lösung von **246** (3.75 g, 10.4 mmol) in Dichlormethan (180 ml) und Wasser (10 ml) gibt man bei Raumtemperatur DDQ (3.50 g, 15.6 mmol). Die Suspension wird zwei Stunden gerührt und anschließend ges. Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben. Wiederum wird die Suspension 30 Minuten gerührt und anschließend durch Celite filtriert. Der Rückstand wird gründlich mit Dichlormethan (400 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung behandelt und über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Diethylether (40 ml) und Methanol (10 ml) gelöst. Natriumborhydrid (393 mg, 10.4 mmol) wird bei 0 °C zugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten gerührt. Anschließend wird ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 30:1 \rightarrow 20:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl (1.65 g, 66 %) erhalten. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.91-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.76 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.74-1.61 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 78.6, 76.0, 71.5, 66.1, 32.9, 25.8, 18.0, 14.8, 3.4, 4.6, 4.7; IR (Film): 3423, 2954, 2929, 2857, 1472, 1255, 1114, 1047, 837, 777 cm^{-1} ; MS m/z (rel. Intensität): 242 ($[\text{M}^+]$, <1), 211 (12), 93 (27), 91 (11), 77 (16), 75 (100), 73 (34); HRMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}$): *ber.*: 243.1780, *gef.*: 243.1782.

2-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-hept-5-in-1-on (157b)

Oxalylchlorid (1.19 ml, 13.6 mmol) wird in Dichlormethan (50 ml) gelöst und Dimethylsulfoxid (1.94 ml, 27.3 mmol) tropfenweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Die Lösung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und der Alkohol **247** (1.65 g, 6.82 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wird langsam zugetropft. Die Mischung wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend Triethylamin (4.75 ml, 34.1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt. Das Produkt wird als hellgelbes Öl erhalten (1.38 g, 84 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.14 (ddd, $J = 8.0, 4.5, 1.5$ Hz, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 1H), 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 203.9, 77.8, 77.0, 76.3, 31.9, 25.7, 18.1, 14.2, 3.3, -4.7, -5.1; MS m/z (rel. Intensität): 240 ($[\text{M}^+]$, <1), 211 (41), 184 (16), 183 (100), 155 (9), 129 (47), 75 (75), 73 (61), 59 (17); IR (Film): 2955, 2930, 2858, 1737, 1472, 1255, 1116, 839, 779 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}$): *ber.*: 241.1624, *gef.*: 241.1625.

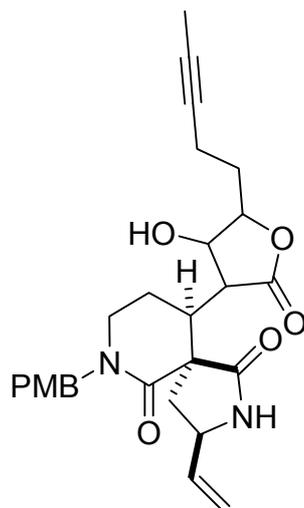
(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*rac*)-1-*tert*-Butoxycarbonyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-oct-6-ynyl]-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxo-3-vinyl-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (248)



Eine Lösung von Diisopropylamin (0.210 ml, 1.50 mmol) in THF (10 ml) wird bei 0 °C langsam mit *n*-BuLi (0.56 ml, 0.90 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf –78 °C abgekühlt. Eine Lösung von Ester **200** (160 mg, 0.30 mmol) in THF (5 ml) wird langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt und anschließend mit Aldehyd **157b** (360 mg, 1.50 mmol) versetzt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt (10 ml) und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Ethylacetat/H₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen (20 ml) und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt und das Produkt als weißer Schaum (142 mg, 68 %, Diastereomerengemisch) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.25 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.0, 17.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.50-4.20 (m, 2H), 4.00-3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.13 (m, 3H), 2.78-2.20 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.7, 172.4, 169.5, 159.0, 149.0, 139.9, 129.0, 115.9, 114.1, 83.0, 79.0, 75.5, 72.4, 60.4, 58.7, 56.8, 55.2, 50.2, 45.8, 43.8, 33.5, 30.9, 29.7, 28.4, 28.0, 27.9, 27.0, 26.0, 25.9, 25.8, 25.7, 22.2, 14.2, 13.5, 3.4, - 4.0, - 4.2; MS *m/z* (rel. Intensität): 768 ([M⁺], <1), 611 (8), 555 (22), 537 (11), 285 (8), 122 (10),

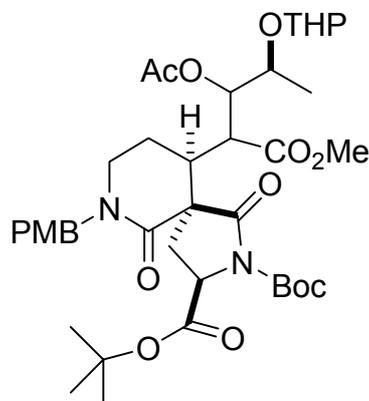
121 (100), 73 (13); IR (Kap.): 3474, 3062, 2955, 2930, 2857, 1781, 1724, 1640, 1586, 1513, 1368, 1250, 1155, 1090, 837, 778; HRMS ($C_{42}H_{64}N_2O_9Si+H$): *ber.* 769.4459; *gef.*: 7.69.4469.

(3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-[(3*rac*, 4*rac*, 5*rac*)-4-Hydroxy-2-oxo-5-pent-3-ynyltetrahydrofuran-3-yl]-7-(4-methoxybenzyl)-3-vinyl-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-1,6-dion (249**)**



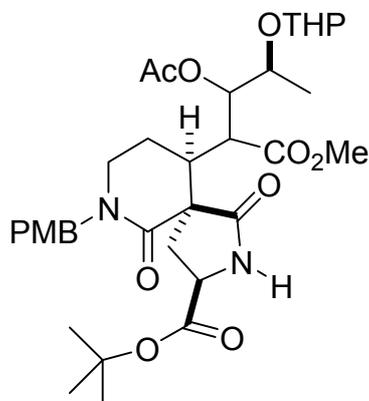
Eine Lösung von **248** (140 mg, 0.180 mmol) in Dichlormethan (3 ml) und Trifluoressigsäure (3 ml) wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird durch Kodestillation mit Toluol (150 ml) im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO_2 , Ethylacetat) liefert **249** als weißen Schaum (80 mg, 92 %, Diastereomerengemisch). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.30-6.10 (m, 2H), 5.16 (m, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.37-4.16 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.75-2.38 (m, 4H), 2.35-2.27 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.74 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 178.6, 175.6, 175.2, 169.2, 159.1, 139.0, 129.1, 128.3, 117.6, 117.5, 114.1, 81.4, 77.2, 76.8, 72.7, 60.7, 55.6, 55.2, 50.4, 50.2, 41.7, 32.3, 30.9, 15.1, 3.5; MS m/z (rel. Intensität): 480 ($[M]^+$, 7), 452 (22), 285 (45), 163 (32), 162 (32), 148 (12), 136 (14), 122 (13), 121 (100); HRMS ($C_{27}H_{32}N_2O_6+Na$) *ber.*: 503.2158; *gef.*: 503.2158.

(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*S*)-3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-2-acetoxy-1-methoxycarbonyl-butyl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (250)



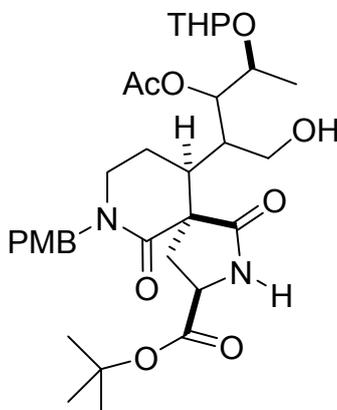
Alkohol **172a** (625 mg, 0.87 mmol) wird in Acetanhydrid (4.10 ml, 37 mmol) und Pyridin (6.2 ml, 77 mmol) gelöst und bei RT eine katalytische Menge Dimethylaminopyridin (40 mg) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel durch Kodestillation mit Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1 → 1:1) gereinigt und das Produkt als farbloser Schaum (630 mg, 95 %, Diastereomerengemisch) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (m, 2H), 5.00-4.80 (m, 1H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.47 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.22 (m, 3H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.89-1.57 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.1, 171.8, 171.6, 170.3, 170.2, 169.2, 168.4, 159.0, 129.6, 129.5, 128.8, 128.7, 114.0, 101.1, 94.8, 82.9, 81.9, 81.8, 74.6, 73.4, 73.3, 69.7, 62.9, 57.4, 57.3, 55.2, 66.1, 51.8, 51.7, 50.2, 44.5, 44.4, 43.3, 39.3, 38.8, 35.5, 35.0, 30.8, 30.7, 28.0, 27.9, 25.3, 22.8, 20.9, 19.8, 19.2, 18.8, 15.4; MS *m/z* (rel. Intensität): 783 (M + Na⁺, 100); IR (Film): 3446, 2979, 2940, 2876, 1747, 1790, 1645, 1612, 1585, 1513, 1370, 1248, 1160, 1077, 1034, 989, 849, 815 cm⁻¹; C₃₉H₅₆N₂O₁₃: *ber.*: C, 61.6; H, 7.4; N, 3.7; *gef.*: C, 61.6; H, 7.5; N, 3.6.

(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*S*)-2-Acetoxy-1-methoxycarbonyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2-butyl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-3-carbonsäure-*tert.*-butylester (251)



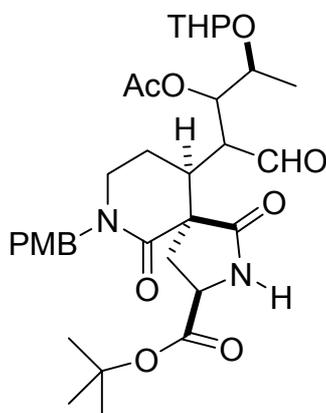
Eine Lösung von Verbindung **250** (520 mg, 0.68 mmol) in Acetonitril (20 ml) wird bei Raumtemperatur mit Magnesiumperchlorat (42 mg, 0.19 mmol) versetzt und zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat/Wasser versetzt und die wässrige Phase mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 1:1 → Ethylacetat) gereinigt. Das gewünschte Produkt wird als weißer Schaum (370 mg, 82 %, Diastereomerenmischung) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (m, 2H), 5.00-4.80 (m, 1H), 4.77-4.63 (m, 2H), 4.47 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.58-3.22 (m, 3H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.89-1.57 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.2, 169.4, 159.0, 129.5, 114.0, 82.6, 74.6, 55.3, 54.0, 52.0, 44.9, 30.7, 28.0, 21.0, 19.8, 19.7; MS *m/z* (rel. Intensität): 660 ([M⁺], 100); IR (Film): 3435, 2977, 2945, 1738, 1706, 1640, 1514, 1371, 1246, 111, 1121, 1076, 1033, 992, 871, 845 cm⁻¹; HRMS (C₃₄H₄₈N₂O₁₁+Na) *ber.*: 683.3155, *gef.*: 683.3157.

(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*S*)-2-Acetoxy-1-hydroxymethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2-butyl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (252)

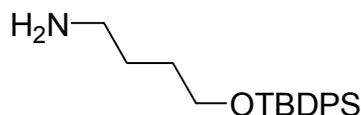


Man versetzt eine Lösung von Methylester **251** (330 mg, 0.50 mmol) in THF (20 ml) bei -20 °C mit Lithiumborhydrid (22 mg, 1.0 mmol), entfernt das Kältebad und rührt 30 Minuten bei RT. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung (20 ml) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , Ethylacetat/Methanol 20:1) des Rohproduktes liefert Alkohol **252** (240 mg, 76 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch) als farblosen Schaum. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84-6.76 (m, 2H), 5.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.69-4.53 (m, 2H), 4.40 (*br s*, 1H), 4.28 (dd, $J = 14.5, 3.3$ Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 3H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.15 (dd, $J = 14.3, 8.3$ Hz, 1H), 1.94 (s, 4H), 1.93-1.55 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 5H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 176.4, 176.2, 172.6, 72.3, 172.1, 172.0, 170.6, 159.7, 129.7, 129.6, 129.1, 129.0, 114.6, 100.9, 96.9, 75.0, 73.9, 73.6, 71.6, 65.3, 63.8, 63.1, 56.5, 56.3, 55.8, 54.7, 53.7, 53.3, 52.0, 50.9, 45.8, 45.5, 45.3, 45.1, 41.4, 41.1, 37.1, 36.7, 31.7, 31.4, 29.0, 26.0, 23.0, 22.7, 21.4, 21.3, 20.7, 20.3, 18.7, 15.8, 14.5; MS m/z (rel. Intensität): 1203 ($2M + \text{Na}^+$, 50), 613 ($M + \text{Na}^+$); IR (Film): 3424, 2946, 2874, 1739, 1697, 1622, 1586, 1513, 1456, 1374, 1247, 1162, 1033, 991, 814 cm^{-1} ; $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{10}$: *ber.*: C, 62.6; H, 7.6; N, 4.4; *gef.*: C, 62.7; H, 7.7; N, 4.3.

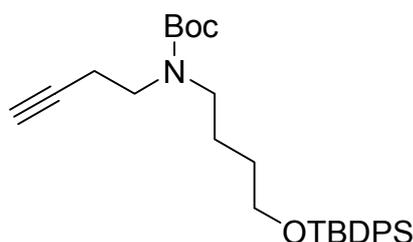
(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-[(1*rac*, 2*rac*, 3*S*)-2-Acetoxy-1-formyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2-butyl]-7-(4-methoxybenzyl-1,6-dioxo-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (253)



Man versetzt eine Lösung von Alkohol **252** (230 mg, 0.36 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) bei RT mit Dess-Martin-Reagenz (231 mg, 0.54 mmol). Die Reaktionsmischung wird weitere zwei Stunden bei RT gerührt und anschließend mit ges. Natriumthiosulfat- und ges. Ammoniumchlorid-Lösung (je 10 ml) und MTBE (10 ml) versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Ethylacetat → Ethylacetat/Methanol 20:1) des Rückstandes erhält man Aldehyd **253** (170 mg, 73 %, Diastereomerenmischung) als farblosen Schaum. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 9.56 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.64-4.36 (m, 3H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.29-3.11 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 3H), 1.94 (s, 4H), 1.85-1.55 (m, 5H), 1.44 (m, 6H), 1.15 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ 200.5, 172.9, 172.7, 171.4, 170.5, 143.3, 129.7, 129.6, 114.6, 100.8, 97.2, 73.7, 72.2, 63.0, 59.4, 55.8, 54.5, 54.2, 54.0, 52.2, 46.0, 45.7, 40.6, 31.9, 26.0, 21.4, 21.3, 20.8, 20.2, 18.6, 14.6; IR (Film): 3434, 2947, 2873, 1738, 1702, 1621, 1513, 1455, 1438, 1374, 1247, 1163, 1120, 1075, 1033, 992.

4-(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)butylamin (255)

4-Aminobutanol (**254**) (20.0 g, 224 mmol) wird in Dichlormethan (300 ml) gelöst und *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid (35.0 ml, 128 mmol) in Dichlormethan (50 ml) tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch mit Triethylamin (31.0 ml, 222 mmol) und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat und ges. Natriumhydrogensulfat-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt als farbloses Öl (44.0 g, 90 %) erhalten. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.68-7.64 (m, 4H), 7.42-7.33 (m, 6H), 3.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.62-1.45 (m, 6H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ 136.2, 134.8, 130.2, 128.2, 64.6, 42.6, 30.7, 30.6, 27.3, 19.7; MS m/z (rel. Intensität): 327 ($[\text{M}^+]$, <1), 271 (23), 270 (100), 199 (30), 198 (11), 192 (20), 70 (13); IR (Film): 3356, 2931, 2857, 1589, 1472, 1428, 1389, 1361, 1308, 1111 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NOSi}+\text{H}$): *ber.*: 328.2097, *gef.*: 328.2098.

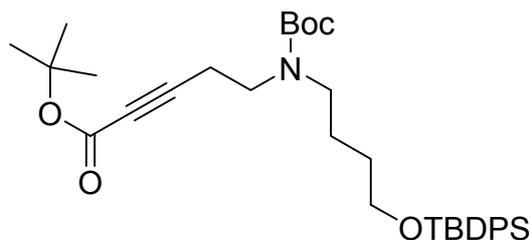
***N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-*N*-(but-3-ynyl)-4-(*tert.*-butyldiphenylsilyloxy)butylamin (256)**

3-Butin-1-ol (**164**) (6.3 ml, 80.4 mmol) wird in Diethylether (200 ml) gelöst und bei 0 °C werden Methansulfonsäurechlorid (9.3 ml, 121 mmol) und Triethylamin (16.7 ml, 120 mmol) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der entstandene Feststoff durch Zugabe von Wasser aufgelöst und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel

wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in THF (250 ml) gelöst. Es werden Triethylamin (19.8 ml, 142 mmol) und Verbindung **255** (44.0 g, 135 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit Ethylacetat und Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Ethylacetat). Das Produkt wird als hellgelbes Öl (21.6 g, 71%) erhalten.

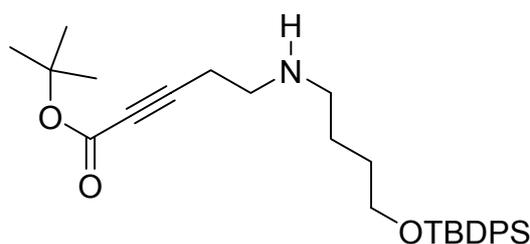
Dieses Öl (17.6 g, 46.4 mmol), Triethylamin (7.1 ml, 50.9 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (567 mg, 4.64 mmol) werden in Dichlormethan (300 ml) gelöst und bei 0 °C wird portionsweise Di-*tert.*-butyldicarbonat (15.2 g, 69.6 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Dichlormethan (400 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 20:1) und das Produkt als hellgelbes Öl (16.1 g, 72 %) erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.67 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 3.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (*br s*, 2H), 3.25 (*br s*, 2H), 2.42 (*br s*, 2H), 1.96 (*br s*, 1H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.49, 1.46 (2 × *s*, 9H), 1.08 (*s*, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.2, 135.5, 133.9, 129.5, 127.5, 84.2, 83.1, 79.4, 69.4, 63.5, 47.6, 46.2, 29.8, 28.4, 27.8, 27.6, 26.7, 25.0, 19.1, 18.4; MS *m/z* (rel. Intensität): 479 ([M⁺], <1), 367 (14), 366 (47), 322 (14), 288 (32), 282 (13), 245 (21), 244 (100), 199 (16), 84 (39), 57 (26); IR (Film): 3310, 2932, 2858, 1696, 1473, 1414, 1366, 1170, 1111 cm⁻¹; HRMS (C₂₉H₄₁NO₃Si+H) *ber.*: 480.2934, *gef.*: 480.2932.

***tert.*-Butyl-*N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)-*N*-(4-*tert.*-butyldiphenylsilyloxybutyl)-5-aminopent-2-inoat (**257**)**



Verbindung **256** (16.1 g, 33.6 mmol) wird in Diethylether (150 ml) gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise *n*-BuLi (25.2 ml, 40.3 mmol, 1.6 M in Hexan) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend portionsweise mit Di-*tert.*-butyldicarbonat (10.3 g, 47.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird ges. Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Das Produkt wird als hellgelbes Öl erhalten (16.8 g, 86 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.65 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 3.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.36 (*br t*, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.23 (*br t*, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.53 (*br s*, 2H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 155.1, 152.6, 135.5, 133.9, 129.5, 127.5, 84.2, 83.3, 79.6, 75.3, 63.5, 47.6, 45.4, 29.8, 28.4, 28.0, 26.9, 26.8, 25.0, 19.1, 18.6; MS (EI) m/z (rel. Intensität): 579 ($[\text{M}^+]$, <1), 410 (28), 367 (28), 366 (100), 332 (31), 282 (19), 199 (11), 84 (41), 57 (29); IR (Film): 2976, 2932, 2859, 2241, 1705, 1473, 1414, 1367, 1279, 1164, 1111, 1075 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_5\text{Si}+\text{H}$): *ber.*: 580.3458, *gef.*: 580.3454. $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_5\text{Si}$: *ber.*: C, 70.4; H, 8.5; N, 2.4; *gef.*: C, 70.3; H, 8.5; N, 2.4.

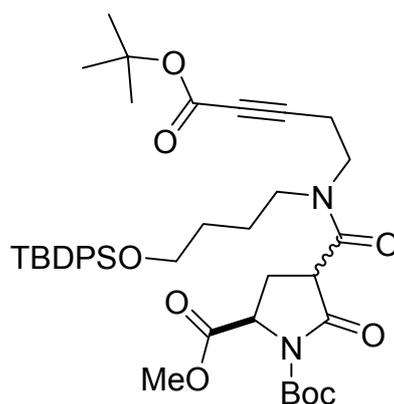
***tert.*-Butyl-*N*-(4-*tert.*-butyldiphenylsilyloxybutyl)-5-aminopent-2-inoat (258)**



Eine Lösung von Substrat **257** (10.3 g, 17.8 mmol) in Diethylether (250 ml) und *tert.*-Butanol (12.5 ml) wird bei Raumtemperatur mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (14.0 g, 77.7 mmol) versetzt und 5 Tage mit einem mechanischen Rührer gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Niederschlag durch Zugabe von 2 M NaOH (100 ml) wieder gelöst und die erhaltene Lösung mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 ,

Ethylacetat) gereinigt. Das Produkt wird als hellgelbes Öl (1.12 g, 13 %) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.64 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 3.67 (*br t*, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.60 (*br t*, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 152.7, 135.6, 134.0, 129.5, 127.6, 84.7, 83.1, 75.3, 63.7, 49.1, 47.2, 30.3, 28.0, 26.8, 26.4, 19.8, 19.2; MS m/z (rel. Intensität): 479 ($[\text{M}^+]$, <1), 422 (12), 406 (9), 367 (22), 366 (77), 282 (25), 262 (29), 222 (9), 199 (14), 84 (100); IR (Kap.): 3331, 3071, 3049, 2999, 2959, 2931, 2858, 2240, 1707, 1675, 1569, 1472, 1428, 1363, 1279, 1257, 1127, 1113, 823, 740, 703 cm^{-1} ; HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$): *ber.*: 479.2856, *gef.*: 479.2850.

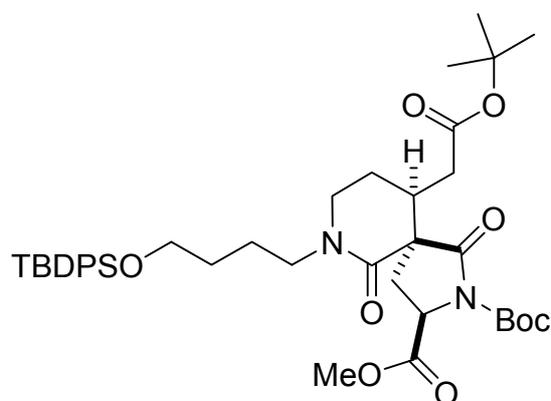
(2*R*, 4*rac*)-[(4-*tert*-Butoxycarbonyl-but-3-ynyl)-(4-*tert*-butyldiphenylsilyloxybutyl)-carbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-methylester (259)



Silbertrifluormethansulfonat (316 mg, 1.23 mmol) wird langsam zu einer Lösung von Thioester **202** (370 mg, 1.12 mmol), Amin **258** (680 mg, 1.42 mmol) und *N*-Diisopropylethylamin (468 μl , 2.68 mmol) in Acetonitril (20 ml) gegeben. Das Reaktionsgefäß wird in Aluminiumfolie gehüllt und die Reaktionsmischung 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird durch eine Schicht Kieselgel und eine darunter liegende Schicht Celite filtriert und der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (300 ml) gewaschen. Die erhaltene gelbe Lösung wird im Vakuum eingedunstet und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 3:1) gereinigt. Das Produkt wird als schwach gelber Schaum (760 mg, 90 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.60 (m, 4H), 7.42-7.24 (m, 6H), 4.69 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.42-3.15 (m, 2H), 3.14-2.85 (m, 1H), 2.62-2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.77-1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 18 H), 1.01 (s, 9H); ^{13}C NMR

(75 MHz, CDCl₃): δ 172.1, 171.9, 169.6, 166.8, 135.6, 135.5, 133.9, 129.7, 129.6, 127.7, 127.6, 84.2, 84.0, 83.2, 63.5, 52.6, 45.3, 31.0, 29.7, 28.0, 27.9, 26.9, 19.2, 14.2; MS (ESI) m/z (rel. Intensität): 748 ([M⁺], 100); IR (Kap.): 3435, 3072, 2979, 2955, 2933, 2859, 2242, 1793, 1752, 1706, 1650, 1474, 1370, 1313, 1284, 1154, 1111, 704 cm⁻¹; HRMS (C₄₁H₅₆N₂O₉Si+NH₄): *ber.*: 766.4098; *gef.*: 766.4101.

(3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-7-[(4-(*tert.*-butyldiphenylsilyloxy)-butyl)--1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2,3-dicarbonsäure-2-*tert.*-butylester-3-methylester (260)



Eine Lösung von Amid **259** (760 mg, 1.01 mmol) in Acetonitril (50 ml) wird bei Raumtemperatur mit *N*-Ethyl-diisopropylamin (354 μ l, 2.02 mmol) versetzt und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat und ges. Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird in Methanol gelöst (100 ml) und Pd/C (500 mg, 10 % Pd) zugegeben. Die resultierende Suspension wird 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit Ethylacetat (200 ml) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1) des Rohproduktes erhält man Bicyklus **260** als farblosen Schaum (500 mg, 65 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (m, 4H), 7.32 (m, 6H), 4.60 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 7H), 3.30-3.19 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 4H), 1.60-1.47 (m, 5H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 0.97 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 172.3, 169.8, 149.6, 135.9, 134.3, 129.9, 128.0, 84.1, 81.6, 63.8, 60.7, 57.9, 55.9, 52.8, 48.1, 46.7, 39.2, 36.9, 35.9, 32.3, 30.1, 28.7, 27.2, 24.6, 19.6, 14.4.

Und wenn ich schon die Liebe nicht begreife, was nützt es mir dann, dass ich das Übrige begriffen habe?

Michel Houellebecq, Plattform

5 Literaturverzeichnis

- [1] Erickson, K. L.; Beutler, J. A.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188; Corrigendum: *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1532.
- [2] Kim, J. W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153. Synthese von Oximidin II: Wang, X.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6040.
- [3] Jansen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 913. Synthese von Apicularen A: (a) Bhattacharjee, A.; Seguil, O. R.; De Brabander, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1217. (b) Lewis, A.; Stefanuti, I.; Swain, S. A.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5549. (c) Nicolaou, K. C.; Kim, D. W.; Baati, R. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3853. (d) Lewis, A.; Stefanuti, I.; Swain, S. A.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 104. (e) Kühnert, S. M.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 643.
- [4] McKee, T. C.; Galinis, D. L.; Pannell, L. K.; Cardellina, J. H.; Laaksom J.; Ireland, C. M.; Murray, L.; Capon, R. J.; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7805. Lobatamid A ist strukturell identisch mit YM-75518, vgl. Suzumura, K. I.; Takahashi, I.; Matsumoto, H.; Nagai, K.; Setiawan, B.; Rantiatmodjo, R. M.; Suzuki, K.-I.; Nagano, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7573. Synthese von Lobatamid C: (a) Shen, R.; Lin, C. T.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5650. (b) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889.
- [5] Dekker, K. A.; Aiello, R. J.; Hirai, H.; Inagaki, T.; Sakakibara, T.; Suzuki, Y.; Thompson, J. F.; Yamauchi, Y.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 14.
- [6] <http://www.cancer.org>
- [7] (a) Boyd, M. R.; Farina, C.; Belfiore, P.; Gagliardi, S.; Kim, J. W.; Hayakawa, Y.; Beutler, J. A.; McKee, T. C.; Bowman, B. J.; Bowman, E. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *291*, 114. (b) Beutler, J. A.; McKee, T. C. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 787.
- [8] Bowman, E. J.; Seibers, A.; Altendorf, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 7972.
- [9] Wu, Y.; Liao, X.; Wang, R.; Xie, X-S; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3245.
- [10] (a) Wu, Y.; Esser, L.; de Brabander, J. K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4478. (b) Wu, Y.; Liao, X.; Wang, R.; Xie, X.-S.; De Brabander, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3245. Für die Synthese von Analoga siehe: (c) Wu, Y.; Seguil, O. R.; De Brabander, J. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4241.

- [11] Labrecque, D.; Charron, S.; Rej, R.; Blais, C. ; Lamothe, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2645.
- [12] (a) Smith, A. B., III; Zheng, J. Y.; *Synlett* **2001**, 1019. (b) Smith, A. B., III; Zheng, J. Y.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6455.
- [13] Snider, B. B.; Song, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1817.
- [14] Snider, B. B.; Song, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 407.
- [15] (a) Shen, R.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333. (b) Ogawa, T.; Kiji, T.; Hayami, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1443.
- [16] Hadfield, A.; Schweitzer, H.; Trova, M. P.; Green, K. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1025.
- [17] (a) Fürstner, A.; Konetzki, I. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15071. (b) Fürstner, A.; Konetzki, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3072. (c) Fürstner, A.; Nikolakis, K. *Liebigs Ann.* **1996**, 2107.
- [18] Übersichten: (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (b) Suzuki, A. in *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions* (Hrsg.: Diederich F.; Stang, P. J.), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 49. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [19] Fürstner, A.; Seidel, G. *Synlett* **1998**, 161.
- [20] (a) Mortier, J.; Moyroud, J.; Bennetau, B.; Cain, P. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4042. (b) Salvadori, P. ; Superchi, S. ; Minutolo, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4190.
- [21] Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603-5606.
- [22] (a) Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A.-M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180. (b) Haveaux, B.; Dekoker, A.; Rens, N.; Sidani, A. R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Org. Synth.* **1980**, *59*, 26.
- [23] (a) Taber, D. F.; Deker, P. B.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7488. (b) Rathke, M. W.; Deitch, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2953.
- [24] Übersichten zur Noyori-Reduktion: (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**. (b) Ohkuma, T.; Noyori, R. in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.) Springer, Berlin, **1999**, S. 199. (c) Ager, D. J.; Lanemann, S. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3327. (d) Noyori, R. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108. (e) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40.
- [25] (a) Taber, D. F.; Silverberg, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4227. (b) Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 922. Für eine Anwendung in der Naturstoffsynthese siehe

- (c) Harris, c. R.; Kuduk, S. D.; Balog, A.; Savin, K.; Glunz, P. W.; Danishefsky S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7050.
- [26] Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, J. A., Jr.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210.
- [27] (a) Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446. (b) Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5190. (c) Chen, K.-M.; Gunderson, K. G.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Chem. Lett.* **1987**, 1923. (d) Chen, K.-M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155. (e) Mori, Y.; Kohchi, Y.; Suzuki, M.; Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 631. (f) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T.; Mandel, T.; Mandel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154.
- [28] Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2318.
- [29] Übersicht: Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [30] (a) Dujardin, G.; Rossignol, S.; Brown, E. *Synthesis* **1998**, 763. (b) Mori, K.; Masahura, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1263. (c) Kahn, M.; Fujita, K. *Tetrahedron* **1991**, *32*, 1137.
- [31] (a) McDonald, A. I.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1520. (b) Paquette, L. A.; Collado, I.; Purdie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2553.
- [32] Übersichten zur Olefinmetathese: (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446. (b) Schmalz, H.-G. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981. (c) Blechert, S.; Schuster, M. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124. (d) Fürstner, A. *Top. Catal.* **1997**, *4*, 285. (e) *Alkene Metathesis in Organic Synthesis* (Hrsg.: Fürstner, A.), Springer, Berlin, **1998**. (f) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. (g) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371. (h) Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140. (i) Maier, M. E. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2143. (j) Grubbs, R. H.; Trnka, T. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (k) Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617 - 618*, 17.
- [33] (a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731. (b) Thiel, O. R. Dissertation, Universität Dortmund **2001**.
- [34] (a) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (c) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751. (d) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783. (e) Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3153. (f)

- Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787. (g) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573. (h) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *582*, 362. (i) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674. (k) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; *Organometallics* **1999**, *18*, 2370. (l) Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2000**, *19*, 2055.
- [35] Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204.
- [36] (a) Goldring, W. P. D.; Hodder, A. S.; Weiler, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4955. (b) Fürstner A.; Kindler, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7005. (c) Fürstner A.; Seidel, G.; Kindler, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215. (d) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Kindler, N.; Bartkowska, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990.
- [37] (a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942-3943; (b) Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* **1997**, 792-803; c) Meng, D.; Su, D.-S.; Balog, A.; Bertinato, P.; Sorensen, E.J.; Danishefsky, S. J.; Zeng, Y.-H.; Chou, T.-C.; He, L.; Horwitz, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2733-2734. (d) Biswas, K.; Lin, H.; Njardason, J. T.; Chappell, M. D.; Chou, T.-C.; Guan, Y.; Tong, W. P.; He, L.; Horwitz, S. B.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9825.
- [38] Morel, A. F.; Gehrke, I. T. S., Mostardeiro, M. A.; Ethur, E. M.; Zanatta, N.; Machado, E. C. S. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 473.
- [39] (a) Kuramochi, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Synlett*, **2000**, 397. (b) Stefanuti, I.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3735. (c) Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10357.
- [40] Kuramochi, K.; Osada, Y.; Kitahara, T. *Chem. Lett.* **2002**, 128.
- [41] (a) Fürstner, A.; Brehm, C.; Cancho-Grande, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955. Für eine Anwendung in der Synthese siehe: (b) Chakraborty, T. K.; Laxman, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2645.
- [42] Johnson, A. P.; Luke, R. W.; Singh, G.; Boa, A. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 907.
- [43] Kupfer, R.; Meier, S.; Würthwein, E.-U. *Synthesis* **1984**, 688.
- [44] Sergeev, S.; Hesse, M. *Synlett* **2002**, 1313.
- [45] (a) Lin, S.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 530. (b) Zhang, X.; Houk, K. N.; Lin, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5111.

- [46] Ma, S.; Lu, X.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 709
- [47] (a) Negishi, E.-I.; Liu, F. in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: Diederich F.; Stang, P. J.), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 1. (b) Negishi, E.-I.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- [48] Althouse, P.M.; Unter, G. W.; Triebold, H. O. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1947**, *24*, 257.
- [49] Shue, Y.-K.; Carerra, G. M., Jr.; Tufano, M. D.; Nadzan, A. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2107.
- [50] (a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991. (b) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7409. (c) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.
- [51] (a) Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748. (b) Zhang, S.; Zhang, D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *62*, 2312.
- [52] Marcoux, J.-F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539.
- [53] (a) Blackman, A. J.; Matthews, D. J. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2829. (b) Blackman, A. J.; Green, R. D.; *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1655. (c) Blackman, A. J.; Fu, S.-L. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 436. Für eine Synthese von Amathamid A siehe: Osuna, M. R.; Aguirre, G.; Somanathan, R., Molins, E. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2261.
- [54] Sassaman, M. B.; Giovanelli, J.; Sooa, V. K.; Eckelman, W. C. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1759.
- [55] Klapers, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
- [56] (a) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885-888. (b) Fürstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758-8762.
- [57] (a) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [58] Kobayashi, J.; Watanabe, D.; Kawasaki, N.; Tsuda, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9236.
- [59] Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Ishibashi, M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1123.
- [60] (a) Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **1997**, *46*, 765. (b) Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6201. (c) Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 3.
- [61] (a) Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404. (b) Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Tomotake, Y.; Matsuzaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 621.

- [62] Sakai, R.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3083.
- [63] (a) Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sazaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480. (b) Rodriguez, J.; Peters, B. M.; Kurz, L.; Schatzmann, R. C.; McCarley, D.; Lou, L.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10436. (c) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1643. (d) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6137. (e) Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawazaki, N.; Adahi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4383. (f) Tsuda, M.; Kawazaki, N.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4387. (g) Rodriguez, J.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4719. (h) Crews, P.; Cheng, X.-C.; Adamczeski, M.; Rodriguez, J.; Jaspard, M.; Schmitz, F. J.; Traeger, S. C.; Pordesimo, E. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13567. (i) Jaspard, M.; Pasupathy, V.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3253. (j) Ichiba, T.; Corgiat, J. M.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 168. (k) Tsuda, M.; Kawazaki, N.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7957. (l) Kong, F.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895. (m) Kobayashi, M.; Chen, Y.-J.; Aoki, S.; In, Y.; Ishiba, T.; Kitagawa, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3727. (n) Othani, I. I.; Ichiba, T.; Isobe, M.; Kelly-Borges, M.; Scheuer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10743. (o) Tsuda, M.; Inaba, K.; Kawazaki, N.; Homma, K.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2319. (p) Edrada, R. A.; Proksch, P.; Wray, V.; Witte, L.; Müller, W. E. G.; Van Soest, R. W. M. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1056. (q) Bourguet-Kondracki, M. L.; Martin, M. T.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3457. (r) Tsuda, M.; Watanabe, D.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1207. (s) Koren-Goldshlager, G.; Kashman, Y.; Schleyer, M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 282. (t) Watanabe, D.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 689. (u) Kashman, Y.; Koren-Goldshlager, G.; Gravalos, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997. (v) Tsuda, M.; Watanabe, D.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **1999**, *50*, 485. (w) Zhou, B. N.; Slebodnick, C.; Johnson, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 5781. (x) El Sayed, K. A.; Kelly, M.; Kara, U. A. K.; Ang, K. K. H.; Katsuyama, I.; Dunbar, D. C.; Khan, A. A.; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1804. (y) Yousaf, M.; El Sayed, K. A.; Rao, K. V.; Lim, C. W.; Hu, J.-F.; Kelly, M.; Franzblau, S. G.; Zhang, F.; Peraud, O.; Hill, R. T.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7397. (z) Kasanah, N.; Rao, K. V.; Yousaf, M.; Wedge, D. E.; Hamann, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1291. (aa) Rao, K. V.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Schinazi, R. F.; Tekwani, B. L.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 823.

- [64] Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059.
- [65] (a) Winkler, J. D.; Siegel, M. G.; Stelmack, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6509. (b) Winkler, J. D.; Stelmach, J.; Siegel, M. G.; Haddad, N.; Axten, J. M.; Dailey, III., W. P. *Isr. J. Chem.* **1997**, *37*, 47. (c) Winkler, J. D.; Axten, J.; Hammach, A. H.; Kwak, Y.-S.; Lengweiler, U.; Lucerob, M. J.; Houk, K. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7045. (d) Martin, S. F.; Rin, T.; Liao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6481. (e) Martin, S. F.; Liao, Y.; Wong, Y.; Rein, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 691. (f) Martin, S. F.; Chen, H. J.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Pätzelt, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251. (g) Brands, K. M. J.; Pandit, U. K. *Heterocycles* **1990**, *30*, 257. (h) Brands, K. M. J.; Meekel, A. A. P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2005. (i) Borer, B. C.; Deerenberg, S.; Bieräugel, H.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3191. (j) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Arai, H.; Lai, Z.; Hino, T.; Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3195. (k) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Lai, Z.; Ogata, K.; Nakata, T.; Oishi, T.; Hino, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5741. (l) Nakagawa, M.; Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Date, T.; Okamura, K.; Hino, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4543. (m) Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Suzuki, N.; Motohashi, Y.; Hino, T.; Nakagawa, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10597. (n) Hart, D. J.; McKinney, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2611. (o) Campbell, J. A.; Hart, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6247. (p) Li, S.; Ohba, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7365. (q) Li, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6661. (r) Kamenecka, T. M.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4279. (s) Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9475. (t) Leonard, J.; Fearnley, S. P.; Finlay, M. R.; Knight, J. A.; Wong, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2359. (u) Clark, J. S.; Townsend, R. J.; Blake, A. J.; Teat, S. J.; Johns, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 3235. (v) Turet, L.; Marko, I. E.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Touillaux, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6591. (w) Coldham, I.; Crapnell, K. M.; Fernandez, J. C.; Moseley, J. D.; Rabot, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6181.
- [66] Torisawa, Y.; Hashimoto, A.; Nakagawa, M.; Seki, H.; Hara, R.; Hino, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8067.
- [67] Winkler, J. D.; Axten, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425.
- [68] (a) Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866. (b) Humphrey, J. M.; Liao, Y.; Ali, A.; Rein, T.; Wong, Y.-L.; Chen, H.-J.; Courtney, A. K.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584-8592.

- [69] (a) Nagata, T.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7484. (b) Ono, K.; Nagata, T.; Nishida, A. *Synlett* **2002**, 1207.
- [70] Magnus, P.; Fielding, M. R.; Wells, C.; Lynch, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 947.
- [71] Nagata, T.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8345.
- [72] (a) Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108. (b) Fürstner, A.; Guth, O.; Düffels, A.; Seidel, G.; Liebl, M.; Gabor, B.; Mynott, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811.
- [73] Brands, K. M. J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1677.
- [74] Guth, O. Dissertation, Universität Dortmund **2001**.
- [75] Anwendungen dieser Reaktionsfolge in von unserem Arbeitskreis durchgeführten Studien: (a) Fürstner, A.; Seidel, G. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75. (b) Fürstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608. (c) Fürstner, A.; Grela, K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1292; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1234 (d) Fürstner, A.; Dierkes, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463. (e) Fürstner, A.; Grela, K.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799. (f) Fürstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758. (g) Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299. (h) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Rumbo, A.; Krause, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856. (i) Fürstner, A.; Castanet, A. S.; Radkowski, K.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521.
- [76] Für eine Übersicht über die Verwendung von Pyroglutaminsäure in der Synthese: Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 2245.
- [77] (a) Besson, M.; Delbecq, F.; Gallezot, P.; Neto, S.; Pinel, C. *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 949. (b) Behr, J.-B.; Defoin, A.; Pires, J.; Streith, J.; Macko, L.; Zehnder, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3283. (c) Evans, P. A.; Holmes, A. B.; McGearry, R. P.; Nadin, A.; Russell, K.; O'Hanlon, P. J.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 123. (d) Morera, E.; Pinnen, F.; Lucente, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1139.
- [78] (a) Pichon, M.; Figadere, B.; Cave, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7963. (b) Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7459. (c) Yoshifuji, S.; Tanaka, K.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3873. (d) August, R. A.; Khan, J. A.; Moody, C. M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 507.
- [79] (a) Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7459. (b) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Yruretagoyena, B.; Escribano, A.; Sánchez-Ferrando, F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8665. (c) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.;

- Vaquero, J. J.; Matía, M. P.; Martín, J.; Diaz, A.; García Navío, J. L. G.; Deeter, J. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4327. (d) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Yruretagoyena, B.; Rubio, A.; Carreno, M. C.; Escribano, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2925. (e) Dikshit, D. K.; Bajpai, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3231.
- [80] Ley, S. V.; Woodward, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3019.
- [81] Sisko, J.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4945.
- [82] Irie, O.; Samizu, K.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 587.
- [83] Reginato, G.; Mordini, A.; Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Manganiello, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10217.
- [84] (a) Dorizon, P.; Su, G.; Ludvig, G.; Nikitina, L.; Paugam, R.; Ollivier, J.; Salaün, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4712. (b) Perkins, M.; Kitching, W.; König, W. A.; Drew, R. A. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2501.
- [85] Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180.
- [86] Baldwin, J. E.; North, M.; Flynn, A.; Moloney, M. G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1453.
- [87] (a) Carter, K. N.; Greenberg, M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2341. (b) Dehoux, C.; Fontaine, E.; Escudier, J.-M.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2601.
- [88] (a) Katoh, T.; Nagat, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5743. (b) Arndt, H.-D.; Polborn, K.; Koert, U. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3879.
- [89] Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1991**.
- [90] Stafford, J. A.; Brackeen, M. F.; Karanewsky, D. S.; Valvano, N. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7873.
- [91] Shin, C.; Nakamura, Y.; Yamada, Y.; Yonezawa, Y.; Umemura, K.; Yoshimura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3151.
- [92] Yoda, H.; Oguchi, T.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2113.
- [93] Schultz, A. G.; Pettus, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6855.
- [94] (a) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4295. (b) Saijo, S.; Wada, M.; Himizu, J.; Ishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1449.
- [95] Langlois, N.; Bac, N. V.; Dahuron, N.; Delcroix, J.-M.; Deyine, A.; Griffart-Brunet, D.; Chiaroni, A.; Riche, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3571.
- [96] Allen, N. E.; Boyd, D. B.; Campbell, J. B.; Deeter, J. B.; Elzey, T. K.; Foster, B. J.; Hatfield, L. D.; Hobbs, J. N., Jr.; Hornaback, W. J.; Hunden, D. C.; Jones, N. D.;

- Kinnick, M. D.; Morin, J. M., Jr.; Munroe, J. E.; Swartzendruber, J. K.; Vogt, D. G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1905.
- [97] Hirai, Y.; Terada, T.; Yamazaki, T.; Momose, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 509.
- [98] Goodacre, J.; Ponsford, R. H.; Stirling, I. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3609.
- [99] (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925. (b) Ackermann, J.; Matthes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 122.
- [100] Okazoe, T.; Hibino, J.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5581.
- [101] (a) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417. (b) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2688.
- [102] Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.
- [103] (a) Mukaiyama, T.; Matsueda, R.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1901. (b) Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275. (b) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4841.
- [104] Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S.-C.; Li, L.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2002**, 1121.
- [105] (a) Corey, E. J.; Clark, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2875. (b) Cama, L. D.; Wildonger, K. J.; Guthikonda, R.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2531.
- [106] Nakata, T.; Fukui, M.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 219. (b) Akita, H.; Yamada, H.; Matsukura, H.; Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6449. (c) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.
- [107] (a) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Cozzi, P. G.; Consolandi, E.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7897. (b) Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Funakoshi, S.; Manta, N. *Synlett* **2001**, 1959.
- [108] Hulme, A. N.; Howells, G. E.; Walker, R. H. *Synlett* **1998**, 828.
- [109] Christlieb, M.; Davies, J. E.; Eames, J.; Hooley, R.; Warren, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2983. (b) Williams, D. R.; Moore, J. L.; Yamada, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3916.
- [110] (a) Trost, B. M.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 233. (b) Krische, M. J.; Trost, B. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7109. (c) Fogliato, G.; Fronza, G.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Servi, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5693,

- [111] Kamijo, T.; Harada, H.; Ilzuka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *32*, 5044.
- [112] Johnson, A. W.; Gowda, G.; Hassanali, A.; Knox, J.; Monaco, S.; Razavi, Z.; Rosebery, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1734.
- [113] (a) Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1774. (b) Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241.
- [114] (a) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Weyershausen, B.; Wie, H. X. *Chem. Commun.* **2000**, 307-308. (b) Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Fylaktakidou, K. C.; Mitchell, H. J.; Wie, H. X.; Weyershausen, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3849-3854.
- [115] Brandsma, L.; Verkrujisse, H. *Preparative Polar Organometallic Chemistry I*, Springer, Berlin, **1987**, 63.
- [116] Bonini, C.; Chiummiento, L.; Lopardo, M. T.; Pullez, M.; Colobert, F.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2695-2697.
- [117] Huang, S.L.; Omura, K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329.
- [118] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth - Heinemann Ltd., Oxford, **1988**.
- [119] Walker, L. F.; Bourghida, A.; Connolly, S.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *7*, 965-981.